

Neurobiología de la dependencia alcohólica

Neurobiology of alcohol dependence

PÉREZ-RIAL, S., ORTIZ, S. y MANZANARES, J.

**Hospital Universitario 12 de Octubre. Pabellón de Medicina Comunitaria. Servicio de Psiquiatría y Centro de Investigación. Avda de Córdoba s/n. 28041 Madrid.*

RESUMEN: *Objetivo:* El proceso de dependencia al alcohol implica modificaciones funcionales en la neurotransmisión cerebral alterando de esta manera el equilibrio homeostático entre neurotransmisores inhibidores y excitadores en diferentes circuitos cerebrales relacionados con el refuerzo inducido por sustancias.

Material y métodos: Se revisa la neurobiología de la dependencia al alcohol.

Resultados: Un gran número de resultados experimentales sugieren que el alcohol ejerce efectos muy variados sobre los principales sistemas de neurotransmisión dependiendo del tiempo y el patrón de ingesta de la bebida. Así, el consumo de alcohol a corto plazo potencia la neurotransmisión inhibitoria (por inhibición de la transmisión glutamatérgica, y activación de neuronas GABAérgicas), mientras que a largo plazo se produce tolerancia, lo que tiende a desplazar estas alteraciones neuroquímicas hacia valores normales. Por el contrario, si el consumo de alcohol es discontinuo o se reduce bruscamente, se produce activación de la neurotransmisión glutamatérgica e inhibición de la neurotransmisión GABAérgica, entre otras muchas alteraciones neuroquímicas, lo que desencadena síndrome de abstinencia y consiguiente comportamiento de búsqueda y deseo irrefrenable de consumir alcohol.

Conclusiones: Los efectos del alcohol están regulados por distintos sistemas de neurotransmisión y neuromodulación, entre los que se puede destacar los sistemas de la dopamina (DA), noradrenalina

(NA), factor liberador de corticotropina (CRF), neuropéptido Y (NPY), sistema opioide y el sistema cannabinoide endógeno, de forma que no se pueden explicar muchos de los efectos farmacológicos y comportamentales del alcohol sin entender sus acciones sobre estos sistemas.

PALABRAS CLAVE: Alcohol. Glutamato. GABA. Dopamina. Noradrenalina. Serotonina. Opioides. Cannabinoides. Factor liberador de corticotropina. Neuropéptido Y.

ABSTRACT: *Objective:* The process of alcohol dependence involves functional modifications in brain neurotransmission that alter the homeostatic balance between neurotransmitters inhibiting and stimulating different brain circuits related to reinforcement induced by substances.

Material and methods: The neurobiology of alcohol dependence it is reviewed.

Results: A large number of experimental results suggest that alcohol produces a variety of actions on the main neurotransmitter systems depending upon the time and pattern of drinking. Thus, short term alcohol intake increase inhibitory neurotransmission (by inhibiting glutamatergic neuronal activity and by stimulating GABAergic activity), whereas long term alcohol consumption results in tolerance which displace these neurochemical alterations to normal values. In contrast, if alcohol intake is intermittent or abruptly reduced, activation of glutamatergic neurotransmission and inhibition of GABAergic activity occurs, among other neurochemical alterations, which precipitates a withdrawal syndrome with seeking behavior and craving for alcohol.

Conclusions: The effects of alcohol alter different neurotransmitters and neuromodulators, including dopamine (DA), noradrenaline (NA), corticotropin releasing factor (CRF), neuropeptide Y

Correspondencia:

JORGE MANZANARES
Hospital Universitario 12 de Octubre
Pabellón de Medicina Comunitaria
Servicio de Psiquiatría y Centro de Investigación
Avda de Córdoba s/n. 28041 Madrid
E-mail: jmanzanares6@h12o.es

(NPY), opioid system and endogenous cannabinoid system. The advance in the knowledge of the pharmacological and behavioural actions of alcohol intake has been possible by achieving a better understanding of the mechanisms that regulate the activity of neurotransmitters and neuromodulators.

KEY WORDS: Alcohol. Glutamato. GABA. Dopamine. Noradrenaline. Serotonin. Opiates. Corticotropin releasing factor. Neuropeptide Y. Cannabinoids.

Efecto del consumo de alcohol a medio plazo

El consumo de alcohol a corto plazo deprime la función cerebral por alteración del equilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria. Específicamente, el alcohol puede actuar como depresor incrementando la neurotransmisión inhibitoria, y reduciendo la neurotransmisión excitatoria. Algunos de los efectos depresores del alcohol se han relacionado con algunas de las manifestaciones comportamentales como son la disminución de la atención, las alteraciones en la memoria, los cambios de humor y la somnolencia.

Incremento de la neurotransmisión inhibitoria

El principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que actuando a través de las distintas subunidades del receptor GABA_A es el responsable del estado de sedación y disminución de la ansiedad inducidos por la ingesta de alcohol. Algunos estudios sugieren que el consumo de alcohol a corto plazo, incrementa el efecto inhibitorio del receptor GABA_A¹, en corteza cerebral y médula espinal. Otros estudios demuestran, sin embargo, que el alcohol incrementa la función del receptor GABAérgico sólo en algunas regiones cerebrales y en determinadas condiciones experimentales¹.

Por otro lado, se ha demostrado que el alcohol incrementa la función de los receptores de glicina (el mayor neurotransmisor inhibitorio de médula espinal y tallo cerebral) y la actividad de neuromoduladores inhibitorios como la adenosina. Así, la activación del sistema adenosina causa sedación, mientras que su inhibición produce excitación.

Sin embargo, los efectos sedantes del alcohol son el resultado de la interacción de diferentes sistemas de

neurotransmisión. Un ejemplo de esta interacción ocurre en las células de Purkinje cerebelares. En estas células, el incremento en la activación del receptor GABA_A inducido por el alcohol, se produce de forma simultánea a la activación de receptores adrenérgicos².

Inhibición de la neurotransmisión excitatoria

El alcohol también puede producir sedación por reducción de la neurotransmisión excitatoria. Así, diversos estudios experimentales sugieren que la exposición aguda a concentraciones tóxicas de alcohol, inhibe la actividad del ácido glutámico el mayor neurotransmisor excitatorio del cerebro, que junto con el aspartato actúan sobre receptores NMDA y receptores no NMDA (kainato), siendo una de las causas de los efectos sedantes del alcohol³. Cabe destacar la importancia de las proyecciones glutamatérgicas desde el hipocampo y corteza hasta el núcleo accumbens, al que también llegan numerosas neuronas dopaminérgicas procedentes del área del tegmento ventral (VTA)⁴ y terminan principalmente en neuronas GABAérgicas espinosas medias⁵. Mientras que las fibras dopaminérgicas realizan contactos simétrico-sinápticos (de tipo inhibitorio) con las neuronas GABAérgicas espinosas medias, las neuronas glutamatérgicas forman sinapsis asimétricas (excitadoras) en tales células⁵. Por tanto, la producción GABAérgica del núcleo accumbens podría regularse por la administración local de antagonistas de NMDA, por la de agonistas indirectos de dopamina (como la amfetamina y la cocaína), y por la administración de sustancias que activan la entrada dopaminérgica en el núcleo accumbens (como la nicotina y la morfina).

Efecto del consumo de alcohol a largo plazo

Las alteraciones neuroquímicas que se producen en el cerebro tienden a invertirse después de una ingestión continuada de alcohol. Por ejemplo, aunque el consumo de alcohol a corto plazo incrementa la función del receptor GABA_A y disminuye la del receptor glutamatérgico, el consumo prolongado tiene el efecto opuesto⁶, es decir, reducción en la función GABAérgica por muerte neuronal en el giro dentado hipocampal⁷ y disminución de la expresión de la sub-unidad alfa-1 del receptor GABA_A en hipocampo y área del tegmento ventral⁸, y aumento de la actividad excitatoria glutamatérgica⁹ en el núcleo central de la amígdala.

De todas las alteraciones neuroquímicas que se producen en el cerebro tras el consumo prolongado de alcohol queremos destacar por sus novedosas y potenciales implicaciones terapéuticas a las que se producen en el sistema cannabinoide endógeno. Resultados recientes sugieren que el consumo de alcohol a largo plazo también podría modificar la actividad de los componentes del sistema cannabinoide endógeno. Este nuevo sistema de neurotransmisión se compone de ligandos endógenos como la anandamida (AEA)¹⁰ y el 2-araquidonil glicerol (2-AG)¹¹ que se unen de forma específica a dos tipos de receptores cannabinoides, ambos acoplados a proteínas G, el receptor CB1 localizado fundamentalmente en el sistema nervioso central¹², y el receptor CB2 localizado preferentemente en las células del sistema inmunológico. Se ha sugerido la participación del sistema cannabinoide en numerosas funciones fisiológicas, como la actividad motora, el aprendizaje y la memoria, la antinocicepción, el control de las emociones, el desarrollo neuronal y la regulación de diversos procesos inmunológicos. Resultados recientes implican al sistema cannabinoide en los sistemas de recompensa a determinadas drogas como el alcohol, la nicotina, cocaína, y los derivados opiáceos¹³⁻¹⁶. En efecto, la exposición crónica a vapores de etanol induce una disminución tanto en la densidad como en la funcionalidad del receptor cannabinoide CB1^{17,18} en las membranas plasmáticas del cerebro de ratón. De hecho, la densidad del receptor cannabinoide CB1 es menor en cepas de ratones seleccionadas por su preferencia por el consumo de alcohol como la C57BL/6 en comparación con las DBA/2 (no preferentes)¹⁹.

Por otro lado, se ha observado que la exposición crónica a alcohol en células de neuroblastoma incrementa los niveles de AEA y de su precursor, el ácido N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina²⁰, mientras que en células granulares cerebelares, se encuentra un aumento de los niveles de 2-AG²¹. Estos resultados permiten hipotetizar que el consumo crónico de alcohol incrementa la síntesis y liberación de AEA y 2-AG, lo que provoca una disminución en el número y en la funcionalidad de los receptores CB1¹³. Es interesante destacar que el alcohol y distintos derivados cannabinoides, presentan efectos farmacológicos y comportamentales similares, de forma que a dosis bajas presentan efectos eufóricos y estimulantes, mientras que a dosis altas producen sedación²². En general, los derivados cannabinoides producen hipotermia, euforia, analgesia y alteraciones motoras^{13,23}. Se ha observado que la falta de coordinación motora provocada por la administración intracerebelar de THC se ve potencia-

da por la administración sistémica (i.p) de alcohol²⁴. Es interesante destacar que la ataxia inducida tanto por la administración aguda de alcohol (2 g/kg, i.p) como la de cannabinoides (THC, 15 mg/kg, i.c.b) se regula por el receptor de adenosina A1 cerebelar, de forma que la inactivación de este receptor con un oligonucleótido antisentido, ya sea de manera oral o sistémica, reduce significativamente la alteración motora²⁵. Esta interacción entre diferentes sistemas de neurotransmisión en una situación de «multidependencia» en el animal o el individuo alcohólico complica diferentes aspectos de la presentación y evolución del comportamiento adictivo (propiedades reforzantes del alcohol, abstinencia, recaídas) y de su tratamiento farmacológico (naltrexona, acamprosato, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y psicoterapéutico.

Síndrome de abstinencia a alcohol

Cuando el consumo de alcohol se interrumpe en individuos tolerantes, se produce un síndrome de abstinencia, caracterizado por la aparición de temblores, alucinaciones, insomnio, agitación y confusión²⁶. Se ha sugerido que este síndrome representa la hiperactividad del mecanismo adaptativo neural no compensado por el efecto inhibitorio del alcohol. Se produce un incremento en la actividad del receptor NMDA, por inhibición prolongada de los mecanismos glutamatergicos, que aumentaría la cantidad de calcio que entra en las células nerviosas. Pero aunque el calcio es esencial para la función neuronal, un exceso de esta sustancia produce toxicidad y muerte celular. De hecho, repetidos ciclos de consumo de alcohol y abstinencia puede resultar en daño cerebral por exceso de calcio neuronal²⁷. No obstante, las respuestas neuroconductuales de la abstinencia a alcohol, también se explican a través de un modelo animal basado en el consumo crónico e intermitente de alcohol, que demuestra una disminución en la actividad GABAérgica y reducción del número y sensibilidad de los receptores GABA_A, responsable del incremento en los niveles de ansiedad desencadenada²⁸. La interacción entre el alcohol y el receptor GABA se evidencia en estudios que muestran una disminución en las manifestaciones del síndrome de abstinencia alcohólica por el uso de sustancias que incrementan la actividad GABAérgica, como las benzodiazepinas y los bloqueantes de la recaptación del GABA.

Durante el síndrome de abstinencia, se produce también una activación simpática excesiva que ocurre por aumento de la liberación de noradrenalina en el

locus coeruleus, aumento de los niveles de adrenalina y activación del eje HHA (hipercortisolemia). También se ha postulado la participación de los receptores de adenosina localizados en el *locus coeruleus* como elementos relevantes en la hiperactivación inducida por la abstinencia.

El sistema opioide endógeno también interviene en el descenso de la actividad dopaminérgica que se produce durante la abstinencia²⁹, hecho que explicaría la utilidad terapéutica de los antagonistas opiáceos en el tratamiento del síndrome de abstinencia a alcohol. Estudios recientes indican que el bloqueo del receptor opioide, por ejemplo con naltrexona (antagonista de los receptores opioides μ), reduce el deseo irrefrenable de consumo de alcohol³. En efecto, la administración de este antagonista de receptores opioides reduce el consumo de alcohol tanto en animales de experimentación como en pacientes alcohólicos³⁰⁻³², probablemente impidiendo la acción de los péptidos opioides liberados como consecuencia del consumo de alcohol.

Refuerzo y dependencia al alcohol

Los avances más recientes en la teoría de la dependencia han subrayado el papel del sistema nervioso central en la regulación del refuerzo positivo y negativo de las distintas drogas de abuso^{33,34}. El alcohol presenta una elevada capacidad adictiva que se relaciona con su efecto reforzante, es decir, el deseo de continuar consumiendo alcohol para seguir experimentando sus efectos eufóricos (refuerzo positivo) o para no sufrir la abstinencia (refuerzo negativo).

Una de las características comunes a todas las drogas de abuso incluido el alcohol es estimular la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico³⁵⁻³⁸. Concretamente, este aumento de la actividad dopaminérgica en amígdala, núcleo accumbens y estriado dorsal entre otras regiones del sistema límbico, a través de la interacción con receptores glutamatérgicos²⁹, se ha relacionado con la acción reforzante que confiere a las drogas su capacidad adictógena. Este hecho se ha puesto de manifiesto mediante la utilización de la nomifensina³⁹, que demuestra que los lugares de «recompensa efectiva» se encuentran en la región ventromedial del núcleo accumbens, llamada región «periférica», y no en la región más dorsal y lateral, llamada región «nuclear». Tal descubrimiento puede resultar importante, ya que las regiones nuclear y periférica del núcleo accumbens tienen distintas proyecciones eferentes y subtipos de receptores de dopamina D2 y

D3 que se expresan diferencialmente. Las células de la periferia del núcleo accumbens se proyectan principalmente hacia el área del tegmento ventral, mientras que las células del núcleo se proyectan hacia la zona compacta de la sustancia negra⁴⁰. Los receptores D2 están presentes en la periferia⁴¹ y desempeñan un papel importante en la activación motora⁴², mientras que los receptores D3 están localizados en el núcleo⁴¹ y desempeñan un papel fundamental en la inhibición motora. También la corteza frontal recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral y las inyecciones locales de los antagonistas de dopamina⁴³ o las neurotoxinas de dopamina⁴⁴ bloquean los efectos de recompensa del alcohol.

En la dependencia alcohólica es necesario considerar la participación de otros sistemas neurotransmisores ya que, por ejemplo, las neuronas GABAérgicas actúan sobre las neuronas dopaminérgicas del área del tegmento ventral modulando el refuerzo, lo mismo que las neuronas encefalinérgicas actúan sobre los receptores opioides situados en estas mismas neuronas dopaminérgicas. A su vez, esas neuronas encefalinérgicas están activadas por receptores serotoninérgicos 5-HT₃, contribuyendo este hecho al efecto reforzante del alcohol⁴⁵.

Es importante señalar que en el área del tegmento ventral^{46,47} los agonistas opiáceos μ y δ son en gran parte responsables de las acciones reforzantes del alcohol^{48,49}. Concretamente, la activación de receptores opiáceos μ estimula la actividad de neuronas dopaminérgicas en terminales del sistema mesolímbico^{50,51} por desinhibición de neuronas inhibitorias espinosas medias GABAérgicas^{52,53}. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo molecular de la intervención de los agonistas δ en esta región⁵⁴, la eficacia relativa del agonista μ DAMGO y la del agonista δ DPDPE, sobre el efecto reforzante del alcohol⁴⁸, se caracteriza por el aumento de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens⁵¹. Sin embargo, los agonistas κ opiáceos no intervienen en la acción reforzante del alcohol⁵⁰ en el núcleo accumbens⁵¹. Por el contrario, la administración de opiáceos κ produce aversión⁵⁵ e inhibición del disparo dopaminérgico en el núcleo accumbens⁵¹.

Se ha observado un aumento en la expresión génica de los péptidos opioides proencefalina, prodinorfina y proopiomelanocortina en diversas regiones cerebrales de ratas y ratones selectivamente cruzados en función de su preferencia por el consumo de alcohol^{56,57}. La relevancia de la intervención del sistema opioide endógeno en la adicción a alcohol se ha evidenciado recientemente en un interesante artículo que demuestra

que en los animales genéticamente manipulados desprovistos de receptor μ opioide («knockout μ ») no se produce adicción al alcohol⁵⁸. De acuerdo con esta idea, se ha comunicado que en ratas preferentes por el consumo de alcohol de la raza Fawn-Hooded (FH) el consumo crónico de alcohol produce un marcado aumento en la densidad de receptores μ opioides en el núcleo accumbens y en el área del tegmento ventral y un aumento en la densidad de receptores D1 y D2 de dopamina en sustancia negra^{59,60}. Sin embargo, en modelos de ratas Sardinian seleccionadas por su preferencia al alcohol, se observa una marcada reducción de receptores opioides en el caudado putamen y en la región periférica del núcleo accumbens con respecto a las ratas no preferentes. En estos animales, también se ha detectado un descenso en la expresión génica de encefalina en la zona caudal del caudado putamen y un aumento en la corteza cerebral, sin observarse cambios en la expresión génica de la prodinorfina⁶¹.

Investigaciones recientes sugieren la implicación del receptor cannabinoide CB1 en el circuito neuronal que regula las propiedades reforzantes del alcohol. Se ha encontrado que el bloqueo de este receptor con el antagonista SR141716A produce una disminución del consumo de alcohol en dos modelos de roedores seleccionados por su consumo preferente, los ratones C57BL/6⁶², y las ratas Sardinian sP⁶³. Recientemente⁶⁴ se ha observado en ratas Wistar una disminución del consumo de alcohol mediante pretratamiento con SR141716A mientras que si el tratamiento con SR141716A es simultáneo al proceso de alcoholización con vapores de etanol, aumenta la preferencia de consumo de alcohol de estas ratas ya alcoholizadas. Por último, el tratamiento con SR141716A inhibe la motivación por consumir alcohol en un modelo de procedimiento operante tanto en ratas de raza Wistar como en la raza Long Evans. Basándose en los resultados obtenidos con el antagonista SR141716A, se ha sugerido que la activación del receptor CB1 con agonistas específicos podría producir un aumento en la ingesta de alcohol. En efecto, se ha observado⁶⁵ un aumento en el consumo de alcohol en ratas Sardinian preferentes tratadas con los agonistas del receptor cannabinoide CB1 WIN 55, 212-2 o CP 55, 940.

Papel del péptido liberador de corticotropina (CRF) y del neuropéptido Y (NPY) en la dependencia alcohólica

La relación entre el consumo de alcohol y el estrés es bien conocida. De hecho, según la hipótesis de la

tensión-reducción, uno de los principales factores que motivan el consumo de alcohol es disminuir el estrés^{66,67}. Esta idea se apoya en estudios tanto clínicos⁶⁸ como preclínicos⁶⁷ que indican que la ingesta de alcohol puede actuar como un agente «ansiolítico». A la inversa, en situaciones de estrés se observa en general un aumento en el consumo de alcohol en humanos⁶⁹ y animales de experimentación⁷⁰. Estos datos sugieren que la interacción entre el alcohol y el estrés pueda modular los niveles de consumo de alcohol, el deseo de beber y las recaídas.

Se han descrito dos sistemas peptídicos que de manera opuesta modulan las respuestas del organismo al estrés, el sistema del factor liberador de corticotropina (CRF) y el del neuropéptido Y (NPY). El CRF ejerce una acción ansiogénica^{71,72}, mientras que el NPY presenta propiedades ansiolíticas⁷³, de forma que se ha sugerido que la interacción y equilibrio entre ambos sistemas es fundamental en la regulación del estrés, ansiedad y depresión⁷⁴.

Implicación del CRF

La familia del CRF consta de un conjunto de péptidos y receptores neuroendocrinos que controlan las respuestas fisiológicas, endocrinas, y comportamentales que se producen frente a un agente estresante. El CRF es un péptido de 41 aminoácidos⁷⁵ localizado principalmente en áreas que controlan las respuestas comportamentales al estrés (núcleo paraventricular hipotalámico [PVN], y sistema límbico)⁷⁶, que ejerce su función al unirse a una serie de receptores denominados CRF₁, CRF₂ α , CRF₂ α -tr, CRF₂ β y CRF₂ δ . Se ha sugerido que el alcohol actuando sobre receptores de CRF produce alteraciones importantes en los elementos que componen el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Así, la administración aguda de alcohol en ratas aumenta la concentración de corticotropina plasmática (ACTH) y esta acción se bloquea con anticuerpos específicos frente a CRF⁷⁷. Por otro lado, un tratamiento crónico con vapores de etanol incrementa la expresión génica del CRF en el PVN⁷⁸ y reduce las concentraciones del péptido en el hipotálamo⁷⁷. Se ha observado, además, que el consumo de alcohol se incrementa al doble en ratones transgénicos desprovistos del gen que codifica el CRF⁷⁹. En estos ratones se ha encontrado una disminución tanto en la respuesta reforzante como en la estimulación motora debida al consumo de alcohol.

Se ha sugerido que el tratamiento con CRF modifica el consumo de alcohol en animales de experimenta-

ción. Así, se ha observado una reducción en el consumo de alcohol en ratas a las que se les ha administrado intracerebroventricularmente CRF⁸⁰. Estos resultados han generado una cierta controversia ya que en otros estudios se ha comunicado que la administración de CRF disminuye también la ingesta de comida y líquidos^{81,82}, por lo que es posible que la reducción en el consumo de alcohol observada por algunos autores sea debida al efecto inespecífico del CRF sobre la ingesta.

Algunos autores opinan que el sistema del CRF desempeña un papel modulador de los efectos comportamentales asociados a la abstinencia a alcohol. Así, las concentraciones de CRF en determinadas zonas como la amígdala central y estría terminalis aumentan durante la abstinencia al alcohol, volviendo a niveles basales una vez se retoma el consumo de alcohol⁷⁹. En función de estos resultados, se ha evaluado el papel de distintos antagonistas del CRF durante la abstinencia al alcohol. Así, la administración del antagonista D-Phe-CRF a ratas Wistar a las que previamente se les ha hecho dependientes a alcohol mediante alcoholización con vapores de etanol y que unas semanas más tarde se les ha expuesto a una metodología de autoadministración, reduce el consumo de etanol autoadministrado y el tiempo que pasan en los brazos abiertos en la prueba del laberinto elevado en cruz (los animales abstinentes a alcohol pasan menos tiempo en los brazos abiertos, indicando un incremento en las respuestas ansiogénicas debidas a la abstinencia a alcohol)⁸³.

Implicación del NPY

El NPY es un péptido de 36 aminoácidos de distribución muy amplia dentro del sistema nervioso y que puede actuar como neurotransmisor y/o neuromodulador^{84,85}. El sistema del NPY se ha relacionado con el control de la ingesta de alimentos⁸⁶, excitabilidad cerebro-cortical⁸⁷, homeostasis cardiovascular⁸⁸ y con la integración del comportamiento emocional⁸⁹.

Recientemente se ha sugerido que el NPY participa también tanto en las respuestas neurobiológicas del organismo al alcohol⁹⁰, como en la regulación de su consumo⁹¹. Esta hipótesis se fundamenta en la observación de que ratones con una mutación invalidante del gen del NPY presentan mayores índices de consumo de alcohol que sus compañeros no mutados, y éstos a su vez beben más que los ratones transgénicos que sobreexpresan el gen del NPY⁹². En estudios genéticos se ha observado una relación entre la preferen-

cia por el consumo de alcohol y el cromosoma 4 que contiene el gen del NPY⁹³.

Conclusión

En los últimos años, ha crecido el interés por el tratamiento farmacológico del alcoholismo, especialmente en el campo de la prevención de recaídas (fármacos antideseeo). Han sido identificados varios sistemas de neurotransmisores que inician y mantienen la adicción al alcohol.

En la actualidad, el uso de técnicas invasivas en tejido cerebral de roedores ha permitido examinar con más detalle algunas alteraciones neurobiológicas que se producen en la adicción, abstinencia y tratamiento del alcoholismo experimental. Además, técnicas no invasivas de imagen cerebral son usadas en estudios animales y humanos para identificar los circuitos neuronales que se alteran por el consumo de alcohol. Por ello, el estudio de marcadores neurobiológicos cerebrales asociados a la adicción, abstinencia y respuesta al tratamiento con drogas en modelos animales de alcoholismo constituye una herramienta útil para identificar los mecanismos neuroquímicos que puedan contribuir al diseño de fármacos más eficaces en el tratamiento del alcoholismo. La premisa es, entonces, que modificando estos neurotransmisores o actuando sobre sus receptores, se podría actuar sobre los mecanismos neuroquímicos que se desarrollan en una situación de dependencia. En este caso, un fármaco ideal sería aquel capaz de reducir el deseo de beber, de interferir con la euforia buscada por el individuo a través del alcohol, o bien, de provocar una reacción no deseada al consumir alcohol. Por otro lado, el consumo conjunto de alcohol y marihuana representan un gran problema de salud pública, especialmente entre la población adolescente. Aunque no se sabe el mecanismo exacto por el cual interaccionan, la cantidad de evidencias que lo apoyan hacen que en la actualidad nadie ponga en duda la estrecha interrelación existente entre el sistema cannabinoide y el alcohol. A pesar de ello, aunque los agentes cannabinoide podrían constituir herramientas terapéuticas potencialmente útiles en el tratamiento de los trastornos asociados al alcoholismo, es necesario realizar aún muchos experimentos preclínicos y ensayos clínicos controlados para demostrar en qué condiciones la utilización de agentes cannabinoide puede resultar más beneficiosa que los fármacos que se encuentran disponibles actualmente (naltrexona y acamprosato) en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mihic SJ, Harris RA. Alcohol actions at the GABAA receptor/chloride channels complex. En: Deitrich RA, Erwin G. eds. *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*. Boca Raton. FL: CRC Press; 1995. p. 51-71.
2. Lee RS, Smith SS, Chapin JK, Shimizu N, Waterhouse BD, Maddus BN, et al. Effects of systemic and local ethanol on responses of rat cerebellar Purkinje neurons to iontophoretically applied norepinephrine and gamma-aminobutyric acid. *Brain Res* 1995;687:12-21.
3. Valenzuela CF, Harris RA. Alcohol: Neurobiology. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. eds. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. Baltimore. Williams & Wilkins; 1997. p. 119-42.
4. Sesack SR, Pickel VM. In the rat medial nucleus accumbens hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in opposition to each other. *Brain Res* 1990;527:266-79.
5. Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 1992;320:145-60.
6. Devaud LL. Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:606-11.
7. Cadete-Leite A, Brandao F, Andrade JP, Ribeiro-da-Silva A, Paula-Barbosa MM. The GABAergic system of the dentate gyrus after withdrawal from chronic alcohol consumption: effects of intracerebral grafting and putative neuroprotective agents. *Alcohol Alcohol* 1997;32:471-84.
8. Charlton ME, Sweetnam PM, Fitzgerald LW, Terwilliger RZ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic ethanol administration regulates the expression of GABAA receptor alpha 1 and alpha 5 subunits in the ventral tegmental area and hippocampus. *J Neurochem* 1997;68:121-7.
9. Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol addiction: An enigma among us. *Neuron* 1996;16:909-12.
10. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Severson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-9.
11. Mechoulam R, Hanus L, Martin BR. Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. *Biochem Pharmacol* 1994;48:1537-44.
12. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1932-6.
13. Hungund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Alcohol* 2000;35:126-33.
14. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:287-94.
15. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401-4.
16. Fattore L, Martellotta MC, Cossu G, Mascia MS, Fratta W. CB1 cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 decreases intravenous cocaine self-administration in rats. *Behav Brain Res* 1999;104:141-6.
17. Basavarajappa BS, Cooper TB, Hungund BL. Chronic ethanol administration down-regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane. *Brain Res* 1998;793:212-8.
18. Basavarajappa BS, Hungund BL. Down-regulation of cannabinoid receptor agonist-stimulated [35S] GTP gamma S binding in synaptic plasma membrane from chronic ethanol exposed mouse. *Brain Res* 1999;815:89-97.
19. Hungund BL, Basavarajappa BS. Distinct differences in the cannabinoid receptor binding in the brain of C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *J Neurosci Res* 2000;60:122-8.
20. Basavarajappa BS, Hungund BL. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoyl phosphatidyl ethanolamine in SK-N-SH cells. *J Neurochem* 1999;72:522-8.
21. Basavarajappa BS, Saito M, Cooper TB, Hungund BL. Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochim Biophys Acta* 2000;1535:78-86.
22. Hollister LE, Gillespie HK. Marihuana, ethanol, and dextroamphetamine. Mood and mental function alterations. *Arch Gen Psychiatry* 1970;23:199-203.
23. Kalant H, LeBlanc AE. Effects of acute and chronic pretreatment with delta 1-tetrahydrocannabinol on motor impairment by ethanol in the rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1974;52:291-7.
24. Dar MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res* 2000;864:186-94.
25. Dar MS, Mustafa SJ. Acute ethanol/cannabinoid-induced ataxia and its antagonism by oral/systemic/intracerebellar A(1) adenosine receptor antisense in mice. *Brain Res* 2002;957:53-60.
26. Metten P, Crabbe JC. Dependence and withdrawal. In: Deitrich RA, Erwin VG. eds. *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*. Boca Raton. FL: CRC Press; 1995. p. 269-90.
27. Hunt WA. Are binge drinkers more at risk of developing brain damage? *Alcohol* 1993;559-61.
28. Cagetti E, Liang J, Spigelman I, Olsen RW. Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol* 2003;63:53-64.
29. Koob GF. Drug addiction: The yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996;16:893-6.
30. Reid LD, Hunter GA. Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol* 1984;1:33-7.
31. Myers RD, Borgs S, Mossberg R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. *Alcohol* 1986;3:383-8.
32. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.

33. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987;94:469-92.
34. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993;18:247-92.
35. Wise RA. The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther* 1987;35:227-63.
36. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:5274-8.
37. Koob GF, Boom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988;242:715-23.
38. George SR, Fan T, NgGY, Jung SY, O'Dowd BF, Naranjo CA. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption: reversal by increasing synaptic dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:373-9.
39. Carlezon WA Jr, Devine DP, Wise RA. Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 1995;122:194-7.
40. Zahm DS, Brog JS. On the significance of subterritories in the 'accumbens' part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 1992;50:751-67.
41. Larson ER, Ariano MA. D3 and D4 dopamine receptors: visualization of cellular expression patterns in motor and limbic structures. *Synapse* 1995;20:325-37.
42. Waters N, Svensson K, Haadsma-Svensson SR, Smith MW, Carisson A. The dopamine D3-receptor: a postsynaptic receptor inhibitory on rat locomotor activity. *J Neural Transm* 1993;94:11-9.
43. Goeders NE, Dworkin SI, Smith JE. Neuropharmacological assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24:1429-40.
44. Goeders NE, Smith JE. Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;25:191-9.
45. Matsuzawa S, Suzuki T, Misawa M, Nagase H. Roles of 5-HT3 and opioid receptors in the ethanol-induced place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *Life Sci* 1999;64:241-9.
46. Bozarth MA, Wise RA. Intracranial self-administration of morphine into the ventral area in rats. *Life Sci* 1981;28:551-5.
47. Phillips AG, LePiane FG. Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;12:965-8.
48. Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci* 1994;14:1978-84.
49. Bals-Kubik R, Ableiter A, Hertz A, Shippenberg TS. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:489-95.
50. Leone P, Pocock D, Wise RA. Morphinedopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:469-72.
51. Devine DP, Leone P, Pocock D, Wise RA. Differential involvement of ventral tegmental mu, delta, and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:1236-46.
52. Pickel VM, Chan J. Spiny neurons lacking choline acetylcholine transferase immunoreactivity are major targets of cholinergic and catecholaminergic terminals in rat striatum. *J Neurosci Res* 1990;25:263-80.
53. Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992;12:483-8.
54. Devine DP, Leone P, Carlezon WA Jr, Wise RA. Ventral mesencephalic & opioid receptors are involved in modulation of basal mesolimbic dopamine neurotransmission. *Brain Res* 1993;622:348-52.
55. Mucha RF, Hertz A. Motivational properties of k and m opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology* 1985;86:274-80.
56. Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol interactions with brain opiate receptors. *Life Sc* 1983;32:197-204.
57. Patel VA, Pohorecky LA. Acute and chronic ethanol treatment on beta-endorphin and catecholamine levels. *Alcohol* 1989;6:59-63.
58. Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, Kieffer BL, Matthes HW, Koob GF, et al. mu-Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:1002-8.
59. Djouma E, Lawrence AJ. The effect of chronic ethanol consumption and withdrawal on mu-opioid and dopamine D(1) and D(2) receptor density in Fawn-Hooded rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:551-9.
60. Cowen MS, Lawrence AJ. Alterations in central preproenkephalin mRNA expression after chronic free-choice ethanol consumption by fawn-hooded rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1126-33.
61. Fadda P, Tronci S, Colombo G, Fratta W. Differences in the opioid system in selected brain regions of alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1296-305.
62. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiebot MH, Poncelet M, Soubrie P, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132:104-6.
63. Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, et al. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol Alcohol* 1998;33:126-30.
64. Lallemand F, Soubrie PH, De Witte PH. Effects of CB1 cannabinoid receptor blockade on ethanol preference after chronic ethanol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1317-23.
65. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, et al. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;159:181-7.
66. Cappell H, Herman CP. Alcohol and tension reduction. *Alcohol* 1972;33(1):33-64.
67. Pohorecky LA. Interaction of ethanol and stress: research with experimental animals—an update. *Alcohol Alcohol* 1990;25:263-76.
68. Levenson RW, Oyama ON, Meek PS. Greater reinforcement from alcohol for those at risk: parental risk, personality risk, and sex. *J Abnorm Psychol* 1987;96:242-53.

69. Smith MJ, Abbey A, Scott RO. Reasons for drinking alcohol: their relationship to psychosocial variables and alcohol consumption. *J Addict* 1993;28:881-908.
70. Bowers WJ, Sabongui AG, Amit Z. The role of ethanol availability on. *Alcohol* 1997;14:551-6.
71. Dunn AJ, File SE. Corticotropin-releasing factor has an anxiogenic action in the social interaction test. *Horm Behav* 1987;21:193-202.
72. Moreau JL, Kilpatrick G, Jenck F. Urocortin, a novel neuropeptide with anxiogenic-like properties. *Neuroreport* 1997;8:1697-701.
73. Heilig M, Murison R. Intracerebroventricular neuropeptide Y protects against stress-induced gastric erosion in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987;137:127-9.
74. Slawecki CJ, Somes C, Ehlers CL. Effects of chronic ethanol exposure on neurophysiological responses to corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y. *Alcohol Alcohol* 1999;34:289-99.
75. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981;213:1394-7.
76. Sawchenko PE, Imaki T, Potter E, Kovacs K, Imaki J, Vale W. The functional neuroanatomy of corticotropin-releasing factor. *Ciba Found Symp* 1993;172:5-21; discussion 21-9.
77. Rivier C, Bruhn T, Vale W. Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J Pharmacol Exp Ther* 1984;229:127-31.
78. Rivier C, Imaki T, Vale W. Prolonged exposure to alcohol: effect on CRF mRNA levels, and CRF- and stress-induced ACTH secretion in the rat. *Brain Res* 1990;520:1-5.
79. Olive MF, Mehmert KK, Koenig HN, Camarini R, Kim JA, Nannini MA, et al. A role for corticotropin releasing factor (CRF) in ethanol consumption, sensitivity, and reward as revealed by CRF-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 (en prensa).
80. Bell SM, Reynolds JG, Thiele TE, Gan J, Figlewicz DP, Woods SC. Effects of third intracerebroventricular injections of corticotropin-releasing factor (CRF) on ethanol drinking and food intake. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139:128-35.
81. Glowa JR, Barrett JE, Russell J, Gold PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992;13:609-21.
82. Heinrichs SC, Richard D. The role of corticotropin-releasing factor and urocortin in the modulation of ingestive behavior. *Neuropeptides* 1999;33:350-9.
83. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, Davis H, Brennan M, Zorrilla EP, et al. Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1494-501.
84. Allen YS, Adrian TE, Allen JM, Tatemoto K, Crow TJ, Bloom SR, Polak JM. Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science* 1983;221:877-9.
85. Wettstein JG, Earley B, Junien JL. Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y. *Pharmacol Ther* 1995;65:397-414.
86. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984;115:427-9.
87. Woldbye DP, Madsen TM, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Bolwig TG. Neuropeptide Y inhibits hippocampal seizures and wet dog shakes. *Brain Res* 1996;737:162-8.
88. Pedrazzini T, Seydoux J, Kunstner P, Aubert JF, Grouzmann E, Beermann F, et al. Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nat Med* 1998;4:722-6.
89. Heilig M, Widerlov E. Neurobiology and clinical aspects of neuropeptide Y. *Crit Rev Neurobiol* 1995;9:115-36.
90. Koehnke MD, Schick S, Lutz U, Willecke M, Koehnke AM, Kolb W, et al. Severity of alcohol withdrawal symptoms and the T1128c polymorphism of the neuropeptide Y gene. *J Neural Transm* 2002;109:1423-9.
91. Caberlotto L, Thorsell A, Rimondini R, Sommer W, Hyytia P, Heilig M. Differential expression of NPY and its receptors in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1564-9.
92. Thiele TE, Marsh DJ, Ste Marie L, Bernstein IL, Palmiter RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998;396:313-4.
93. Carr LG, Foroud T, Bice P, Gobbett T, Ivashina J, Edenberg H, Lumeng L, et al. A quantitative trait locus for alcohol consumption in selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:884-7.