
Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol

AYESTA, F.J.

Enviar correspondencia a: F. Javier Ayesta, Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, C. Herrera Oria s/n, E-39011 SANTANDER; ayestaf@unican.es

RESUMEN

Los últimos avances neurocientíficos han permitido profundizar en la fisiopatología del alcoholismo a nivel bioquímico y celular. Actualmente se sabe que los efectos agudos del etanol están fundamentalmente mediados por su interacción con neurotransmisores aminoácidos (primordialmente en los receptores GABA_A y NMDA), así como cambios paralelos en determinadas aminas como la dopamina y la noradrenalina. Las respuestas neuroadaptativas en los receptores de aminoácidos subyacen probablemente en componentes importantes del síndrome de abstinencia, contribuyendo a la muerte neuronal que se encuentra en el alcoholismo crónico. Aunque no están tan bien comprendidas, las propiedades reforzadoras del etanol parecen estar mediadas fundamentalmente por la activación de receptores GABA_A, la liberación de péptidos opioides, la interacción con receptores nicotínicos y la liberación indirecta de dopamina.

Palabras clave: alcohol, receptor GABA_A, receptor NMDA, tolerancia, síndrome de abstinencia, canales de calcio, reforzamiento, sistemas de recompensa.

ABSTRACT

Recent advances in neuroscience have made it possible to deepen into the physiopathology of alcoholism at a biochemical and cellular level. There is now good evidence that acute effects of alcohol are mediated through interactions with amino acid neurotransmitters (mainly at GABA_A and NMDA receptors) plus parallel changes in amines such as dopamine and noradrenaline. Neuroadaptive responses at amino acid receptors probably underlie significant components of the withdrawal syndrome and contribute to neuronal death found in chronic alcoholism. Although not so well understood, ethanol reinforcing properties appear to be mainly mediated by activation of GABA_A receptors, release of opioid peptides, interaction with nicotinic receptors and indirect release of dopamine.

Key words: alcohol, GABAA receptor, NMDA receptor, tolerance, withdrawal syndrome, calcium channels, reinforcement, reward brain systems.

1. MECANISMO DE ACCIÓN

En la actualidad se sabe que el etanol interactúa con determinadas proteínas situadas en la membrana neuronal y que son responsables de la transmisión de señales. No todas las proteínas de la membrana neuronal son sensibles al etanol, pero

algunas cascadas de transducción de señales son altamente sensibles (1). Entre los puntos en los que el etanol actúa se encuentran canales iónicos, transportadores, receptores, proteínas G y protein-quinasas. La interacción del etanol con sus proteínas diana da lugar a cambios en la actividad de numerosos enzimas, chaperonas y reguladores de la expre-

sión génica (2-5). La determinación de las proteínas responsables de los efectos del etanol abre la posibilidad de diseñar fármacos que compitan con el etanol en lugares lipofílicos específicos, pudiendo así bloquear o revertir determinados efectos sin alterar la función de otras proteínas de la membrana neuronal (1).

La mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores concretos: el receptor GABA_A (también denominado complejo receptor GABA_A-ionóforo Cl⁻) y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. Aunque hay otros neurotransmisores inhibidores (glicina, adenosina), el GABA es el neurotransmisor inhibidor por excelencia del SNC: las neuronas que lo utilizan como neurotransmisor disminuyen de manera transitoria las respuestas de otras neuronas a estímulos posteriores. Por el contrario, el glutamato –junto con el aspartato– es el neurotransmisor excitador por excelencia del SNC: la respuesta de las neuronas invadidas por neuronas glutamatérgicas se ve aumentada. El etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; consecuentemente, a nivel cerebral, el etanol potencia al inhibidor e inhibe al excitador: sus acciones son propiamente las de un depresor del SNC (6).

1.1. ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA NEURONAL

Históricamente, se ha dado importancia a la hipótesis de la alteración de la fluidez de la membrana neuronal que produce el etanol y otros alcoholes. Ésta se basaba en el hecho de que el etanol es soluble tanto en agua como en lípidos, y en que no parecía haber receptores específicos para el etanol. De manera esquemática, la hipótesis proponía que los efectos agudos del etanol serían debidos a un aumento de la fluidez de la membrana neuronal, mientras que el consumo crónico –de manera compensatoria– aumentaría la rigidez de la membrana, con la consiguiente alteración de las funciones (7).

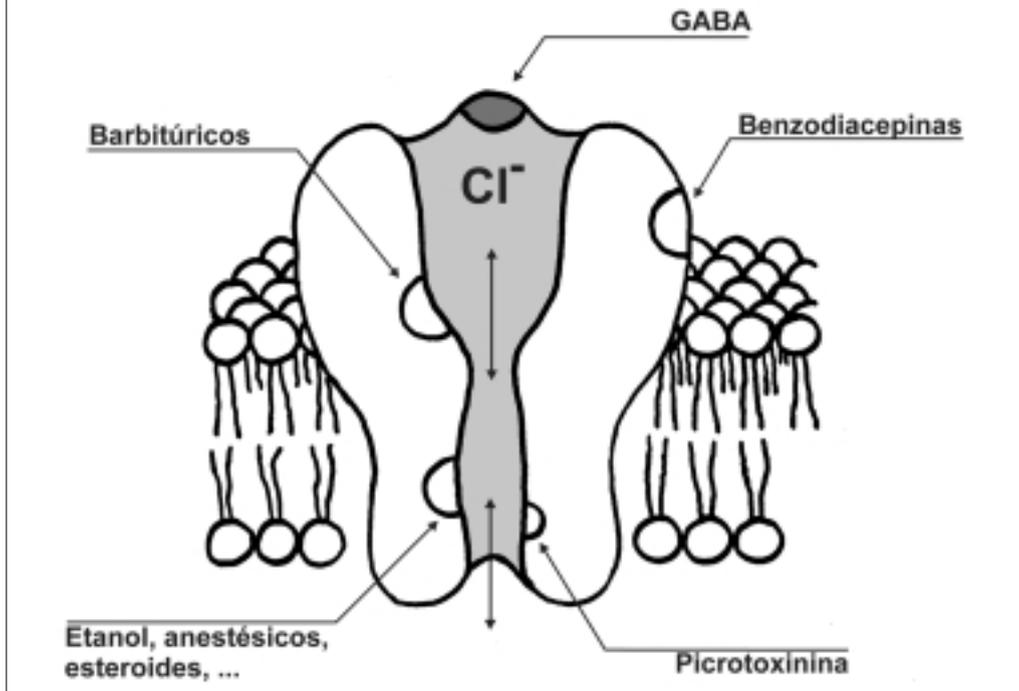
Esta hipótesis nunca ha podido ser falseada; desgraciadamente, no puede esgrimirse mucho más a su favor, ya que no sirve para explicar las acciones etílicas más características, como la intoxicación etílica, los *blackouts* (pérdidas de memoria prolongadas durante las borracheras), gran parte de la tolerancia y la hiperexcitabilidad característica del síndrome de abstinencia (1).

Indudablemente, hay una buena correlación entre la potencia de los diversos alcoholes y su capacidad para alterar la fluidez de la membrana. Pero probablemente ésta no es más que el reflejo de otra correlación: la existente entre la potencia de los diversos alcoholes y su liposolubilidad. Dado que la liposolubilidad de una sustancia es la que determina su capacidad para atravesar las membranas, actualmente se piensa que la capacidad de los diversos alcoholes de alterar la fluidez de las membranas refleja indirectamente la capacidad de alcanzar e interactuar con diversas proteínas situadas en el interior de la membrana, interacción que sería la propiamente responsable de sus acciones. Aunque el etanol no tiene propiamente receptores, sí que actúa específicamente sobre determinadas proteínas (8,9).

1.2. RECEPTOR GABA_A

El complejo receptor GABA_A-ionóforo Cl⁻ es una proteína constituida por cinco subunidades, ensambladas formando un canal en su interior, que atraviesa la membrana neuronal (figura 1). Los sitios de fijación de la mayor parte de las sustancias que actúan sobre este complejo (sean agonistas, antagonistas o agonistas inversos) suelen estar en la parte extraneuronal, aunque algunos están en el propio canal o en otros lugares. A través del canal pueden pasar moléculas cargadas negativamente y de muy pequeño tamaño, especialmente el anión Cl⁻. La activación del receptor da lugar a la apertura del canal, lo que permite la entrada de Cl⁻, produciéndose una hiperpolarización de la membrana, que conlleva una disminución de la excitabilidad

Figura 1. Representación esquemática del complejo receptor GABA_A-ionóforo cloro (receptor GABA_A) y sus diversos lugares de fijación.



de la neurona y, consecuentemente, de su actividad funcional. El etanol potencia la acción del GABA: en el receptor GABA_A el etanol favorece el flujo de cloro inducido por GABA (10,11).

El receptor GABA_A presenta lugares de fijación específicos, entre los que destacan: el lugar sobre el que actúa el GABA, el sitio de fijación benzodiazepínico y el lugar sobre el que, entre otros, actúan los barbitúricos. El etanol no actúa directamente en estos tres sitios, si bien potencia las acciones de los compuestos que actúan en cualquiera de ellos. Consecuentemente, el etanol favorece el flujo de cloro inducido por GABA, benzodiazepinas y barbitúricos, pero no porque produzca *per se* la apertura del canal, sino porque potencia la acción de las sustancias que lo abren. De una manera paralela, los antagonistas de estas sustancias, tienden a antagonizar la acción del etanol.

Esta acción similar, aunque por mecanismos diferentes, del etanol, de las benzodiazepinas y de los barbitúricos sobre una misma estructura (receptor GABA_A) explica la mutua potenciación de sus efectos agudos, la tolerancia cruzada que se observa entre ellos y su capacidad cruzada de paliar la sintomatología de abstinencia. También explica en el caso del alcohol los efectos ansiolíticos, la ataxia y la disminución de reflejos, así como la amnesia y el coma que se ve a dosis mayores (6).

Aunque a dosis *fisiológicas* el alcohol no actúa directamente sobre el canal, a dosis grandes (>250 mg/dl) sí que lo hace, al igual que los barbitúricos. Esto justifica porqué, a diferencia de lo que ocurre con las benzodiazepinas (que carecen de esta acción directa sobre el canal), las intoxicaciones etílica y barbitúrica son potencialmente mortales (1).

La potenciación GABA por parte del etanol no se observa en todas las circunstancias: no ocurre en todas las regiones cerebrales, ni en todos los tipos celulares de una misma región, ni siquiera en todos los receptores GABA_A de la misma neurona. Aunque se han propuesto algunos modelos, la base molecular para la selectividad de acción del etanol se desconoce.

Se atribuye fundamentalmente a la heterogeneidad de las subunidades que componen los receptores GABA_A. Dado que el receptor está compuesto por 5 subunidades distintas, es posible una gran heterogeneidad de receptores, cada uno de ellos con distinta eficacia general y diferente afinidad sobre los diversos compuestos. Generalmente, los receptores GABA_A constan de al menos tres subunidades diferentes, cada una de las cuales proviene de una de las cinco familias estructural y genéticamente diversas (α , β , γ , δ y ρ), que a su vez presentan subtipos: se han descrito 6 subtipos de la subunidad α , 4 de la β y 4 de la γ . Existen por tanto, al menos 16 genes distintos que codifican las diversas subunidades; en otras especies se han descrito más. Dentro de cada una de las cinco familias de subunidades la homología estructural es del 60 al 80%; entre las diferentes familias la homología es inferior al 30%. Todo esto da la posibilidad de varios miles de receptores GABA_A distintos, aunque hasta el momento *sólo* se han descrito unos 20 tipos diferentes en el sistema nervioso central (10).

Además se ha observado que, aunque existe sólo un gen $\gamma 2$, éste tiene capacidad de formar dos proteínas diferentes (fenómeno denominado *splicing* alternativo). Estas dos subunidades sólo se diferencian en que una es ocho aminoácidos más corta que la otra. Uno de esos ocho aminoácidos (integrados en uno de los dominios intracelulares) es una serina cuya fosforilación por efecto del etanol parece ser crucial para la acción de éste. Mediante esta fosforilación de la subunidad $\gamma 2L$ (larga) el etanol activa (fosforila) la proteína-quinasa C, lo que se traduce en una potenciación de la acción del GABA. En la

subunidad $\gamma 2S$ (corta) y en otras subunidades, esto no ocurre y, consecuentemente, el etanol no potencia al GABA (12).

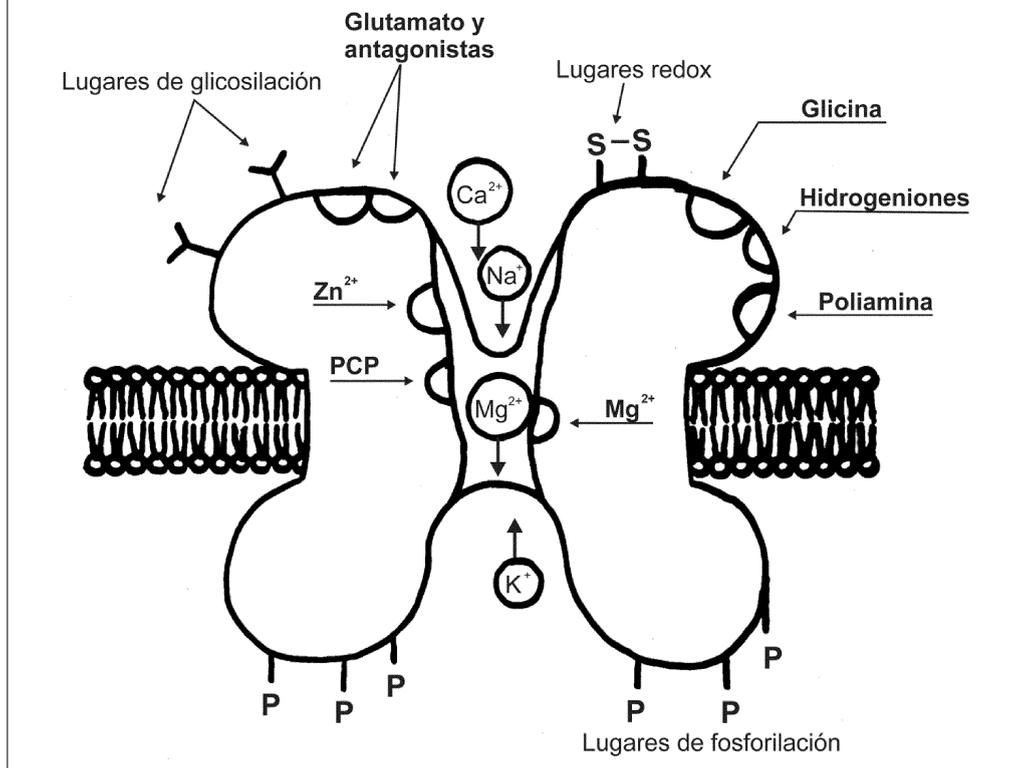
1.3. RECEPTOR NMDA

El receptor NMDA es uno de los principales receptores del glutamato, el principal neurotransmisor excitador cerebral. El receptor NMDA está acoplado a un canal catiónico. Su activación da lugar a un aumento en la permeabilidad de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , que se traduce en una despolarización de la membrana neuronal (figura 2). Dada la potencial toxicidad intracelular de altas concentraciones de Ca^{2+} , este canal está habitualmente bloqueado por un ion Mg^{2+} , lo que impide el flujo intracelular de Ca^{2+} . La acción aguda del etanol en este receptor consiste en disminuir el flujo de Ca^{2+} a través del canal, que es la acción contraria a la del aspartato (13).

El incremento del Ca^{2+} intracelular activa diversos enzimas celulares ocasionando cambios prolongados en la función neuronal, especialmente en la función sináptica. Así, por ejemplo, la activación NMDA es responsable de los fenómenos de potenciación a largo plazo (*long-term potentiation, LPT*), participando en los procesos de aprendizaje y memoria. De hecho, el etanol inhibe la LPT (14). Por otro lado, un flujo intracelular de calcio excesivo es neurotóxico: la muerte celular inducida por NMDA es un elemento característico en accidentes cerebro-vasculares, hipoglucemias, convulsiones prolongadas y otros procesos neurológicos. Consecuentemente, es posible que –en personas no alcohólicas– la acción inhibitoria del etanol sobre los receptores NMDA tenga un valor protector en los ictus e isquemias cerebrales en los que los aminoácidos excitotóxicos ocasionan daño neuronal.

La acción antagonista del etanol frente a los receptores NMDA se produce a concentraciones superiores a 100 mg/dl y es responsable de parte de los efectos de la intoxicación etílica, como pueden ser los *blackouts* (acción hipocámpal) (1,6).

Figura 2. Representación esquemática del receptor glutamatérgico NMDA y sus diversos lugares de fijación.



No se sabe exactamente cómo se produce el efecto del etanol sobre el receptor NMDA, ya que la acción bloqueante no parece ejercerse en el sitio de fijación del glutamato ni en ninguno de los sitios moduladores hasta ahora conocidos, como son el de la glicina o el de la poliamina; el etanol tampoco interactúa con el Mg^{2+} en el lugar donde éste bloquea el canal; además, el etanol *per se* no es capaz de cerrar los canales abiertos.

Al igual que en el caso del receptor $GABA_A$, hay una gran variabilidad local y regional en las acciones del etanol sobre el receptor NMDA. Parte de esta diferente sensibilidad depende de la composición de las subunidades de los receptores NMDA. Así, las combinaciones NR1/NR2A y, sobre todo, la

NR1/NR2B son más sensibles a la inhibición por etanol (13).

1.4. OTROS MECANISMOS

Diversos sistemas de neurotransmisión han sido implicados en las acciones agudas del etanol; sin embargo, la evidencia al respecto no es inequívocamente concluyente. Entre ellos destacan el sistema opioide y el sistema serotoninérgico (3).

Sí que es evidente que gran parte de los canales iónicos pueden ser modulados por el etanol. Entre ellos destacan los canales de calcio: por un mecanismo que se desconoce (quizá a través de una proteína G), la administración aguda de etanol actúa sobre los cana-

les de calcio tipo N, tipo T y, especialmente, sobre los de tipo L, inhibiendo su función (15).

A nivel de segundos mensajeros, es claro que la protein-quinasa C (sobre todo, algunas de sus isoformas) está implicada en muchas de las respuestas celulares del etanol, regulando la sensibilidad al etanol de diversos canales y receptores. A dosis altas el etanol parece interactuar directamente con la protein-quinasa C, pudiendo inhibirla o activarla dependiendo de las circunstancias; el mecanismo de esta interacción es desconocido (5).

El etanol parece potenciar también la producción de AMPc mediada por receptores, lo que podría explicar parte de sus efectos intracelulares. La adenosina parece mediar en muchos de los efectos que el etanol ejerce sobre el AMPc. La acción del etanol sobre la adenosina parece realizarse, tanto a nivel de receptores adenosínicos como a nivel de uno de los transportadores de la adenosina (1).

La liberación de dopamina a nivel de los núcleos de los circuitos de recompensa (área tegmental ventral, núcleo accumbens), responsable en gran manera de sus propiedades adictivas, no es una acción directa del etanol. No se ha dilucidado aún el mediador de este efecto, aunque hay estudios que indican que, además del GABA, podrían ser algún receptor opioide o nicotínico.

2. CAMBIOS TRAS LA EXPOSICIÓN CRÓNICA

Tolerancia y abstinencia son fenómenos neuroadaptativos que ocurren con las exposiciones repetidas a determinadas sustancias, sean éstas adictivas o no. Su importancia reside en eso: ser uno o varios mecanismos adaptativos que, según qué efecto, se manifiestan en mayor o menor medida. Ambos fenómenos pueden aparecer conjuntamente, lo que sugiere que probablemente compartan algunos de sus mecanismos.

Históricamente, tanto en el alcohol como en otras drogas de abuso, se ha dado una

gran importancia a la tolerancia, como fenómeno habitualmente ligado a la dependencia. Lo mismo puede decirse de la presencia de sintomatología de abstinencia, fenómeno que en su momento recibió el nombre de *dependencia física*. Actualmente, al haberse perfilado más el concepto de dependencia (como un trastorno conductual caracterizado por una disminución del control sobre el consumo de una sustancia), los epifenómenos que se producen con la administración crónica del etanol han visto reducida su importancia cara a la adicción, si bien siguen siendo relevantes en éste y en otros aspectos (18, 19).

2.1. TOLERANCIA

En el caso del alcohol, el estudio de la tolerancia alcohólica permite analizar tanto los efectos crónicos del etanol como la respuesta del organismo a ellos, y colabora en el análisis de los mecanismos responsables de la sintomatología de abstinencia. También podría servir como análisis de factor de riesgo.

La administración repetida de etanol produce una disminución en la intensidad de sus efectos, conocida con el nombre de tolerancia. Tolerancia es, por tanto, pérdida de potencia en la intensidad de un efecto, intensidad que puede ser obtenida habitualmente mediante un incremento de la dosis. La tolerancia a los efectos del etanol puede ser producida por diversos mecanismos (19,20).

A dosis altas, el etanol da lugar a la inducción enzimática del sistema oxidativo microsomal, encargado de la propia metabolización del etanol. Esto ocasiona que, a igualdad de ingesta, las alcoholemias sean menores. Es lo que se conoce como tolerancia farmacocinética.

Todo lo que no sea tolerancia farmacocinética, se considera tolerancia farmacodinámica, que se manifiesta como un menor efecto en igualdad de niveles plasmáticos de etanol. Se suelen distinguir varios tipos dentro de esta tolerancia:

1) Uno más agudo: a igualdad de alcoholemias se produce más efecto cuando los niveles plasmáticos están subiendo que cuando

están bajando. Se conoce también con el nombre de efecto Mellanby; no se sabe a ciencia cierta si es debido a una adaptación celular o a la redistribución del etanol (en cuyo caso sería un fenómeno farmacocinético).

2) Otro más conductual. Cuando se requiere la realización de una tarea, aun en igualdad de ingesta, se desarrolla mayor tolerancia (al efecto atáxico, por ejemplo) cuando la tarea se realiza repetidamente bajo los efectos del alcohol que cuando no. Suele denominarse tolerancia conductual, y uno de sus casos particulares puede ser el *state-dependent learning* (aprendizaje dependiendo del estado), que puede verse en personas alcohólicas.

3) Otro u otros más celulares: son adaptaciones celulares a la exposición crónica de etanol que se traducen en una menor respuesta a los efectos –o a algún efecto concreto– de éste. Estos mecanismos pueden ser muy variados: cambios en el número de receptores, en los segundos mensajeros, en el número o sensibilidad de canales, etc. Este conjunto heterogéneo de adaptaciones se engloba dentro del nombre de tolerancia funcional o celular y es al que generalmente se hace referencia al hablar de tolerancia al alcohol. Los datos que se expondrán posteriormente, hacen referencia fundamentalmente a este tipo de tolerancia.

2.2. SÍNDROME DE ABSTINENCIA

La presencia de sintomatología de abstinencia no es considerada actualmente como algo nuclear en las dependencias. No obstante, es parcialmente responsable de algunos consumos continuados, ya que el intento de aliviar el malestar que ocasiona, puede contribuir –en gran manera, en ocasiones– al mantenimiento de una conducta de auto-administración (19).

De manera similar a otros, el síndrome de abstinencia alcohólico es un fenómeno complejo que ocurre a diversos niveles cerebrales. En líneas generales, se caracteriza por unos síntomas contrarios a los producidos por la exposición aguda al etanol unido a una activa-

ción simpática. El síndrome de abstinencia refleja, en parte, las consecuencias de los cambios celulares responsables de la tolerancia alcohólica. No obstante, sólo algunos de los cambios característicos de la tolerancia se ven reflejados en la abstinencia; de la misma manera, hay fenómenos que sin afectar a la intensidad de los efectos (a la tolerancia) juegan un papel importante en la manifestación de la sintomatología abstinenta (1, 18).

El aumento de actividad simpática que se observa en el síndrome de abstinencia está en gran parte mediado por la hiperactividad del *locus coeruleus*, hiperactividad debida a la pérdida de auto-inhibición noradrenérgica causada por la hipofunción de los receptores presinápticos α_2 -adrenérgicos. Manifestaciones de esta hiperactividad simpática son, entre otros síntomas, la taquicardia, la hipertensión, la sudoración y el temblor (18, 20).

2.3. MECANISMOS MOLECULARES

2.3.1. Relacionados con el receptor GABA_A

La exposición crónica al etanol produce incremento (*up-regulation*) en el número de subunidades $\alpha 6$. Esto podría influir en la tolerancia, ya que la subunidad $\alpha 6$ es el sitio en el que actúa el flumacénilo (agonista inverso de las benzodiazepinas), por lo que se produciría una hipofunción GABA_A. En estudios con personas alcohólicas se ha observado una reducción en el número de sitios de fijación GABA_A de la corteza frontal y en otras áreas, así como que el lorazepam produce menores respuestas funcionales. Sin embargo, aún no se ha descartado que estos cambios puedan ser señal de una predisposición y no una consecuencia del consumo étílico (1,6,21).

2.3.2. Relacionados con el receptor NMDA

La exposición crónica del etanol también da lugar a un aumento en el número de receptores NMDA, aumento que es respon-

sable de una disminución en los efectos del etanol. Este incremento en el número de receptores NMDA sirve para contrarrestar el efecto del etanol cuando está presente; no obstante, en ausencia de etanol (o en presencia de menores alcoholemias), este mayor número de receptores NMDA da lugar a una hiperfunción glutamatérgica, que explica la hiperexcitabilidad que se ve en la abstinencia alcohólica. Actualmente se piensa que este aumento de flujo intracelular de calcio que se produce en la abstinencia es una de las principales causas de las pérdidas de memoria y de las muertes neuronales (que acaban originando la demencia alcohólica), así como de las convulsiones del *delirium tremens*. De ello, se deduce que el empleo de antagonistas NMDA podría paliar estos procesos patológicos (1, 13, 21).

Otro de los aspectos que contribuyen a la hiperreactividad NMDA en la abstinencia alcohólica es la pérdida de magnesio que se suele ver en los alcohólicos. Dado que el ion Mg^{2+} es como el antagonista natural del glutamato, su ausencia predispondría a las acciones excitadoras –convulsiones, por ejemplo– del glutamato. Esto justifica los resultados que muestran cómo los suplementos de magnesio pueden ser tan eficaces como las benzodiacepinas a la hora de prevenir las convulsiones relacionadas con la abstinencia (22).

2.3.3. Relacionados con canales voltaje-dependientes

El incremento de canales de calcio voltaje-dependientes inducido por etanol es responsable de muchos de los signos y síntomas que aparecen en el síndrome de abstinencia, como son la intensa hiperactividad neuronal y las convulsiones potencialmente letales.

La exposición crónica al etanol da lugar a un incremento en el número de canales de calcio, sobre todo tipo L, que se traduce en un mayor flujo intracelular de calcio voltaje-dependiente, efecto que parece estar mediado por proteínas-kinasas C. El incremento en el

número de canales de calcio dura unas 16 horas, lo que coincide temporalmente con el período de mayor riesgo de convulsiones. Estos efectos, aparte de directos, podrían ser mediados por liberación de neurotransmisores o por hiperactivación del receptor NMDA. Concordantemente con estos datos, la aplicación de bloqueantes de los canales de calcio (como nimodipino) reduce, en animales de experimentación y en humanos, los temblores, las convulsiones y la mortalidad inducida por la abstinencia etílica (15).

2.3.4. Otros cambios

La abstinencia de etanol ocasiona una disminución en la liberación de dopamina y en la función dopaminérgica en el núcleo accumbens, disminución que es revertida por la auto-administración de etanol. Muy probablemente esto es relevante para la perpetuación de las conductas de auto-administración.

Muchos otros cambios (en las proteínas-kinasas A y C, en el AMPc, en el transportador de la adenosina, en receptores muscarínicos, etc.) se observan tras la exposición crónica al etanol, pero su repercusión funcional está aún por dilucidar (21, 23).

2.4. MECANISMOS CELULARES

La exposición prolongada al etanol aumenta el crecimiento de las dendritas y axones neuronales en diversas regiones cerebrales. Este incremento en la longitud de las neuritas probablemente altera la función cerebral retrasando la conducción eléctrica e interfiriendo en la remodelación sináptica, que interviene en los procesos de aprendizaje y en el desarrollo. Estos hechos contribuyen a la disfunción cognitiva que se observa en alcohólicos con demencia y en niños con el síndrome alcohólico fetal, así como al desarrollo de tolerancia y de los fenómenos subyacentes a la sintomatología de abstinencia.

Parte de las acciones celulares que el etanol produce a largo plazo podrían inducir alteraciones en la expresión génica o ser conse-

cuencia de ellas. La exposición crónica al etanol altera la expresión de muchos genes, como el de la proopiomelanocortina, el del transportador de glucosa, el de la tirosin-hidroxilasa, diversas isoformas de protein-kinasa C, etc; la trascendencia de cada uno de estos hechos está aún por determinar.

Entre las moléculas cuya expresión génica se ve aumentada por el alcohol se encuentran las chaperonas. Estas moléculas intervienen en el tráfico celular de proteínas y son necesarias para la inserción de proteínas en las membranas, lo cual sugiere que los cambios producidos por el etanol en el tráfico de proteínas contribuyen a la respuesta adaptativa del cerebro al etanol, planteando así nuevos puntos para el desarrollo de alternativas terapéuticas (1).

3. PROPIEDADES REFORZADORAS DEL ETANOL

Lo característico de toda dependencia –trastorno conductual en el que está disminuido el control sobre el consumo de una determinada sustancia- es la existencia de una necesidad o compulsión hacia la toma periódica o continuada de *esa* sustancia. Los deseos de consumir suelen ser habitualmente desencadenados por la presencia de estímulos, originalmente neutros, que por condicionamiento clásico –pavloviano- han adquirido un valor añadido, han sido incentivados, habiendo sufrido lo que se denomina un proceso de *incitación predominante*. Los estímulos asociados al consumo pueden ser externos (una calle, una persona, unas luces, una canción, una botella) o internos (sensación de frustración, tristeza, ira, soledad o estrés), no estando necesariamente relacionados con las propiedades farmacológicas de la sustancia; el conocimiento y la extinción de estas asociaciones tienen una gran importancia en el tratamiento de la dependencia y en la prevención de recaídas.

Además de esto, para que la conducta de auto-administración se instaure es necesario

que la sustancia consumida tenga propiedades reforzadoras. El concepto *reforzador* es el contrario del concepto *aversivo*. Se utiliza en psicología experimental para eludir el empleo de términos difícilmente objetivables como necesidad, deseo o compulsión. Un estímulo es reforzador si su aplicación aumenta las posibilidades de que vuelva a ser aplicado; dado que es el individuo o el animal de experimentación quien aplica el estímulo, la conducta queda reforzada por sus consecuencias: es un tipo de condicionamiento instrumental denominado *condicionamiento operante*. Si éste no existe, no hay conducta de búsqueda y, consecuentemente, no existe dependencia ni trastorno adictivo alguno (18).

El potencial de reforzamiento de un compuesto (del etanol en nuestro caso) no es una propiedad absoluta: refleja el exceso de sus características reforzadoras frente al de sus características aversivas en un individuo concreto y en una situación determinada. Depende de la vía de administración y de las características farmacocinéticas del preparado (lo cual no suele ser relevante en el caso del etanol), del estado anímico del consumidor (es mayor en situaciones de estado de ánimo negativas) y de muchas otras circunstancias no siempre objetivadas por el paciente o el terapeuta (19).

Al ser una sustancia capaz de generar dependencia, el etanol tiene propiedades reforzadoras. Consecuentemente, administrado de forma aguda, baja el umbral de las conductas de auto-estimulación eléctrica y activa los circuitos cerebrales implicados en la génesis y en el mantenimiento de las conductas adictivas, circuitos denominados *circuitos cerebrales de recompensa*. Aunque en los últimos 20 años ha mejorado notablemente el conocimiento de algunos de los elementos que constituyen estos circuitos, su estructura anatómico-funcional se conoce de una manera bastante imperfecta, no sólo en lo que respecta al reforzamiento, sino también en lo referente a los procesos más generales de aprendizaje y condicionamiento (24).

3.1. CIRCUITOS CEREBRALES DE RECOMPENSA

Las conductas de auto-administración –y las de auto-estimulación eléctrica– dependen críticamente de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica de los sistemas mesotelencefálicos, especialmente del sistema dopaminérgico mesolímbico. El haz prosencefálico medial (*medial forebrain bundle*), que va desde el área tegmental ventral (también denominada A10) a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo accumbens, es la estructura más relevante dentro de este sistema dopaminérgico (figura 3) (24).

El núcleo accumbens se considera una interfase neural entre motivación y acción motora. Presenta dos territorios definidos: el núcleo (*core*) y la corteza (*shell*), cuyas conexiones dibujan sus vertientes motora y límbica con nitidez. La corteza parece actuar como un *detector de coincidencia*, de señales potencialmente relevantes, capaz de activarse en situaciones conductuales con valor adaptativo, gracias a las conexiones que establece con la corteza frontal, hipocampo y amígdala. Esta activación de la corteza refuerza secuencias motoras *intencionales* en el *core* y en la corteza prefrontal, áreas que a su vez están conectadas con los sistemas motores extrapiramidal y piramidal (25).

El núcleo accumbens libera dopamina ante la presencia de estímulos relevantes, bien sea por ser nuevos o por ser incentivados. Estos estímulos no tienen por qué ser placenteros o estrictamente reforzadores, ya que también se libera dopamina ante estímulos aversivos. Su misión fundamental parece estar en la incentivación de estímulos no condicionados, pero no en su recuerdo o recuperación, ni tampoco en la percepción cognitiva de los estímulos ambientales. En la experiencia subjetiva del *craving*, así como en las recaídas ocasionadas por el consumo o por los estímulos asociados al consumo, también se observa la activación de los sustratos relacionados con este sistema de recompensa dopaminérgico (26).

Los circuitos de recompensa no son exclusivamente dopaminérgicos e incluyen com-

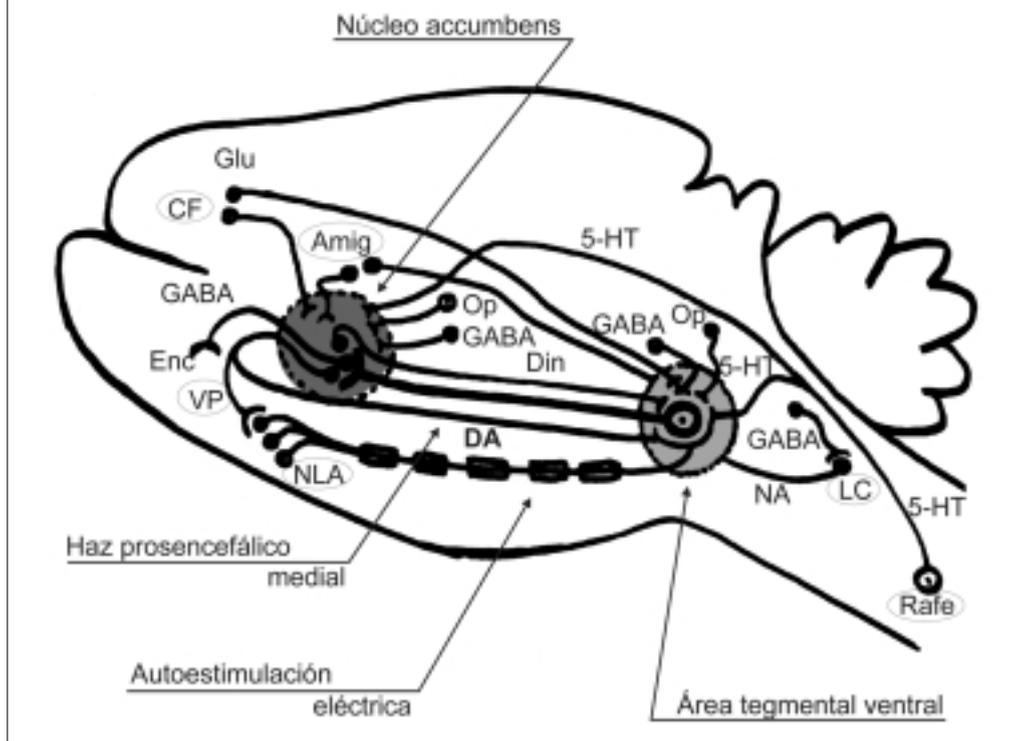
ponentes a tres niveles. Conceptualmente el más importante es el mencionado, compuesto por neuronas dopaminérgicas telencefálicas cuyas fibras terminan en el núcleo accumbens. Constituye lo que se denomina el segundo nivel de fibras de los sistemas de recompensa. La activación de estas fibras puede ser directa (como probablemente ocurre con los psicoestimulantes), o indirecta, bien a través de neuronas cercanas posiblemente opioides o bien a través de diversas vías no-dopaminérgicas heterogéneas que convergen ahí anatómicamente, siendo responsables del establecimiento y modulación del tono hedónico; forman el primer nivel de recompensa.

Este primer nivel de recompensa está constituido por neuronas mielinizadas descendentes cuyas fibras van por la parte caudal del haz prosencefálico medial. Estas fibras provienen de diversas estructuras (como el hipotálamo anterior lateral, la rama horizontal de la banda diagonal de Broca, el núcleo intersticial de la estria medular, el área lateral preóptica, el núcleo magnocelular preóptico, el tubérculo olfatorio, la sustancia innominada y el pálido ventral) y, como se ha señalado, suelen ser no-dopaminérgicas. Tienen sus sinapsis en los núcleos ventrales mesoencefálicos que contienen los cuerpos celulares del sistema dopaminérgico mesotelencefálico ascendente. Son especialmente relevantes en la auto-estimulación eléctrica.

Así mismo, existe un tercer nivel, cuyas neuronas llevarían las señales integradas de recompensa más allá del núcleo accumbens hacia –o a través de– el pálido ventral, mediante fibras encefalinérgicas y/o gabérgicas (18,24).

El crucial componente dopaminérgico del sistema de recompensa es modulado así mismo por una amplia variedad de sistemas neurales, los cuales utilizan diversos neurotransmisores (GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina, opioides, CCK, neurotensina,...) (figura 3). Estos sistemas neurales parecen tener importancia en el establecimiento del tono hedónico llevado a cabo por el sistema de recompensa dopaminérgico (24).

Figura 3. Representación esquemática y simplificada de los circuitos de recompensa cerebrales (de una rata), con los lugares de actuación especialmente relevantes para las sustancias de abuso y los diversos neurotransmisores implicados. Amig, amígdala; Autoestimulación eléctrica, vías descendentes que forman el primer nivel de recompensa, especialmente relevantes en la autoestimulación eléctrica; CF, corteza frontal; DA, dopamina; Din, Dinorfinas, Enc, encefalinas; GABA, ácido γ -amino-butírico; Glu, glutamato; 5-HT: serotonina; LC, locus coeruleus; NA, Noradrenalina; NLA, núcleos del lecho anterior; Op, Opioides; Rafe, núcleos del rafe; VP, pálido ventral (tomado de 24).



3.2. OTRAS ESTRUCTURAS CEREBRALES IMPLICADAS (18,24)

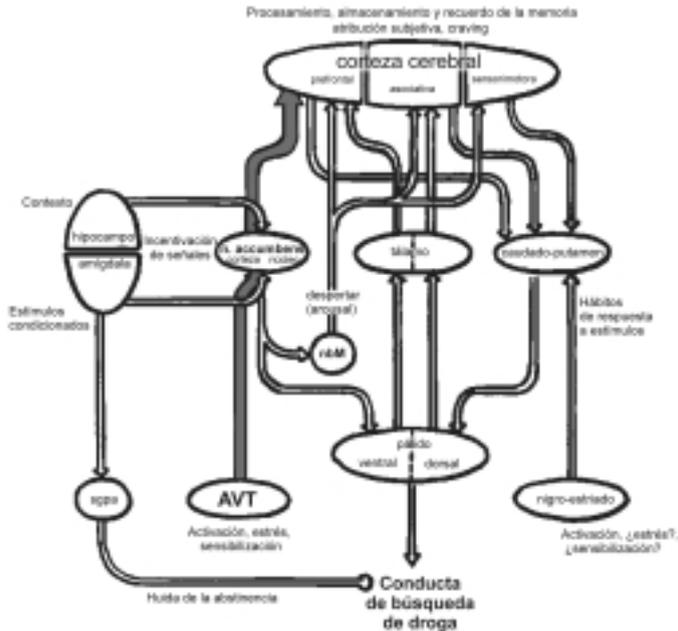
Además de las neuronas y fibras dopaminérgicas del haz prosencefálico medial, muchas otras estructuras cerebrales están implicadas en las conductas adictivas (figura 4).

Aunque se desconoce exactamente cómo, se supone que los fenómenos que reflejan un procesamiento complejo a nivel cognitivo –como algunas memorias, la atribución subjetiva y el *craving*- dependen de mecanismos neocorticales.

El hipocampo y la amígdala son responsables de los procesos de condicionamiento ambiental, como los estímulos (*cues*) específicos o contextuales relacionados con el consumo. Estas estructuras límbicas conectan con las estructuras dopaminérgicas del estriado ventral (corteza, *shell*, y núcleo, *core*, del núcleo accumbens) para ejercer el control de las acciones instrumentales y sus consecuencias.

Algunas estructuras motoras juegan también un papel en las dependencias. Entre ellas se encuentran: el estriado dorsal (cauda-

Figura 4. Representación esquemática y simplificada de los circuitos cerebrales implicados en las dependencias y en las conductas de búsqueda, con una breve indicación de su posible participación en los procesos cognitivos y conductuales. AVT, área tegmental ventral (transmisión dopaminérgica); nbM, núcleo basal de Meynert (transmisión colinérgica); sgpa, sustancia gris periacueductal (transmisión opioide, entre otras) (tomado de 18).



do-putamen), como encargado de la formación de hábitos; vías estriatales, que a través de los circuitos pálido-talámicos llegan a regiones ejecutivas cerebrales, como la corteza frontal; así mismo, la vía dopaminérgica nigro-estriatal que se dirige al caudado-putamen podría participar en la sensibilización y en el estrés, función que corresponde principalmente a las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral.

Las conexiones descendentes que pasan a través de la sustancia gris periacueductal probablemente medien aspectos aversivos de la dependencia, compitiendo con las eferencias del estriado ventral y dorsal (globo pálido) hacia el tronco del encéfalo.

Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (núcleo basal de Meynert) juegan un papel importante en la activación cortical (*cortical arousal*).

Su estimulación por eferencias del núcleo accumbens probablemente sea parcialmente responsable del desencadenamiento de las conductas de búsqueda.

Así mismo, el núcleo tegmental pedúnculo-pontino (con neuronas en su mayor parte colinérgicas, pero también glutamatérgicas) parece actuar como una interfase entre los ganglios basales y las eferencias motivacionales incentivadas del sistema accumbens-pálido. Su integridad parece necesaria para la adquisición de una conducta reforzada, pero no para su mantenimiento. Las eferencias que el núcleo tegmental pedúnculo-pontino recibe de los ganglios basales y del sistema accumbens-pálido son fundamentalmente inhibitorias, mediadas por GABA.

Por último, el *locus coeruleus*, núcleo que contiene neuronas noradrenérgicas, juega un

papel relevante en los síndromes de abstinencia que se observan con algunas sustancias adictivas, como es el caso del etanol.

3.3. NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS EN LAS ACCIONES REFORZADORAS DEL ETANOL (27-29)

La ubicua distribución cerebral de aminoácidos inhibidores y excitadores, y la actuación del etanol en algunos de sus receptores, sugiere que la acción reforzadora del etanol podría estar mediada, al menos en parte, por estos aminoácidos.

Los receptores GABA_A parecen jugar un papel crucial en el reforzamiento del etanol. El agonista GABA_ATPI aumenta la auto-administración del etanol en ratas, ejerciendo el efecto contrario los antagonistas GABA_A picrotoxina y bicuculina. De manera similar, en animales de experimentación, el agonista inverso benzodiazepínico flumazenilo disminuye consistentemente la auto-administración oral de etanol (2,16).

El papel jugado por los aminoácidos excitadores en el reforzamiento etílico no es tan claro. En general, la estimulación de los receptores NMDA ejerce una influencia inhibitoria en el reforzamiento; por el contrario, sustancias bloqueantes de estos receptores, como la fenciclidina (PCP o polvo de ángel) y MK-801 son auto-administradas por primates. Por ello, parte del potencial reforzador podría deberse a su acción antagonista sobre los receptores NMDA (3,16).

Entre los péptidos endógenos, aquellos cuya implicación es más clara son los péptidos opioides. La administración, aguda o crónica, de antagonistas opioides (naloxona, naltrexona) consistentemente reduce la auto-administración oral de etanol, lo que sugiere que, en condiciones normales, determinados péptidos opioides endógenos aumentan el reforzamiento etílico (30-32).

La importancia de la dopamina en el reforzamiento del etanol y de otros hipnóticos-sedantes está aún por definir precisamente. Es claro que, directa o indirectamente, el eta-

no aumenta las descargas de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, así como la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Así mismo, se libera más cantidad de dopamina en el núcleo accumbens de ratas con alta preferencia por etanol que en ratas con baja preferencia. La modulación de esta acción es menos clara: en general, la administración de agonistas dopaminérgicos disminuye el consumo etílico, mientras que la administración de antagonistas dopaminérgicos, aunque no tan consistentemente, lo aumenta (33-35).

La utilización del antagonista nicotínico mecamilamina ha mostrado la importancia de los receptores nicotínicos centrales en las acciones reforzadoras del etanol. Se postula que los receptores nicotínicos del área tegmental ventral puedan mediar gran parte de las propiedades reforzadoras del etanol, tanto en este núcleo como en el resto del sistema mesolímbico dopaminérgico. Por otra parte, la exposición crónica a nicotina aumenta en animales de experimentación las propiedades reforzadoras del etanol (17,36), lo cual podría tener implicaciones clínicas.

Con relación a otros neurotransmisores como la serotonina la evidencia es más equívoca. Los antagonistas 5-HT₃ han mostrado disminuir la auto-administración de etanol, pero este efecto, más que reflejar una acción directa en los receptores serotoninérgicos centrales, puede deberse a cambios farmacocinéticos en la absorción del etanol y a algunas acciones en los receptores 5-HT₃ periféricos. El bloqueo 5-HT₂ ha disminuido la auto-administración etílica en algún estudio, dato que no ha podido ser replicado (16).

3.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPACIDAD ADICTIVA DEL ETANOL

En modelos animales, el etanol no es muy adictivo; es decir, éstos no suelen estar muy dispuestos a hacer grandes esfuerzos por auto-administrarse el etanol. Esto mismo ocurre con otros compuestos como el Δ^9 -THC (principio activo de la cannabis) y la

MDMA (éxtasis), por ejemplo. La interpretación más plausible de este hecho es que probablemente estas sustancias no actúen directamente en los sistemas de recompensa; su acción sería mediada por alguna activación previa, lo que daría lugar a más posibilidades de modulación. Este hecho se traduce en los humanos en que la mayor parte de los consumidores regulares de estas sustancias (etanol, Δ^9 -THC y MDMA) no se vuelven dependientes, que es justo lo contrario de lo que ocurre con las sustancias por las que los animales de experimentación se esfuerzan en administrarse, como la cocaína, heroína y nicotina (19).

El poder reforzador del etanol, al igual que ocurre con otras sustancias de abuso, es mayor en las situaciones asociadas a estados de ánimo negativos (clínicos o subclínicos), especialmente si son crónicos. Por otro lado, la dependencia de etanol –al igual que otras dependencias– se caracteriza por una disminución del repertorio de recursos para enfrentarse a la realidad, especialmente a las situaciones que afectan al estado de ánimo. El correcto abordaje de éstas, previo a la instauración de la conducta adictiva o posteriormente a ella, es una medida eficaz, que además mejora la calidad de vida de los pacientes (18).

Aunque puede haber dependencia alcohólica sin el desarrollo del cortejo sintomatológico de la abstinencia, la aparición de éste suele ser manifestación de un mayor consumo alcohólico, que se traduce en un mayor número de problemas relacionados con el alcohol. La aparición de sintomatología de abstinencia dota al consumo de etanol de un mayor poder reforzador, siendo en algunas personas un factor clave en su conducta de auto-administración (37).

4. CONCLUSIONES

a) En la actualidad se sabe que el etanol interactúa con determinadas proteínas situadas en la membrana neuronal y que son res-

ponsables de la transmisión de señales. La mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores ligados a canales iónicos: el receptor GABA_A, sobre el que actúa el aminoácido inhibitorio GABA, y el receptor NMDA, sobre el que actúa el aminoácido excitador glutamato; el etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato. No obstante, estos dos receptores no son responsables de todas las acciones celulares del etanol (1).

b) La administración crónica de etanol da lugar a un fenómeno neuroadaptativo caracterizado por la presencia de tolerancia a los efectos del etanol y de sintomatología de abstinencia cuando las concentraciones de éste disminuyen. Entre los múltiples cambios que se observan los más relevantes parecen ser un incremento en determinadas subunidades del receptor GABA_A, en el número de receptores NMDA, así como en el número de canales voltaje-dependientes, sobre todo tipo L (20).

c) La administración repetida de alcohol con los procesos neuroadaptativos que comporta, da lugar a multitud de alteraciones a lo largo de prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión. La relevancia de estos hechos sobre las conductas de auto-administración es bastante relativa; muy probablemente muchos de ellos no sean más que epifenómenos. Si se arroja una piedra a un estanque lleno de barcos de papel se comprueba cómo muchos de ellos suben y bajan según las ondas producidas, dependiendo de la intensidad de sus movimientos de la cercanía al lugar donde cayó la piedra; sin embargo, la descripción de los movimientos de los barcos probablemente no ayude a entender el fenómeno que los originó: que alguien tiró una piedra (38).

d) Al igual que las restantes las sustancias adictivas, la administración aguda de etanol disminuye el umbral de las conductas de estimulación eléctrica, señal inequívoca de que posee propiedades reforzadoras. Las propiedades reforzadoras del etanol parecen ejercerse fundamentalmente a través de sistemas de neurotransmisión GABA, jugando

también muy probablemente un papel relevante los péptidos opioides y los receptores nicotínicos (24).

e) Los descubrimientos sobre las bases celulares y moleculares de las acciones del etanol están abriendo nuevas vías para el tratamiento y la prevención de muchos de los efectos deletéreos que la exposición al etanol produce. Es también muy probable el desarrollo de nuevos compuestos que faciliten el tratamiento de la dependencia alcohólica (1). No obstante, conviene destacar que, tanto en la dependencia alcohólica como en las otras dependencias, los fármacos ayudan a modificar las conductas, no las cambian directamente (18). Aunque muy probablemente van a mejorar los tratamientos disponibles, esta circunstancia previsiblemente no cambie durante bastante tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) **Diamond I, Gordon AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol Rev* 1997; 77: 1-20.
- (2) *Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hoffman PL, Kalant H, Koob GF, Li TK, Tabakoff B. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 998-1040.
- (3) *Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A. Ethanol and neurotransmitter interactions: from molecular to integrative effects. *Prog Neurobiol* 1998; 55: 509-535.
- (4) Gordon AS, Mochly-Rosen D, Diamond I. Alcoholism: a possible G-protein disorder. *Proteins* 1992; 8: 191-216.
- (5) Stubbs CD, Slatter SJ. Ethanol and protein kinase C. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1552-1660.
- (6) *Nutt D. Alcohol and the brain: pharmacological insights for psychiatrists. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 114-119.
- (7) Tabakoff B, Hellevoet K, Hoffman PL. Alcohol. En Schuster CR, Kuhar MJ (eds) *Pharmacological aspects of drug dependence: toward an integrated neurobehavioral approach*. Springer-Verlag (Berlin), 1996, pp: 373-458.
- (8) Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature* 1994; 367: 607-614.
- (9) Moring J, Shoemaker WJ. Alcohol-induced changes in neuronal membranes. En Kranzler HR (ed) *The pharmacology of alcohol abuse*. Springer-Verlag (Berlin), 1995, pp: 11-53.
- (10) Costa E. From GABA_A receptors diversity emerges a unified vision of gabaergic inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 321-350.
- (11) Mehta AK, Ticku MK. An update on GABA_A receptors. *Brain Res Rev* 1999; 29: 196-217.
- (12) Wadford KA, Whiting PJ. Ethanol potentiation of GABA_A receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the gamma-2 subunit. *FEBS Lett* 1992; 313: 113-117.
- (13) *Wirkner K, Poelchen W, Koles L, Muhlberg K, Scheibler P, Illgaier C, Illes P. Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels. *Neurochem Int* 1999; 35: 153-162.
- (14) Givens B, McMahon K. Ethanol suppresses the induction of long-term potentiation in vivo. *Brain Res* 1995; 688: 27-33.
- (15) Little HJ. The contribution of electrophysiology to knowledge of the acute and chronic effects of ethanol. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 333-353.
- (16) *Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12: 37-67.
- (17) Soderpalm B, Ericson M, Olausson P, Blomqvist O, Engel JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav Brain Res* 2000; 113: 85-96.
- (18) **Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 1996; 125: 285-345.
- (19) Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds) *Farmacología humana*, Masson (Barcelona), 1997, pp: 565-591.
- (20) Ayesta FJ. Tolerance and physical dependence: physiological manifestations of chronic exposure to opioids. En Almeida OFX, Shippenberg TS (eds) *Neurobiology of opioids*, Springer-Verlag (Berlin), 1991, pp: 387-405.

- (21) *Suwaki H, Kalant H, Higuchi S, Crabbe JC, Ohkuma S, Katsura M, Yoshimura M, Stewart RC, Li TK, Weiss F. Recent research on alcohol tolerance and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 189S-196S.
- (22) Wolfe SM, Victor M. The relationship of hypomagnesaemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms. *Ann NY Acad Sci* 1969; 162: 973-984.
- (23) Pandey SC, Davis JM, Pandey GN. Neurochemical findings in alcoholism and drug addiction and psychiatric comorbidity. En Miller NS (ed) *The principles and practice of addictions in psychiatry*, WB Saunders Co. (Philadelphia), 1997, pp: 70-78.
- (24) *Gardner EL. Brain reward mechanisms. En Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG (eds) *Substance abuse: a comprehensive textbook*, Williams & Wilkins (Baltimore), 1997, pp: 51-85.
- (25) Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens-dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Rev* 1999; 31: 6-41.
- (26) Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18:463-495.
- (27) **Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytia P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 3-9.
- (28) *Le AD, Kiiianmaa K, Cunningham CL, Engel JA, Ericson M, Söderpalm B, Koob GF, Roberts AJ, Weiss F, Hyytia P, Janhunen S, Mikkola J, Bäckström P, Ponomarev I, Crabbe JC. Neurobiological processes in alcohol addiction. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 144S-151S.
- (29) Li TK, Spanagel R, Colombo G, McBride WJ, Porrino LJ, Suzuki T, Rodd-Henricks ZA. Alcohol reinforcement and voluntary ethanol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, 25: 117S-126S.
- (30) Di Chiara G, Acquas E, Tanda G. Etanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link. *Alcohol* 1996; 13: 13-17.
- (31) Ulm RR, Volpicelli JR, Volpicelli JA. Opiates and alcohol self-administration in animals. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5-14.
- (32) Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, Kieffer BL, Matthes HWD, Koob GF, Gold LH. μ -opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 1002-1008.
- (33) Samson HA, Hoffman PL. Involvement of CNS catecholamines in alcohol self-administration, tolerance, and dependence: preclinical studies. En Kranzler HR (ed) *The pharmacology of alcohol abuse*. Springer-Verlag (Berlin) 1995, pp: 121-137.
- (34) *Noble EP. Alcoholism and the dopaminergic system. *Addic Biol* 1996; 1: 333-348.
- (35) Hodge CW, Samson HH, Chapelle AM. Alcohol self-administration: further examination of the role of dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1083-1091.
- (36) Netsby P, Vanderschuren LJMJ, De Vries TC, Hogenboom F, Wardeh G, Mulder AH, Schoffelmeier ANM. Ethanol, like psychostimulants and morphine, causes long-lasting hyperreactivity of dopamine and acetylcholine neurons of rat nucleus accumbens: possible role in behavioral sensitization. *Psychopharmacology* 1997; 133: 69-76.
- (37) *Schuckit MA, Smith TL, Daepfen JB, Eng M, Li TK, Hesselbrock VM, Nurnberger JI, Bucholz KK. Clinical relevance of the distinction between alcohol dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 733-740.
- (38) Bloom FE. Summation of the 1975 International Narcotic Research Club Conference. En Goldstein A (ed) *The opiate narcotics: neurochemical mechanisms in analgesia and dependence*, Pergamon Press (Tucson), 1975, pp: 251-259.