

11281 29

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**"PAPEL CONDICIONANTE DE LA DEPRESIÓN SOBRE LA
INSTALACIÓN DEL ALCOHOLISMO Y SUS MODIFICACIONES
INDUCIDAS POR DIVERSOS TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS
EN UN MODELO ANIMAL"**

**T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**PRESENTA:
MED. CIR. MARÍA DOLORES MARTÍNEZ GONZÁLEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RENÉ DRUCKER COLÍN**

CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO, D.F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicada a:

Arq. José Guadalupe Martínez Vega y Guillermina González Islas,
por todo el amor y el apoyo que siempre me han dado desde que los conozco y que ha sido
el principal motivo para seguir adelante.

A Marilú, Paco, Abby y Guille,
por contagiarme de su felicidad por la vida.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México,
por ser el medio para cumplir muchos de mis sueños...

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor el Dr. René Drucker Colín, por darme la oportunidad de empezar en esto de la ciencia en su laboratorio, porque ha sido toda una experiencia que valió la pena.

Al Dr. Oscar Próspero García, por ese entusiasmo tan singular que se contagia y que me anima para seguir en esto, por ser un gran maestro y un gran amigo.

Al Dr. David Kershenobich por su tiempo y sus valiosas sugerencias en los tutoriales.

Al Dr. Mauricio Díaz, al Dr. Francisco Pellicer y al Dr. Velázquez Moctezuma, por sus comentarios para este trabajo.

A todas esas personas tan especiales para mi, que conocí en la Facultad de Medicina, y que siempre confiaron en que yo podía.

Agradezco infinitamente a los Miembros del Jurado, por su tiempo para la revisión de este tesis:

Dr. Rafael Salín Pascual
Dr. René Drucker Colín
Dr. Alfredo Saldivar González
Dra. Milagros Méndez
Dr. José Ramón Eguibar Cuenca
Dr. Stefan Mihailescu Lucian
Dr. Oscar Próspero García

ABREVIATURAS

5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
AC	Antes de Cristo
ADH	Alcohol deshidrogenasa
CLI	Clomipramina
DC	Después de Cristo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales
E.U.A.	Estados Unidos de América
GABA	Ácido γ -amino butírico
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MAO	Monoaminooxidasa
MHPG	3-metoxi-4-hidroxifenilglicol
MOR	Movimientos oculares rápidos
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PSMOR	Privación de sueño MOR
SNC	Sistema nervioso central
SOL	Sueño de ondas lentas
Tx	Tratamiento

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	8
2.1. ALCOHOL	8
2.1.1. Historia	8
2.1.2. Farmacología	11
2.1.3. Efectos del Consumo de Alcohol	12
2.1.4. Mecanismos de Acción del Alcohol	16
2.2. ALCOHOLISMO	19
2.2.1. Definiciones	20
2.2.2. Epidemiología	23
2.2.3. Etiología	24
2.2.4. Aspectos Genéticos	25
2.2.5. Marcadores Bioquímicos del Alcoholismo	28
2.2.6. Neurobioquímica de la Adicción	30
2.3. DEPRESIÓN	32
2.3.1. Historia	32
2.3.2. Definición	33
2.3.3. Epidemiología	33
2.3.4. Etiología	34
2.3.5. Tratamientos Antidepresivos	35
2.3.5.1. Nicotina	36
2.3.5.2. Privación de Sueño MOR	37

2.3.6. Depresión como Factor Condicionante del Alcoholismo	38
2.3.7. Modelos Animales de Depresión	40
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	44
4. MATERIAL Y MÉTODO	45
4.1. Fármacos	45
4.2. Sujetos	45
4.3. Tratamiento con Nicotina	45
4.4. Tratamiento con Privación de Sueño MOR	46
4.5. Esquema de Alcohol	46
4.6. Aparatos	47
4.7. Experimento 1. Efecto de la Nicotina sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad	49
4.8. Experimento 2. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad	49
4.9. Experimento 3. Efecto de la Nicotina sobre el Consumo de Alcohol	49
4.10. Experimento 4. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre el Consumo de Alcohol	51
5. RESULTADOS	53
5.1. Efecto de la Nicotina sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad	53
5.2. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad	53
5.3. Efecto de la Nicotina sobre el Consumo de Alcohol	54
5.4. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre el Consumo de Alcohol	55

6. DISCUSIÓN	57
7. CONCLUSIONES	64
8. BIBLIOGRAFÍA	65
9. ANEXO 1. Artículo	89
10. ANEXO 2. Participación en Congresos	90

1. RESUMEN

Estudios clínicos muestran una alta comorbilidad entre la depresión y la ingesta de alcohol. Por otro lado, se ha demostrado que la nicotina y la privación de sueño MOR (PSMOR) mejoran la depresión. Nosotros sugerimos que la nicotina y la PSMOR pueden disminuir o prevenir el consumo de alcohol. Para investigar esta relación decidimos evaluar el consumo de alcohol en un modelo animal de depresión, el cual consiste en tratar a ratas neonatales con clomipramina (CLI), un inhibidor de la recaptura de serotonina. En la edad adulta (3 meses), las ratas CLI exhiben un incremento significativo de la actividad locomotora, una disminución en la agresividad y la ingesta de alcohol es mayor en comparación con las ratas control. El tratamiento crónico con nicotina aumenta la agresividad reducida que presentan originalmente estos animales y les disminuye significativamente el consumo de alcohol. El efecto de la nicotina sobre el consumo de alcohol persiste al menos un mes después de haberse interrumpido su administración. Por otro lado, la PSMOR aumenta significativamente la agresividad en las ratas CLI, y les disminuye significativamente el consumo de alcohol cuando este es su única opción de bebida y después de suspender la PSMOR. Estos resultados indican que la nicotina y la PSMOR, pueden revertir algunos signos de depresión y disminuir la auto administración de alcohol en el modelo animal de depresión inducido por clomipramina neonatal.

ABSTRACT

Many community studies have revealed significant co-morbidity between depression and alcoholism. It has been suggested that both nicotine and selective REM sleep deprivation (RSD) seem to improve depression. We believe that these treatments may decrease or prevent alcohol intake. To investigate this potential relationship, we evaluated alcohol intake in an animal model of depression, which consists of administering clomipramine (CLI) a preferential serotonin re-uptake inhibitor, to neonatal rats. This pharmacological manipulation produces adult depression-like behaviors, such as higher locomotor activity, lower aggressiveness and higher alcohol intake than control rats. Chronic administration of nicotine significantly increased aggressive behavior and reduced alcohol intake in CLI rats. The effect of nicotine on alcohol intake lasted at least one month after cessation of nicotine administration. On the other hand, RSD produced a significant increase in the aggressive behavior in the CLI rats, and they had a significant decrease in alcohol intake during the period that alcohol was their only drinking fluid under RSD and after cessation of RSD. These results indicate that both nicotine and RSD reverted some depression signs and reduced alcohol self-administration in the CLI model of depression.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ALCOHOL

2.1.1. Historia

La palabra alcohol proviene del árabe *alkuhl* que significa “esencia básica de la materia” y en este caso se refiere a esa parte colectada del vino a través de la destilación, la esencia del vino (Ray, 1998; Vallee, 1998).

Los efectos del alcohol han sido descritos desde hace mucho tiempo. Los egipcios daban gracias al dios Osiris por el vino, los romanos al dios Dionisos y los griegos al dios Baco, de este último se deriva el nombre de bacanal, que se refiere a la fiesta donde se consumen gran cantidad de bebidas alcohólicas (Brailowski, 1999). En la Edad Media, cuando los árabes llevaron la técnica de destilación a Europa, los alquimistas pensaban que el alcohol era el elixir de la vida. De hecho, whisky significa “agua de la vida” en irlandés-gaélico (Rall, 1990), y así era considerado debido a que en esa época el agua no era descontaminada para su uso doméstico por lo que era muy peligroso beberla. Por lo tanto, las bebidas alcohólicas eran los únicos líquidos seguros de beber, por el poder antiséptico del alcohol y la acidez natural de estas bebidas que las mantenía libres de patógenos. Así es como el alcohol adquiere un lugar básico en la sociedad occidental. La experiencia en el Oriente fue diferente ya que la práctica de hervir el agua para hacer té, evitó el uso de bebidas alcohólicas. Adicionalmente la genética influyó de manera importante, pues se sabe que casi la mitad de los asiáticos carece de la enzima necesaria para completar el metabolismo del alcohol (acetaldéhidó deshidrogenasa) y esto los hace más sensibles a sus efectos (Vallee, 1998).

En la antigüedad, el alcohol era utilizado con fines terapéuticos. Por ejemplo, en Egipto (siglo XVII al XVIII AC), los tratamientos médicos incluían cerveza o vino (Escohotado, 1996). Mientras que el sistema terapéutico de Hipócrates describe al vino como remedio para casi todas las enfermedades agudas y crónicas que se conocían en ese tiempo. Asimismo, la Escuela de Medicina en Alejandría estaba de acuerdo con el uso médico del alcohol y lo recomendaba como tratamiento (Vallee, 1998). Incluso el alcohol ha sido frecuentemente automedicado para contrarrestar el insomnio, la ansiedad o el estrés (Gillin, 1994). Por ejemplo, Johnson et al. (1998) mostraron que de 2,181 adultos de entre 18 y 45 años de edad, el 13% utilizaban el alcohol como sedante. Actualmente se reconoce que su utilidad médica es muy limitada y aun así es la droga de más alto consumo en México y en el mundo, con fines recreacionales. Esto se debe a que las bebidas alcohólicas gozan de gran aceptación social y su consumo se encuentra muy arraigado a nuestra cultura, además de su amplia variedad de presentación.

Por otro lado, la gran diversidad de bebidas alcohólicas que conocemos se obtiene a través de la fermentación de jugos vegetales de frutas o granos, por medio de levaduras, como en el caso del pulque, la cerveza o el vino; o por destilación, al eliminar el agua y obtener un líquido de mayor contenido alcohólico, como en el caso del tequila, el vodka, la ginebra o el ron. Las bebidas obtenidas solo a través de la fermentación contienen niveles bajos de alcohol, esto se debe a que las levaduras dejan de crecer produciendo un cese de la fermentación cuando la concentración de alcohol aumenta a un máximo de 15%, ya que las levaduras no resisten una concentración mayor. Ejemplo de estas bebidas son las cervezas que en su mayoría contienen 4.5% de alcohol; otras son el pulque, que es hecho del agave, contiene 6% de alcohol; el sake, que es la cerveza de arroz tradicional del Japón, tiene de

12 a 16% de alcohol; la sidra de manzana dejándola fermentar puede desarrollar un contenido de alcohol tan concentrado como de 14% (Ray, 1998).

Después de la experiencia con bebidas relativamente bajas de alcohol, como el vino y la cerveza, el mundo fue expuesto a concentraciones más altas de alcohol, gracias a la destilación. La destilación, palabra derivada del latín *destillare* que significa goteo, fue desarrollada por los árabes en el siglo 700 AC. Ellos inventaron el alambique, aparato utilizado para la destilación. Este procedimiento consiste en calentar soluciones que contienen alcohol obtenidas por fermentación, sus vapores son colectados y condensados, logrando incrementar la concentración de alcohol. Estos nuevos productos eran utilizados para el tratamiento de varias enfermedades. Por ejemplo, el licor era originalmente vino destilado combinado con muchas hierbas y utilizado únicamente con propósitos medicinales, tenía alto contenido de azúcar y era ingerido en muy pocas cantidades (Ray, 1998).

Es importante hacer hincapié en que cada unidad de alcohol tiene de 8 a 10 ml de alcohol absoluto, que están contenidos en un vaso o lata de cerveza normal, en un vaso pequeño (142 ml) de vino de mesa, o en una medida (25 ml) de bebidas destiladas. Es decir, a pesar de que los recipientes pueden ser distintos y los tipos de bebidas diferentes, la cantidad de alcohol en una bebida es más o menos la misma (Schuckit, 2001).

2.1.2. Farmacología

La forma común del alcohol que se utiliza como bebida es el alcohol etílico, también llamado etanol, y su fórmula química es $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$ (Kaplan y Sadock, 1998).

Por vía oral, el alcohol puede absorberse a través de la mucosa oral, el esófago, el estómago y el intestino grueso, pero la mayor parte se absorbe en la parte proximal del intestino delgado. El tiempo que pasa desde el último trago hasta que se alcanzan concentraciones máximas en la sangre habitualmente es de 30 a 90 minutos (Rall, 1990). Su absorción puede verse modificada por diversos factores, entre ellos la concentración de alcohol y el tipo de bebida alcohólica. Por ejemplo, la cerveza y el vino se absorben más lentamente que el whisky o el brandy, y estos últimos más lento que el vodka y la ginebra. Esto puede deberse a que la cerveza y el vino contienen más congéneres que las otras bebidas, y estos retardan la absorción del alcohol. Los congéneres son productos naturales del proceso de fermentación y preparación de las bebidas alcohólicas, que le dan sabor, color, olor y otros efectos característicos a estas, así como el grado de cruda; algunos son totalmente tóxicos (Brailowski, 1999; Ray, 1998; Schuckit, 2001). También se sabe que bebidas carbonatadas, como la champaña, o las que se mezclan con agua mineral o quina, se absorben más rápidamente que las bebidas no carbonatadas. Sin embargo, el factor que más influye en la absorción del alcohol es la presencia y el tipo de alimento en el estómago. Por ejemplo, las proteínas y los carbohidratos demoran más su absorción comparada con las grasas (Ray, 1998).

Después de ser absorbido, el 90 a 98% del alcohol es metabolizado por el hígado. El resto se elimina a través del sudor, la orina, las lágrimas y el aire espirado. Las dos

principales vías del metabolismo del alcohol en el hígado son a través de la enzima alcohol deshidrogenasa produciendo acetaldehído que es destruido por la aldehído deshidrogenasa en las mitocondrias, y la del sistema microsómico oxidante de alcohol que se lleva a cabo en el retículo endoplásmico liso. Ambas vías dan como resultado la producción de acetaldehído que se oxida a acetato. Bajas concentraciones de acetaldehído pueden causar estimulación y conducta reforzadora, mientras que concentraciones altas de esta sustancia producen daño en hígado, cerebro y otros órganos. Si la ingesta de bebidas alcohólicas se detiene o continúa en forma moderada, los niveles de alcohol en la sangre se mantendrán bajos, pues el hígado sano puede metabolizarlo (10 ml de alcohol/hora). Sin embargo, cuando la velocidad de ingestión y la cantidad ingerida rebasan la posibilidad de eliminarlo, este se acumula y sus efectos aumentan, dificultando la coordinación muscular, el equilibrio, la memoria y el juicio, hasta llegar a estados de intoxicación que ponen en peligro la vida (Schuckit, 2001).

2.1.3. Efectos del Consumo de Alcohol

El alcohol entra a la circulación sanguínea y se distribuye rápidamente en los órganos más vascularizados afectando su forma y función. Estos efectos pueden ser identificados inmediatamente. Así tenemos que el alcohol en cantidades moderadas aumenta la frecuencia cardiaca, dilata los vasos sanguíneos en las extremidades superiores e inferiores y en cara, lo que provoca sensación de calor pasajero, y una hora después la temperatura disminuye por efecto de la vasodilatación, esto provoca pérdida de calor (Brailowski, 1999). Adicionalmente, el alcohol puede irritar a la mucosa gástrica en forma directa e indirecta estimulando la secreción de jugos gástricos. También estimula la diuresis, debido a que el alcohol inhibe a la hormona antidiurética o vasopresina, la cual es

producida en hipotálamo y se encarga de regular la eliminación de agua a través del riñón (Rall, 1990; Schuckit, 2001).

También se sabe que el consumo crónico de alcohol afecta irreversiblemente al corazón causando cardiomiopatía. En contraste, hay estudios que indican que el consumo crónico de cantidades moderadas de alcohol disminuye la incidencia de isquemia cardíaca coronaria (Kannel y Ellison, 1996). Este efecto ha sido explicado porque el alcohol aumenta las lipoproteínas de alta densidad en el plasma (De Oliveira et al., 2000; Rimm, 2000).

El alcohol aumenta las secreciones gástricas y salivales, contribuye a la producción de lesiones en esófago y duodeno, y se considera factor etiológico en la pancreatitis aguda y crónica. En el hígado provoca acumulación de lípidos, como suceso temprano; posteriormente se puede presentar hepatitis alcohólica y progresar hasta cirrosis (Rall, 1990).

Otras de las funciones que son afectadas por el alcohol son la actividad sexual y las funciones superiores del cerebro.

El alcohol ha sido asociado con disfunción sexual tanto en hombres como en mujeres (Peugh y Belenko, 2001). Los hombres que tienen una larga historia de abuso de alcohol pueden presentar disminución de niveles sanguíneos de hormonas sexuales masculinas (testosterona y 5-alfa-dihidrotestosterona); incremento de hormonas sexuales femeninas (estradiol y estrona) y aumento de las proteínas transportadoras de hormonas sexuales que se unen a estas y disminuyen su biodisponibilidad. Estos cambios hormonales han sido implicados en la disminución de la libido, impotencia sexual, atrofia testicular, disminución de la fertilidad y ginecomastia. También se han estudiado cambios hormonales

en hombres no alcohólicos después de beber alcohol, en los cuales una dosis aguda y baja de alcohol disminuye la testosterona sérica sin producir cambios en la hormona luteinizante, lo que indica que el efecto del alcohol es directo sobre los testículos (Ida et al., 1992).

En las mujeres el nivel de ingesta de alcohol incrementa la frecuencia de trastornos menstruales y de abortos espontáneos. El abuso de alcohol, igual que en los hombres, tiene efectos adversos sobre la fertilidad y la función sexual. Además existen evidencias sobre la ingesta de alcohol y los niveles de estrógenos en mujeres, mostrando que la ingesta de alcohol en mujeres con ciclos menstruales normales produce aumento en los niveles plasmáticos y urinarios de estrógenos (Reichman et al., 1993). También se ha observado un incremento de niveles plasmáticos de estrógenos en mujeres postmenopáusicas que beben alcohol (Gavaler y Van Thiel, 1992). Adicionalmente, el alcohol es una de las drogas más peligrosas para la mujer embarazada, especialmente al principio del embarazo. Los metabolitos del alcohol son dañinos para las células del feto. Dosis moderadas de alcohol pueden causar retardo mental irreversible en el feto, mientras que cantidades abundantes aumentan el riesgo de nacer con defectos, como sucede en el "síndrome del feto alcohólico", el cual consiste en microcefalia, facciones anormales, retardo físico y mental. Por lo que se debe recomendar a la mujer que se abstenga de tomar alcohol al momento en que decide embarazarse o, por lo menos, cuando se sabe embarazada (Schuckit, 2001).

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central (Rall, 1990). Como droga psicoactiva, el alcohol tiene efectos bifásicos, es decir, bajas concentraciones de alcohol tienen propiedades estimulantes, produciendo un estado placentero. Dicha estimulación se debe a la supresión de los mecanismos de control inhibitorio en el cerebro. Mientras que un

exceso de alcohol puede inducir confusión, incoordinación, sedación y algunas veces coma (Charness et al., 1989). Por lo tanto, los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central dependerán de los niveles de alcohol en sangre (Tabla 1).

Tabla 1.- Efectos típicos del alcohol en las personas no alcohólicas (Modificado de Charness et al., 1989; Schuckit, 2001).

Niveles sanguíneos de alcohol (mg/dl)	Manifestaciones del Sistema Nervioso Central
50	El sujeto se ve relajado, comunicativo, sociable y desinhibido, debido a que el alcohol primero deprime los centros nerviosos que controlan la inhibición de los impulsos.
100	La conducta es esencialmente emocional, errática, se presentan problemas de juicio, y existe dificultad para la coordinación muscular, así como trastornos de la visión y del equilibrio.
200	El individuo presenta confusión mental, se tambalea al caminar, tiene visión doble, así como reacciones variables del comportamiento: pánico, agresividad, llanto. Por otra parte tiene serias dificultades para pronunciar adecuadamente las palabras y para comprender lo que se le dice.
300	Hay incapacidad para sostenerse en pie, vómitos, incontinencia urinaria, estupor, aproximación a la inconsciencia.
≥ 400	Hay inconsciencia, ausencia de reflejos, estado de coma que puede llevar a la muerte por parálisis respiratoria.

Como parte de las funciones del cerebro, el sueño también se ve afectado por el alcohol. De hecho el alcohol se considera una sustancia hipnótica, es decir, que produce somnolencia (Rall, 1990). Es interesante que la administración de cantidades bajas y moderadas de alcohol (0.5-2.2 onzas o 12-51 gramos de alcohol absoluto por día) en voluntarios sanos, promueven inicialmente al sueño por acortamiento de su latencia y por reducción de los despertares en las primeras 3 a 4 horas de la noche; aumentando la duración del sueño de ondas lentas (SOL) y disminuyendo la duración y densidad del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (Aubin et al., 1993). Posteriormente, el sueño se trastorna y fragmenta durante la última mitad de la noche, a consecuencia de la caída de los niveles sanguíneos de alcohol, y también por efecto del malestar somático: Irritación gástrica, cefalea, vejiga llena, etc. (Gillin, 1994).

2.1.4. Mecanismos de acción del alcohol

Como otras drogas psicotrópicas, el alcohol no solo actúa a través de un sólo receptor, sino que altera la función de diversos sistemas de neurotransmisión como son glutamato, norepinefrina, dopamina, serotonina, GABA y otros (Roberts y Koob, 1997; Valenzuela, 1997; ver Tabla 2).

GABA y Glutamato

Las disfunciones conductuales que produce el alcohol se le atribuyen en gran parte a la alteraciones en los sistemas GABAérgico y glutamatérgico (Tsai et al., 1998). GABA es el neurotransmisor inhibitorio y glutamato es el neurotransmisor excitador más difundidos en el cerebro de mamífero. El alcohol estimula la función del receptor al GABA_A e inhibe la función del receptor al glutamato, predominantemente del tipo NMDA. La droga influye potencialmente en varias actividades del sistema nervioso, por ejemplo, las acciones agudas

del alcohol sobre los receptores al GABA inducen manifestaciones conductuales de intoxicación, manifestadas por sedación, incoordinación locomotora y disminución de la ansiedad. Estos efectos son propiciados también por la inhibición simultánea sobre el receptor a glutamato (NMDA). La actividad inhibitoria del alcohol sobre los receptores a glutamato también explica el deterioro sobre los procesos de atención y discriminación de estímulos, lo cual se observa conductualmente en el sujeto por somnolencia y aumento en los errores de juicio (U.S. Department of Health and Human Services, 1997).

Dopamina

El sistema dopaminérgico también está afectado por el alcohol. En estudios realizados en animales se ha demostrado que el consumo de alcohol incrementa la liberación de dopamina en el núcleo acumbens, y que los antagonistas de receptores a dopamina (haloperidol y pimozida) disminuyen la ingesta de alcohol (DiChiara, 1997; Yoshimoto et al., 1992a). Además, la administración crónica de alcohol produce una disminución de los niveles de dopamina (Rothblat et al., 2001). Por otro lado, el sistema dopaminérgico juega un papel muy importante en el desarrollo de la adicción al alcohol y a otras drogas de abuso, como veremos más adelante.

Serotonina

Se ha sugerido que la administración de alcohol incrementa los niveles de serotonina en sistema nervioso central. Fukumoru et al. (1980) mostraron que al administrar altas dosis de alcohol (1.5 g/kg) se produce un incremento del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el cerebro de la rata. Adicionalmente, se ha propuesto a la serotonina (5-HT) como reguladora del consumo de alcohol, en base a una serie de estudios en humanos y en animales que indican que el

incremento de la función serotoninérgica disminuye la ingesta del mismo y viceversa, cuando la serotonina disminuye, los sujetos aumentan su ingesta de alcohol (Daoust et al., 1992; LeMarquand et al., 1994a,b). Además hay evidencias que indican que la administración de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) produce una modesta disminución en el consumo del alcohol en humanos y revierte la preferencia por esta droga en animales (Angelone et al., 1998; Lejoyeux, 1996; Murphy et al., 1988; Naranjo et al., 1984; Naranjo y Bremner, 1993; Peter et al., 1998). Asimismo, el bloqueo de receptores 5-HT₃ puede disminuir el consumo de alcohol (Daoust et al., 1992; LeMarquand et al., 1994a,b; McBride et al., 1989). Este tipo de receptor ha sido implicado en las propiedades tóxicas y adictivas del alcohol (Lovinger, 1997).

Con respecto a la neuroanatomía del sistema serotoninérgico se sabe que la mayoría de las neuronas que contienen 5-HT están localizadas en la línea media del tallo cerebral, en los núcleos del rafe dorsal, los cuales influyen en algunas funciones del cerebro como las relacionadas con la atención, la emoción y la motivación. Los axones de las neuronas del núcleo del rafe proyectan a numerosas regiones del cerebro. Estas regiones incluyen la amígdala, una área que juega un papel importante en el control de las emociones; y el núcleo acumbens, una área del cerebro involucrada en el control de la motivación para realizar ciertas conductas, como ingesta de alimento, conducta sexual y el abuso del alcohol y de otras drogas. Además, este neurotransmisor en sí mismo interviene en la regulación de funciones como el apetito y la conducta sexual (Frazer y Hensler, 1999).

Tabla 2.- Cambios en los sistemas de neurotransmisión después del consumo agudo y crónico de alcohol (Modificado de De Witte, 1996).

Consumo Agudo	Consumo Crónico
↑ Aminoácidos inhibitorios (GABA, taurina)	↑ Aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato)
↑ Dopamina	↓ Dopamina
↓ Noradrenalina	↑ Receptores β -noradrenérgicos
↑ Serotonina	↓ Serotonina
↓ Acetilcolinesterasa	↑ Acetilcolinesterasa, receptores muscarínicos

2.2. ALCOHOLISMO

Después de un tiempo de abusar del consumo de bebidas alcohólicas, se presenta un deterioro en diversos órganos como el estómago, el hígado, los riñones, el corazón, y el sistema nervioso. Las neuronas sufren cambios adaptativos que pueden dar lugar, en personas susceptibles, al desarrollo de alcoholismo. En esta adaptación pueden estar involucrados fenómenos de tolerancia, abstinencia y de búsqueda persistente del alcohol que llevan al individuo a sufrir la dependencia física y, por lo tanto, a recaer constantemente en su consumo (Schuckit, 2001; U.S. Department of Health and Human Services, 1997).

2.2.1. Definiciones

El alcoholismo es definido como un desorden conductual complejo, caracterizado por la pérdida del control sobre el consumo de alcohol, acompañado de la preocupación por conseguirlo. El consumo crónico de esta droga usualmente se acompaña por el desarrollo de tolerancia, y consecuentemente produce en el sujeto dependencia. Finalmente, esta condición provoca el daño en el funcionamiento social y ocupacional (Koob et al., 1998).

El abuso y la dependencia al alcohol son frecuentemente incluidos en el concepto de alcoholismo. Sin embargo el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) no usa este término por que no hay una definición precisa (Kaplan y Sadock, 1998).

Así tenemos que el DSM-IV define a la dependencia al alcohol como un grupo de síntomas funcionales, conductuales y cognitivos los cuales indican que una persona continúa bebiendo a pesar de los problemas que esto le ocasiona. El abuso del alcohol se caracteriza por patrones repetidos de beber en situaciones peligrosas, con consecuencias adversas, incluyendo daño en la capacidad para cumplir con responsabilidades, en el funcionamiento interpersonal y la salud.

La Organización Mundial de la Salud define al síndrome de dependencia al alcohol como el estado psíquico y usualmente también físico, resultado del consumo de alcohol, caracterizado por respuestas conductuales y de otro tipo que siempre incluyen la compulsión por consumir alcohol en forma continua o periódica, con objeto de experimentar sus efectos psíquicos y en ocasiones para evitar las molestias de su ausencia; la tolerancia puede o no estar presente.

Finalmente, el uso crónico de alcohol produce tolerancia y dependencia física. La tolerancia es la disminución de los efectos obtenidos con la primera dosis de la droga, después de haberse administrado subsecuentemente la dosis original (Jaffe, 1990), y puede deberse al incremento de la cantidad y actividad de la deshidrogenasa alcohólica y a cambios adaptativos en el sistema nervioso central inducidos por el alcohol (Charness et al., 1989).

La dependencia es un estado de neuroadaptación, producido por la administración repetida del alcohol o de cualquier otra droga, que exige la provisión continua de la misma para evitar la aparición de un fenómeno estereotipado característico de cada droga denominado síndrome de abstinencia (Jaffe, 1990).

El síndrome de abstinencia se presenta horas después de la última ingesta de alcohol y los primeros síntomas que se pueden presentar son: temblores, tensión muscular, sudoración y una sensación vaga de ansiedad. Posteriormente hay náuseas, vómitos, anorexia y cólicos abdominales. A la exploración física podemos encontrar: agitación e inquietud, hiperactividad generalizada del sistema nervioso central con irritabilidad e hiperreflexia. Conforme el cuadro progresa, el sujeto presenta aumento de la ansiedad y pueden presentarse hasta ilusiones, alucinaciones auditivas y visuales, acompañadas de ideas delirantes de tipo paranoide. La minoría de estos sujetos sufren de crisis convulsivas generalizadas que se presentan después de 17 a 24 horas de abstinencia; el 2% de estos pacientes presentan estado epiléptico. Aproximadamente el 5% de los pacientes que desarrollan el síndrome de abstinencia evolucionan hacia el *delirium tremens* (Salín-Pascual, 1997).

El *delirium tremens* o delirio por supresión de alcohol es parte del síndrome de abstinencia y aparece alrededor del tercer día de suspender el consumo de alcohol. Esta entidad se caracteriza por presentar, además del cuadro característico del síndrome de abstinencia, confusión, desorientación, agitación, delirio, y alucinaciones visuales, auditivas, olfativas y sensitivas. Las alucinaciones visuales son muy vívidas y se presentan con más frecuencia durante la noche. También puede presentarse insomnio, pesadillas, hiperactividad del sistema nervioso autónomo, fiebre, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial y taquipnea. Este cuadro puede durar desde unas horas hasta una semana. Algunas de las complicaciones que pueden acompañar o incluso desencadenar el *delirium tremens* son: neumonía, desnutrición, cirrosis, gastritis, y anemia, entre otras (Jaffe, 1990; Salín-Pascual, 1997; Schuckit, 2001).

Otro de los problemas que produce el abuso del alcohol son las alteraciones nutricionales y esto se debe a que el alcohol no proporciona vitaminas, minerales, proteínas, ni grasas, y provee más calorías por gramo que los carbohidratos y las proteínas, por lo que el apetito del bebedor puede estar satisfecho sin ingerir alimentos. Las deficiencias nutricionales y vitamínicas que frecuentemente presentan los alcohólicos crónicos pueden provocar trastornos neuropsiquiátricos como la encefalopatía de Wernicke, la psicosis de Korsakoff, la polineuritis y la encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico (Schuckit, 2001).

Otro aspecto importante de mencionar es que las cardiopatías, el cáncer, los accidentes y el suicidio son las principales causas de muerte en un paciente alcohólico (Allebeck y Rydberg, 1998; Schuckit, 2001; Thun et al., 1997) y están incluidas en las principales causas de mortalidad general en nuestro país (INEGI, 1999).

2.2.2. Epidemiología

Actualmente, el alcoholismo es considerado un trastorno grave en México y en el resto de mundo. Lo anterior está basado en estudios epidemiológicos como los realizados en México que indican que entre el 5 y el 7% de la población mayor de 18 años está afectada por este problema (Narro, 1992). Asimismo, la Encuesta Nacional de Adicciones de México (1994) indica que 5.9% de la población adulta urbana es dependiente al alcohol, con una prevalencia de 12.5% en los hombres y 0.6% en las mujeres. Los estudios realizados en E.U.A. indican que 90% de la población general bebe alcohol. De estos, 10% de los hombres y 3 a 5% de las mujeres desarrollan problemas generales y persistentes relacionados con el alcohol como cirrosis, cáncer, desórdenes psiquiátricos y neurológicos, suicidio, violencia y accidentes (Allebeck y Rydberg, 1998; Lex, 1991; Schuckit, 2001).

La dependencia al alcohol empieza más temprano en los hombres que en las mujeres. Esto puede ser debido a que los andrógenos aumentan la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa (Lakota y Barkov, 1980), la enzima hepática que es responsable de la eliminación del alcohol. Esto hace que los hombres eliminen eficientemente el alcohol y los protege contra los efectos negativos inmediatos que experimentan, facilitando el desarrollo temprano de la dependencia al alcohol. La enzima alcohol deshidrogenasa es menos activa en la mujer, con lo que aumenta el riesgo de toxicidad alcohólica, desarrollando secuelas médicas fatales en más alta tasa que los hombres alcohólicos (Seeman, 1997). En las mujeres, el daño cognitivo secundario a la toxicidad neuronal que produce el alcohol muestra un patrón parecido al de los hombres, pero ocurre más temprano en el curso de la enfermedad (Greenfield, 1996; Lex, 1995). Además, se acorta su esperanza de vida por un promedio de 15 años, y su probabilidad de morir es 5 veces

mayor que la población general de mujeres; mientras que los hombres alcohólicos tienen 3 veces más probabilidad de morir que los otros hombres (Greenfield, 1996).

2.2.3. Etiología

Frecuentemente, las actividades diarias de la persona adicta al alcohol están centradas en la obtención y consumo de esta droga a expensas del compromiso social y ocupacional, lo que es su más grave problema. La decisión de una persona para comenzar a usar una droga es influenciada por factores biológicos, psicológicos y socioculturales (Uhl, 1999).

Tanto los factores individuales (características personales) como los contextuales (características sociales y culturales) pueden incrementar o disminuir la posibilidad de que las personas usen o abusen del alcohol. Dentro de los factores individuales podemos incluir: su predisposición genética, que se expresa como la sensibilidad al alcohol, los procesos neurofisiológicos, los marcadores bioquímicos, las características de la personalidad y los procesos cognitivos. Con respecto a las características de la personalidad se sabe que uno de los factores predisponentes para el desarrollo del alcoholismo es que el sujeto muestre rasgos de inseguridad y de dificultad para resolver estados de depresión, angustia o frustración (Brailowski, 1999). También es importante mencionar que los factores motivadores involucrados en la dependencia al alcohol están enfocados sobre dos mecanismos, las propiedades reforzadoras positivas de tomar la droga (i.e. placer, tolerancia) y las negativas asociadas con la ausencia de la droga después de largo tiempo de exposición (i.e. síndrome de abstinencia).

De los factores contextuales podemos considerar a las influencias culturales o macro contextuales (normas de la cultura propias del individuo que lo rigen para tener

acceso al alcohol), sociales (influencia de los familiares, amigos, e instituciones sociales sobre la conducta de beber del individuo), y micro contextuales (el medio social, físico y temporal en que el individuo consume alcohol) (U.S. Department of Health and Human Services, 1997). Dentro de los factores sociales que podemos mencionar esta la actitud que tiene la sociedad ante el alcohol, así como la influencia de la publicidad para ingerir bebidas alcohólicas (Brailowski, 1999). Además las actitudes individuales de consumir alcohol son influidas por normas culturales como el círculo de amigos, los patrones familiares, así como la exposición severa al estrés (U.S. Department of Health and Human Services, 1997).

2.2.4. Aspectos genéticos del Alcoholismo

Los factores genéticos influyen sustancialmente en la vulnerabilidad del sujeto para padecer el alcoholismo. De hecho, una historia familiar positiva de alcohol es uno de los predictores más consistentes y poderosos para que una persona desarrolle alcoholismo. Los familiares de primer grado de alcohólicos tienen 2 a 7 veces más probabilidad de desarrollar problemas con el alcohol en algún momento de sus vidas que la población general (Merikangas, 1990). Estudios de alcoholismo en gemelos han revelado que los gemelos homocigotos tienen mayor concordancia para la enfermedad, que los gemelos dicigotos (Prescott y Kendler, 1999). También se ha evidenciado que los hijos adoptados con padres biológicos alcohólicos tienen más riesgo de padecer alcoholismo que aquellos sin antecedentes biológicos de la enfermedad (Bohman et al., 1987). En las mujeres que tienen familiares alcohólicos también se presenta mayor riesgo de padecer alcoholismo (Pollock et al., 1987). Sin embargo, en estudios con gemelas y adoptadas se ha mostrado que el papel que juega la herencia es mínimo (McGue et al., 1992).

El alcoholismo es considerado una enfermedad poligénica, lo que significa que esta influenciado por varios genes localizados en diferentes áreas o loci del DNA de una persona. En este contexto se han propuestos dos sistemas involucrados en el consumo de alcohol y, por lo tanto, en la etiología del alcoholismo: uno es el locus del receptor a dopamina D2 y otro son los polimorfismos que afectan el metabolismo del alcohol (U.S. Department of Health and Human Services, 1997).

Blum et al. (1990) mostraron que los sujetos alcohólicos presentan un incremento en la prevalencia del alelo A1 del gene para el receptor a dopamina D2, localizado en el cromosoma 11. La función de los receptores D2 en el sistema de activación psicomotora en el cerebro parece ser estimulada por el alcohol y otras drogas de abuso, lo cual puede resultar gratificador.

Por otra parte, las enzimas encargadas del metabolismo del alcohol pueden ser útiles para determinar el riesgo de alcoholismo. Algunos individuos de ciertas poblaciones de Asia experimentan una reacción desagradable de “flushing” después de consumir alcohol que está caracterizada por rubor facial, cefalea, palpitaciones, mareo, náusea, y se asocia con una variante inactiva de la aldehído deshidrogenasa. Recordar que la aldehído deshidrogenasa es la enzima hepática encargada de convertir acetaldehído en acetato, y si está inactiva se producirá un acumulo de acetaldehído en sangre y tejidos después de ingerir alcohol. La variación de alcohol deshidrogenasa (enzima que convierte el alcohol en acetaldehído) también puede regular el consumo de alcohol. Por lo tanto, podemos esperar que, tanto el aumento de la actividad de alcohol deshidrogenasa (ADH) como la baja actividad de aldehído deshidrogenasa produzcan altos niveles de acetaldehído en sangre después de consumir alcohol, acentuando la expresión de síntomas desagradables como

esta reacción de “flushing”. Estudios que comparan chinos alcohólicos contra chinos no alcohólicos, mostraron que los chinos alcohólicos presentan mayor frecuencia de alelos que codifican la forma de actividad alta de la ADH (ADH2² y ADH3¹) que los chinos no alcohólicos (Thomasson et al., 1991). Lo anterior puede explicar porque las personas de descendencia asiática presentan más bajas tasas de alcoholismo y más altas tasas de abstinencia comparadas con otros grupos étnicos.

Los estudios genéticos realizados en animales también nos pueden servir para el estudio del alcoholismo, debido a que es posible identificar los factores genéticos potenciales que confieren predisposición para esta enfermedad. Esto es posible a través de análisis controlados de la influencia genética sobre los rasgos biológicos y conductuales, el consumo y la preferencia por el alcohol, así como de la tasa metabólica de eliminación del alcohol, que son aspectos importantes dentro del alcoholismo. Estos estudios son desarrollados en camadas selectivas de animales que son parecidos en muchos de los rasgos relacionados con el alcohol. Estas líneas incluyen ratas que prefieren o no prefieren alcohol; ratones de largo o corto sueño que presentan diferencias en la sensibilidad a los efectos anestésicos del alcohol; ratones propensos o resistentes a las convulsiones por abstinencia representando la severidad de la abstinencia después de la administración crónica de alcohol; ratones que presentan diferente sensibilidad al alcohol para producir hipotermia; y ratones rápidos o lentos de acuerdo a la actividad locomotora que induce el alcohol. Los hallazgos de parámetros altos y bajos en estos animales indican que existe una influencia genética en respuesta al alcohol y representan posibles modelos animales para estudiar el alcoholismo (U.S. Department of Health and Human Services, 1997).

2.2.5. Marcadores Bioquímicos del Alcoholismo

Por medio de los marcadores bioquímicos para el alcoholismo es posible identificar a los individuos que tienen alto o bajo riesgo para desarrollar alcoholismo. Se ha puesto atención en los sistemas de neurotransmisión que interactúan con el alcohol o que se han implicado en la auto administración del alcohol en modelos animales. En este contexto se ha explorado al sistema serotoninérgico y a la enzima monoaminoxidasa (MAO).

En lo que se refiere al sistema serotoninérgico, se ha sugerido que los niveles de serotonina (5-HT) se encuentran disminuidos en el cerebro de sujetos alcohólicos en comparación con los no alcohólicos (LeMarquand et al., 1994a; Lovinger, 1997). Por ejemplo, existen estudios que indican que las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los alcohólicos son significativamente menores que en los controles (Ballenger et al., 1979; LeMarquand et al., 1994a; Virkkunen et al., 1995). Recordar que el 5-HIAA es el principal metabolito de la 5-HT y puede ser una medida indirecta de los niveles de este neurotransmisor en el cerebro humano (Pettinatti, 1996). También se ha encontrado una disminución de los transportadores centrales de la 5-HT en pacientes alcohólicos, los cuales remueven al neurotransmisor de la sinápsis (Heinz et al., 1998). Adicionalmente, estos pacientes presentan niveles más bajos de 5-HT en plaquetas (Bailly et al., 1993), aumento en la recaptura de 5-HT en linfocitos (Faraj et al., 1997), y disminución en el consumo de alcohol después del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), como la fluoxetina (Cornelius et al., 1997; Naranjo et al., 1994). Los niveles bajos de 5-HT en plaquetas y de 5-HIAA en LCR pueden permanecer así hasta después de 2 semanas de abstinencia al alcohol (Bailly et al., 1993). Esta deficiencia de 5-HT también puede

presentarse en jóvenes no alcohólicos con una historia familiar positiva para alcoholismo, sugiriendo que esta disfunción puede ser un predictor más que una consecuencia del abuso de alcohol (Rausch et al., 1991).

La disfunción de la 5-HT puede contribuir de muchas maneras al sobre consumo de alcohol. Por ejemplo, se ha observado que bajos niveles de 5-HT están asociados con un incremento en la motivación del apetito y de la conducta impulsiva (Dolan et al., 2001; Leibowitz y Alexander, 1998). Por lo tanto, los individuos que tiene déficit de 5-HT encontrarán al consumo de alcohol más atractivo y más difícil de suspender una vez iniciado, en comparación con los individuos que cursan con niveles normales de 5-HT. Adicionalmente, el consumo de alcohol produce un incremento temporal de la 5-HT y una depleción crónica, lo que pudiera reforzar el consumo crónico de alcohol en individuos con bajos niveles de 5-HT (Bailly et al., 1993).

En modelos animales de alcoholismo también se ha encontrado disminución de la 5-HT (Compagnon et al 1993; Yoshimoto et al., 1992b). Por ejemplo, se sabe que en ratas que prefieren alcohol (“alcohol-preferring”) presentan una disminución de los niveles de 5-HT y de su metabolito 5-HIAA en el núcleo acumbens y en la corteza frontal (Devoto et al., 1998; LeMarquand et al., 1994b; McBride et al., 1995), así como una disminución en el número de neuronas serotoninérgicas y en los niveles de 5-HT en el núcleo del rafe dorsal (Zhou et al., 1994a,b). Del mismo modo, el tratamiento con ISRS disminuye el consumo de alcohol en estos animales (Maurel et al., 1999; Pettinati, 1996; Zhou et al., 1998).

Otro posible marcador biológico para la susceptibilidad al alcoholismo es la enzima monoaminooxidasa (MAO) encargada de la degradación de las monoaminas (serotonina, noradrenalina, dopamina). En el cerebro humano se han identificado dos formas de MAO,

MAO-A y MAO-B. La MAO-B también se puede localizar en las plaquetas, y como son más accesibles, pueden ser estudiadas como un indicador de lo que sucede en el cerebro humano. Existen datos que muestran que los alcohólicos así como los familiares de primer grado de alcohólicos presentan niveles disminuidos de la actividad de MAO en plaquetas, sugiriendo que la MAO es un marcador biológico que se hereda. Asimismo, se ha demostrado que los hombres alcohólicos tipo II presentan menor nivel de actividad de la MAO en plaquetas que los alcohólicos tipo I y que los no alcohólicos (von Knorring et al., 1991), este fenómeno también se presenta en las mujeres pero en menor magnitud que los hombres (Hallman et al., 1991). Los alcohólicos tipo II se caracterizan por ser impulsivos, presentar a la enfermedad en edad temprana, y tener mayor predisposición genética para su desarrollo, mientras que los alcohólicos tipo I presentan el cuadro de alcoholismo más tardíamente, tienen menos influencia genética y raramente emplean otras drogas de abuso. Asimismo se ha observado una relación entre el nivel bajo de actividad de la MAO en plaquetas con la alta impulsividad y sensación de búsqueda, sugiriendo ser un posible marcador para el alcoholismo de tipo II (Sher et al., 1994). Por lo tanto, la baja actividad plaquetaria de la MAO puede ser un marcador periférico de la función serotoninérgica alterada, la cual contribuye a la vulnerabilidad para el alcoholismo.

2.2.6. Neurobioquímica de la Adicción

La serotonina, el GABA, el glutamato, la dopamina, además de los opioides, forman parte integral del circuito cerebral implicado en el abuso de drogas (Koob y Weiss, 1992).

La principal estructura involucrada en los procesos de adicción a las drogas es el sistema mesolímbico dopaminérgico y es crítica para los efectos reforzadores del alcohol, la nicotina y los opiáceos (Pich et al., 1997; Koob, 1992). El incremento agudo del estado

de ánimo y el potencial reforzador de una droga, dependen de la capacidad que tenga esta para elevar la dopamina en el sistema mesolímbico, particularmente en el núcleo acumbens (Koob, 1996).

Los cuerpos celulares de este sistema dopaminérgico se originan en el área ventral tegmental que mandan proyecciones al núcleo acumbens y al cerebro basal anterior, transmitiendo información mediante los receptores dopaminérgicos de estas áreas cerebrales. El núcleo acumbens es reconocido como centro de placer y ha sido estudiado en ratas, a través de electrodos que estimulan esta zona después de que el animal presiona una palanca. Esta acción parece agrandar al animal a tal grado que prefiere presionar esta palanca que ingerir agua o alimento. Cuando se les administra bloqueadores de dopamina, la conducta de palanqueo desaparece (Hamer y Copeland, 1999).

Los opioides endógenos son otro sistema involucrado en la adicción, interactuando con el sistema mesolímbico dopaminérgico (Herz, 1997; Roberts y Koob, 1997). Tres tipos de receptores opioides (μ , δ , κ) representan los respectivos “blancos” de los principales péptidos opioides (β -endorfinas, encefalinas y dinorfinas) (Simon y Hiller, 1993). El alcohol aumenta la expresión del receptor opioide delta en células cultivadas y estimula la liberación de opioides en células neuronales (Charness et al., 1993; Reddy y Sarkar, 1993). Los opioides se unen a los receptores delta expresados en las células dopaminérgicas del núcleo acumbens, en donde promueven la liberación de dopamina (DiChiara e Imperato, 1988). Adicionalmente, se sabe que la naltrexona, antagonista del receptor opioide, bloquea la liberación de dopamina y reduce el reforzamiento producido por el consumo de alcohol en modelos animales (Bienkowski et al., 1999). La naltrexona ha sido utilizada con éxito en sujetos alcohólicos, disminuyendo el consumo de alcohol, la frecuencia de recaídas y el

deseo por esta droga (O'Malley et al., 1992; Volpicelli et al., 1992). De hecho, los Institutos Nacionales de Salud de E.U.A. han autorizado su uso para la rehabilitación del paciente alcohólico (U.S. Department of Health and Human Services, 1997).

Con lo anterior podemos decir que la adicción al alcohol involucra un gran número de mecanismos adaptativos por parte de las células neuronales y de varios neurotransmisores, lo que provoca que el cerebro del bebedor sea diferente al cerebro normal. Debido a ello, el alcoholismo tiene que ser tratado como una enfermedad y no como un mal hábito, además de que es un complejo de factores genéticos, ambientales y psicosociales, que requieren múltiples niveles de intervención para su tratamiento y prevención.

El entendimiento de los mecanismos neuronales específicos que se alteran en la adicción al alcohol permitirán el desarrollo de estrategias terapéuticas que facilitarán la rehabilitación del paciente alcohólico, e incluso la prevención de esta enfermedad.

Una de las principales enfermedades psiquiátricas que se asocia con el alcoholismo es la depresión, y de hecho es causa potencial de alcoholismo (Kasperowicz-Dabrowiecka et al., 1996).

2.3. DEPRESIÓN

2.3.1. Historia

Desde la antigüedad han sido registrados casos de depresión. Las descripciones que ahora son llamadas desordenes del estado de ánimo aparecen en varios documentos antiguos. En el Antiguo Testamento, la historia del Rey Saúl describe un síndrome de depresión, así como la historia del suicidio de Ajax en la Iliada de Homero. Cerca del siglo 400 AC, Hipócrates utilizó el término de melancolía, del griego (*melan*=negro y

cholé=bilis), para describir estas alteraciones mentales. Alrededor del siglo 30 DC, el médico romano Aulus Cornelius Celsus describió a la melancolía como una depresión causada por la bilis negra. El término se continuó utilizando por otros autores médicos incluyendo a Arateus (120–180 DC), Galeno (129–199 DC), y Alexander de Tralles (siglo VI DC). En el siglo XII DC, el médico judío Moisés Maimonides considera a la melancolía una entidad patológica discreta (Kaplan y Sadock, 1998).

2.3.2. Definición

La sintomatología cardinal de un episodio depresivo mayor consiste en un estado de ánimo con pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades de la vida cotidiana. Cursa con síntomas asociados y para que se considere depresión mayor se requiere la presencia de un síntoma cardinal y 4 síntomas asociados, todos los días durante al menos 2 semanas. Los síntomas asociados incluyen alteración en el apetito, cambio en el peso corporal, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos excesivos o inapropiados de inutilidad o culpa, dificultades de pensamiento o de concentración, ideas recurrentes de muerte o suicidio, e intentos de suicidio (DSM-IV). Además, esta enfermedad está asociada con anomalías en el sueño, como insomnio o hipersomnias, y se encuentra afectado particularmente el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). Los pacientes deprimidos presentan disminución en la latencia, aumento en la cantidad total y una distribución temporal anormal del sueño MOR (Kupfer et al., 1995).

2.3.3. Epidemiología

Hoy en día la depresión se perfila como una de las enfermedades más comunes y peligrosas en nuestra sociedad. En la Ciudad de México la prevalencia de trastornos

depresivos durante la vida en la población adulta, incluyendo episodios depresivos y distimia, es del 12% (Caraveo-Anduaga et al., 1999). Estudios realizados en E.U.A. estiman que el riesgo de tener al menos un episodio de depresión mayor, en el curso de la vida, es del 10 al 15% en la población general (Blazer et al., 1994). La depresión es más común en las mujeres, la prevalencia a lo largo de la vida es de 10% a 25%, mientras que en los hombres es de 5% a 12% (Kessler et al., 1993).

Esta enfermedad afecta al individuo a tal grado que es considerado un padecimiento incapacitante y puede tener consecuencias tan graves como el suicidio. Se estima que el suicidio se presenta en 10 al 15% de los pacientes deprimidos (Kaplan y Sadock, 1998). En E.U.A. hay cerca de 30,000 muertes por suicidio al año, lo que lo coloca como una de las principales causas de muerte (Barchas y Altemus, 1999).

Interesantemente la depresión puede estar relacionada con la creatividad artística como lo muestran testimonios biográficos y científicos (Jamison, 1998). Investigaciones recientes mencionan que los artistas y escritores muestran un mayor grado de depresión que la población general (Post, 1994; 1996).

2.3.4. Etiología

Los estudios genéticos, así como los que se han realizado sobre la efectividad y acción terapéutica de los fármacos antidepresivos específicos han llevado a especular sobre las bases biológicas de la depresión (Baldessarini, 1991).

Actualmente, una de las hipótesis que más se apoya es la que se refiere a la alteración de las aminas biogénicas en la depresión, y de éstas la serotonina (5-HT) ha sido la más involucrada en la fisiopatología de esta enfermedad. Esto se debe al hallazgo de marcadores biológicos relacionados con la 5-HT en pacientes deprimidos y al exitoso

efecto de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como es la fluoxetina (Prozac), en el tratamiento de la depresión (Barchas y Altemus, 1999; Blier y de Montigny, 1994; Kaplan y Sadock, 1998). En este contexto, se ha sugerido que la deficiencia de 5-HT puede aumentar la vulnerabilidad para la depresión, o de hecho, ser un factor causal (Mann, 1999). Por ejemplo, hay evidencias que indican una correlación positiva entre los niveles de 5-HIAA en LCR y el estado de ánimo (Roy, 1999a). También se ha demostrado que los pacientes deprimidos presentan disminución del pegado de imipramina tritiada en las plaquetas, así como aumento en la recaptura de 5-HT (Neuger et al., 1999; Roy, 1999b) y disminución en los transportadores de este neurotransmisor (Nemeroff, 1998).

Estos marcadores son importantes reconocerlos ya que también pueden servir como predictores de suicidio. Se ha encontrado que pacientes deprimidos con niveles bajos de este 5-HIAA en LCR y bajas concentraciones de los sitios de recaptura de serotonina en las plaquetas, son más propensos a intentar suicidarse (Mann et al., 1996; Mann y Malone, 1997).

2.3.5. Tratamientos Antidepresivos

Para tratar a la depresión existen hoy en día múltiples tratamientos, como la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva y los psicofármacos. De estos últimos podemos decir que la mayoría de los agentes antidepresivos ejercen una acción importante sobre el metabolismo de las monoaminas y sus receptores, aumentando los niveles de noradrenalina, serotonina y en menor grado de dopamina en la hendidura sináptica (Baldessarini, 1991; Salín-Pascual y Castañeda-González, 1996).

Dentro de los nuevos fármacos antidepresivos están los llamados inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), entre los que podemos mencionar a la fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropion, venlafaxina, nefazodona y mirtazapina. Estos fármacos tienen la ventaja de que son más seguros y se toleran mejor que los antidepresivos tradicionales como los tricíclicos y los inhibidores de la MAO (Gorman y Kent, 1999; Kaplan y Sadock, 1998).

Otros tratamientos que han resultado efectivos en la mejoría del paciente deprimido son: la nicotina y la privación de sueño MOR.

2.3.5.1. Nicotina

Existen diversos estudios que demuestran que la nicotina regula las vías neuronales que influyen en el estado de ánimo y la conducta reforzadora de la auto administración de las drogas de abuso (Quattrochi et al., 2000). De hecho, la administración intravenosa de nicotina produce una sensación de euforia que es difícil de distinguir de la que producen otras drogas de abuso como la cocaína y el alcohol (Henningfield et al., 1985). Asimismo, se ha encontrado que la administración de nicotina incrementa los niveles de dopamina en el núcleo acumbens (Pontieri et al., 1996). Recordar que este núcleo está involucrado en la integración y expresión de las emociones, y es el centro de las vías de recompensa de la adicción (Koob y Roberts, 1999). Además de los efectos agudos sobre el estado de ánimo y de la conducta reforzadora que produce la nicotina, también se ha sugerido que posee actividad antidepresiva. Este último punto ha sido demostrado recientemente en estudios realizados en humanos (Salín-Pascual et al., 1995; 1996; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998) y en animales (Djuric et al., 1999; Tizabi et al., 1999; Semba et al., 1998).

Adicionalmente, se ha postulado que el tabaquismo puede reflejar un intento de automedicación en los pacientes deprimidos (Breslau et al., 1998; Lerman et al., 1996; Markou et al., 1998). Estudios epidemiológicos indican que el tabaquismo es más prevalente entre los pacientes psiquiátricos que el resto de la población general (Quattrocki et al., 2000). De hecho, la depresión es una de las enfermedades psiquiátricas con más alta incidencia de tabaquismo (Balfour y Ridley, 2000; Benowitz, 1999; Covey, 1999; Fergusson et al., 1996; Glassman et al., 1990). Por ejemplo, en E.U.A. 49% de los pacientes externos que sufren de depresión fuman comparado con el 22 al 30% de la población general (Hughes et al., 1986). Además se ha demostrado que la prevalencia de depresión a lo largo de la vida esta correlacionada con la presencia de dependencia a la nicotina y con el número de cigarrillos fumados en un día (Kendler et al., 1993). Adicionalmente individuos con historia de depresión refieren mayor dificultad para dejar fumar debido a los síntomas tan severos que presentan durante la abstinencia (Carton et al., 1994; Covey, 1999; Stage et al., 1996).

2.3.5.2. Privación de Sueño MOR

En el sueño MOR se llevan a cabo una serie de procesos relevantes para la salud, como la liberación de varias hormonas, la síntesis de proteínas cerebrales, la reparación de tejido nervioso, la consolidación de la memoria, entre otras. Los efectos que se producen con la eliminación de sueño MOR no son compatibles con la vida. Esta manipulación produce, tanto en humanos como en animales, aumento en la ingesta de alimentos, en la actividad locomotora, en la agresividad y en la conducta sexual, así como disminución de la capacidad de aprendizaje (Bonnet, 1994).

Sin embargo, la privación de sueño MOR (PSMOR) puede ejercer un efecto benéfico en pacientes que cursan con depresión, debido a que esta manipulación produce mejoría en el estado de ánimo de estos pacientes (Kupfer, 1995; Vogel, 1975). Vogel et al. (1980) describen el efecto antidepresivo de la PSMOR por tiempos prolongados en depresiones severas. De la misma manera, existen otros estudios que muestran que 50 a 70% de los pacientes deprimidos mejoran después de la PSMOR (Riemann et al., 1996). Adicionalmente, cada día hay más evidencias de que la PSMOR puede ser el medio por el cual los fármacos antidepresivos mejoran al paciente deprimido (Viot-Blanc, 1997; Vogel et al., 1983; 1990d). Es posible que a nivel bioquímico este efecto sobre el sueño MOR se explique porque la mayoría de los antidepresivos facilitan la acción de las aminas biogénicas. Estos neurotransmisores facilitan la vigilia y disminuyen el sueño MOR. Con lo anterior, podemos decir que la PSMOR es una medida terapéutica efectiva para aliviar los síntomas de la depresión y puede ser una opción para el manejo de estos pacientes (Benca, 1996).

2.3.6. Depresión como factor condicionante del Alcoholismo

La depresión y el abuso de drogas son altamente prevalentes en la población general y es frecuente que se presenten en el mismo individuo (Swendsen y Merikangas, 2000; Uhl, 1999).

Existen varios estudios demostrando la comorbilidad entre el alcoholismo y la depresión (Clark et al., 1997; Kessler et al., 1996; Maier y Merikangas, 1996; Penik et al., 1994; Pomerleau et al., 1997; Regier et al., 1990; Roy et al., 1991; Spak et al., 2000). Incluso se ha propuesto que la depresión es la enfermedad psiquiátrica más común entre los pacientes que cursan con dependencia al alcohol (Lejoyeux et al., 2000; Roy-Byrne et al.,

2000). Por ejemplo, se sabe que cerca de 30 a 40% de las personas con problemas de alcohol presentan criterios diagnósticos de depresión mayor en algún momento de sus vidas (Kaplan y Sadock, 1998). Weissmann et al. (1980) realizaron una encuesta a una comunidad urbana de E.U.A. donde encontraron que el 6.7% de la población fueron alcohólicos, 71% de ellos tenían antecedentes de por lo menos otros trastornos psiquiátricos. El 75% de estos trastornos psiquiátricos eran depresión. Por otro lado, Hasin et al. (1988) encontraron una alta prevalencia de depresión (68%) entre pacientes alcohólicos. En otro estudio se encontró que de 339 pacientes alcohólicos, 111 (33%) cursaron con una historia de depresión (Roy et al., 1991). Esta comorbilidad se presenta más en personas con mayor consumo diario de alcohol y antecedentes familiares de alcoholismo, predisponiéndolos a sufrir problemas psicosociales, recaídas y suicidio (Cornelius et al., 1996; Hanna y Grant, 1997; Helzer et al., 1991; Modesto-Lowe y Kranzler, 1999; Roy et al., 1991; Waller et al., 1999). Además los sujetos deprimidos exhiben una tendencia a consumir más alcohol en comparación a sujetos no deprimidos (Dixit y Crum, 2000; Pettinati et al., 1997; Roy et al., 1991).

Estudios realizados en modelos animales de depresión han mostrado también esta asociación, es decir, ratas con depresión inducida experimentalmente presentan mayor consumo de alcohol que las ratas control (Dwyer y Rosenwasser, 1998; Hilakivi et al., 1984; Paré et al., 1999).

La asociación entre el alcoholismo y la depresión es comúnmente explicada por una relación causal o un factor etiológico compartido que subyace en ambas patologías (Swendsen y Merikangas, 2000). En este caso podemos mencionar al sistema

serotoninérgico, en donde ambas entidades comparten las mismas anormalidades neurobiológicas (ver Tabla 3).

Tabla 3.- Marcadores Biológicos en el Alcoholismo y la Depresión.

ALCOHOLISMO	DEPRESIÓN
↓ 5-HIAA en LCR	↓ 5-HIAA en LCR
↑ de la recaptura de serotonina en linfocitos	↑ de la recaptura de serotonina en plaquetas
↓ transportadores centrales de serotonina	↓ transportadores de serotonina en plaquetas
Tx con ISRS ↓ consumo de alcohol	Tx con ISRS mejora el cuadro clínico
Alteraciones en el sueño	Alteraciones en el sueño

El consumo excesivo de alcohol puede estar reflejando una automedicación intentando revertir algunas anormalidades asociadas con la depresión; éstas anormalidades pueden existir antes del abuso del alcohol o pueden haber sido causadas por su consumo (Markou et al., 1998). A nosotros nos interesa explorar la relación de la depresión como factor condicionante para la instalación del alcoholismo en un modelo animal.

2.3.7. Modelos Animales de Depresión

Existen varios modelos animales de depresión que pueden ser de gran utilidad en el estudio de la depresión (ver Tabla 4).

Dentro de los modelos de depresión farmacológicos se encuentra el modelo de Vogel (1982; 1990a), ampliamente sustentado y que, por lo mismo, hemos elegido para utilizarlo en este proyecto. Este modelo consiste en inyectar diariamente clomipramina (30 mg/kg) a ratas recién nacidas de los 8 a los 21 días postnatales. La clomipramina es un

antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptura neuronal de serotonina y noradrenalina. Este tratamiento induce en la rata adulta conductas similares a las observadas en pacientes deprimidos tales como: disminución en la actividad sexual (Bonilla-Jaime et al., 1998; Neill et al., 1990; Velázquez-Moctezuma et al., 1993; Vogel et al., 1996), en la agresividad (Vijayakumar y Meti, 1999; Vogel et al., 1988), en la ingesta de alimentos y en el peso corporal (Vijayakumar y Meti, 1999), así como aumento en la actividad locomotora (Hartley et al., 1990), y alteraciones en el sueño manifestadas por aumento en la cantidad de sueño MOR y disminución en la latencia para ingresar a esta fase (Frank y Heller, 1997; Vogel et al., 1990c). Adicionalmente, estos animales presentan disminución en la auto estimulación intracraneal (Vogel et al., 1990b), y aumento en el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Velázquez-Moctezuma et al., 1992). La duración de la inmovilidad en esta última prueba ha sido utilizada para valorar los tratamientos antidepresivos y validar modelos animales de depresión (Lucki, 1997). Las alteraciones conductuales presentadas por este modelo animal de depresión pueden mejoran con la administración de tratamientos antidepresivos, como la imipramina y la privación de sueño MOR (Vogel et al., 1990a). Además, estos animales presentan un incremento en el consumo de alcohol voluntario (Dwyer y Rosewasser, 1998; Hilakivi et al., 1984).

Recientemente se han demostrado otros marcadores biológicos en este modelo animal que sustentan anormalidades neuroendocrinas y de neurotransmisión. Estos animales presentan disminución de la actividad neuronal del rafe dorsal (Kinney et al., 1997; Yavari et al., 1993), y decremento en los niveles de aminas biogénicas en corteza frontal, hipocampo, tallo cerebral, septum e hipotálamo (Feenstra et al., 1996; Vijayakumar y Meti, 1999). Lo anterior se traduce en una disminución en el sistema serotoninérgico y

catecolaminérgico. También se ha encontrado un incremento en la actividad colinérgica (Prathiba et al., 1995) y en los niveles basales de corticosterona, así como una respuesta no supresiva a la dexametasona (Prathiba et al., 1998). Estos signos también han sido observados en pacientes deprimidos (Jiang et al., 2000; Plotsky et al., 1998).

Todas estas características se presentan espontáneamente en estas ratas, sin un evento precipitante conocido, como sucede con los pacientes que cursan con depresión endógena, y las alteraciones conductuales permanecen por varios meses. Nosotros creemos que este modelo se aproxima a reproducir varias de las manifestaciones conductuales que caracterizan a la depresión en el humano (ver Tabla 5).

Tabla 4.- Modelos Animales de Depresión (Modificado de Willner, 1991).

Modelos Genéticos	Modelos Farmacológicos
<ul style="list-style-type: none">• Flinders• Wistar Kioto	<ul style="list-style-type: none">• Clomipramina neonatal• Reversión con reserpina• Potenciación con anfetaminas• Depresión conductual inducida por 5-hidroxitriptofano
Modelos de Estrés <ul style="list-style-type: none">• Desesperanza aprendida• “Conducta desesperada”• Estrés crónico impredecible• Abstinencia a la cocaína	Misceláneos <ul style="list-style-type: none">• Bulbectomía olfatoria• Muricida• Modelos de ritmos circadianos
Modelos de Separación <ul style="list-style-type: none">• Primates• Pollos• Roedores	

Tabla 5.- Comparación entre las características de la Depresión Mayor y el Modelo Animal de Depresión inducido por Clomipramina Neonatal.

	Depresión Mayor	Modelo Animal de Depresión
Signos y síntomas	Estado de ánimo deprimido Pérdida de interés o placer ↓ de la libido Falta de autoestima Agitación Alteración en el apetito Cambio en el peso corporal	----- Hiposensibilidad al placer ↓ de la actividad sexual ↓ de la agresividad ↑ en la actividad locomotora ↓ en la ingesta de alimentos ↓ del peso corporal
Marcadores Biológicos	Alteraciones en el sueño MOR (↓ latencia, ↑ duración y cantidad) ↓ de 5-HIAA en LCR Hiperactividad colinérgica Hipersecreción de cortisol	Alteraciones en el sueño MOR (↓ latencia, ↑ duración y cantidad) ↓ de la actividad neuronal del rafe dorsal, ↓ de la 5-HT en SNC Hiperactividad colinérgica ↑ de los niveles séricos de corticosterona
Tratamientos Eficaces	Tricíclicos ISRS (-) MAO PSMOR Nicotina	Imipramina PSMOR

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la depresión puede ser un factor condicionante para el alcoholismo, creemos que los tratamientos antidepresivos, como la nicotina y la PSMOR, pueden prevenir o revertir la instalación del mismo. Por lo tanto, nos hemos planteado las siguientes hipótesis de trabajo.

Hipótesis

- Los animales deprimidos exhiben aumento en la ingesta de alcohol.
- Las alteraciones en la actividad locomotora y en la agresividad que presentan los animales deprimidos son revertidas por el tratamiento crónico de nicotina o la privación selectiva de sueño MOR a largo plazo.
- La preferencia por el alcohol en los animales deprimidos es prevenida y/o revertida por el tratamiento crónico de nicotina o la privación selectiva de sueño MOR a largo plazo.

Objetivos

- Determinar si los animales deprimidos exhiben un aumento en la ingesta de alcohol.
- Determinar el efecto de la administración crónica de nicotina o de la privación selectiva de sueño MOR sobre la actividad locomotora y la agresividad en las ratas deprimidas.
- Determinar el efecto de la administración crónica de nicotina o de la privación selectiva de sueño MOR sobre la ingesta de alcohol en las ratas deprimidas.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Fármacos

Los siguientes fármacos fueron utilizados: Clomipramina (clomipramine hydrochloride, Sigma Chemical Co., USA), Nicotina [(-)- nicotine hydrogen tartrate salt, Sigma Chemical Co., USA), Alcohol (J.T. Baker, México) y Salina (NaCl 0.9% in agua estéril; Baxter, México).

4.2. Sujetos

Se utilizaron ratas de la cepa Long-Evans recién nacidas que se dividieron en dos grupos, el primer grupo fue inyectado subcutáneamente con clomipramina (30 mg/kg al día, 100 μ l, suspendida en solución salina), a partir del 8^{vo} hasta el 21^{er} día postnatal (10:00 A.M.). A este grupo se le denominó CLI. El grupo control fue inyectado con solución salina en el mismo volumen y a la misma hora. Los animales fueron destetados a los 28 días de nacidos y se colocaron en grupos de 4 animales por caja hasta los 3 meses de edad. Posteriormente fueron alojados individualmente. Todo el tiempo los animales se mantuvieron en un ciclo luz/obscuridad 12:12 (luz encendida 8:00 A.M.), a temperatura de 22 ± 2 °C y se les proporcionó comida y agua *ad libitum*.

A los 3 meses de edad se les evaluó la actividad locomotora y la agresividad, con el fin de hacer el diagnóstico de depresión, y utilizarlas como criterio de inclusión para las ratas CLI (depresión) y de exclusión del diagnóstico de depresión para las ratas control.

4.3. Tratamiento con Nicotina

La nicotina fue administrada en una dosis de 0.25 ó 1.25 mg/kg/día durante 4 semanas a través de una bomba de infusión continua de tipo Alzet (modelo 2ML4; ALZA Co., USA). La nicotina fue disuelta en solución salina. Los animales fueron anestesiados

con halotano. Bajo estricta asepsia y antisepsia, la bomba de infusión conteniendo la nicotina fue implantada subcutáneamente en el dorso del animal, a través de una pequeña incisión que posteriormente fue suturada. Cuatro semanas después del procedimiento quirúrgico, los animales fueron anestesiados con halotano y las bombas de infusión fueron removidas.

4.4. Tratamiento con Privación de Sueño MOR

La Privación de sueño MOR (PSMOR) se llevó a cabo por medio de la técnica del “florero invertido” descrita por Jouvét et al. (1964), la cual consiste en colocar a la rata sobre una plataforma de 8 cm de diámetro y 5 cm de alto, rodeada por agua con un nivel de 1 cm en una jaula individual para rata. Cuando el animal entra a la fase de sueño MOR presenta atonía muscular, cayendo al agua y despertando; por lo tanto, este método impide entrar a dicha fase de sueño. La PSMOR se aplicó en uno de los siguientes esquemas:

- 1) 18 horas/día durante 4 semanas.
- 2) 22 horas/día durante 2 semanas.

Los animales permanecieron en cajas individuales “secas” cuando no estaban en la PSMOR.

4.5. Esquema de Alcohol

Los animales fueron expuestos a una probeta con alcohol al 10%, como único líquido para beber durante 7 días. Al final de este periodo, se les agregó una probeta con agua, permitiendo la libre elección entre los dos líquidos. El alcohol fue diluido al 10% con agua corriente. El consumo de cada probeta fue registrado diariamente (10:00 A.M.) y diariamente también las probetas eran llenadas con líquidos frescos. Además se proporcionó comida *ad libitum*. El consumo de alcohol fue determinado calculando los

gramos de alcohol consumido por kg de peso corporal (g/kg). El peso corporal fue evaluado semanalmente.

4.6. Aparatos

La actividad locomotora fue medida por medio de un sistema automatizado de cajas de registro conectadas a un analizador de actividad locomotora (Minimitter, Co.). La caja de registro es de plexiglás (42 x 42 x 20 cm), y contiene 32 fotoceldas. Una de las paredes de la caja tiene 16 fotoceldas localizadas a 11.5 cm del piso, y la pared adyacente tiene el mismo número de fotoceldas, pero localizadas a 0.5 cm del piso. Estas fotoceldas están separadas entre sí por 2.6 cm, y registran el desplazamiento del animal (actividad locomotora) durante 10 minutos.

La agresividad fue medida en una cámara de plexiglás (22.5 x 30 x 28 cm) con un piso constituido de 15 barras de acero inoxidable de 7 mm de diámetro, separadas por 2 cm entre cada una y conectadas a un generador de estímulos eléctricos (Grass Mod.S88, Quincy MA, USA). En la caja se colocó una rata CLI y una rata control, de peso corporal similar. La prueba se realizó diariamente durante 4 días consecutivos. El primer día fue de habituación durante 12 minutos. Las siguientes sesiones empezaban con 2 minutos de habituación y posteriormente se aplicaban los estímulos eléctricos durante 10 minutos, evaluándose las conductas ofensivas y defensivas de cada rata. Cada estímulo eléctrico fue de 1.33 mA de intensidad, 0.5 minutos de duración, con un intervalo de 10 segundos entre cada choque. Dos observadores registramos simultáneamente las conductas ofensivas y defensivas de cada rata, cada observador registró una rata.

Las conductas ofensivas y defensivas fueron evaluadas de acuerdo al sistema de Miczec y Barry (1976) que describe la conducta agresiva de las ratas.

Las conductas ofensivas o dominantes consistieron en:

1. La postura vertical ofensiva. Esta fue parte de una postura vertical mutua, en la cual la cabeza de la rata dominante esta por arriba de la rata sumisa. La rata sumisa esta apoyada sobre sus patas traseras, con la cabeza en posición angulada y sus patas delanteras extendidas hacia el otro animal, con la superficie ventral mostrándose continuamente hacia su oponente.
2. El agachamiento ofensivo. La rata dominante gira sobre su flanco hacia la rata sumisa. El agachamiento sumiso es cuando la rata esta postrada sobre sus 4 patas e inmóvil.
3. La conducta de monta. Esta es la misma que se observa cuando el macho copula a la hembra.
4. Los brincos dirigidos hacia la otra rata en respuesta al estímulo eléctrico.

Las conductas defensivas o sumisas que se registraron incluyeron:

1. La postura vertical defensiva.
2. El agachamiento sumiso (ambos descritos arriba).
3. La posición supina en sumisión a la rata dominante.

Se promedió el número de conductas ofensivas individuales de cada grupo.

Estas pruebas fueron realizadas dos horas después del inicio de la fase de obscuridad, en un cuarto ventilado y sonoamortiguado, iluminado con una lámpara de luz roja de 25 W.

Se utilizaron grupos diferentes para cada experimento.

4.7. Experimento 1. Efecto de la Nicotina sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad

Ambos grupos (control y CLI) fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos: sham (control n=8, CLI n=8), nicotina baja dosis (0.25 mg/kg/día; control n=8, CLI n=8) y nicotina alta dosis (1.5 mg/kg/día; control n=8, CLI n=8). El grupo sham siguió el mismo procedimiento quirúrgico para la implantación de las bombas de infusión, excepto por la colocación de la bomba. Posterior al procedimiento quirúrgico, los animales fueron devueltos a sus cajas individualmente, proporcionándoles agua y comida *ad libitum*. Tres semanas después del procedimiento quirúrgico, se les evaluó la actividad locomotora y la agresividad.

4.8. Experimento 2. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad

Los animales control y CLI se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: PSMOR por 18 horas/día durante 4 semanas (control n=9, CLI n=9), y PSMOR por 22 horas/día durante 2 semanas (control n=7, CLI n=7). Durante este tiempo se le proporcionó agua y comida *ad libitum*. Durante los dos últimos días de PSMOR se les evaluó la actividad locomotora y la agresividad.

4.9. Experimento 3. Efecto de la Nicotina sobre el Consumo de Alcohol

El efecto preventivo de la nicotina sobre el consumo de alcohol fue valorado de la siguiente manera: Las ratas control y CLI fueron divididas aleatoriamente en 3 grupos: sham (control n=10, CLI n=10), nicotina baja dosis (0.25 mg/kg/día; control n=10, CLI n=9) y nicotina alta dosis (1.5 mg/kg/día; control n=8, CLI n=8). El grupo sham siguió el mismo procedimiento quirúrgico para la colocación de la bomba de infusión con nicotina, excepto

por su colocación. Inmediatamente después del procedimiento quirúrgico, todos los animales fueron regresados a sus cajas, individualmente, y fueron expuestos al esquema del alcohol.

Con el objeto de observar la duración del efecto de la nicotina sobre el consumo de alcohol, ambos grupos (control y CLI) fueron expuestos al esquema de alcohol, pero después de la administración de nicotina durante 4 semanas. Estos animales fueron divididos aleatoriamente en los siguientes grupos: sham (control n=10, CLI n=10), nicotina baja dosis (0.25 mg/kg/día; control n=5, CLI n=6) y nicotina alta dosis (1.5 mg/kg/día; control n=5, CLI n=7). Después de 4 semanas de infusión continua de nicotina, los animales fueron anestesiados con halotano, y las bombas de infusión fueron removidas. Inmediatamente después de este procedimiento, los animales fueron expuestos al esquema del alcohol. Los animales sham siguieron los mismos procedimientos quirúrgicos que los animales con nicotina, excepto por la colocación de la bomba.

El **efecto de reversión** de la nicotina sobre el consumo de alcohol se realizó de la siguiente manera: Se utilizaron grupos control y CLI, los cuales fueron expuestos al esquema de alcohol. Al final de las 4 semanas de exposición de agua y alcohol, los animales fueron divididos aleatoriamente en los siguientes grupos: sham (control n=8, CLI n=8) y nicotina (0.25 mg/kg/día; control n=8, CLI n=8). La nicotina fue administrada durante 4 semanas, al mismo tiempo que continuaban expuestos al esquema del alcohol (agua y alcohol al 10%). Los animales sham siguieron los mismos procedimientos quirúrgicos que los animales con nicotina, excepto por la colocación de la bomba.

4.10. Experimento 4. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre el Consumo de Alcohol

Para evaluar el **efecto preventivo** de la PSMOR sobre el consumo de alcohol, se ocupó un grupo nuevo de ratas control y CLI, las cuales fueron divididas aleatoriamente en los siguientes grupos:

A. Esquema de PSMOR por 18 horas/día durante 4 semanas

1. Control (control n=8; CLI n=8)
2. PSMOR (control n=4, CLI n=5)

B. Esquema de PSMOR por 22 horas/día durante 2 semanas

1. Control (control n=8; CLI n=8)
2. PSMOR (control n=8, CLI n=8)

Bajo estas condiciones se les expuso al esquema de alcohol. A todos los animales se les determinó diariamente la ingesta de alcohol y se registró el peso corporal semanalmente. También se les proporcionó comida *ad libitum*.

Para evaluar el **efecto de reversión** de la PSMOR sobre el consumo de alcohol, las ratas control y CLI fueron expuestas al esquema de alcohol. Al final de las 4 semanas de exposición de agua y alcohol, y bajo el mismo esquema de alcohol los animales fueron divididos aleatoriamente en los siguientes grupos: control (control n=8; CLI n=8); PSMOR por 18 horas/día durante 4 semanas (control n=8, CLI n=8).

Análisis de los datos

Todos los datos son expresados como Media \pm E.S. Los datos fueron comparados por mediciones repetidas de ANOVA de dos vías. Las comparaciones entre grupos

individuales fueron analizadas a través de la prueba posthoc Fisher. Los datos con valor de $p < 0.05$ fueron tomados como significativos.

5. RESULTADOS

5.1. Efecto de la Nicotina sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad

A la edad de 3 meses, las ratas CLI mostraron más actividad locomotora ($p < 0.05$, Figura 1) y menos agresividad ($p < 0.01$, Figura 1) en comparación con las ratas control.

La administración de nicotina a baja y alta dosis (0.25 y 1.5 mg/kg/día), así como la intervención quirúrgica simulando la implantación de la bomba de infusión (grupo sham) no tuvieron efectos significativos sobre la actividad locomotora en ninguno de los dos grupos (control y CLI). Sin embargo, la administración de nicotina en dosis alta (1.5 mg/kg/día) produjo una tendencia a disminuir la actividad locomotora de las ratas CLI (ver Figura 2).

La administración de dosis alta de nicotina (1.5 mg/kg/día) incrementó significativamente el número de conductas ofensivas en el grupo CLI y disminuyó en forma significativa las conductas ofensivas en el grupo control ($p < 0.05$; Figura 2). Con la dosis baja de nicotina se produjo una tendencia a aumentar la agresividad en las ratas CLI y a disminuir en las ratas control. La operación sham no produjo efecto sobre la agresividad en ninguno de los dos grupos (control y CLI).

5.2. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre la Actividad Locomotora y la Agresividad

La PSMOR por 18 horas/día durante 4 semanas produce una tendencia a disminuir la actividad locomotora en las ratas CLI, sin ser significativa. Mientras que en las ratas control este esquema de PSMOR produce un incremento significativo de la actividad locomotora ($p < 0.05$; Figura 3). Utilizando la PSMOR por 22 horas/día durante 2 semanas

se produce un incremento significativo de la actividad locomotora en ambos grupos, control y CLI ($p < 0.05$; Figura 4).

En la agresividad, ambos esquemas de la PSMOR incrementaron significativamente el número de conductas ofensivas de las ratas CLI ($p < 0.05$, Figura 3 y 4). Mientras que en el grupo control disminuyó la agresividad, sin ser significativa con el esquema de 18 horas/día por 4 semanas.

5.3. Efecto de la Nicotina sobre el Consumo de Alcohol

En el grupo sham, las ratas CLI consumieron más alcohol en comparación con las ratas control, durante la primera semana en donde el alcohol fue su única opción ($p < 0.01$, Figura 5). Igualmente, durante las siguientes semanas (2-5), cuando los animales tuvieron la opción de tomar agua y/o alcohol, las ratas CLI consumen significativamente más alcohol que las ratas control ($p < 0.05$, Figura 5). Además, el consumo de alcohol de las ratas CLI no presentó variación a lo largo del periodo de libre elección entre agua y alcohol (semanas 2-5), tampoco en las ratas control.

Cuando la nicotina a baja y alta dosis fue administrada simultáneamente con la ingesta de alcohol, las ratas CLI mostraron una disminución en el consumo de alcohol durante la primera semana en donde el alcohol fue su única opción ($p < 0.01$; Figura 6). Durante las semanas 2 a 5 (libre elección entre agua y alcohol), el consumo de alcohol se observó significativamente más bajo con la dosis alta de nicotina (1.5mg/kg/día). Mientras que con la dosis baja de nicotina (0.25 mg/kg/día) se produjo una tendencia a disminuir el consumo de alcohol, siendo significativo solo durante la quinta semana. En las ratas control se produjo una tendencia a disminuir su consumo de alcohol, siendo éste significativo sólo

durante el tiempo que el alcohol era su única opción ($p < 0.01$, Figura 6). La baja dosis de nicotina no produjo ningún efecto sobre el consumo de alcohol en las ratas control.

En el experimento donde las ratas fueron tratadas con nicotina durante 4 semanas antes de exponerlas al esquema de alcohol, se observó que las ratas control no presentaron ninguna diferencia en el consumo de alcohol en comparación con las ratas sham y las ratas tratadas con nicotina. En las ratas CLI, el consumo de alcohol fue significativamente más bajo en los animales pretratados con ambas dosis de nicotina durante todo el tiempo que se les expuso al alcohol ($p < 0.05$; Figura 7), excepto la semana 4 y 5 en los animales pretratados con la dosis baja de nicotina, donde no fue significativa la diferencia en comparación con el grupo sham.

En las ratas expuestas al alcohol antes de administrarles nicotina se observó que la nicotina a baja dosis (0.25 mg/kg/día) produce una disminución en el consumo de alcohol de las ratas CLI, siendo significativa esta disminución a partir de la segunda semana de infusión crónica de nicotina, y manteniendo esta diferencia 2 semanas después de suspender la administración de nicotina ($p < 0.05$, Figura 8). En las ratas control, la nicotina no tiene ningún efecto sobre el consumo de alcohol.

5.4. Efecto de la Privación de Sueño MOR sobre el Consumo de Alcohol

La PSMOR por 18 horas/día durante 4 semanas, disminuye la ingesta de alcohol cuando es la única opción en las ratas control y CLI ($p < 0.01$). Cuando tienen la opción de consumir agua y/o alcohol, la PSMOR no tiene ningún efecto significativo sobre el consumo de alcohol en ninguno de los grupos (control y CLI). Sin embargo, hay una tendencia a disminuir la ingesta de alcohol 2 semanas después de suspender la PSMOR en

las ratas CLI y una tendencia a incrementar el consumo de alcohol después de 3 semanas de PSMOR en las ratas control ($p > 0.05$, Figura 9).

Cuando la PSMOR es por 22 horas/día durante 2 semanas, el consumo de alcohol disminuye en las ratas control y CLI, cuando el alcohol es la única opción ($p < 0.05$, Figura 10). Cuando hay opción de consumir agua y alcohol, las ratas CLI muestran una disminución significativa del consumo de alcohol dos semanas después de suspender la PSMOR, mientras que las ratas control incrementan significativamente su ingesta de alcohol durante todo el tiempo ($p < 0.05$, Figura 10).

Una vez que las ratas CLI han sido expuestas al esquema de alcohol, la PSMOR por 18 horas/día durante 4 semanas tiende a incrementar el consumo de alcohol durante la cuarta semana de PSMOR, sin ser significativo este incremento. Mientras que en las ratas control, la preferencia por el alcohol aumenta cuando son expuestas a este esquema de PSMOR, perdurando este efecto una semana después de suspender la PSMOR ($p < 0.05$, Figura 11).

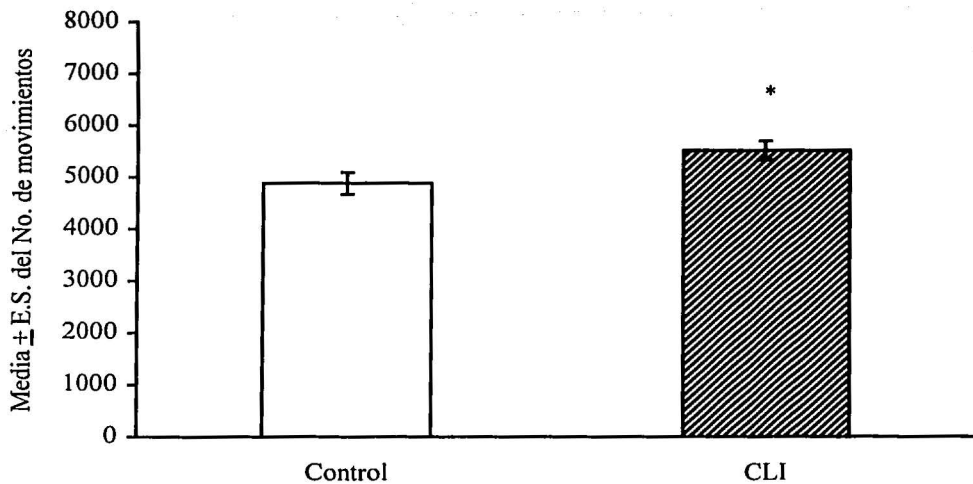
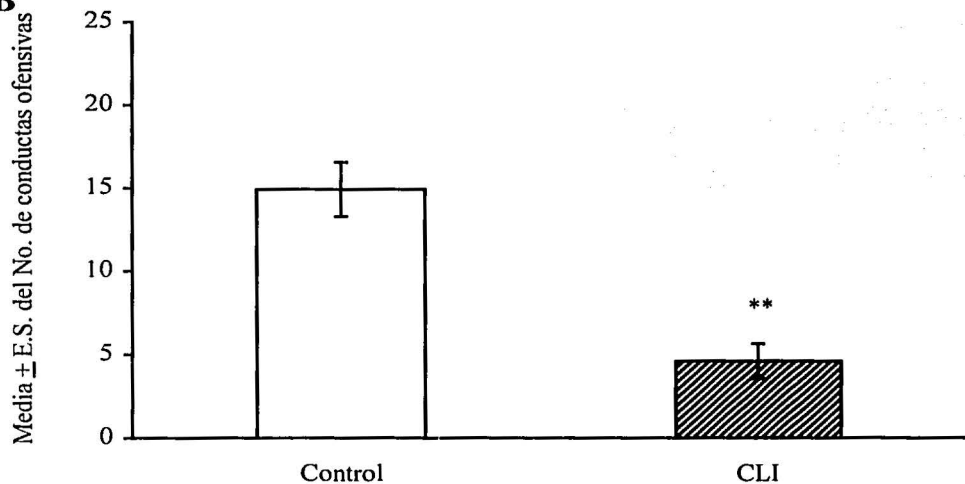
A**B**

Figura 1.- Esta gráfica muestra el efecto de la CLI neonatal sobre la actividad motora (A), y sobre la agresividad (B) en ratas adultas, 24 ratas por grupo * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

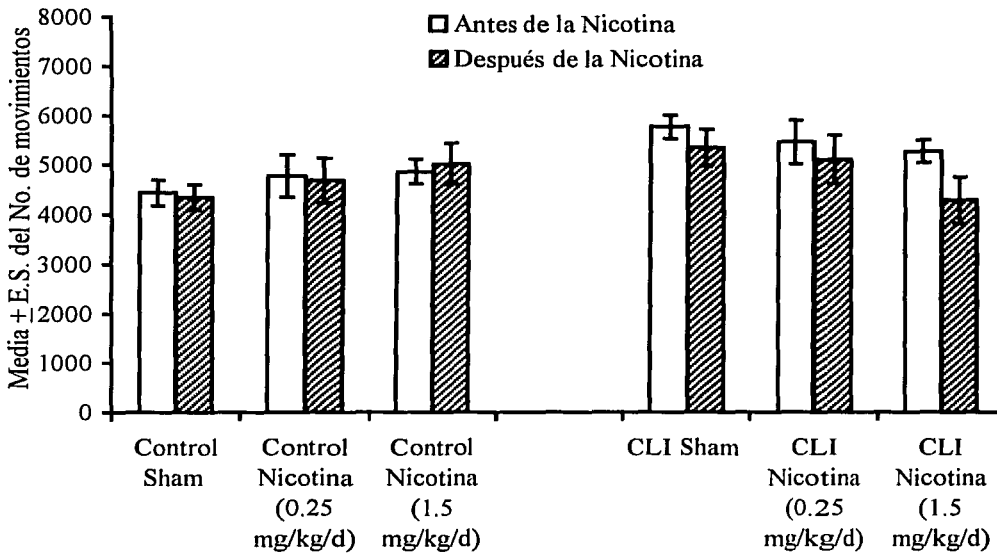
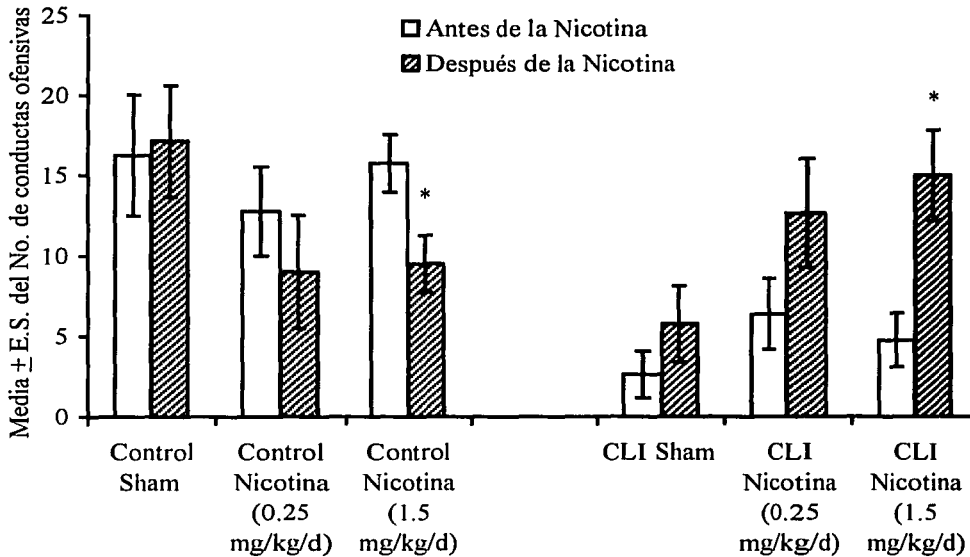
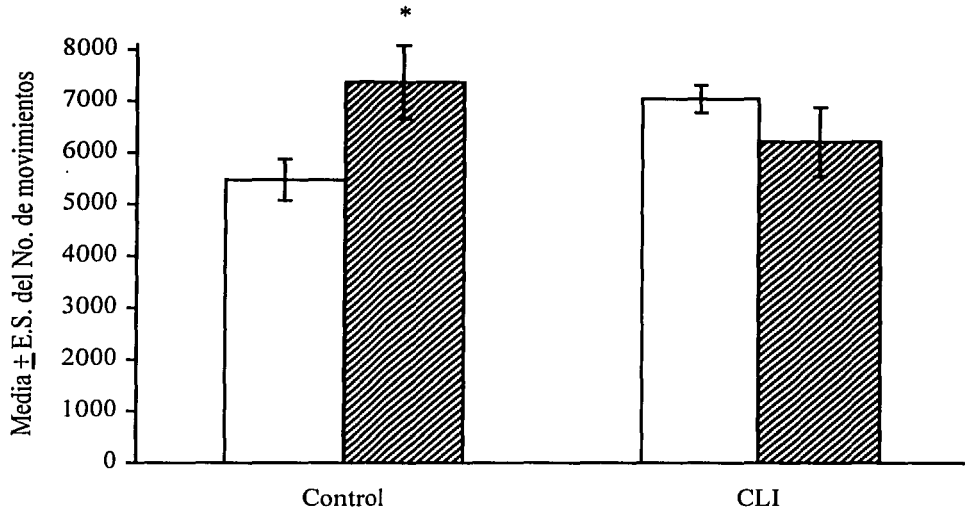
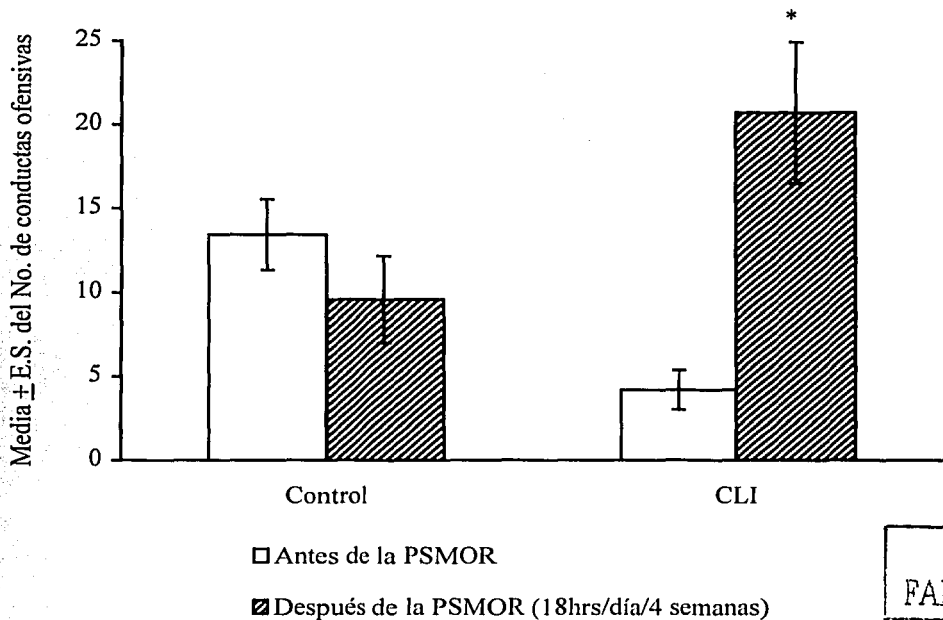
A**B**

Figura 2.- Efectos de la nicotina sobre la actividad locomotora (A) y la agresividad (B) en las ratas control y CLI, antes y después de la Nicotina, 8 ratas por grupo, * $p < 0.05$.

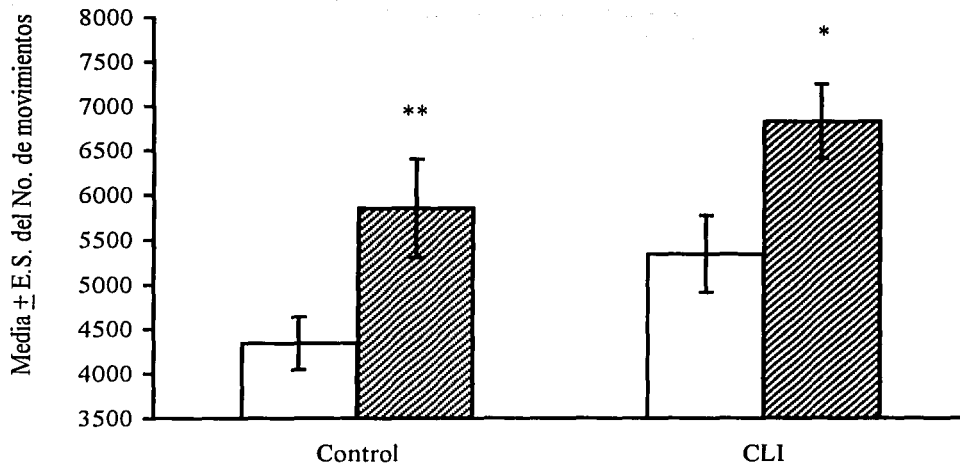
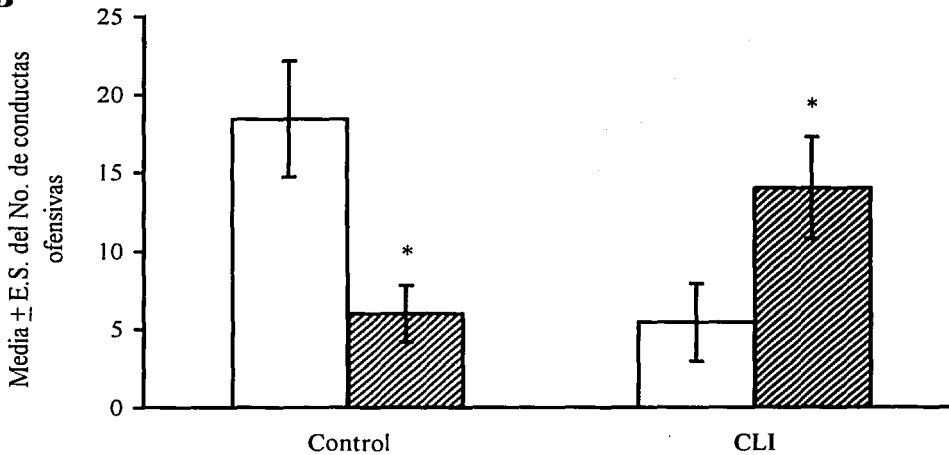
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

S6-B

A**B**

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 3.- Esta gráfica muestra el efecto de la PSMOR (18hrs/día, durante 4 semanas) sobre la actividad motora (A) y la agresividad (B) antes y después de la PSMOR, 9 ratas por grupo, * $p < 0.05$.

A**B**

□ Antes de la PSMOR
▨ Después de la PSMOR (22hrs/día/2 semanas)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.- Esta gráfica muestra el efecto de la PSMOR (22hrs/día, 2 semanas) sobre la actividad motora (A) y sobre la agresividad (B) antes y después de la PSMOR, n=7 por grupo; *p<0.05, **p<0.01.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

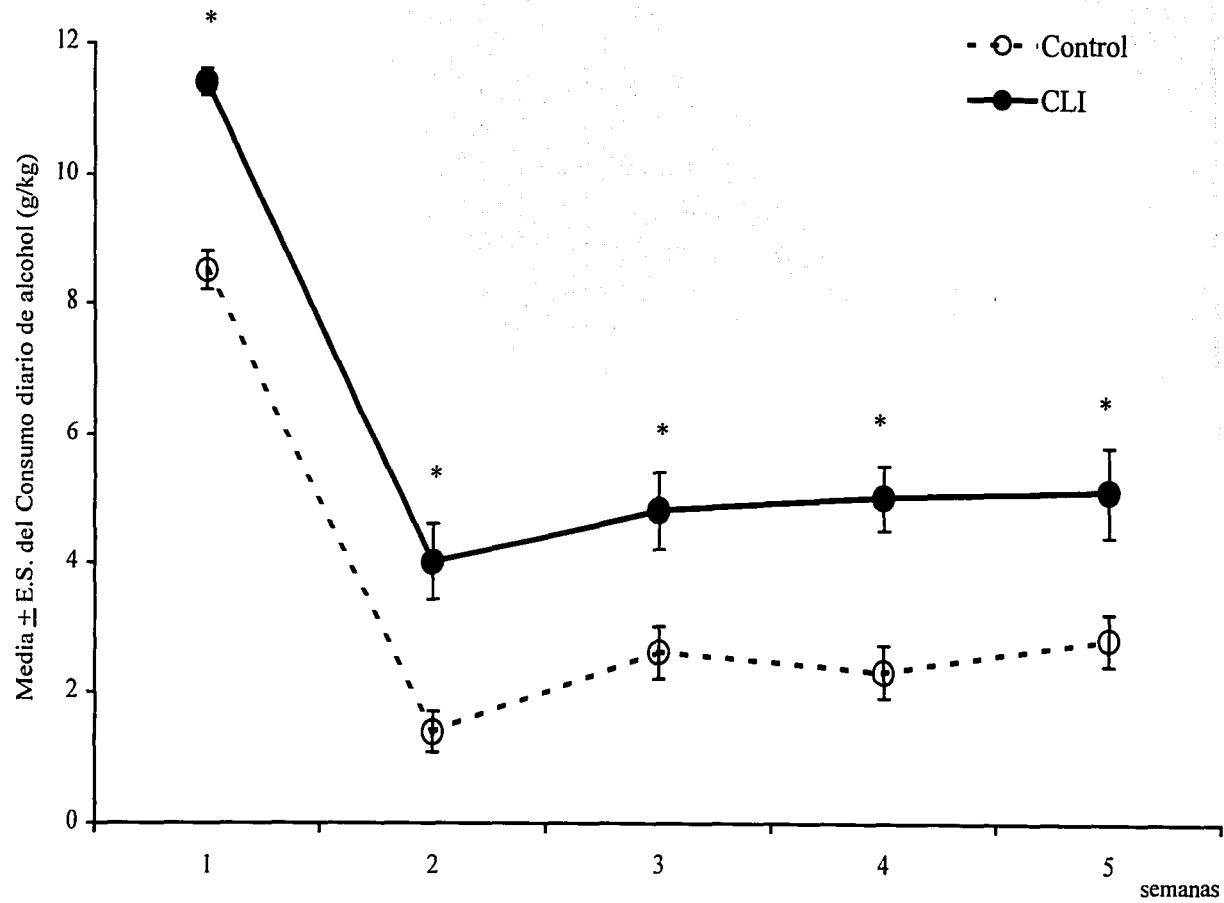


Figura 5.- Esta gráfica muestra el efecto de la CLI neonatal sobre el consumo de alcohol a los 3 meses en ratas Long Evans, 10 ratas por grupo, *p<0.01.

56-E

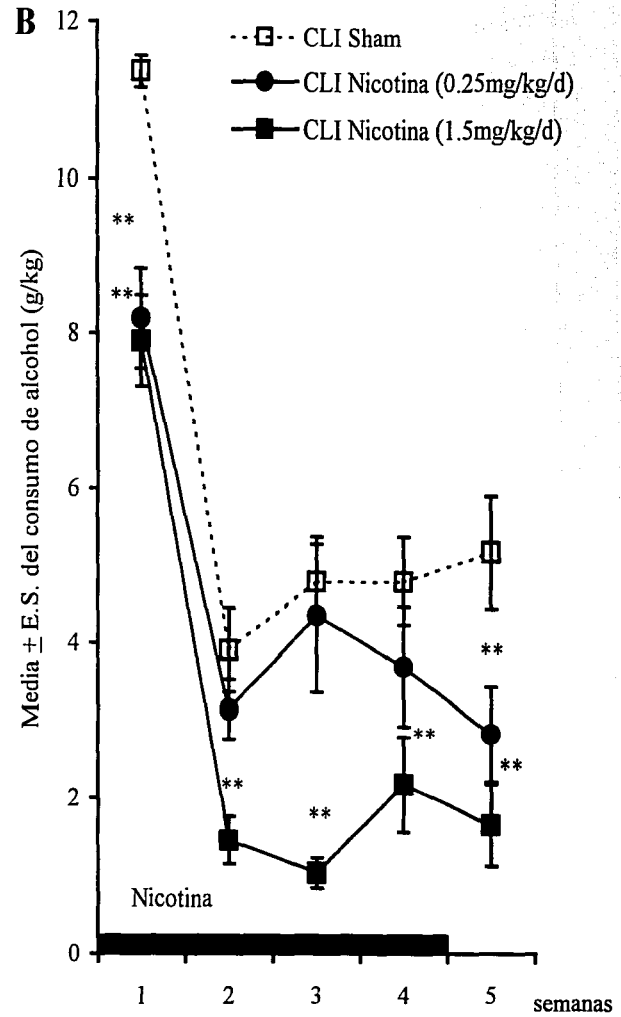
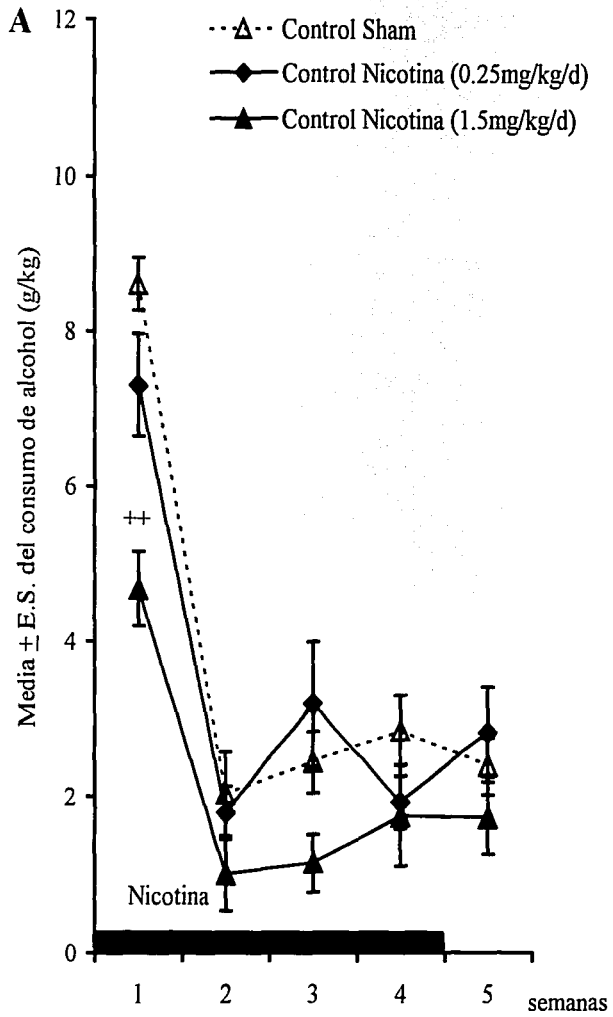


Figura 6.- Efecto de la nicotina sobre el consumo de alcohol en ratas control (A) y en ratas CLI (B), n=8-10 por grupo, ++p<0.01 comparado con Control Sham; **p<0.01 comparado con CLI Sham.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

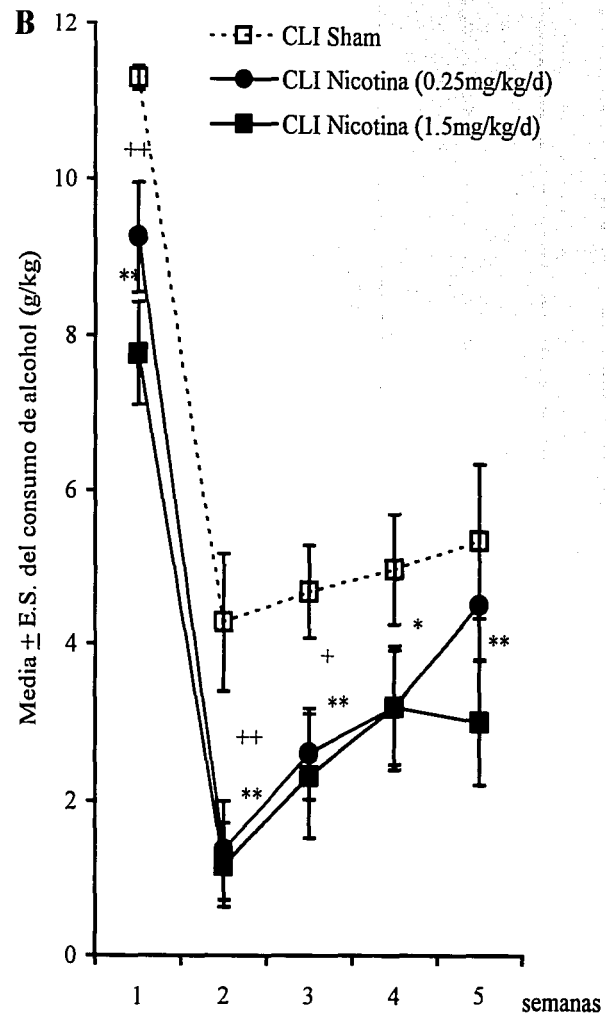
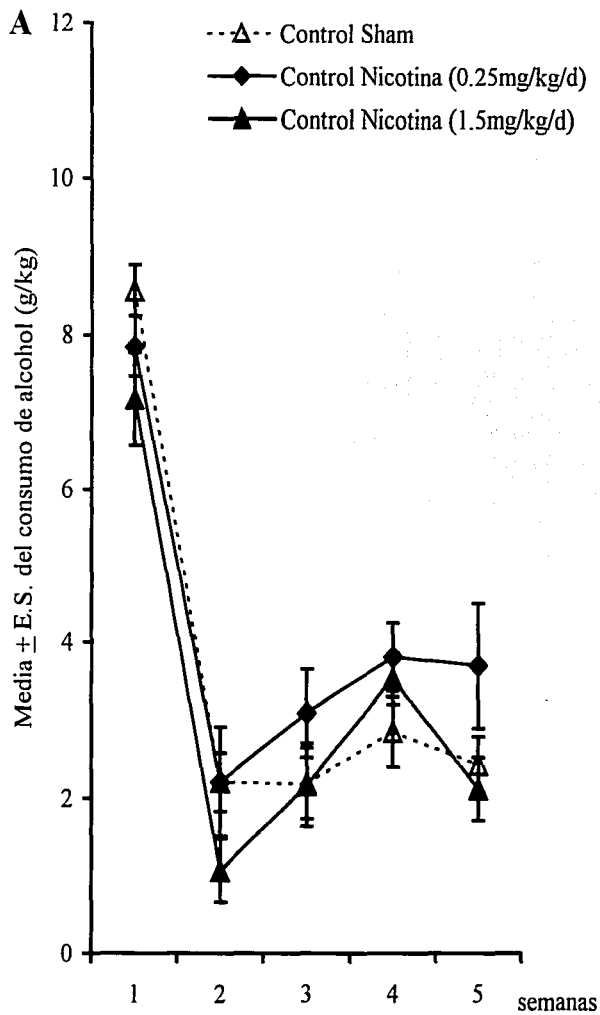


Figura 7.- Consumo de alcohol en ratas control (A) y CLI (B) pretratadas con nicotina, n=5-10 por grupo, +p<0.05, ++p<0.01 CLI vs. CLI Nicotina 0.25 mg; *p<0.05, **p<0.01 CLI vs. CLI Nicotina 1.5 mg.

56-5

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

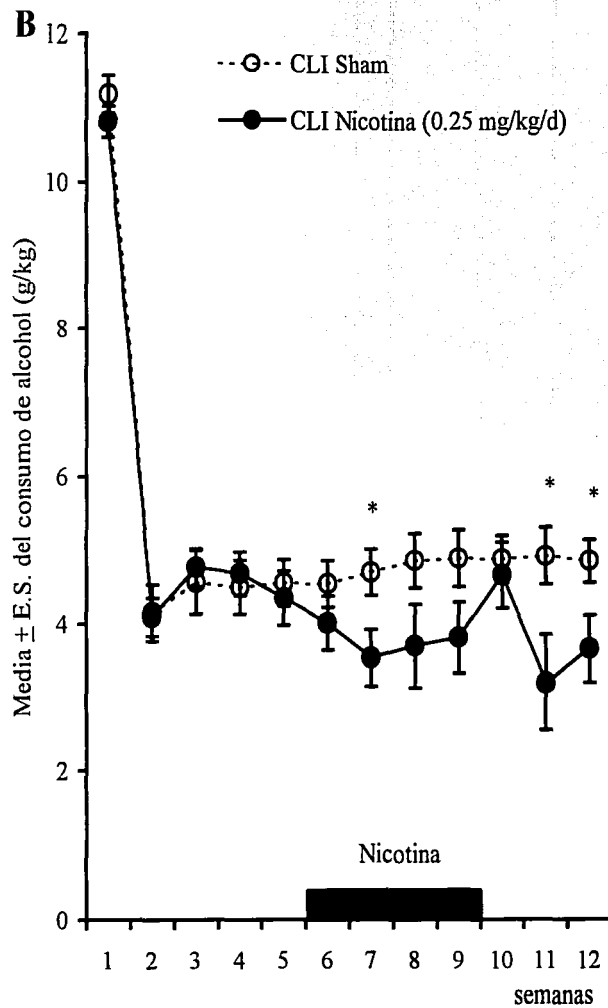
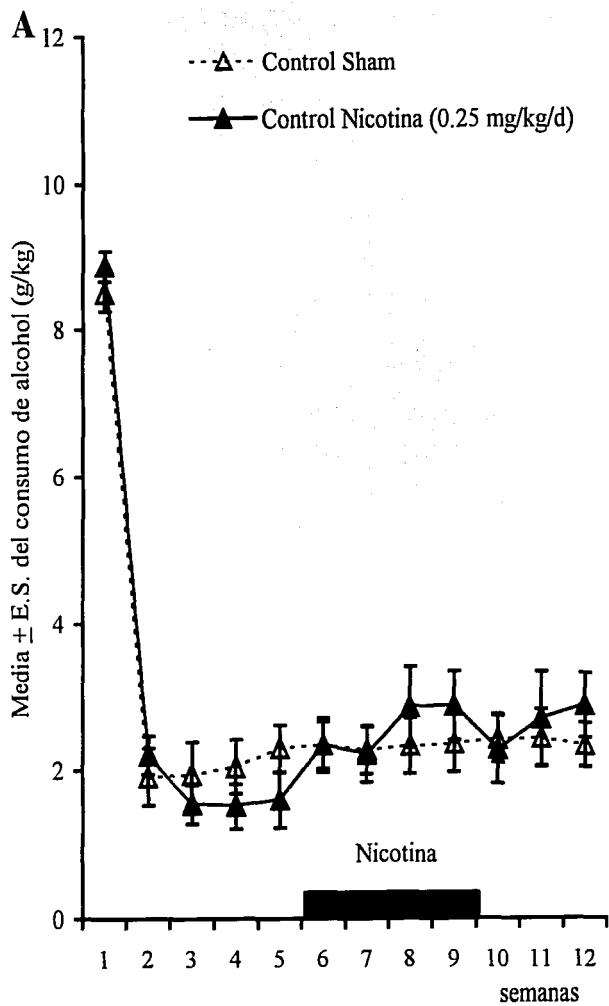


Figura 8.- Efecto de la nicotina sobre la ingesta de alcohol en las ratas control (A) y en las CLI (B), despues de haber sido expuestas al esquema de alcohol, n=8 por grupo. * $p < 0.05$

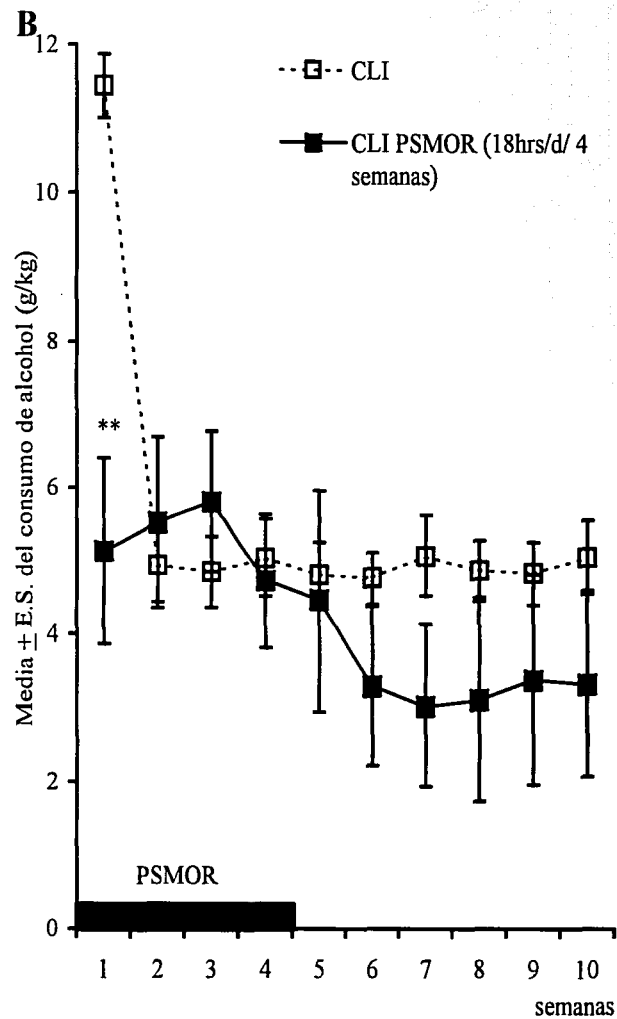
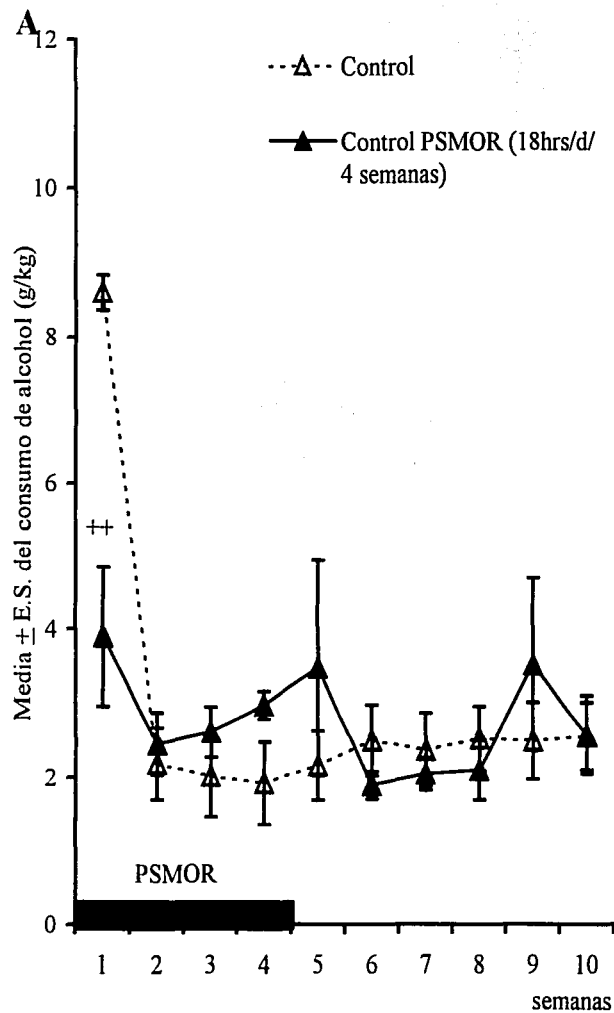


Figura 9.- Efecto de la PSMOR (18hrs/d/ 4 semanas) sobre el consumo de alcohol en ratas Control (A) y CLI (B), 4-8 ratas por grupo, ++p<0.01 comparado con Control, **p<0.01 comparado con CLI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

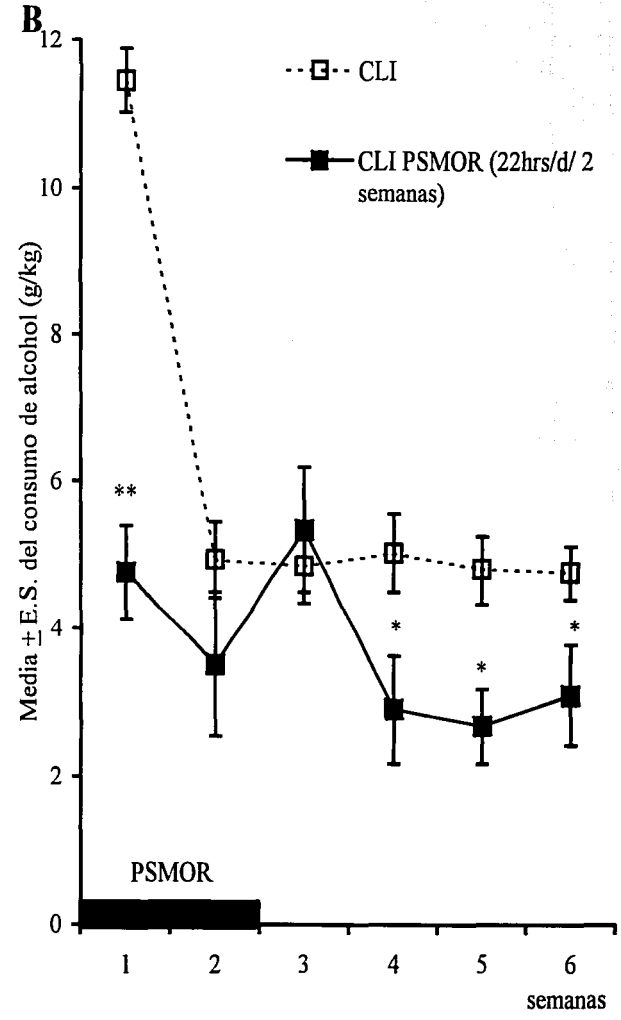
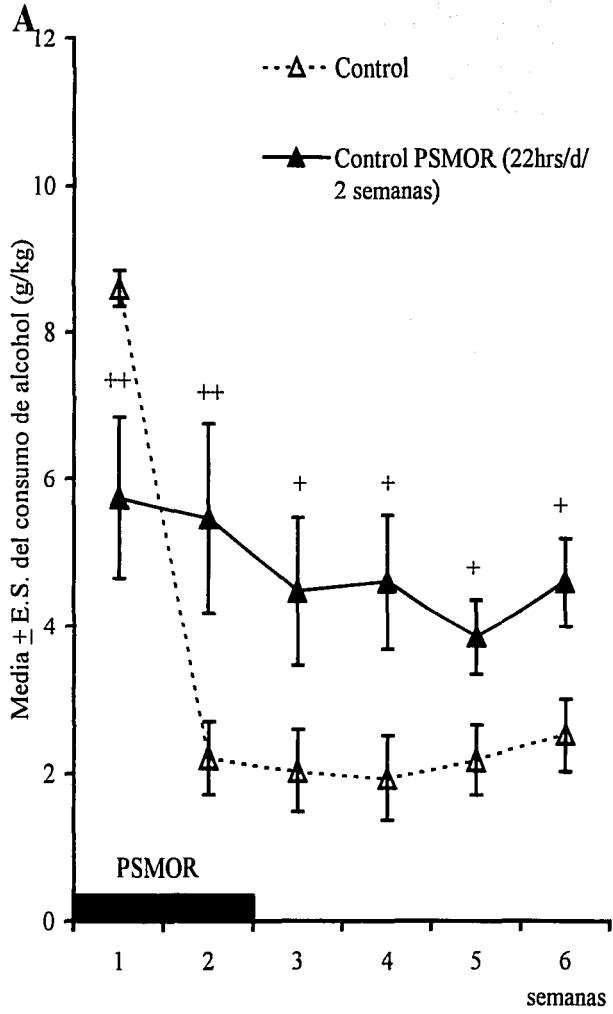


Figura 10.- Efecto de la PSMOR (22hrs/d/ 2 semanas) sobre el consumo de alcohol en ratas Control (A) y CLI (B), n=8 por grupo, +p<0.05, ++p<0.01 vs. Control; * p<0.05, **p<0.01 vs. CLI.

56-5

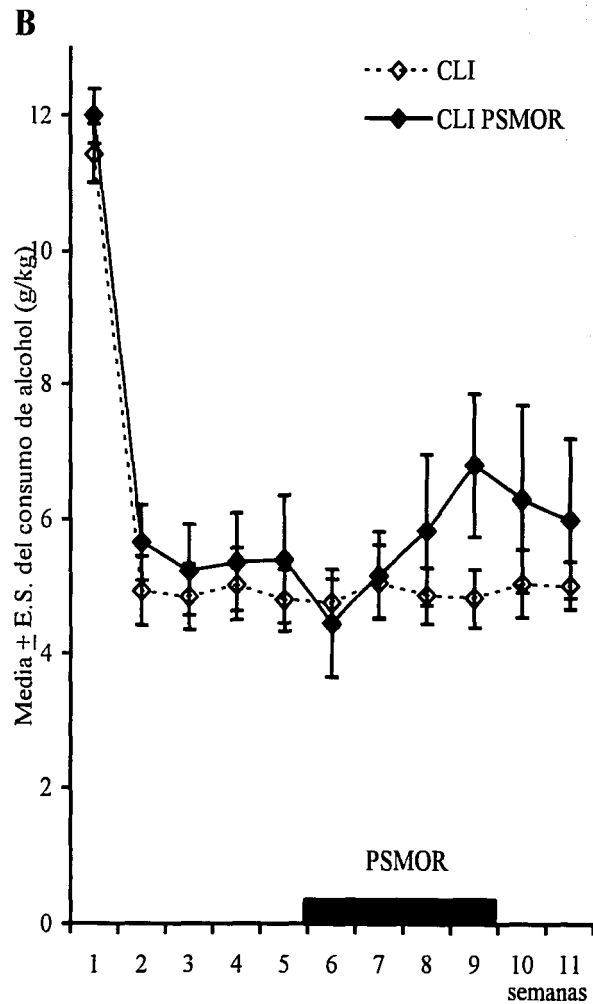
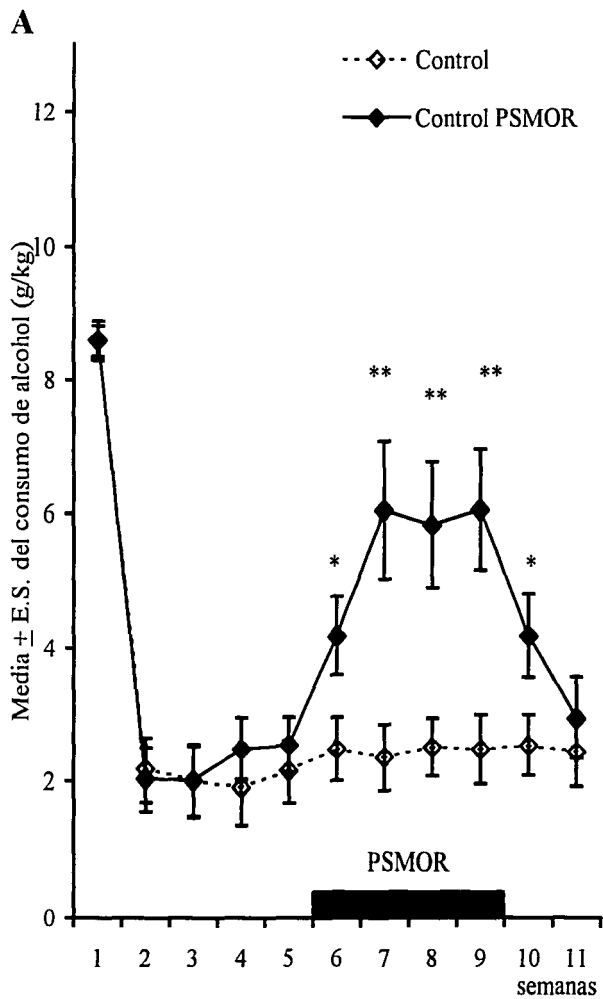


Figura 11.- Efecto de la PSMOR (18hrs/día, 4 semanas) sobre el consumo de alcohol en ratas control (A) y CLI (B) previamente expuestas al alcohol, n=8 por grupo. *p<0.05, **p<0.01

6. DISCUSIÓN

En este estudio, las ratas adultas tratadas con clomipramina en etapa neonatal exhibieron los mismos criterios básicos del modelo animal de depresión que propone Vogel et al. (1990a), incluyendo aumento en la actividad locomotora y disminución en la agresividad. Adicionalmente encontramos que el consumo de alcohol de las ratas CLI fue significativamente mayor que las ratas control, durante la primera semana en donde su única opción de consumo era el alcohol, así como en las siguientes semanas en donde los animales podían consumir agua o alcohol. Estos resultados reproducen los encontrados por Hilakivi et al (1984) y por Dwyer y Rosenwasser (1998), los cuales indican que los animales deprimidos manifiestan un apetito incrementado por el alcohol, tal como lo experimentan los pacientes deprimidos.

En las ratas CLI, la administración de dosis alta de nicotina (1.5 mg/kg/día) produjo un incremento significativo en la conducta agresiva, lo cual pudiera estar relacionado con las acciones antidepresivas de la nicotina. En nuestro laboratorio se ha demostrado que la nicotina tiene efectos antidepresivos, debido a que la aplicación transdérmica de nicotina (17.5 mg) a través de parches mejora el estado de ánimo de pacientes con depresión mayor (Salín-Pascual et al., 1995; 1996; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998).

En modelos animales de depresión se ha descrito el efecto antidepresivo de la nicotina. Por ejemplo, en las ratas Flinders, la cual es una cepa de ratas hipersensibles a la estimulación colinérgica y que se ha propuesto como modelo animal de depresión, muestra una exagerada inmovilidad en la prueba de nado forzado. La administración aguda y crónica de nicotina mejoran significativamente la ejecución de dicha prueba (Tizabi et al., 1999). Otro modelo animal de depresión es el de la desesperanza aprendida, el cual muestra

fallas al escapar de la aplicación de choques eléctricos. La administración crónica de nicotina reduce significativamente el número de fallas para escapar en estas ratas (Semba et al., 1998).

Con la exposición simultánea de nicotina y alcohol, el consumo de alcohol estuvo disminuido en las ratas CLI con la dosis alta de nicotina. Cuando las ratas CLI fueron expuestas al alcohol, después de haber sido tratadas con nicotina durante 4 semanas, su consumo de alcohol fue significativamente menor, y esta disminución fue dependiente de la dosis de nicotina utilizada como pretratamiento. En contraste, los animales control no presentaron ningún efecto sobre el consumo de alcohol. Estos resultados sugieren que en los animales CLI, la nicotina tiene efectos de sensibilización sobre mecanismos que antagonizan el consumo de alcohol. Una explicación para estos resultados es que uno de los sistemas que afecta la nicotina y el alcohol es el sistema mesolímbico dopaminérgico (Koob 1999; Koob et al., 1998; Pich et al., 1997). En este sistema la nicotina y el alcohol incrementan la liberación de dopamina en el núcleo acumbens (Blomqvist et al., 1993; Di Chiara e Imperato, 1988; Kiianmaa et al., 2000). La nicotina estimula directamente a las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental, incrementando la liberación de dopamina en el núcleo acumbens (Nisell et al., 1994). Por otro lado, el alcohol parece incrementar la liberación de dopamina cuando es administrado dentro del núcleo acumbens, a través de proyecciones que estimulan a las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental, este proceso es mediado por receptores nicotínicos (Ericson et al., 1999). Tomando en cuenta estos dos mecanismos de acción, y el hecho de que la nicotina desensibiliza sus propios receptores (Marks et al., 1993), podemos deducir que la nicotina bloquea los receptores y/o mecanismos vinculados con la acción del alcohol en el núcleo

acumbens, mientras sensibiliza los mecanismos que liberan dopamina dependientes del área ventral tegmental. Es decir, la nicotina podría estar incrementando la liberación de dopamina a un nivel que reduce la necesidad de consumir alcohol.

Otro sistema que se ve afectado por la nicotina y el alcohol, produciendo un efecto antidepressivo, es el sistema serotoninérgico. Los bloqueadores de la recaptura de serotonina son frecuentemente utilizados para el tratamiento de la depresión. De hecho hoy en día son los fármacos más utilizados para tratar esta enfermedad (Gorman y Kent, 1999). Es interesante saber que existen estudios sugiriendo que tanto la depresión (Barchas y Altemus, 1999; Nemeroff, 1998) como el alcoholismo (Ballenger et al., 1979; Lovinger, 1997; LeMarquand et al., 1994a) son resultado de una disminución en el sistema serotoninérgico. Igualmente, en modelos animales de alcoholismo (Compagnon et al. 1993; LeMarquand et al., 1994b) y depresión se ha documentado una baja en la actividad serotoninérgica (Aulakh et al. 1994; Kennett et al., 1986; Moret y Briley, 2000; Wu et al., 1999). Por ejemplo, está documentado que las ratas "alcohol-preferring" exhiben una disminución de la actividad serotoninérgica en el tallo cerebral (Zhou et al., 1994a,b). En el modelo animal de depresión que utilizamos en este trabajo se ha demostrado una disminución en el disparo espontáneo de las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal (Yavari et al., 1993), así como hiposensibilidad en los efectos inhibitorios del bloqueo agudo de la recaptura de serotonina (Maudhuit et al., 1996). Estos animales cursan con niveles disminuidos de serotonina en la corteza frontal, hipocampo, tallo cerebral, septum e hipotálamo (Feenstra et al., 1996; Vijayakumar y Meti, 1999). Estos hallazgos sugieren que la actividad serotoninérgica se encuentra disminuida en este modelo animal.

Por otro lado, la nicotina y el alcohol estimulan al sistema serotoninérgico. Por ejemplo, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la nicotina incrementa el disparo de neuronas del rafe dorsal junto con la liberación de serotonina (Li et al., 1998; Mihailescu et al., 1998). Adicionalmente, la administración de nicotina libera serotonina en otras zonas del cerebro, como el hipotálamo, hipocampo, corteza, estriado y cerebelo (Li et al., 1998; Miyata et al., 1999; Quattrocki et al., 2000; Summers y Giacobini, 1995; Takada et al., 1995; Takahashi et al., 1998; Yang et al., 1999). Asimismo, la administración de alcohol aumenta la liberación de serotonina en el núcleo acumbens (Yoshimoto et al., 1992a). Interesantemente los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) disminuyen la auto administración de alcohol en ratas "alcohol-preferring" (Maurel et al., 1999; Zhou et al., 1998). Lo anterior sugiere que la nicotina induce la liberación de serotonina, disminuyendo la necesidad de consumir alcohol. Estos datos podrían explicar también, porque la nicotina induce una disminución en la ingesta de alcohol de las ratas CLI, como se demuestra en este estudio.

Estudios clínicos han demostrado una relación entre el consumo de alcohol y de nicotina. El alcoholismo es diez veces más frecuente entre los sujetos fumadores que entre los que no fuman (DiFranza and Guerrero, 1990). Asimismo, más del 80% de los alcohólicos son también fumadores (Batel et al., 1995). Estudios experimentales referentes a la influencia de la administración sistémica de nicotina sobre la ingesta de alcohol han demostrado resultados opuestos. Por ejemplo, Potthoff et al. (1983) demostraron que la administración de nicotina incrementa el consumo de alcohol, mientras que Dyr et al. (1999) obtuvieron resultados contrarios. En el primer estudio, el consumo de alcohol fue evaluado en animales tratados crónicamente con nicotina, mientras que Dyr et al. (1999)

probaron el efecto agudo de la nicotina sobre el consumo de alcohol. Nuestros hallazgos también difieren de los encontrados por Potthoff et al. (1983). Sin embargo, esta discrepancia puede ser debida a la dosis utilizadas y al paradigma experimental. Por ejemplo, Potthoff et al. (1983) administraron 3.4 mg/día de nicotina, mientras que nosotros administramos dosis más bajas de nicotina (0.25 y 1.5 mg/kg/día). Dyr et al. (1999) también utilizaron dosis bajas de nicotina en sus experimentos (0.1 y 0.6 mg/kg). Söderpalm et al. (2000) sugieren que la nicotina, bajo ciertas circunstancias sustituye al alcohol produciendo una disminución en su consumo.

La PSMOR revirtió la disminución de la agresividad en los animales tratados con CLI neonatal, lo cual sugiere que esta manipulación puede tener un efecto antidepresivo como ya lo había demostrado Vogel et al. (1980). El efecto de la PSMOR sobre el consumo de alcohol en las ratas CLI, dependió del momento en que se aplicó la PSMOR. Cuando se aplicó al mismo tiempo que el esquema de alcohol, ambos esquemas de PSMOR disminuyeron la ingesta de alcohol en la primera semana donde el alcohol era su única opción de bebida, este efecto se volvió a presentar después de suspender la PSMOR, siendo significativo solo con la PSMOR 22 horas/día durante 2 semanas. Cuando la PSMOR fue aplicada después de que el animal había sido expuesto al esquema de alcohol, la PSMOR produjo un incremento no significativo en la ingesta de alcohol en la cuarta semana de PSMOR 18 horas/día.

¿Cómo puede la PSMOR ejercer su efecto antidepresivo? Una de las hipótesis es la acción de la PSMOR sobre el sistema serotoninérgico del cerebro. Brevemente mencionaré que los registros electrofisiológicos extracelulares hechos en el cerebro de ratas y gatos en libre movimiento, han demostrado que las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafé

dorsal y noradrenérgicas del locus coeruleus disparan tónicamente durante la vigilia, disminuyen su actividad durante el sueño de ondas lentas y permanecen silentes durante el sueño MOR (Aston-Jones et al., 1981; Hobson et al., 1975; McGinty y Harper, 1976; Trulson y Jacobs, 1979). En estudios realizados en animales privados de sueño MOR se ha propuesto que esta manipulación incrementa la actividad monoaminérgica (Basheer et al., 1998). También se ha demostrado que la PSMOR incrementa la actividad neuronal del núcleo del rafe dorsal de gatos en libre movimiento (Gardner et al., 1997). Estos datos indican que la PSMOR puede incrementar la actividad neuroquímica de la serotonina por un aumento en el disparo de dichas neuronas y por consiguiente un aumento en la liberación de serotonina (Jacobs y Fornal, 1999). De hecho, en estudios realizados en humanos se ha demostrado que la privación de sueño MOR (30 horas) incrementa los niveles de 5-HIAA y de ácido homovanílico en el LCR (Livrea et al., 1977). Adicionalmente, se ha demostrado que la PSMOR disminuye la actividad de la MAO-A en tallo cerebral (Pérez y Benedito, 1997). Lo anterior puede explicar, al menos en parte, como la PSMOR ejerce un efecto antidepresivo.

En cuanto al efecto de la PSMOR sobre el consumo de alcohol, hay evidencias que sugieren que los mismos sistemas de neurotransmisión de noradrenalina y serotonina juegan un papel importante en la fase estimulatoria del alcohol y del control voluntario de la ingesta de alcohol. El alcohol por si mismo suprime al sueño MOR y el consumo de alcohol se incrementa durante la privación de sueño MOR y es suprimido durante el subsecuente periodo de rebote (Aalto y Kiianmaa, 1984).

En este estudio se utilizaron ratas tratadas neonatalmente con clomipramina. Como ya hemos visto, hay evidencias mostrando que el cerebro de estas ratas es diferente al de las

ratas control, y esta puede ser la explicación de los diferentes efectos de la nicotina y la PSMOR sobre la ingesta de alcohol.

7. CONCLUSIONES

Estos resultados apoyan que el tratamiento neonatal crónico con clomipramina induce depresión en ratas Long-Evans, manifestada por hiperactividad locomotora y disminución de la agresividad. Asimismo, se corrobora que estos animales deprimidos presentan un incremento en la ingesta de alcohol.

El presente estudio indica que la nicotina y la PSMOR actúan como tratamientos antidepresivos en las ratas CLI, corrigiendo ciertas alteraciones conductuales como la disminución de la agresividad, y previniendo otras, como es el incremento en la ingesta de alcohol que presentan estos animales. Estos datos pueden poner en consideración a la nicotina y a la PSMOR como tratamientos antidepresivos, así como su potencial papel en prevenir la preferencia por el alcohol en sujetos deprimidos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aalto J, Kiiianmaa K. Increased voluntary alcohol drinking concurrent with REM-sleep deprivation. *Alcohol*, 1:77-9, 1984.
- Allebeck P, Rydberg U. Risks and protective effects of alcohol on the individual. *Alcohol Clin Exp Res*, 22:269S, 1998.
- Angelone SM, Bellini L, DiBella D, Catalano M. Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 33:151-156, 1998.
- Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci*, 1:876-86, 1981.
- Aubin HJ, Monfort JC, Benoit O, Goldenberg F, Rouillet-Volmi MC, Barrucand D. Alcohol, sleep and biological rhythms. *Neurophysiol Clin*, 23:61-70, 1993.
- Aulakh CS, Tolliver T, Wozniak KM, Hill JL, Murphy DL. Functional and biochemical evidence for altered serotonergic function in the fawn-hooded rat strain. *Pharmacol Biochem Behav*, 49:615-20, 1994.
- Bailly D, Vignau J, Racadot N, Beuscart R, Servant D, Parquet PJ. Platelet serotonin levels in alcoholic patients: changes related to physiological and pathological factors. *Psychiatry Res*, 47:57-88, 1993.
- Baldessarini RJ. Los fármacos y el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, (Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds). Editorial Médica Panamericana, 8^{ava} edición, México, D.F., pp381-432, 1991.

- Balfour DJ, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav*, 66:79-85, 2000.
- Ballenger JC, Goodwin FK, Major LF, Brown GL. Alcohol and central serotonin metabolism in man. *Arch Gen psychiatry*, 36:224-227, 1979.
- Barchas JD, Altemus M. Biochemical hypotheses of mood and anxiety disorders. En: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, (Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, eds). Lippincott Raven Publishers, 6th edition, Philadelphia, PA, pp1073-93, 1999.
- Basheer R, Magner M, McCarley RW, Shiromani PJ. REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA in the locus coeruleus. *Mol Brain Res*, 57:235-40, 1998.
- Batel P, Pessione F, Maitre C, Rueff B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. *Addiction*, 90:977-80, 1995.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49:651-668, 1992.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care*, 26:611-31, 1999.
- Bienkowski P, Kostowski W, Koros E. Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of naltrexone. *Eur J Pharmacol*, 374:321-7, 1999.
- Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The national comorbidity survey. *Am J Psychiatry*, 151:979-86, 1994.
- Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 15:220-6, 1994.

- Blomqvist O, Engel JA, Nissbrandt H, Söderpalm B. The mesolimbic dopamine-activating properties of ethanol are antagonized by mecamylamine. *Eur J Pharmacol*, 249:207-13, 1993.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA*, 263:2055-60, 1990.
- Bohman M, Cloninger R, Sigvardsson S, von Knorring AL. The genetics of alcoholisms and related disorders. *J Psychiatr Res*, 21:447-52, 1987.
- Bonilla-Jaime H, Retana-Marquez S, Velázquez-Moctezuma J. Pharmacological features of masculine sexual behavior in an animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 60:39-45, 1998.
- Bonnet MH. Sleep Deprivation. En: Principles and practice of sleep medicine (Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds). WC Saunders Company, 2nd edition, Philadelphia, PA, pp50- 67, 1994.
- Brailowski S. Alcohol. En: Las sustancias de los sueños, Neuropsicofarmacología. La ciencia para todos. Fondo de cultura económica, 2^a edición, México, D.F., pp143-150, 1999.
- Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking: A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 55:161-6, 1998.
- Caraveo-Anduaga J, Colmenares E, Saldivar G. Clinical epidemiological study of depressive disorders. *Salud Mental*, 22:7-17, 1999.
- Carton S, Jouvent R, Widlocher D. Nicotine dependence and motives for smoking in depression. *J Subst Abuse*, 6:67-76, 1994.

- Charness ME, Hu G, Edwards RH, Querimit LA. Ethanol increases delta-opioid receptor gene expression in neuronal cell lines. *Mol Pharmacol*, 44:1119-27, 1993.
- Charness ME, Simon RP and Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Eng J Med*, 321:442-453, 1989.
- Clark DB, Pollock N, Bukstein OG, Mezzich AC, Bromberger JT, Donovan JE. Gender and comorbid psychopathology in adolescents with alcohol dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:1195-203, 1997.
- Compagnon P, Ernouf D, Narcisse G, Daoust M. Serotonin in animal models of alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 2(Suppl):215-9, 1993.
- Cornelius JR, Salloum IM, Day NL, Thase ME, Mann JJ. Patterns of suicidality and alcohol use in alcoholics with major depression. *Alcohol Clin Exp Res*, 20:1451-5, 1996.
- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 54:700-5, 1997.
- Covey LS. Tobacco cessation among patients with depression. *Prim Care*, 26:691-706, 1999.
- Daoust M, Ernouf D, Narcisse G. Alcohol and serotonin system. *Ann Med Psychol*, 150:143-6, 1992.
- De Oliveira E, Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation (Online)*, 102:2347-52, 2000.
- De Witte P. The role of neurotransmitters in alcohol dependence: animal research. *Alcohol Alcohol*, 31(Suppl):13-6,1996.

- Devoto P, Colombo G, Stefanini E, Gessa GL. Serotonin is reduced in the frontal cortex of Sardinian ethanol-preferring rats. *Alcohol Alcohol*, 33:226-9, 1998.
- 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*, 85:5274-8, 1988.
- DiChiara G. Alcohol and dopamine. *Alcohol Health Res World*, 21:108-14, 1997.
- DiFranza JR, Guerrera MP. Alcoholism and smoking. *J Stud Alcohol*, 51:130-5, 1990.
- Dixit AR, Crum RM. Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *Am J Psychiatry*, 157:751-8, 2000.
- Djuric VJ, Dunn E, Overstreet DH, Dragomir A, Steiner M. Antidepressant effect of ingested nicotine in female rats of Flinders resistant and sensitive lines. *Physiol Behav*, 67:533-7, 1999.
- Dolan M, Anderson IM, Deakin JF. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry*, 178:352-9, 2001.
- DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, 4th edition, American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994.
- Dwyer SM, Rosenwasser AM. Neonatal clomipramine treatment, alcohol intake and circadian rhythms in rats. *Psychopharmacology*, 138:176-83, 1998.
- Dyr W, Koros E, Bienkowski P, Kostowski W. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of alcohol drinking in Wistar rats. *Alcohol Alcohol*, 34:43-7, 1999.
- Encuesta Nacional de Adicciones. Alcohol. México, D.F., Secretaría de Salud-Dirección General de Epidemiología, 1994.

- Ericson M, Engel JA, Söderpalm B. Ethanol increases accumbal dopamine levels via indirect activation of ventral tegmental nicotinic acetylcholine receptors. *Nord J Psychiatry*, 53:105, 1999.
- Escotado A. *Historia de las drogas 1*. Alianza editorial, 3ª edición, Madrid, España, 1996.
- Faraj BA, Olkowski ZL, Jackson RT. Prevalence of high serotonin uptake in lymphocytes of abstinent alcoholics. *Biochem Pharmacol*, 53:53-57, 1997.
- Feenstra MGP, VanGalen H, Te Riele PJM, Botterblom MHA, Mirmiran M. Decreased hypothalamic serotonin levels in adult rats treated neonatally with clomipramine. *Pharmacol Biochem Behav*, 55:647-52, 1996.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry*, 53:1043-7, 1996.
- Frank MG, Heller HG. Neonatal treatments with the serotonin uptake inhibitors clomipramine and zimelidine, but not the noradrenaline uptake inhibitor desipramine, disrupt sleep patterns in adult rats. *Brain Res*, 768:287-93, 1997.
- Frazer A, Hensler JG. Serotonin. En: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, (Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, eds). Lippincott Raven Publishers, Sixth edition, Philadelphia, PA, pp263-92, 1999.
- Fukumori R, Minegishi A, Satoh T, Kitagawa H, Yanaura S. Changes in the serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid contents in rat brain after ethanol and disulfiram treatments. *Eur J Pharmacol*, 61:199-202, 1980.
- Gardner JP, Fornal CA, Jacobs BL. Effects of sleep deprivation on serotonergic neuronal activity in the dorsal raphe nucleus of the freely moving cats. *Neuropsychopharmacology*, 17:72-81, 1997.

- Gavaler JS, Van Thiel DH. The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women: relationship to the literature. *Alcohol Clin Exp Res*, 16:87-92, 1992.
- Gillin JC. Sleep and psychoactive drugs of abuse and dependence. En: Principles and practice of sleep medicine (Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds). WC Saunders Company, 2nd edition, Philadelphia, PA, pp: 934-938, 1994.
- Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA*, 264:1546-9, 1990.
- Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry*, 4(Suppl):33-8, 1999.
- Greenfield SF. Women and substance use disorders. En: Psychopharmacology and Women, (Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds). American Psychiatric Press, 1st edition, Washington DC, pp299-321, 1996.
- Hallman J, von Knorring L, Edman G, Oreland L. Personality traits and platelet monoamine oxidase activity in alcoholic women. *Addict Behav*, 16:533-41, 1991.
- Hamer D, Copeland P. Addiction. En: Living with our genes. Doubleday and Company, 1st edition, USA, pp128-157, 1999.
- Hanna EZ, Grant BF. Gender differences in DSM-IV alcohol use disorders and major depression as distributed in the general population: clinical implications. *Compr Psychiatry*, 38:202-12, 1997.
- Hartley P, Neill D, Hagler M, Kors D, Vogel G. Procedure age-dependent hyperactivity in a new animal model of endogenous depression. *Neurosc Biobehav Rev*, 14:69-72, 1990.

- Hasin DS, Grant BF, Endocott J. Severity of alcohol dependence and social/occupational problems: relationship to clinical and familial history. *Alcohol Clin Exp Res*, 12:660-4, 1988.
- Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, Gorey JG, Doty L, Geyer C, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR, Linnoila M. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry*, 155:1544-9, 1998.
- Helzer JE, Burnam A, McEvoy LT. Alcohol abuse and dependence. En: *Psychiatry Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*, (Robins LN, Regier DA, eds). The Free Press, 1st edition, New York, pp81-115, 1991.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*, 234:1-12, 1985.
- Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 129:99-111, 1997.
- Hilakivi LA, Sinclair JD, Hilakivi I. Effects of neonatal treatment with clomipramine on adult ethanol related behavior in the rat. *Dev Brain Res*, 15:129-32, 1984.
- Hobson J, McCarley R, Wyzinski P. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem groups. *Science*, 189:55-58, 1975.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 143:993-997, 1986.
- Ida Y, Tsujimaru S, Nakamura K, Shirao I, Mukasa H, Egami H, Nakazawa Y. Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. *Drug Alcohol Depend.*, 31:57-64, 1992.
- INEGI, México, D.F., Secretaría de Salud-Dirección General de Epidemiología, 1999.

- Jacobs BL, Fornal CA. An integrative role for serotonin in the central nervous system. En: Handbook of Behavioral State Control: Cellular and Molecular Mechanisms, (Lydic R, Baghdoyan HA, eds). Raven Press, 1st edition, New York, pp181-93, 1999.
- Jaffe JH. Drogadicción y abuso de drogas. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds). Editorial Médica Panamericana, 8^{ava} edición, México, D.F., pp513-561, 1990.
- Jamison KR. Marcados con fuego. La enfermedad maniaco-depresiva y el temperamento artístico. Fondo de cultura económica, 1^a edición, México, D.F., pp 332, 1998.
- Jiang HK, Wang JY, Lin JC. The central mechanism of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hyperfunction in depressed patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54:227-34, 2000.
- Johnson EO, Roehrs T, Roth T, Breslau N. Epidemiology of alcohol and medication as aids to sleep in early adulthood. *Sleep*, 21:178-86, 1998.
- Jouvet D, Vimont P, Delorme F, Jouvet M. Etude de la privation selective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat, *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 158: 756-759, 1964.
- Kannel WB, Ellison RC. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin Chim Acta*, 246:59-76, 1996.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, CD-ROM, 1998.
- Kasperowicz-Dabrowiecka A, Ziolkowski M, Rybakowski J. Depression and alcoholism: a potential familial-genetic relationship. *Psychiatr Pol*, 30:281-96, 1996.
- Kendler KS, Neale MC, McLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 50:36-43, 1993.

- Kennett GA, Chaouloff F, Marcou M, Curzon G. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Res*, 382:416-21, 1986.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and Depression in the National Comorbidity Survey, I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*, 29:85-96, 1993.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*, 66:17-31, 1996
- Kiianmaa K, Tuomainen P, Makova N, Seppa T, Mikkola JA, Petteri Piepponen T, Ahtee L, Hyytia P. The effects of nicotine on locomotor activity and dopamine overflow in the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Eur J Pharmacol* 407:293-302, 2000.
- Kinney GG, Vogel GW, Feng P. Decreased dorsal raphe nucleus neuronal activity in adult chloral hydrate anesthetized rats following neonatal clomipramine treatment: implications for endogenous depression. *Brain Res*, 756:68-75, 1997.
- Koob GF, Dopamine, addiction and reward. *Seminars in Neuroscience*, 4:139-48, 1992.
- Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytia P, Merlo-Pech E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 22:3-9, 1998.
- Koob GF, Roberts AJ. Brain reward circuits in alcoholism. *CNS Spectr* 4:23-37, 1999.
- Koob GF, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. En: *Recent Developments in Alcoholism: Alcohol and Cocaine Similarities and Differences*, (Galanter M, ed). Plenum Press, 1st edition, New York, pags.201-233, 1992.

- Koob GF. Drug addiction: the yin and yan of hedonic homeostasis. *Neuron*, 16:893-896, 1996.
- Koob GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 877:445-60, 1999.
- Kupfer DJ. Sleep research in depressive illness: Clinical implications a tasting menu. *Biol Psychiatry*, 38:391-403, 1995.
- Lakota GN, Barkov NK. The role of testosterone in the development of experimental alcoholism. *Bull Narc*, 32:41-48, 1980.
- Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry*, 44:851-64, 1998.
- Lejoyeux M, Mourad I, Ades J. Psychiatric disorders induced by drug dependence other than alcohol. *Encephale*, 26:21-7, 2000.
- Lejoyeux M. Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 1(Suppl):69-75, 1996.
- LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Clinical evidence. *Biol Psychiatry*, 36:326-37, 1994a.
- LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Findings of animal studies. *Biol Psychiatry*, 36:395-421, 1994b.
- Lerman C, Audrain J, Orleans CT, Boyd R, Gold K, Main D, Caporaso N. Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence. *Addict Behav*, 21:9-19, 1996.
- Lex B. Gender differences and substance abuse. *Advances in Substance Abuse*, 4:225-296, 1991.
- Lex BW. Alcohol and other psychoactive substance dependence in men and women. En: *Gender and Psychopathology*, (Seeman MV, ed). American Psychiatric Press, 1st edition, Washington, DC, pp311-358, 1995.

- Li X, Rainnie DG, McCarley RW, Greene RW. Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J Neurosci*, 18:1904-12, 1998.
- Lieber CS. Medical Disorders of Alcoholism. *N Engl J Med*, 333:1058-1065, 1995.
- Livrea P, Di Reda L, Puca FM, Genco S, Specchio LM, Papagno G. Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in lumbar cerebrospinal fluid after total and REM sleep deprivation in humans. *Eur Neurol*, 16:280-5, 1977.
- Lovinger DM. Serotonin's role in alcohol's effects on the brain. *Alcohol Health Res World*, 21:114-20, 1997.
- Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol*, 8:523-32, 1997.
- Maier W, Merikangas K. Co-occurrence and contransmission of affective disorders and alcoholism in families. *Br J Psychiatry*, 30(Suppl):93-100, 1996.
- Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 15:576-86, 1996.
- Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, 41:162-71, 1997.
- Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21:99S-105S, 1999.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18:135-74, 1998.
- Marks MJ, Grady SR, Collins AC. Downregulation of nicotinic receptor function after chronic nicotine infusion. *J Pharmacol Exp Ther*, 266:1268-76, 1993.

- Maudhuit C, Hamon M, Adrien J. Effects of chronic treatment with zimeldine and REM sleep deprivation on the regulation of raphe neuronal activity in a rat model of depression. *Psychopharmacology* 124:267-274, 1996.
- Maurel S, De Vry J, Schreiber R. Comparison of the effects of the selective serotonin-reuptake inhibitors fluoxetine, paroxetine, citalopram and fluvoxamine in alcohol-preferring cAA rats. *Alcohol*, 17:195-201, 1999.
- McBride WJ, Bodart B, Lumeng L, Li TK. Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res*, 19:1420-2, 1995.
- McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L, Li TK. Serotonin and ethanol preference. *Recent Dev Alcohol*, 7:187-209, 1989.
- McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res*, 101:569-75, 1976.
- McGue M, Pickens RW, Svikis DS. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: a twin study. *J Abnorm Psychol*, 101:3-17, 1992.
- Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med*, 20:11-22, 1990.
- Miczec KA, Barry H. Pharmacology of sex and aggression. En: *Behavioral Pharmacology*, (Glick SD, Goldfarb J, eds). The C.V. Mosby Company, 1st edition, St. Louis, MO, pp176-257, 1976.
- Mihailescu S, Palomero-Rivero M, Meade-Huerta P, Maza-Flores A, Drucker-Colín R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacology*, 360:31-6, 1998.

- Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, Torelli GF, Kim HJ. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery*, 126:255-63, 1999.
- Modesto-Lowe V, Kranzler HR. Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *Alcohol Res Health*, 23:144-9, 1999.
- Moret C, Briley M. The possible role of 5-HT(1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol*, 404:1-12, 2000.
- Murphy JM, Waller MB, Gatto JC, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Effects of fluoxetine on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol*, 5:238-286, 1988.
- Naranjo CA, Poulos CX, Bremner KE, Lanctot KL. Fluoxetine attenuates alcohol intake and desire to drink. *Int Clin Psychopharmacol*, 9:163-72, 1994.
- Naranjo CA, Sellers EM, Roach CA, Woodley DV, Sanchez-Craig M, Sykora K. Zimelidine-induced variations in alcohol intake by non-depressed heavy drinkers. *Clin Pharmacol Ther*, 35:374-381, 1984.
- Naranjo CA, Bremner KE. Clinical pharmacology of serotonin-altering medications for decreasing alcohol consumption. *Alcohol Alcohol*, 2(Suppl):221-229, 1993.
- Narro J. Algunos aspectos epidemiológicos del alcoholismo en México. *Rev Fac Med UNAM*, 35:52-57, 1992.
- Neill D, Vogel G, Hagler M, Kors D, Hennessey A. Diminished sexual activity in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 14:73-6, 1990.
- Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Sci Am*, 278:42-9, 1998.
- Neuger J, Khoury AE, Kjellman BF, Wahlund B, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R. Platelet serotonin functions in untreated major depression. *Psychiatry Res*, 85:189-98, 1999.

- Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacol Toxicol*, 75:348-52, 1994.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 49:881-7, 1992.
- Paré AM, Paré WP, Kluczynski J. Negative affect and voluntary alcohol consumption in Wistar-Kyoto (WKY) and Sprague-Dawley rats. *Physiol Behav*, 67:219-25, 1999.
- Penick EC, Powell BJ, Nickel EJ, Bingham SF, Riesenmy KR, Read MR, Campbell J. Comorbidity of lifetime psychiatric among male alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 18:1289-93, 1994.
- Pérez NM, Benedito MA. Activities of monoamine oxidase (MAO) A and B in discrete regions of rat brain after rapid eye movement (REM) sleep deprivation. *Pharmacol Biochem Behav*, 58:605-8, 1997.
- Peter H, Bandelow B, Krausz M. The impact of the central serotonin system on alcoholism and therapeutic consequences. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 66:459-65, 1998.
- Pettinati HM, Pierce JD Jr, Wolf AL, Rukstalis MR, O'Brien CP. Gender differences in comorbidly depressed alcohol-dependent outpatients. *Alcohol Clin Exp Res*, 21:1742-6, 1997.
- Pettinati HM. Use of serotonin selective pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Exp Clin Res*, 20:23A-29A, 1996.
- Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs*. 33:223-32, 2001.

- Pich EM, Pagliusi SR, Tessari M, Talabot-Ayer D, Van Huijsduijnen RH, Chiamulera C. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science*, 275:83-6, 1997.
- Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am*, 21:293-307, 1998.
- Pollock VE, Schneider LS, Gabrielli WF Jr, Goodwin DW. Sex of parent and offspring in the transmission of alcoholism. A meta-analysis. *J Nerv Ment Dis*, 175:668-73, 1987.
- Pomerleau CS, Aubin HJ, Pomerleau OF. Self-reported alcohol use patterns in a sample of male and female heavy smokers. *J Addict Dis*, 16:19-24, 1997.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382:255-257, 1996.
- Post F. Creativity and psychopathology. A study of 291 world-famous men. *Br J Psychiatry*, 165:22-34, 1994.
- Post F. Verbal creativity, depression and alcoholism. An investigation of one hundred American and British writers. *Br J Psychiatry*, 168:545-55, 1996.
- Potthoff AD, Ellison G, Nelson L. Ethanol intake increases during continuous administration of amphetamine and nicotine, but not several other drugs. *Pharmacol Biochem Behav*, 18:489-93, 1983.
- Prathiba J, Kumar KB, Karanth KS. Effects of neonatal clomipramine on cholinergic receptor sensitivity and passive avoidance behavior in adult rats. *J Neural Transm (Gen Sect)*, 100:93-99, 1995.
- Prathiba J, Kumar KB, Karanth KS. Hyperactivity of hypothalamic pituitary axis in neonatal clomipramine model of depression. *J Neural Transm*, 105:1335-1339, 1998.

- Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry*, 156:34-40, 1999.
- Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry*, 8:99-110, 2000.
- Rall TW. Hipnóticos y Sedantes; Etanol. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds). Editorial Médica Panamericana, 8^{na} edición, México, D.F., pp345-380, 1990.
- Rausch JL, Monteiro MG, Schuckit MA. Platelet serotonin uptake in men with family histories of alcoholism. *Neuropsychopharmacology*, 4:83-6, 1991.
- Ray OS. Alcohol. En: *Drugs, Society, and Human Behavior*. (Ray OS, Charles K, eds), The C.V. Mosby Company, 2nd edition, St. Louis, MO, pp124-161, 1998.
- Reddy BV, Sarkar DK. Effect of alcohol, acetaldehyde, and salsolinol on beta-endorphin secretion from the hypothalamic neurons in primary cultures. *Alcohol Clin Exp Res*, 17:1261-7, 1993.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264:2511-8, 1990.
- Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, Campbell WS, Taylor PR. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 85:722-7, 1993.

- Riemann D, Hohagen F, König A, Schwarz B, Gomille J, Voderholzaer U, Berger M. Advanced vs. normal sleep timing: effects on depressed mood after response to sleep deprivation in patients with a major depressive disorder. *J Affect Disord*, 37:121-128, 1996.
- Rimm E. Alcohol and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*, 2:529-535, 2000.
- Roberts AJ, Koob GF. The neurobiology of addiction. *Alcohol Health Res World*, 21:101-6, 1997.
- Rothblat DS, Rubin E, Schneider JS. Effects of chronic alcohol ingestion on the mesostriatal dopamine system in the rat. *Neurosci Lett*, 300:63-6, 2001.
- Roy A, DeJong J, Lamparski D, George T, Linnoila M. Depression among alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*, 48:428-32, 1991.
- Roy A. CSF 5-HIAA correlates with neuroticism in depressed patients. *J Affect Disord*, 52:247-9, 1999a.
- Roy A. Suicidal behavior in depression: Relationship to platelet serotonin transporter. *Neuropsychobiology*, 39:71-5, 1999b.
- Roy-Byrne PP, Pages KP, Russo JE, Jaffe C, Blume AW, Kingsley E, Cowley DS, Ries RK. Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 20:129-36, 2000.
- Salín-Pascual RJ, Castañeda-González C. Descripción de las principales familias de antidepresivos. En: Estudio de los aspectos clínicos, neurobiológicos y psicofarmacológicos de las alteraciones afectivas, (Salín-Pascual RJ, Castañeda-González C, eds). Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica, Marketing y Publicidad de México, S.A. de C.V., 1ª edición, México, D.F., pp113-117, 1996.

- Salín-Pascual RJ, de la Fuente JR, García Polo L, Drucker-Colín R. Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology*, 121:476-9, 1995.
- Salín-Pascual RJ, Drucker-Colín R. A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport*, 9:57-60, 1998.
- Salín-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genchi A, Rivera-Meza BL, Delgado-Parra V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 57:387-9, 1996.
- Salín-Pascual RJ. Neurobiología de las adicciones. En: Bases bioquímicas y farmacológicas de la neuropsiquiatría, (Salín-Pascual RJ, ed). McGraw-Hill Interamericana, 1ª edición, México, D.F., pp 177-203, 1997.
- Schuckit MA. Alcohol and alcoholism. En: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds). McGraw-Hill Professional, 15th edition, USA, pp2541-2546, 2001.
- Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry*, 154:1641-1647, 1997.
- Semba J, Mataka C, Yamada S, Nankai M, Toru M. Antidepressantlike effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry*, 43:389-91, 1998.
- Sher KJ, Trull TJ. Personality and disinhibitory psychopathology: alcoholism and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol*, 103:92-102, 1994.
- Simon EJ, Hiller JM. Opioid Peptides and Opioid Receptors. En: Basic Neurochemistry, (Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, eds), Raven Press, 5th edition, New York, pags.321-339, 1993.

- Söderpalm B, Ericson M, Olausson P, Blomqvist O, Engel JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav Brain Res*, 113:85-96, 2000.
- Spak L, Spak F, Allebeck P. Alcoholism and depression in a Swedish female population: comorbidity and risk factors. *Acta Psychiatr Scand*, 102:44-51, 2000.
- Stage KB, Glassman AH, Covey LS. Depression after smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry*, 57:467-9, 1996.
- Summers KL, Giacobini E. Effects of local and repeated systemic administration of (-) nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res*, 20:753-9, 1995.
- Swendsen JD, Merikangas KR. The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*, 20:173-89, 2000.
- Takada Y, Urano T, Ihara H, Takada A. Changes in the central and peripheral serotonergic system in rats exposed to water-immersion restrained stress and nicotine administration. *Neurosci Res*, 23:305-11, 1995.
- Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. Nicotine increases stress-induced serotonin release by stimulating nicotinic acetylcholine receptor in rat striatum. *Synapse*, 28:212-19, 1998.
- Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, Wang SP, Lin YT, Lu RB, Yin SJ. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet*, 48:677-81, 1991.

- Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med.* 337:1705-1714, 1997.
- Tizabi Y, Overstreet DH, Rezvani AH, Louis VA, Clark E Jr., Janowsky DS, Kling MA. Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 142:193-9, 1999.
- Trulson ME, Jacobs BL. Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res*, 163:135-50, 1979.
- Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Ann Rev Med.* 49:173-184, 1998.
- U.S. Department of Health and Human Services. Ninth Special Report to The U.S. Congress on Alcohol and Health. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1997.
- Uhl GR. Neurochemical bases of drug abuse. En: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, (Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, eds). Lippincott Raven Publishers, 6th edition, Philadelphia, PA, pp1095-107, 1999.
- Valenzuela CF. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health Res World*, 21:144-8, 1997.
- Vallee BL. Alcohol in the Western World. *Scientific Am*, 80-85, 1998.
- Velázquez-Moctezuma J, Aguilar-García A, Díaz-Ruiz O. Behavioral effects of neonatal treatment with clomipramine, scopolamine, and idazoxan in male rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 46:215-7, 1993.

- Velázquez-Moctezuma J, Díaz Ruiz O. Neonatal treatment with clomipramine increased immobility in the forced swim test: an attribute of animal models of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 42:737-9, 1992.
- Vijayakumar M, Meti BL. Alterations in the levels of monoamines in discrete brain regions of clomipramine-induced animal model of endogenous depression. *Neurochem Res*, 24:345-9, 1999.
- Viot-Blanc V. Effets des médicaments antidépresseurs sur le sommeil humain. *Confrontations psychiatriques*, 38:213-50, 1997.
- Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci*, 20:271-5, 1995.
- Vogel GW. A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiat*, 32:749-61, 1975.
- Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Turmond J. Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and theory. *Arch Gen Psychiat*, 37:247-253, 1980.
- Vogel G, Vogel FA. A new animal model of human endogenous depression. *Sleep Res*, 11:222a, 1982.
- Vogel GW. Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 7:343-349, 1983.
- Vogel G, Hartley P, Neill D, Hagler M, Kors D. Animal depression model by neonatal clomipramine: Reduction of shock induced aggression. *Pharmacol Biochem Behav*, 31:103-6, 1988.
- Vogel G, Neill D, Hagler M, Kors D. A new animal model of endogenous depression: a summary of present findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 14:85-91, 1990a.

- Vogel G, Neill D, Hagler M, Kors D, Hartley P. Decreased intracranial self-stimulation in a new animal model of endogenous depression. *Neurosc Biobehav Rev*, 14:65-8, 1990b.
- Vogel G, Neill D, Kors D, Hagler M. REM sleep abnormalities in a new animal model of endogenous depression. *Neurosc Biobehav Rev*, 14:77-83, 1990c.
- Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 14:49-63, 1990d.
- Vogel G, Hagler M, Hennesey A, Richard C. Dose-dependent decrements in adult male rat sexual behavior after neonatal clomipramine treatment. *Pharmacol Biochem Behav*, 54:605-9, 1996.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49:876-80, 1992.
- von Knorring AL, Hallman J, von Knorring L, Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 26:409-16, 1991.
- Waller SJ, Lyons JS, Costantini-Ferrando MF. Impact of comorbid affective and alcohol use disorders on suicidal ideation and attempts. *J Clin Psychol*, 55:585-95, 1999.
- Weissman MM, Myers JK, Harding PS. Prevalence and psychiatric heterogeneity of alcoholism in a United States urban community. *J Stud Alcohol*, 41:672-81, 1980.
- Willner P. Animal models as stimulations of depression. *TiPS*, 12:131-6, 1991.
- Wu J, Kramer GL, Kram M, Steciuk M, Crawford IL, Petty F. Serotonin and learned helplessness: a regional study of 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptors and the serotonin transport site in rat brain. *J Psychiatr Res*, 33:17-22, 1999.

- Yang ZJ, Blaha V, Meguid MM, Oler A, Miyata G. Infusion of nicotine into the LHA enhances dopamine and 5-HT release and suppresses food intake. *Pharmacol Biochem Behav*, 64:155-9, 1999.
- Yavari P, Vogel GW, Neill DB. Decreased raphe unit activity in a rat model of endogenous depression. *Brain Dev*, 611:31-36, 1993.
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol*, 9:17-22, 1992a.
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Ethanol enhances the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of HAD and LAD lines of rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 16:781-5, 1992b.
- Zhou FC, Bledsoe S, Lumeng L, Li TK. Reduced serotonergic immunoreactive fibers in the forebrain of alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 18:571-9, 1994a.
- Zhou FC, McKinzie DL, Patel TD, Lumeng L, Li TK. Additive reduction of alcohol drinking by 5-HT1A antagonist WAY 100635 and serotonin uptake blocker fluoxetine in alcohol-preferring P rats. *Brain Res*, 805:241-54, 1998.
- Zhou FC, Pu CF, Lumeng L, Li TK. Serotonergic neurons in the alcohol-preferring rats. *Alcohol*, 11:397-403, 1994b.

ANEXO 1.

Artículo



Effects of nicotine on alcohol intake in a rat model of depression

Dolores Martínez-González^{a,*}, Oscar Prospéro-García^a,
Stefan Mihailescu^a, René Drucker-Colín^b

^aDepto. de Fisiología, Facultad de Medicina, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Apdo. Postal 70-600, México, DF 04510, México

^bDepto. de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Apdo. Postal 70-600, México, DF 04510, México

Received 19 June 2001; received in revised form 31 October 2001; accepted 21 November 2001

Abstract

Clinical studies suggest that depression facilitates alcohol abuse. Depressed individuals also have increased rates of smoking, and it has been suggested that nicotine may improve depression. It is therefore possible that nicotine may reduce alcohol use in depression. To investigate this potential relationship, we evaluated alcohol intake in an animal model of depression, which consists of administering clomipramine (CLI), a preferential serotonin reuptake inhibitor, to neonatal rats. This pharmacological manipulation produces adult depression-like behaviors, such as reduced aggressiveness, decreased pleasure seeking, diminished sexual activity, increased locomotor activity and increased REM sleep. In this study, we found that CLI rats exhibited significantly higher locomotor activity, lower aggressiveness and higher alcohol intake than control rats. Chronic administration of a low dose of nicotine (0.25 mg/kg/day) or a sham operation did not modify these behaviors. However, chronic administration of nicotine at a higher dose (1.5 mg/kg/day) significantly increased aggressive behavior and reduced alcohol intake in CLI rats. The effect of nicotine on alcohol intake lasted at least 1 month after cessation of nicotine administration. These results indicate that nicotine reverted some depression signs and reduced alcohol self-administration in the CLI model of depression. © 2001 Elsevier Science Inc. All rights reserved.

Keywords: Alcohol; Depression; Nicotine; Animal model

1. Introduction

Depression and substance abuse are highly prevalent in the general population and often co-occur within the same individual (Lejoyeux et al., 2000; Modesto-Lowe and Kranzler, 1999; Swendsen and Merikangas, 2000). Many community studies have revealed significant co-morbidity between depression and alcoholism (Clark et al., 1997; Kessler et al., 1996; Maier and Merikangas, 1996; Penick et al., 1994; Pomerleau et al., 1997; Regier et al., 1990; Rodgers et al., 2000; Roy et al., 1991; Spak et al., 2000). Furthermore, depressed patients exhibit a tendency to

consume increased amounts of alcohol in comparison to never-depressed patients (Dixit and Crum, 2000; Pettinati et al., 1997; Roy et al., 1991).

Animal models have been developed to study neurobiology and treatment of depression and substance abuse. One commonly used method to produce rats with behavioral changes consistent with human depression is to inject neonatal rats with antidepressant medications (Hilakivi and Hilakivi, 1987; Vogel and Vogel, 1982; Vogel et al., 1990a). For example, neonatal rats treated with clomipramine (CLI), a preferential serotonin reuptake inhibitor, exhibit behavioral abnormalities resembling endogenous depression (Vogel et al., 1990a), including reduced aggressiveness (Vijayakumar and Meti, 1999; Vogel et al., 1988), decreased pleasure seeking (Vogel et al., 1990b), diminished sexual activity (Bonilla-Jaime et al., 1998; Neill et al., 1990; Velazquez-Moctezuma et al., 1993; Vogel et al., 1996), shortened REM sleep onset latency and more REM sleep periods (Frank and Heller, 1997; Vogel et al., 1990c)—

* Corresponding author. Department of Psychiatry, WISPIC, 6001 Research Park Boulevard, Madison, WI 53719, USA. Tel.: +1-608-262-1513; fax: +1-608-263-02-65.

E-mail address: mdmartinezgo@facstaff.wisc.edu (D. Martínez-González).

behaviors typically observed in depressed patients (DSM-IV, 1994; Mann, 1999). CLI rats also exhibit locomotor hyperactivity, which may be analogous to the agitation found in human depression (Hartley et al., 1990). Behavioral abnormalities in these rats (sexual, aggressive and motor) begin to normalize after treatments known to alleviate depression in humans (imipramine; REM sleep deprivation) (Vogel et al., 1990a).

A positive association between depression and voluntary alcohol intake has been suggested in animal models of both depression (Dwyer and Rosenwasser, 1998; Hilakivi et al., 1984; Paré et al., 1999) and alcoholism (Ciccocioppo et al., 1999; Overstreet et al., 1992). In fact, neonatal CLI treatment increases voluntary alcohol consumption (10% alcohol vol/vol) of adult rats (Dwyer and Rosenwasser, 1998; Hilakivi et al., 1984). Similar findings were obtained in the Wistar-Kyoto rat strain, which represents another animal model that reveals depressive behavior (Paré and Redei, 1993; Paré et al., 1999).

Epidemiological studies also reveal a high incidence of cigarette smoking among depressed individuals (Balfour and Ridley, 2000; Benowitz, 1999; Covey, 1999; Ferguson et al., 1996; Glassman et al., 1990). Moreover, individuals with a history of depression have a much harder time giving up smoking than nondepressed individuals, presumably due to the occurrence of severe withdrawal symptoms (Carton et al., 1994; Covey, 1999; Stage et al., 1996). A few authors have suggested that most of these individuals may be smoking in an attempt to self-medicate against depression (Breslau et al., 1998; Lerman et al., 1996; Markou et al., 1998). Actually, human (Salín-Pascual and Drucker-Colín, 1998; Salín-Pascual et al., 1995, 1996) and animal studies (Djuric et al., 1999; Semba et al., 1998; Tizabi et al., 1999) suggest that nicotine may have antidepressant effects. For example, Salín-Pascual et al. (1995, 1996) demonstrated that transdermal nicotine administration improved mood, as determined by the Hamilton Rating Scale for Depression, in nonsmoking patients with major depression.

Taken together, these data suggest that depression is a contributing factor in the development of excessive alcohol and tobacco uses and that nicotine may act as an antidepressant drug. We hypothesized that nicotine may decrease alcohol preference in depressed subjects.

The influence of nicotine on alcohol intake in animals with experimentally induced depression has not been characterized. Therefore, we sought to determine if the chronic administration of nicotine reduces alcohol consumption in the CLI-induced depression model in rats (Vogel et al., 1990a). Because it is well established that neonatal CLI treatment results in increased locomotor activity and reduced aggressive behavior in adulthood, these behaviors were evaluated to verify the efficacy of CLI administration, and to examine potential antidepressant-like effects of nicotine.

2. Methods

2.1. Drugs

The following compounds were used: CLI hydrochloride (Sigma, St. Louis, MO, USA), (–)nicotine hydrogen tartrate salt (Sigma), alcohol (JT Backer, Mexico) and saline (NaCl 0.9% in sterile water; Baxter, Mexico).

2.2. Subjects

We used 146 neonatal male Long-Evans rats, which were housed four/five per cage with their mothers and treated with CLI (CLI group) or vehicle (saline, control group). All pups within a litter received the same treatment. From Postnatal Day 8, each pup belonging to the CLI group received subcutaneous injections of CLI (30 mg/kg/day, 100 µl, suspended in saline) in the back, between the shoulder blades. Rats in the control group received injections of saline (same volume and route of administration). The injections were given once daily at 10:00 am until rats were 21 days old. At 28 days of age, pups were separated from their mothers and housed in groups of four per cage until the age of 3 months. Rats were housed individually for approximately 3 weeks before the implementation of any experimental testing. During this period, rats had free access to food and water and were maintained on a 12:12 light–dark cycle (lights on 8:00 am). The ambient temperature was maintained at 22–24 °C.

2.3. Nicotine treatment

Nicotine was infused at a constant rate of 0.25 or 1.5 mg/kg/day (free base) for 4 weeks by osmotic minipumps (Alzet model 2ML4; ALZA, USA). Nicotine was dissolved in saline, and pH was adjusted to 7.4 by adding a small quantity of NaOH. Before implantation, each pump was primed for 12 h in saline. Rats were anesthetized by inhalation of halothane in oxygen (5% halothane for 3 min, then 1–2% halothane as required when the rat was implanted). The minipump was subcutaneously implanted in the dorsal thoracic area by making a small incision, inserting the pump and closing the incision with suture. Four weeks following the implantation of pumps, rats were anesthetized with halothane and the pumps were removed.

2.4. Alcohol schedule

Rats were exposed to alcohol (10% vol/vol) solution as their only drinking fluid for 7 days. Upon the completion of this period, rats had free choice between tap water and 10% alcohol solution in two plastic graduated drinking tubes (100 ml capacity) for 4 weeks. Alcohol was diluted (10% vol/vol) with regular tap water. Water and alcohol intakes

111
112
113114
115
116
117
118
119120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156157
158
159
160
161
162

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

89-B

were scored daily at 10:00 am, when the tubes also were filled with fresh beverages. The positions (right/left) of the alcohol tube and the water tube were alternated to compensate for any position preference by the rat. Alcohol consumption was determined by calculating grams of alcohol consumed per kilograms of body weight. Data were averaged across the 7 days of the week. Body weight was also measured weekly.

2.5. Apparatus and equipment

Locomotor activity was measured in a black box [42 × 42 × 20 (h) cm] with 32 photocells. One wall of this box had a row of 16 photocells mounted 11.5 cm from the floor, and an adjacent wall had a similar row, mounted 0.5 cm from the floor. Photocells were 2.6 cm apart from each other. The number of photocells crossings during 10 min determined locomotion.

Aggressive behavior was assessed in a Plexiglas chamber [25.5 × 30 × 28 (h) cm] with a floor made up of 15 stainless steel rods (diameter: 7 mm), 2 cm apart from each other. A stimulator (Grass Model S88; Quincy, MA, USA) was connected to the floor rods to deliver an electric stimulus (1.33 mA, 0.5 s duration). Rats were tested in pairs. Each pair consisted of one CLI and one control rat. Prior to testing, all rats were paired by body weight to rule out size differences, which could affect the expression of the behavior. The same pairings of rats were maintained throughout the experiments. Tests were carried out daily for 4 days. On the first day, pairs of rats were placed in the chamber for 12 min for habituation. On Days 2–4, the sessions started with a 2-min habituation period followed by 10 min during which electrical stimuli were delivered at 10-s intervals. Two evaluators scored the behaviors simultaneously, each evaluator observing one of the rats. Rats were identified by a black mark placed on the tail of one of the rats. Observers were blind to the treatment condition of the animals. Offensive and defensive behaviors were scored according to the system of Miczecz and Barry (1976). Offensive behaviors consisted of offensive upright posture (the dominant rat towered over the submissive rat), offensive crouch (the animal turned its flank towards the subordinate), mounting behavior and leaping toward the other rat in response to the stimuli. The defensive behaviors scored included defensive upright posture (the submissive rat reared on its hindfeet, with the head positioned at an upward angle), submissive crouch (freezing in a motionless crouching position) and supine position in submission to the dominant rat (ventral surface of the body facing the opponent). Average numbers of individual offensive behaviors of each group across the test days are presented.

All behavioral testings were conducted during the dark phase of the light/dark cycle in a quiet and ventilated room under dim red light illumination. Separated groups of rats were used for all experiments.

2.6. Procedure

2.6.1. Experiment 1: effects of nicotine on locomotor activity and aggressive behavior

Prior to treatment, both control and CLI rats were evaluated for locomotor activity, and then, 2 days after, for aggressive behavior. One day after evaluation of aggressive behavior, both control and CLI rats were randomly allocated to the following groups: sham (control, $n=8$; CLI, $n=8$), low nicotine dose (0.25 mg/kg/day; control, $n=8$; CLI, $n=8$) and high nicotine dose (1.5 mg/kg/day; control, $n=8$; CLI, $n=8$). Sham-operated rats underwent the entire surgical procedure, but they did not receive the pump. Minipumps were not implanted in the sham group since it has been shown that the presence of the minipump alone does not change the basal parameters of several behaviors studied, including T-maze, open field and novel water maze performance (Doucette et al., 2000). Three weeks following surgery, rats were again tested for locomotor activity and aggressive behavior. Therefore, a total of approximately 4 weeks elapsed between evaluations.

2.6.2. Experiment 2: effects of nicotine on alcohol intake

Controls and CLI adult rats were randomly allocated to the following groups: sham (control, $n=10$; CLI, $n=10$), low nicotine dose (0.25 mg/kg/day; control, $n=10$; CLI, $n=9$) and high nicotine dose (1.5 mg/kg/day; control, $n=8$; CLI, $n=8$). Rats were anesthetized with halothane and implanted with miniosmotic pumps containing nicotine. The sham group underwent the surgical procedure, but without implantation of the minipump. Immediately after the surgery, all animals were returned to their home cages where they were exposed to the alcohol treatment schedule.

2.6.3. Experiment 3: duration of the nicotine effect on alcohol intake

We employed the same method as in Experiment 2, but rats were not exposed to the alcohol treatment schedule until they had 4 weeks of treatment with nicotine. Rats were randomly allocated to the following groups: sham (control, $n=10$; CLI, $n=10$), low nicotine dose (0.25 mg/kg/day; control, $n=5$; CLI, $n=6$) and high nicotine dose (1.5 mg/kg/day; control, $n=5$; CLI, $n=7$). Four weeks following surgery, rats were anesthetized with halothane and the pumps were removed. Immediately after the removal of the pump, rats were exposed to alcohol schedule.

2.7. Data analysis

All results are expressed as means ± S.E.M. For locomotor activity, aggressive behavior and alcohol intake scores were compared by repeated measures ANOVA (General Linear Model, SPSS X; SPSS, Chicago, IL, USA) between-subjects factor as were group (control, CLI) and nicotine dose (0, 0.25 and 1.5 mg/kg/day). Comparisons between individual groups were made with

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

89-C

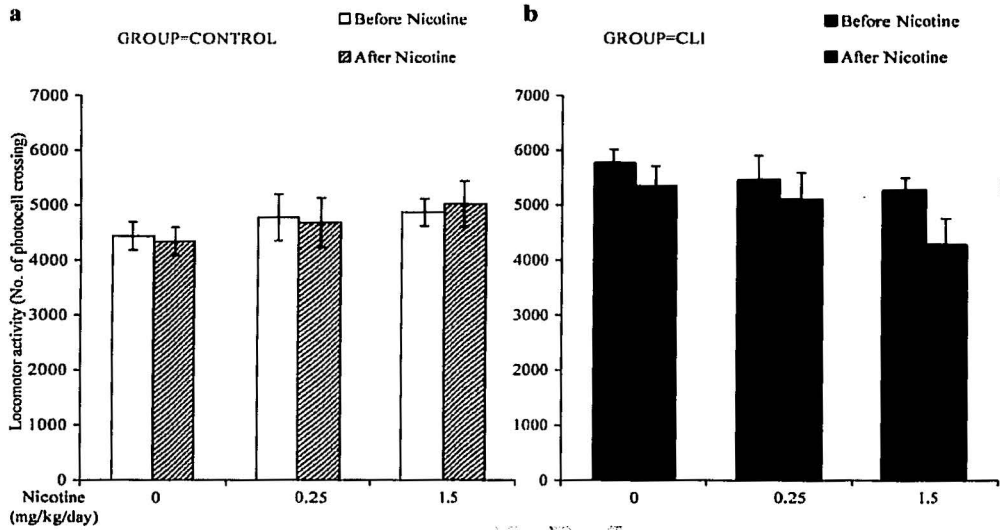


Fig. 1. Change in the baseline of locomotor activity in control (a) and CLI (b) rats after nicotine infusion (0.25, 1.5 mg/kg/day) and sham operation (0 mg/kg/day). Values indicate mean of total photocell crossings \pm S.E.M. across 10 min. Eight animals per group are shown.

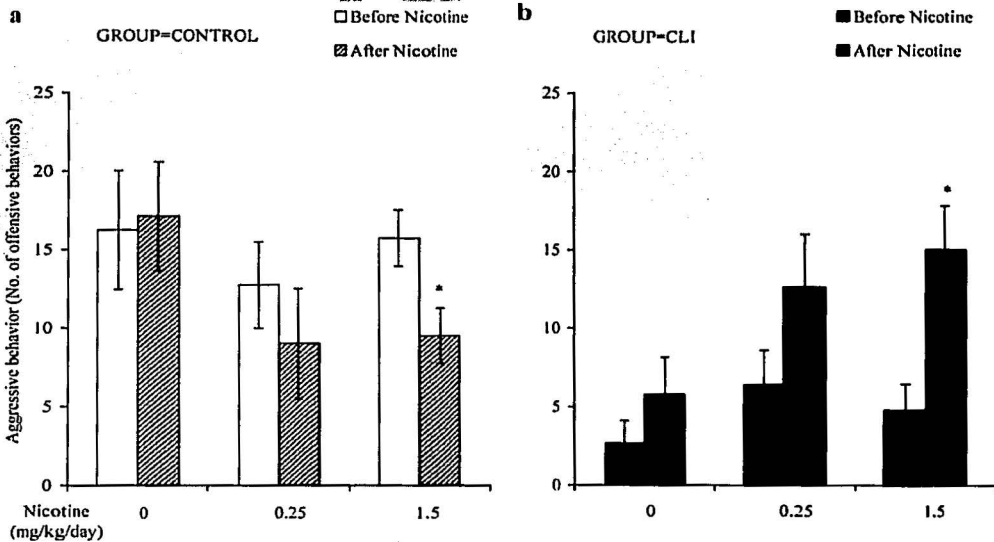


Fig. 2. Change in the baseline of aggressive behavior in control (a) and CLI (b) rats after nicotine infusion (0.25, 1.5 mg/kg/day) and sham operation (0 mg/kg/day). Values indicate mean of number of individual offensive behaviors \pm S.E.M. Eight animals per group are shown. $P < .05$ compares Before Nicotine vs. After Nicotine.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

89-0

Fisher's post hoc tests. Differences were considered significant at $P < .05$.

3. Results

3.1. Locomotor activity after 4 weeks of nicotine treatment

At 3 months of age, CLI rats were significantly more active than control rats [$F(1,46)=4.96, P < .05$] (see Fig. 1). Neither nicotine administration at low (0.25 mg/kg/day) and high (1.5 mg/kg/day) doses nor sham operation modified locomotor activity in CLI or control animals [$F(5,42)=0.539$] (see Fig. 1). Nicotine at the higher dose produced a decrease on locomotor activity in the CLI group, although this difference was not statistically significant.

3.2. Aggressive behavior after 4 weeks of nicotine treatment

CLI rats exhibited significantly fewer offensive behaviors than control rats [$F(1,46)=7.77, P < 0.01$] (see Fig. 2). Unlike the sham operation, nicotine administration at the higher dose (1.5 mg/kg/day) produced a significant increase

in the number of offensive behaviors in the CLI group and a significant decrease in offensive behaviors in the control group [$F(5,42)=4.70, P < .05$] (see Fig. 2). The effects of the low nicotine dose (0.25 mg/kg/day) were similar to those of the higher dose, but did not achieve statistical significance.

3.3. Alcohol intake during 4 weeks of nicotine treatment

In sham-operated group, CLI rats ingested more alcohol than control rats during the period when alcohol solution was their only choice [$F(1,18)=5.85, P < .01$] (see Figs. 3 and 4). During the free-choice period, when the animals could choose to drink water or alcohol, alcohol consumption was significantly higher in the CLI group [$F(1,18)=11.3, P < .01$] (see Figs. 3 and 4). Alcohol intake by the control and CLI groups did not vary across the free-choice period.

When nicotine and alcohol were administered simultaneously (Experiment 2), a significant decrease in alcohol intake in the CLI group for both nicotine doses (0.25 and 1.5 mg/kg/day) was observed during the period that alcohol solution was their only drinking fluid [$F(2,24)=7.52, P < .01$] (see Fig. 3). During the free-choice period, alcohol

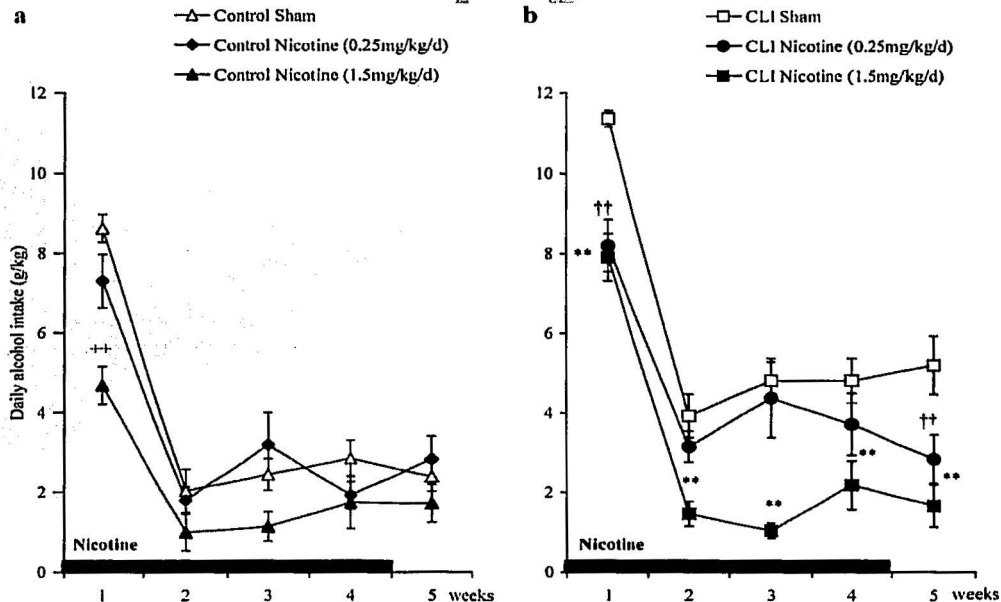


Fig. 3. Alcohol intake in control (a) and CLI (b) rats during chronic treatment with nicotine (Weeks 1–4) and subsequent nicotine withdrawal (Week 5). During the first week, alcohol solution was their only choice. From the second week, they had the option to ingest water and/or alcohol. The values are expressed as grams of alcohol consumed per kilogram of body weight. Mean daily alcohol intake \pm S.E.M. of 8–10 animals is given in each week. * $P < .01$ compares Control Sham vs. Control Nicotine (1.5 mg/kg/day); †† $P < .01$ compares CLI Sham vs. CLI Nicotine (0.25 mg/kg/day); ** $P < .01$ compares CLI Sham vs. CLI Nicotine (1.5 mg/kg/day).

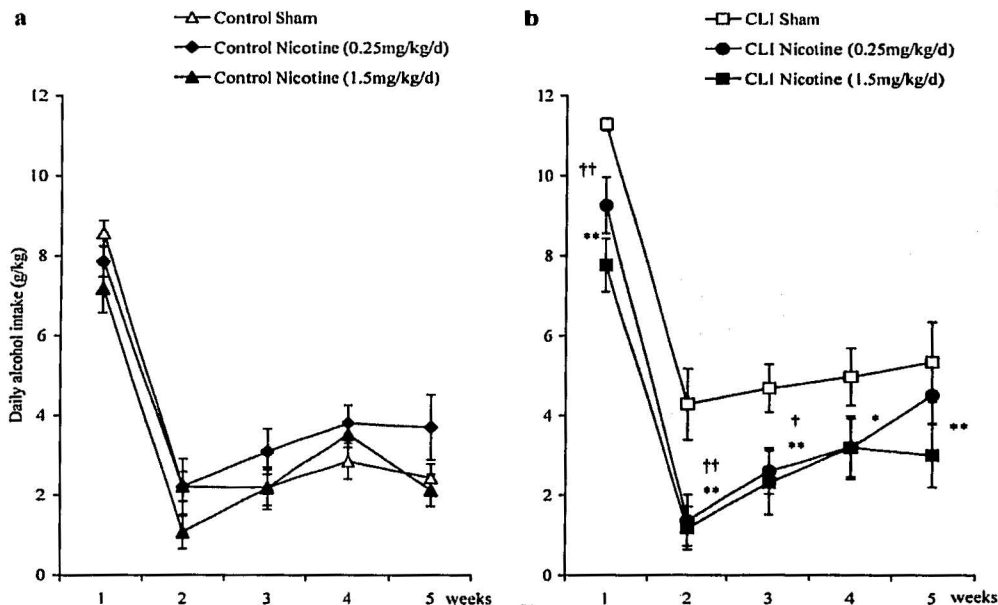


Fig. 4. Alcohol intake following 4 weeks of chronic nicotine administration at a low dose (0.25 mg/kg/day) and a high dose (1.5 mg/kg/day) by osmotic minipumps vs. sham-operated control (a) and CLI (b) rats. During the first week, alcohol solution was their only choice. From the second week, they had the option to ingest water and/or alcohol. The values are expressed as grams of alcohol consumed per kilograms of body weight. Mean daily alcohol intake \pm S.E.M. of 5–10 animals is given. $^{\dagger}P < .05$, $^{\dagger\dagger}P < .01$ compare CLI Sham vs. CLI Nicotine (0.25 mg/kg/day); $^*P < .05$, $^{**}P < .01$ compare CLI Sham vs. CLI Nicotine (1.5 mg/kg/day).

consumption by CLI rats was significantly lower for the high dose of nicotine (1.5 mg/kg/day) [$F(2,24) = 3.36$, $P < .01$]. With the low nicotine dose (0.25 mg/kg/day), there was a trend for a decrease in alcohol consumption, but this became statistically significant only during the fourth week [$F(2,24) = 3.80$, $P < .05$] (see Fig. 3). In the control group given the higher nicotine dose, a trend for reduced alcohol consumption was observed. It was significant only when alcohol solution was their only choice [$F(2,25) = 4.6$, $P < .01$], whereas the low nicotine dose (0.25 mg/kg/day) did not produce significant changes at any time [$F(2,25) = 0.41$] (see Fig. 3).

3.4. Alcohol intake following 4 weeks of nicotine treatment

In Experiment 3, both control and CLI rats were exposed to alcohol after 4 weeks of treatment with nicotine at either 0.25 or 1.5 mg/kg/day. In control animals, there was no difference in alcohol consumption between sham animals and nicotine-treated animals [$F(2,17) = 1.67$] (see Fig. 4).

In the CLI group, alcohol consumption was significantly lower in animals pretreated with both nicotine doses (0.25 and 1.5 mg/kg/day) during all times [$F(2,20) = 7.4$, $P < .05$] (see Fig. 4), with only two exceptions; during Weeks 3 and

4 of free choice, animals given the lower dose of nicotine did not show significant differences compared with sham CLI rats. 337
338
339

4. Discussion

The results of this study suggest that chronic nicotine treatment reduced alcohol consumption in a rat model of depression. In our experiments, neonatal treatment with CLI produced the basic criteria for experimental depression reported previously for the CLI model, including significantly decreased aggressiveness associated with higher locomotor activity (Vogel et al., 1990a) and increased intake of alcohol (Dwyer and Rosenwasser, 1998; Hilakivi et al., 1984). 341
342
343
344
345
346
347
348
349

In CLI animals, nicotine administration at high dose (1.5 mg/kg/day) produced a significant increase in aggressive behavior, which may represent a manifestation of antidepressant-like actions of nicotine. Nicotine has been demonstrated to possess some antidepressant-like activity. Results obtained in our laboratory showed that nicotine applied transdermally improves mood in patients with major depression (Sal'n-Pascual and Drucker-Col'n, 1998; 350
351
352
353
354
355
356
357

Salín-Pascual et al., 1995, 1996). Animal models of depression suggest that nicotine can have long-term antidepressant-like properties. For example, Flinders Sensitive Line rats selectively bred for their hyperresponsiveness to cholinergic stimulation and developed as an animal model of depression showed exaggerated immobility in the forced swimming test. Acute or chronic administration of nicotine significantly improved the performance of these rats in the forced swimming test (Tizabi et al., 1999). Another animal model of depression is the learned helplessness paradigm in rats that show escape failures. Chronic nicotine exposure induced a significant reduction in the number of escape failures in these rats (Semba et al., 1998).

We found that alcohol intake was significantly higher in CLI rats than in controls, both when only alcohol was available to drink, as well as during the free-choice period when the animals were allowed to choose alcohol or water. These results are in agreement with those reported by Hilakivi et al. (1984) and Dwyer and Rosenwasser (1998), which indicated that depressed animals manifested an increase in their appetite for alcohol, very much like depressed humans.

With simultaneous nicotine administration and alcohol exposure, both absolute and relative alcohol intakes in CLI rats were significantly reduced by the higher dose of nicotine (1.5 mg/kg/day). When rats were exposed to alcohol after a treatment with nicotine for 4 weeks, CLI rats exhibited significantly lower alcohol consumption that was dependent on the dose of nicotine used as a pretreatment. In contrast, nicotine pretreatment did not significantly alter alcohol intake in control animals. These results suggest that in CLI animals, nicotine may have sensitizing effects upon the mechanisms that antagonize alcohol intake.

One potential explanation for these results is that the mesolimbic dopamine system is a common target of nicotine and alcohol (Koob, 1999; Koob et al., 1998; Pich et al., 1997). Both alcohol and nicotine appear to enhance dopamine release in the nucleus accumbens (Blomqvist et al., 1993; Di Chiara and Imperato, 1988; Kianmaa et al., 2000). Nicotine directly stimulates dopaminergic neurons of the ventro tegmental area (VTA), which leads to an increase in dopamine release in the nucleus accumbens (Nisell et al., 1994). In addition, alcohol also seems to increase dopamine release when applied into the nucleus accumbens through projections that stimulate VTA dopaminergic neurons, a process mediated by nicotinic receptors (Ericson et al., 1999). Taking into account these mechanisms of action, and the fact that chronic nicotine exposure leads to desensitization of nicotine receptors (Marks et al., 1983, 1993), one may speculate that nicotine blocks the receptors and/or mechanisms linked to alcohol action in the nucleus accumbens, while sensitizing the VTA-dependent dopamine release mechanisms. Alternatively, nicotine may simply increase dopamine release up to a level that reduces the need for alcohol intake.

Another potential neurochemical target system involved in depression and the effects of antidepressants is the serotonergic system. Serotonin reuptake blockers are commonly used in the treatment of depression (Gorman and Kent, 1999). Rats with CLI-induced depression have lower serotonin levels in the frontal cortex, hippocampus, brainstem, septum and hypothalamus (Feenstra et al., 1996; Vijayakumar and Meti, 1999). Similarly, alcohol-preferring rats have reduced serotonergic activity in the forebrain (Zhou et al., 1994a,b). Both alcohol and nicotine stimulate the serotonergic system. For example, nicotine has been shown to increase dorsal raphe neuron firing rate, while simultaneously augmenting serotonin release in vitro (Li et al., 1998; Mihalescu et al., 1998). In addition, serotonin release has been demonstrated to increase following nicotine administration in several other structures, such as hypothalamus, hippocampus, cortex, striatum and cerebellum (Miyata et al., 1999; Quattrochi et al., 2000; Summers and Giacobini, 1995; Ribeiro et al. 1993; Takada et al., 1995; Takahashi et al., 1998; Yang et al., 1999; Yu and Wecker, 1994). Likewise, alcohol administration increases serotonin release in the nucleus accumbens (Yoshimoto et al., 1992). Conversely, serotonin reuptake blockers reduce alcohol intake in alcohol-preferring rats (Maurel et al., 1999; Zhou et al., 1998). These data provide an additional or alternative explanation for the nicotine-induced decrease in alcohol intake in CLI rats shown in this study. It could be suggested that nicotine-induced serotonin release decreases the need for alcohol intake. It is possible that the dopamine and serotonin effects are complementary.

Clinical studies have demonstrated a linkage between alcohol and nicotine intake. Alcoholism is 10 times more common among smokers than nonsmokers (DiFranza and Guerrero, 1990). Likewise, more than 80% of alcoholics are also smokers (Batel et al., 1995). Experimental studies have provided conflicting results concerning the influence of systemic administration nicotine on alcohol consumption. For example, there are some studies demonstrating that nicotine administration increases alcohol consumption (Le et al., 2000; Olausson et al., 2001; Potthoff et al., 1983), whereas opposite results were observed by Dyr et al. (1999). In the former studies, alcohol intake was measured in animals exposed to chronic treatment with nicotine, whereas the latter study tested the acute effects of nicotine on alcohol consumption. Our findings rather support that nicotine reduces alcohol intake. However, these discrepancies may be a result of the experimental paradigm used. For example, Potthoff et al. (1983) administered nicotine 3.4 mg/day in rats that had already been induced to drink, whereas we used lower doses of nicotine (0.25 and 1.5 mg/kg/day) in rats that had never been exposed to alcohol. Regarding the study by Dyr et al., they used low nicotine doses (0.1 and 0.6 mg/kg). Likewise, Clark et al. (2001) studied the effect of nicotine by chronic continuous infusion on the operant self-administration of alcohol (at doses similar to those employed in our study and higher) and demonstrated an increase in the

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

89-0

behavior to obtain alcohol in the rats receiving 2.5 mg/kg/day compared with the controls. However, the amount of alcohol consumed did not show any significant changes. Söderpalm et al. (2000) suggest that nicotine, under certain circumstances, substitutes for alcohol, thus leading to a decrease in alcohol intake. In our study, the rats were treated with CLI during the neonatal period. It is, therefore, very likely that the brains of these rats are different from the nontreated rats, resulting in differing effects of nicotine on alcohol intake.

In conclusion, the present study indicates that nicotine decreases alcohol intake in CLI-treated rats. It is possible that this effect is the result of an improvement in depression, which is suggested by the increase in aggressiveness in the CLI rats. If this is true, then it is conceivable that nicotine could be considered as an antidepressant drug with potential capabilities for preventing depression-induced alcohol preference. It would be interesting to determine whether antidepressant drugs would have effects similar to nicotine in this model.

Acknowledgments

The authors wish to thank Dr. Ruth M. Benca and Dr. William H. Obermeyer for their helpful comments on the manuscript, and Mr. Manuel Zárate for the care of the animals. This work was supported by DGAPA IN207396 and Fideicomiso UNAM to R.D.-C. D.M.-G. is recipient of a scholarship from the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) and DGEP-UNAM.

References

- Balfour DJ, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol, Biochem Behav* 2000;66:79–85.
- Batel P, Pessione F, Maitre C, Ruffe B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. *Addiction* 1995;90:977–80.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *Primary Care* 1999;26:611–31.
- Blomqvist O, Engel JA, Nisbrandt H, Söderpalm B. The mesolimbic dopamine-activating properties of ethanol are antagonized by mecamylamine. *Eur J Pharmacol* 1993;249:207–13.
- Bonilla-Jaime H, Retana-Marquez S, Velazquez-Moctezuma J. Pharmacological features of masculine sexual behavior in an animal model of depression. *Pharmacol, Biochem Behav* 1998;60:39–45.
- Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking: a longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:161–6.
- Carton S, Jouvent R, Widlocher D. Nicotine dependence and motives for smoking in depression. *J Subst Abuse* 1994;6:67–76.
- Ciccocioppo R, Panocka I, Froidl R, Colombo G, Gessa GL, Massi M. Antidepressant-like effect of ethanol revealed in the forced swimming test in Sardinian alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology (Berlin)* 1999;144:151–7.
- Clark DB, Pollock N, Bukstein OG, Mezzich AC, Bromberger JT, Donovan JE. Gender and comorbid psychopathology in adolescents with alcohol dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1195–203.
- Clark A, Lindgren S, Brooks SP, Watson WP, Little HJ. Chronic infusion of nicotine can increase operant self-administration of alcohol. *Neuropharmacology* 2001;41:108–17.
- Covey LS. Tobacco cessation among patients with depression. *Primary Care* 1999;26:691–706.
- 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.
- DiFranza JR, Guerrera MP. Alcoholism and smoking. *J Stud Alcohol* 1990;51:130–5.
- Dixit AR, Crum RM. Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *Am J Psychiatry* 2000;157:751–8.
- Djuric VJ, Dunn E, Overstreet DJ, Dragomir A, Steiner M. Antidepressant effect of ingested nicotine in female rats of Flinders resistant and sensitive lines. *Physiol Behav* 1999;67:533–7.
- Doucette TA, Ryan CL, Tasker RA. Use of osmotic minipumps for sustained drug delivery in rat pups: effects on physical and neurobehavioral development. *Physiol Behav* 2000;71:207–12.
- DSM-IV. American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders Washington (DC): American Psychiatric Press, 1994.
- Dwyer SM, Rosenwasser AM. Neonatal clomipramine treatment, alcohol intake and circadian rhythms in rats. *Psychopharmacology* 1998;138:176–83.
- Dyr W, Koros E, Bienkowski P, Kostowski W. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of alcohol drinking in Wistar rats. *Alcohol Alcohol* 1999;34:43–7.
- Ericson M, Engel JA, Söderpalm B. Ethanol increases accumbal dopamine levels via indirect activation of ventral tegmental nicotinic acetylcholine receptors. *Nord J Psychiatry* 1999;53:105.
- Feenstra MGP, VanGalen II, Te Riele PJM, Botterblom MHA, Mirmiran M. Decreased hypothalamic serotonin levels in adult rats treated neonatally with clomipramine. *Pharmacol, Biochem Behav* 1996;55:647–52.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1043–7.
- Frank MG, Heller HG. Neonatal treatments with the serotonin uptake inhibitors clomipramine and zimelidine, but not the noradrenaline uptake inhibitor desipramine, disrupt sleep patterns in adult rats. *Brain Res* 1997;768:287–93.
- Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA, J Am Med Assoc* 1990;264:1546–9.
- Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry* 1999;4:33–8 (Supplement).
- Hartley P, Neill D, Hagler M, Kors D, Vogel G. Procedure age-dependent hyperactivity in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:69–72.
- Hilakivi LA, Hilakivi I. Increased adult behavioral 'despair' in rats neonatally exposed to desipramine or zimelidine: an animal model of depression? *Pharmacol, Biochem Behav* 1987;28:367–9.
- Hilakivi LA, Sinclair JD, Hilakivi I. Effects of neonatal treatment with clomipramine on adult ethanol related behavior in the rat. *Dev Brain Res* 1984;15:129–32.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66:17–31.
- Kiianmaa K, Tuomainen P, Makova N, Seppa T, Mikkola JA, Petteri Piepponen T, Ahtee L, Hyytiä P. The effects of nicotine on locomotor activity and dopamine overflow in the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Eur J Pharmacol* 2000;407:293–302.
- Koob GF. The role of the striatopallidum and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann NY Acad Sci* 1999;877:445–60.
- Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytiä P, Merlo-Peoh E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol: Clin Exp Res* 1998;22:3–9.

- Le AD, Corrigan WA, Harding JW, Juzysch W, Li TK. Involvement of nicotinic receptors in alcohol self-administration. *Alcohol: Clin Exp Res* 2000;24:155–63.
- Lejoyeux M, Mourad I, Ades J. Psychiatric disorders induced by drug dependence other than alcohol. *Encephale* 2000;26:21–7.
- Lerman C, Audrain J, Orleans CT, Boyd R, Gold K, Main D, Caporaso N. Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence. *Addict Behav* 1996;21:9–19.
- Li X, Rainnie DG, McCarley RW, Greene RW. Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J Neurosci* 1998;18:1904–12.
- Maier W, Merikangas K. Co-occurrence and contramission of affective disorders and alcoholism in families. *Br J Psychiatry* 1996;30:93–100 (Supplement).
- Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:99S–105S.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:135–74.
- Marks MJ, Burch JB, Collins AC. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226:817–25.
- Marks MJ, Grady SR, Collins AC. Downregulation of nicotinic receptor function after chronic nicotine infusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:1268–76.
- Maurel S, De Vry J, Schreiber R. Comparison of the effects of the selective serotonin-reuptake inhibitors fluoxetine, paroxetine, citalopram and fluvoxamine in alcohol-preferring cAA rats. *Alcohol* 1999;17:195–201.
- Miczec KA, Barry H. Pharmacology of sex and aggression. In: Glick SD, Goldfarb J, editors. *Behavioral pharmacology*. St. Louis (MO): CV Mosby, 1976. pp. 176–257.
- Mihalescu S, Palomero-Rivero M, Meade-Huerta P, Maza-Flores A, Drucker-Colín R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998;360:31–63.
- Miyata G, Meguid MM, Fetissov SO, Torelli GF, Kim HJ. Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery* 1999;126:255–63.
- Modesto-Lowe V, Kranzler HR. Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *Alcohol Res Health* 1999;23:144–9.
- Neill D, Vogel G, Hagler M, Kors D, Hennessy A. Diminished sexual activity in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:73–6.
- Nisell M, Nomikos GG, Svenson TH. Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:348–52.
- Olnusson P, Ericson M, Lof E, Engel JA, Stulerpalm B. Nicotine-induced behavioral disinhibition and ethanol preference correlate after repeated nicotine treatment. *Eur J Pharmacol* 2001;417:117–23.
- Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS. Genetic animal models of depression and ethanol preference provide support for cholinergic and serotonergic involvement in depression and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1992;31:919–36.
- Paré WP, Redei E. Depressive behavior and stress ulcer in Wistar Kyoto rats. *J Physiol (Paris)* 1993;87:229–38.
- Paré AM, Paré WP, Kluczynski J. Negative affect and voluntary alcohol consumption in Wistar-Kyoto (WKY) and Sprague-Dawley rats. *Physiol Behav* 1999;67:219–25.
- Penick EC, Powell BJ, Nickel EJ, Bingham SF, Riesenty KR, Read MR, Campbell J. Comorbidity of lifetime psychiatric among male alcoholic patients. *Alcohol: Clin Exp Res* 1994;18:1289–93.
- Pettinati HM, Pierce JD, Wolf AL, Rukstalis MR, O'Brien CP. Gender differences in comorbidly depressed alcohol-dependent outpatients. *Alcohol: Clin Exp Res* 1997;21:1742–6.
- Pich EM, Pagliusi SR, Tessari M, Talbot-Ayer D, Van Huijsduijnen RH, Chiamulera C. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 1997;275:83–6.
- Pomerleau CS, Aubin HJ, Pomerleau OF. Self-reported alcohol use patterns in a sample of male and female heavy smokers. *J Addict Dis* 1997;16:19–24.
- Pothoff AD, Ellison G, Nelson L. Ethanol intake increases during continuous administration of amphetamine and nicotine, but not several other drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18:489–93.
- Quatrocci E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:99–110.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA, J Am Med Assoc* 1990;264:2511–8.
- Ribeiro EB, Bettiker RL, Bogdanov M, Würtman RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993;621:311–8.
- Rodgers B, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Christensen H, Henderson AS. Non-linear relationships in associations of depression and anxiety with alcohol use. *Psychol Med* 2000;30:421–32.
- Roy A, DeJong J, Lamparski D, George T, Linnola M. Depression among alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:428–32.
- Salin-Pascual RJ, Drucker-Colín R. A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *NeuroReport* 1998;9:57–60.
- Salin-Pascual RJ, de la Fuente JR, Garcá Polo L, Drucker-Colín R. Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology* 1995;121:476–9.
- Salin-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genchi A, Rivera-Meza BL, Delgado-Parra V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in non-smoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:387–9.
- Semba J, Matakai C, Yamada S, Nankai M, Toru M. Antidepressant like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry* 1998;43:389–91.
- Söderpalm 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.
- Spak L, Spak F, Allebeck P. Alcoholism and depression in a Swedish female population: co-morbidity and risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:44–51.
- Stage KB, Glassman AH, Covey LS. Depression after smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1996;57:467–9.
- Summers KL, Giacobini E. Effects of local and repeated systemic administration of (-) nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res* 1995;20:753–9.
- Swendsen JD, Merikangas KR. The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 2000;20:173–89.
- Takada Y, Urano T, Ihara H, Takada A. Changes in the central and peripheral serotonergic system in rats exposed to water-immersion restrained stress and nicotine administration. *Neurosci Res* 1995;23:305–11.
- Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. Nicotine increases stress-induced serotonin release by stimulating nicotinic acetylcholine receptor in rat striatum. *Synapse* 1998;28:212–9.
- Tizabi V, Overstreet DH, Rezvani AH, Louis VA, Clark E, Janowsky DS, Kling MA. Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berlin)* 1999;142:193–9.
- Velazquez-Moctezuma J, Aguilar-García A, Diaz-Ruiz O. Behavioral effects of neonatal treatment with clomipramine, scopolamine, and idazoxan in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:215–7.
- Vijayakumar M, Mett BL. Alterations in the levels of monoamines in discrete brain regions of clomipramine-induced animal model of endogenous depression. *Neurochem Res* 1999;24:345–9.
- Vogel G, Vogel FA. A new animal model of human endogenous depression. *Sleep Res* 1982;11:222.
- Vogel G, Hartley P, Neill D, Hagler M, Kors D. Animal depression model by neonatal clomipramine: reduction of shock induced aggression. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;31:103–6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

89-I

- Vogel G, Neill D, Hagler M, Kors D. A new animal model of endogenous depression: a summary of present findings. *Neurosci Biobehav Rev* 1990a;14:85–91. 740
- Vogel G, Neill D, Hagler M, Kors D, Hartley P. Decreased intracranial self-stimulation in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990b;14:65–8. 741
- Vogel G, Neill D, Kors D, Hagler M. REM sleep abnormalities in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1990c;14:77–83. 742
- Vogel G, Hagler M, Hennessey A, Richard C. Dose-dependent decrements in adult male rat sexual behavior after neonatal clomipramine treatment. *Pharmacol, Biochem Behav* 1996;54:605–9. 743
- Yang ZJ, Blaha V, Meguid MM, Oler A, Miyata G. Infusion of nicotine into the LHIA enhances dopamine and 5-HT release and suppresses food intake. *Pharmacol, Biochem Behav* 1999;64:155–9. 744
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol* 1992;9:17–22. 745
- Yu ZJ, Wecker L. Chronic nicotine administration differentially affects neurotransmitter release from rat striatal slices. *J Neurochem* 1994;63:186–94. 746
- Zhou FC, Bledsoe S, Lumeng L, Li TK. Reduced serotonergic immunoreactive fibers in the forebrain of alcohol-preferring rats. *Alcohol: Clin Exp Res* 1994a;18:571–9. 747
- Zhou FC, Pu CF, Lumeng L, Li TK. Serotonergic neurons in the alcohol preferring rats. *Alcohol* 1994b;11:397–403. 748
- Zhou FC, McKinzie DL, Patel TD, Lumeng L, Li TK. Additive reduction of alcohol drinking by 5-HT1A antagonist WAY and serotonin uptake blocker fluoxetine in alcohol-preferring P rats. *Brain Res* 1998;805:241–54. 749
- 750
- 751
- 752
- 753
- 754

Uncorrected Proof

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2.

Participación en Congresos

CONGRESOS NACIONALES

1. Martínez González MD, Vázquez J, Roldán G, Drucker-Colín R. Alteraciones conductuales y preferencia alcohólica en un modelo animal de depresión. 1er. Congreso Panamericano de Servicio Social de Medicina. México, D.F., México. Septiembre, 1996.
2. Martínez González MD, Vazquez J, Roldán G, Drucker-Colín R. Papel condicionante de la depresión sobre la instalación del alcoholismo en un modelo animal. Reunión Anual de Estudiantes de Investigación Biomédica y de la Salud. Cd. Universitaria, México, D.F., México. Octubre, 1996.
3. Martínez-González MD, Vazquez J, Roldán-Roldán G, Jiménez-Anguiano A, Palomero-Rivero M, Prospéro-García O, Drucker-Colín R. Ingesta de alcohol y expresión de c-Fos en el cerebro en un modelo animal de depresión. XL Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Morelia, Michoacán, México. Septiembre, 1997.
4. Martínez-González D, Ladrón de Guevara-Méndez M, Kuri-Chalita M, Sánchez-Alavez M, Murillo-Rodríguez E, Méndez-Díaz M, Prospéro-García O, Drucker-Colín R. La privación de sueño MOR y el tratamiento neonatal con clomipramina aumentan la ingesta de alcohol en ratas Long-Evans. XLI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. San Luis Potosí, SLP, México, Septiembre, 1998.
5. Martínez-González D, Prospéro-García O, Drucker-Colín R. Efecto de la privación de sueño MOR y de la nicotina sobre el consumo de alcohol en un modelo animal de depresión. IV Reunión Nacional de Sueño. Puebla, Pue., México, Septiembre, 2001.

CONGRESOS INTERNACIONALES

1. Martínez-González D, Ladrón de Guevara M, Prospéro-García O, Drucker-Colín R. Effects of REM sleep deprivation on the alcohol intake in an animal model of endogenous depression. 12th Annual Meeting Associated Professional Sleep Societies ASDA/SRS. New Orleans, Louisiana, USA. Junio 18-23, 1998.
2. Martínez-González D, Ladrón de Guevara-Méndez M, Kuri-Chalita M, Palomero-Rivero M, Prospéro-García O, Drucker-Colín R. REM sleep deprivation modifies alcohol ingestion in depressed rats. 14th Congress of the European Sleep Research Society. Madrid, España, Septiembre 9-12, 1998.
3. Martínez-González D, Ladrón de Guevara-Méndez M, Kuri-Chalita M, Murray-Walpole VC, Prospéro-García O, Drucker-Colín R. Effects of nicotine on the alcohol intake of adult rats after neonatal clomipramine treatment. 29th Annual Meeting Society for Neuroscience. Miami, Florida, USA. Octubre, 1999.
4. Martínez-González D, Prospéro-García O, Mihailescu S, Drucker-Colín R. REM sleep deprivation and nicotine: Effects on alcohol intake in an animal model of depression. 15th Annual Meeting Associated Professional Sleep Societies ASDA/SRS. Chicago, Illinois, USA, 2001.