



UNAM IZTACALA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE AUTO-
ADMINISTRACIÓN ORAL DE ETANOL EN RATAS**

TESIS EXPERIMENTAL

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN
PSICOLOGÍA**

P R E S E N T A

ABAROA RAMÍREZ MARÍA FERNANDA

JURADO

DIRECTOR: DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA

ASESORES: LIC. JUAN CARLOS JIMÉNEZ MEJÍA

DRA. ROSA ISELA RUÍZ GARCÍA



La autora agradece al programa PAPIIT y al proyecto IN301717 por los recursos brindados para el desarrollo de esta tesis.

Los reyes Iztacala, Estado de México, 2017



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.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Adicción.....	2
2. EL CIRCUITO DE LA RECOMPENSA O GRATIFICACIÓN DEL CEREBRO.....	6
2.1 Sistema mesolímbico.....	10
2.2 Sistema mesocorticolímbico.....	11
3 ADICCIÓN AL ETANOL.....	13
4 MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL	15
4.2 NMDA.....	16
4.3 GABA _A	18
4.4 CREB.....	21
4.5 DeltaFosB.....	22
5. MÉTODO.....	25
6. RESULTADOS.....	26
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	29

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas que enfrenta nuestro país en materia de salud y bienestar social es el consumo de drogas, legales e ilegales, por un amplio sector de la población. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una droga es “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”. En 1982, la OMS declaró como droga a toda aquella sustancia con efectos psicoactivos, es decir, que sea capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia, y el comportamiento, además de ser susceptible de ser auto-administrada. Actualmente, se considera como sustancias psicoactivas o drogas a aquellas que introducidas en un organismo vivo, son capaces de alterar una o varias de las funciones psíquicas de éste, y que inducen a las personas que las toman a repetir su auto-administración, por el placer que generan. (CONADIC, 2015, p.23)

El consumo de sustancias psicoactivas, tanto de uso legal como ilegal, se ha convertido en un problema importante de salud pública en México como en el mundo. En el Informe Mundial sobre las Drogas (2014) se reportó que entre 162 y 324 millones de personas, es decir del 3,5% al 7,0% de la población mundial, consumieron, por lo menos una vez, alguna droga ilícita.

De acuerdo con el último informe en 2014 del SISVEA (2015), en México hubo un total de 1307 muertes debido al uso de sustancias lícitas e ilícitas. El mayor número de muertes fue originado por el alcohol con un 79.8 %, seguido por la cocaína y la marihuana con el 4.8 % y 3.6%, respectivamente. Además, se registró un total de 6 mil 975 casos con evidencia de intoxicación por sustancias psicoactivas, que fueron atendidos en los Servicios de Urgencias Hospitalarias. Las sustancias más consumidas en el país son en primer lugar el alcohol, seguido por la marihuana y posteriormente los inhalables y la cocaína.

El consumo de drogas genera no sólo problemas de salud para el individuo que las consume, sino también para su familia y su entorno social, escolar y laboral.

Son múltiples los determinantes sociales que dan lugar a este fenómeno, así como diversos los problemas que ocasiona en las esferas biológica, psicológica y social. En el presente trabajo se abordará con mayor precisión la adicción al alcohol y se dará prioridad a los aspectos biológicos, que son los que se consideran fundamentales para explicar el desarrollo, la adquisición y la permanencia de una adicción.

1.1 Adicción

Algunos autores como Casas, Prat y Santi (1999, citado en Pereira, 2009) proponen que la dependencia a sustancias o adicción a las drogas se basa en dos características, estas son: su uso compulsivo, con gasto de grandes cantidades de energía física y psíquica por parte del individuo adicto, destinadas a asegurar la disponibilidad de las sustancias objeto de dependencia y la incapacidad para controlar el consumo, a pesar de experimentar las consecuencias negativas que se derivan de su uso continuado.

Actualmente, la adicción a las drogas, incluido el alcoholismo, también conocida como farmacodependencia por la Asociación Psiquiátrica Americana, se considera como un problema recurrente y crónico que puede ser definido por al menos tres características, a) el consumo y búsqueda compulsiva de las drogas, b) la pérdida del control del consumo limitado y c) la emergencia de un estado emocionalmente negativo cuando la droga no se consume. Estos estados de adicción, son caracterizados por la persistente plasticidad conductual, celular y molecular relacionados con el sistema de la gratificación del cerebro (Russo, Dietz, Dumitriu, Morrison, Malenka y Nestler, 2010).

De manera complementaria, la adicción se ha considerado como un síndrome que implica un esquema de comportamiento en el que se establece una gran prioridad para el uso de una o varias sustancias psicoactivas determinadas, frente a otros comportamientos considerados habitualmente como más importantes y la describe como una enfermedad crónica del cerebro, que se caracteriza por la

búsqueda y el uso compulsivo de sustancias adictivas, a pesar de las consecuencias negativas (Guerri, 2012a). Algunos han sugerido que el cerebro es secuestrado por las drogas de abuso porque el adicto se dedica a actividades relacionadas con la búsqueda y consumo de drogas en lugar de otras actividades o reforzadores naturales.

En relación con este último punto, está comprobado que son diversos los factores que intervienen en la adicción a las drogas, entre ellos se encuentran los que involucran el funcionamiento del cerebro y condicionan la aparición de las adicciones a las drogas de abuso (Aguilar, Mendoza, Valdez, López y Camacho, 2012). Todas las drogas adictivas o de abuso, estimulan directa o indirectamente el circuito de la recompensa o gratificación del cerebro de la misma forma que lo hacen los reforzadores naturales como la comida, el agua y el sexo.

Los mecanismos psicológicos y de conducta ligados a la recompensa o la gratificación son claves para la supervivencia. Desempeñan papeles importantes en la función de estímulo para la alimentación, la reproducción y el aprendizaje, tanto en humanos como animales. La recompensa o gratificación dispone de su propio circuito neuronal, muy antiguo filogenéticamente y altamente conservado (Guerri, 2012a).

En los humanos el circuito de la recompensa evolucionó volviéndose más complejo ya que está interconectado con otros centros cerebrales que están implicados en la toma de decisiones, en la planificación, la memoria y las emociones. Cuando estamos bajo una experiencia placentera nos gusta esa experiencia y asociamos claves externas (olores, sonidos, imágenes) e internas (nuestros pensamientos y sentimientos del momento) con esa experiencia y estas asociaciones nos permiten predecir cómo debemos comportarnos para repetirla. También asignamos un valor a esa vivencia placentera (de poco a mucho) de manera que en el futuro podamos elegir entre diferentes experiencias placenteras y determinar cuánto esfuerzo estamos dispuestos a invertir para conseguirlas (Linden, 2014).

En este contexto, las drogas de abuso son sustancias químicas que penetran en el sistema de comunicación del cerebro e interfirieren con la manera que las células nerviosas normalmente envían, reciben y procesan la información, a través de los neurotransmisores en el circuito de la recompensa o gratificación del cerebro (NIDA, 2008).

Los neurotransmisores son sustancias químicas naturales que existen dentro del cerebro y que son responsables de las actividades cerebrales; a saber, una neurona libera el neurotransmisor, que cruza un espacio interneuronal, esto se conoce como sinapsis, y se adhiere a un receptor (regularmente, una proteína) en otra neurona. Neurotransmisor y receptor embonan como una llave en una cerradura. La estructura química de las drogas como la marihuana y la heroína es tan similar a la de un neurotransmisor natural, que los receptores las aceptan como si fueran el neurotransmisor. Otras drogas, como las anfetaminas y la cocaína, hacen que se produzca una cantidad excesiva de neurotransmisores naturales o evitan que el organismo recicle el exceso de estas sustancias. En consecuencia, el mensaje interneuronal se intensifica, impidiendo una comunicación adecuada, lo que ocasiona el aprendizaje de conductas de consumo de droga, reforzando los estímulos que desencadenan dicho consumo (Guerrero, 2015).

Pineda-Ortíz y Torrecilla (1999) mencionan que aunque los mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas se centran fundamentalmente en los sistemas dopaminérgicos, en experimentos realizados en animales de laboratorio se han descrito también otras fuentes de regulación. Por ejemplo, en el caso de los estimulantes del tipo de la anfetamina, cocaína o nicotina la implicación de las rutas de recompensa mesocorticolímbicas es crítica para sus acciones reforzantes o gratificantes. La cocaína y la anfetamina además son capaces de inhibir la recaptura de noradrenalina y de serotonina, los cuales desempeñan un papel importante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica. Recientemente, se ha postulado la implicación de otro neurotransmisor, el glutamato, en las propiedades adictivas de la cocaína. Según esta hipótesis, el consumo de drogas o el recuerdo de factores condicionados por su uso conducirían a una hiperactividad de los

sistemas glutamatérgicos que proyectan desde regiones como la corteza cerebral, el hipocampo o la amígdala al NAcc, provocando una potenciación de las respuestas reforzadas con la liberación de dopamina. Así, mientras los sistemas dopaminérgicos inducirían los mecanismos motivacionales de las drogas, los sistemas glutamatérgicos estabilizarían los cambios cerebrales para hacerlos perdurables. Por otra parte, la nicotina puede activar algunas neuronas peptidérgicas opioides en distintos circuitos nerviosos. Los opiáceos como la heroína consiguen sus acciones reforzadoras al interactuar no sólo con los sistemas dopaminérgicos, sino también con otros mecanismos de neurotransmisión independientes. Por último, el etanol posee un amplio rango de interacciones que contribuyen a sus propiedades adictivas, entre las que se encuentran las sinapsis GABAérgicas, glutamatérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas y opioides, todas las cuales pueden encontrarse en las vías mesocorticolímbico. En resumen, todas las drogas adictivas o de abuso estimulan directa o indirectamente el sistema de la gratificación del cerebro.

2. EL CIRCUITO DE LA RECOMPENSA O GRATIFICACIÓN DEL CEREBRO

Durante el transcurso de la evolución, en el cerebro se fue desarrollado un sistema a través del cual la realización de funciones como las citadas anteriormente, tan vitales para la supervivencia, fueron reforzadas con sensaciones sumamente agradables. Las estructuras que componen este circuito según López, Valdovinos, Méndez y Mendoza (2009) son:

a) Área Tegmental Ventral (ATV). Es un grupo de neuronas localizadas cerca de la línea media del piso del mesencéfalo. El ATV es el punto de origen donde se encuentran los cuerpos de las células dopaminérgicas del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Es importante en la cognición, motivación, orgasmo, emociones intensas relacionadas con el amor y la dependencia a las drogas. El ATV contiene células que sintetizan dopamina, y que a su vez están controladas por interneuronas inhibitorias del tipo GABAérgico que presentan en su superficie receptores de tipo μ del grupo de los opiáceos que, al ser estimulados por la presencia de uno de ellos, producen la liberación indirecta de dopamina. Esta liberación también está regulada por la facilitación del sistema glutamatérgico y GABAérgico. El ATV y sus proyecciones dopaminérgicas hacia el NAcc es la región principal que posibilita el desarrollo de conductas adictivas. Se conoce como la vía de la recompensa cerebral meso- accumbens o vía mesolímbica. Esta vía natural es un circuito emocional que está presente en todos los mamíferos y motiva las conductas aprendidas para la supervivencia y la reproducción.

b) Núcleo Accumbens (NAcc). Es un grupo de neuronas del encéfalo, ubicadas donde el núcleo caudado y la porción anterior del putamen confluyen lateralmente con respecto al septum pellucidum (parte del cuerpo calloso). En el NAcc se distinguen dos estructuras, la zona central (core) y la corteza (shell), que difieren en morfología y función. El NAcc y el tubérculo olfatorio constituyen la parte ventral del cuerpo estriado, que es parte de los ganglios basales. A este núcleo se le atribuye

una función importante en el placer, incluyendo la risa y la recompensa, así como el miedo, la agresión, la adicción y el efecto placebo. Es importante agregar que la función de este núcleo es la de una interface entre el sistema límbico y el sistema motor extrapiramidal o del comportamiento motor-asociado (Bustos, 2008). Las neuronas eferentes del NAcc proyectan sus axones hacia sus análogas de la parte ventral del globus pallidus (pálido ventral o VP). Éste, a su vez proyecta hacia el núcleo medio dorsal del núcleo dorsal del tálamo, que proyecta hacia la corteza prefrontal. Entre otras eferencias del NAcc se incluyen las conexiones con la sustancia nigra y la formación pontina reticular. Las aferencias importantes del NAcc son las provenientes de la corteza prefrontal asociativa, de la amígdala y de las neuronas dopaminérgicas localizadas en el ATV, que se conectan a través de la vía mesolímbica. Se conjetura que los impulsos dopaminérgicos del ATV modulan la actividad de las neuronas del NAcc, estas terminales dopaminérgicas provenientes del ATV son el sitio de acción de drogas altamente adictivas como la cocaína y la anfetamina, las cuales provocan un aumento en la concentración de dopamina en el NAcc. Además de la cocaína y la anfetamina, se ha verificado que casi todas las drogas de “uso recreativo” (heroína, morfina, nicotina) son capaces de incrementar, por diversos mecanismos, los niveles de dopamina en este núcleo (Schwienbacher, Fendt, Richardson y Schnitzler, 2004).

c) Corteza Prefrontal (CPF). Es la parte anterior de los lóbulos frontales del cerebro, y se ubica frente a las áreas motora y premotora. Esta región cerebral está involucrada en la planificación de comportamientos cognitivamente complejos, en la expresión de la personalidad, en los procesos de toma de decisiones y en el comportamiento social adecuado en cada momento (Raine y Yange, 2008). Se considera que la actividad fundamental de esta región cerebral es la coordinación de pensamientos y acciones de acuerdo con metas internas. La CPF está fuertemente interconectada con gran parte del cerebro. Se encuentran abundantes conexiones con otras regiones corticales y subcorticales. La CPF dorsal está especialmente interconectada con regiones cerebrales implicadas en procesos como la atención, la cognición y la acción, mientras que la CPF ventral se interconecta con regiones implicadas en la emoción. La CPF también recibe

información de los sistemas del tronco del encéfalo, y su función es particularmente dependiente de su ambiente neuroquímico. Así, existe una coordinación entre la activación general y el estado mental (Eichenbaum, 2003, citado en Chamizo y Rivera, 2012).

d) Amígdala. Es un conjunto de núcleos de neuronas con forma de dos almendras localizadas en la profundidad de los lóbulos temporales (a ambos lados del tálamo, en el extremo inferior del hipocampo) de los vertebrados complejos, incluidos los humanos. Las regiones descritas como “amígdala” en realidad abarcan una serie de núcleos con distintos atributos funcionales llamada complejo amigdalino. Entre esos núcleos se encuentra el grupo basolateral, el núcleo centromedial y el núcleo cortical. El grupo basolateral se puede dividir a su vez en el núcleo lateral, el basal y los núcleos basales accesorios. La amígdala forma parte del sistema límbico, y su papel principal es el procesamiento y almacenamiento de reacciones emocionales (Eichenbaum, 2003, citado en Chamizo y Rivera, 2012). La amígdala envía proyecciones al hipotálamo, encargado de la activación del sistema nervioso autónomo, los núcleos reticulares para incrementar los reflejos de vigilancia, paralización y escape/huida, a los núcleos del nervio trigémino y facial para las expresiones de miedo, al ATV, locus coeruleus, y núcleo tegmental latero dorsal para la activación de neurotransmisores como dopamina, glucocorticoides, noradrenalina y adrenalina. El núcleo cortical está relacionado con el sentido del olfato y el procesamiento de las feromonas. Recibe información desde el bulbo olfatorio y la corteza olfatoria. El núcleo lateral, que envía proyecciones al resto del grupo basolateral y a los núcleos centromediales, recibe proyecciones desde sistemas sensoriales. Los núcleos centromediales conforman las principales sales para el grupo basolateral, y está involucrado en la activación emocional en ratas y gatos (López, et al., 2009).

e) Hipocampo. Es una de las principales estructuras del cerebro humano y en general de los mamíferos, fue nombrado así por el anatomista Giulio Cesare Aranzio en el siglo XVI, quién apreció una semejanza con la forma del caballito de mar. Se trata de una estructura marginal y de estructura de capas más sencilla de la misma

sustancia gris cortical del lóbulo temporal. Por ello pertenece, por una parte al sistema límbico y por otra a la arquicorteza, componiendo junto al subículo y el giro dentado la llamada formación hipocampal. Al igual que el resto de la corteza cerebral es una estructura pareada, con dos mitades que son imágenes especulares en ambos hemisferios cerebrales. Tanto en humanos como en otros primates, el hipocampo se localiza en el interior de la parte medial o interna del lóbulo temporal, bajo la superficie cortical. La forma de caballito de mar es típica de primates, pero en otros mamíferos tiene formas variadas, como la del plátano. Se han estudiado las respuestas dependientes de lugar en cientos de experimentos en cuatro décadas, dando lugar a una gran cantidad de información. Las respuestas de las células de lugar se muestran mediante células piramidales en el mismo hipocampo, y en las células granulosas de la circunvolución dentada. Estas constituyen la gran mayoría de neuronas en las capas densamente empaquetadas del hipotálamo. Las interneuronas inhibitorias, que constituyen la mayoría de la población celular restante, muestran frecuentemente variaciones significativas dependientes de lugar en la tasa de disparo, pero mucho más débil de lo mostrado previamente por las células piramidales o granulosas. No hay apenas, si es que hay, topografía espacial en la representación, las células que se sitúan próximas entre sí en el hipocampo por lo general presentan patrones espaciales de disparo no correlativos. Las células de lugar son típicamente casi silentes cuando la rata se mueve fuera del campo de lugar, pero alcanzan tasas sostenidas de disparo de hasta 40 Hz cuando la rata está cerca del centro. La actividad neural muestreada de 30-40 células de lugar tomadas al azar tienen suficiente información para permitir que la localización de la rata sea reconstruida con suficiente exactitud. El tamaño de los campos de lugar varía en un gradiente a lo largo de la longitud del hipocampo, con las células del extremo dorsal mostrando los campos más pequeños, las células próximas al centro mostrando los campos mayores, y las células del ápice ventral cubriendo el ambiente completo. En algunos casos, la tasa de disparo de las células del hipocampo de rata dependen no sólo del lugar, sino también de la dirección en que se mueve el animal, del destino hacia el que se dirige u otras variables relacionadas con la tarea que realiza (Eichenbaum, 2003, citado en Chamizo y Rivera, 2012).

f) Otras. El área septal, además de ser un centro de placer, desempeña una función reguladora del estrés, a través de la inhibición de otras regiones del cerebro en donde se procesan las amenazas, como la amígdala cerebral, una región conocida por desempeñar un papel en las respuestas de miedo y el estrés (Logatt, 2010). Los núcleos septales reciben fibras aferentes desde múltiples localizaciones: del bulbo olfatorio por la estría olfatoria medial, del hipocampo por el fórnix, del cuerpo amigdalino por la estría terminal y también de la corteza prefrontal. Así pues, son un centro de relevo crucial, un centro de asociación entre el rinencéfalo, la corteza visceral, el hipotálamo y el epitálamo. Los núcleos septales envían sus fibras eferentes hacia el hipotálamo y el epitálamo (Eichenbaum, 2003, citado en Chamizo y Rivera, 2012).

Estas estructuras forman circuitos complejos que se han involucrado en la adicción a las drogas de abuso, incluido el alcohol etílico o etanol. En su forma más simple estas estructuras se han dividido en dos subsistemas:

2.1 Sistema mesolímbico.

Las áreas involucradas en este subsistema son el ATV y el NAcc. La base del circuito de recompensa son neuronas y proyecciones de las mismas que utilizan la dopamina como neurotransmisor, estas se encuentran en el ATV y establecen conexiones con el NAcc, encargado de funciones importantes para la recompensa, las emociones y el aprendizaje. Las drogas producen aumentos de dopamina en este núcleo de dos a diez veces superiores a los causados por las recompensas naturales (Guerri, 2012a).

2.2 Sistema mesocorticolímbico

Las áreas implicadas en este subsistema son el ATV, el NAcc, CPF, Amígdala, Hipocampo, entre otras. El denominado circuito de la recompensa cerebral, se compone de las estructuras del sistema DAérgico mesolímbico, en conexión directa con otros sistemas de neurotransmisión, como son el sistema opioide endógeno, serotoninérgico y GABAérgico, entre otros. El sistema denominado de la amígdala ampliada establece como estructuras decisivas la región medial, tanto del NAcc, como de la amígdala (núcleo centro-medial), como el núcleo del lecho de la estría terminal y la sustancia innominada sublenticular. Dichas estructuras comparten características morfológicas, inmunohistoquímicas y también conexiones, ya que todas ellas reciben conexiones aferentes del cortex límbico, hipocampo, amígdala baso-lateral, mesencéfalo e hipotálamo lateral y, a su vez, emiten conexiones eferentes hacia el núcleo pálido ventral, ATV, tronco del encéfalo e hipotálamo lateral.

El sistema de la amígdala ampliada puede regular tanto los efectos reforzantes agudos de las sustancias psicoactivas, como las neuroadaptaciones al consumo crónico de dichas sustancias. Los efectos reforzantes positivos de dichas sustancias se producen de manera simultánea al efecto de liberación de DA en la parte medial del NAcc y también al mismo tiempo que la activación GABAérgica y opioidérgica, en el núcleo central de la amígdala (Bobes, Casas y Gutiérrez, 2011).

Además de mandar señales, las neuronas del área ventral tegmental también reciben información de otras regiones. Reciben por ejemplo axones del haz prosencefálico medial, que viene desde la corteza prefrontal y otras regiones (pasando por el septum y el tálamo). Estas neuronas utilizan glutamato que es un neurotransmisor excitador, lo que hace que las neuronas del ATV disparen y liberen dopamina sobre las dianas que hemos señalado previamente. Las neuronas del ATV también reciben señales del NAcc, pero estas neuronas utilizan el neurotransmisor inhibitor GABA que silencia las neuronas del ATV impidiendo que liberen dopamina. Las experiencias que causen la activación de las neuronas del ATV y que por tanto liberen dopamina sobre sus dianas (accumbens, estriado,

amígdala, corteza prefrontal) se sentirán como placenteras y las claves sensoriales y acciones que precedan o se solapen con estas experiencias placenteras serán recordadas y asociadas con sentimientos positivos (Linden, 2014). Todas estas estructuras y sus conexiones, así como los neurotransmisores involucrados, están relacionados en el consumo de drogas adictivas. Cada una de las drogas adictivas activa una o varias estructuras para que al final se incremente la liberación de DA en el NAcc. Lo que sigue a continuación se restringe al alcoholismo o adicción al etanol.

3. ADICCIÓN AL ETANOL

La adicción al alcohol etílico o etanol es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional. El informe de la OMS (2014) sobre alcoholismo, menciona que en 2010 el consumo de alcohol puro por persona en todo el mundo fue de 6.2 litros al año en personas de 15 a 60 años. Esto implica una cifra diaria de 13.5 gramos de alcohol puro al día por persona. Según este informe la población que consume más alcohol son los adolescentes de entre 15 y 19 años. -Asimismo, indica que durante 2012, hubieron 3.3 millones de defunciones debido al consumo de alcohol en todo el mundo, lo que representa el 5.9% de las muertes a nivel mundial. Además, se menciona que existe un mayor porcentaje de hombres que mueren por causas relacionadas con el alcohol, con un 7.6 % de defunciones, en comparación con un 4% de las mujeres. Sin embargo, hay evidencia de que las mujeres pueden ser más vulnerables a los efectos nocivos del alcohol y existe un aumento constante en el consumo de este. En promedio, en el mundo cada persona de 15 años o mayor bebe anualmente cerca de 6,2 litros de alcohol puro. Se estima que el 5,1% de todas las enfermedades y lesiones que supusieron una pérdida importante en la calidad de vida (cerca de 139 millones de casos), fueron atribuibles al consumo de alcohol.

En el caso de México, según la última Encuesta Nacional de Adicciones (2011) sobre el consumo de alcohol, se estima que en México existen nueve millones de personas que abusan de este. El 6% de la población ha desarrollado dependencia a esta sustancia, esto es equivalente a 4.9 millones de personas. Afectando a un total del 10.8% de hombres y 1.8 % de mujeres; la dependencia al alcohol se encuentra presente en el 4.1% de los adolescentes hombres y en el 2% de las mujeres (de 12 a 17 años), esto es, 3 hombres por una mujer; en adultos, de 18 a 65 años, el 6.6 % en hombres y el 1.7% en mujeres, equivalente a 7 hombres por cada mujer, se dice que por cada 2 hombres adultos dependientes al alcohol, hay un adolescente con esta condición. Se calcula que en México el 55 % de la población que actualmente consume alcohol inicia antes de los 17 años, el 39% reportó haber iniciado entre los 18 y 25 años, y el 5.9% después de los 25 años.

El consumo de alcohol está asociado con mayor riesgo de accidentes, violencia física, conductas sexuales riesgosas, cáncer de mama, y provoca pérdida de productividad, problemas familiares y deterioro cognoscitivo en edades avanzadas. En México, el uso de alcohol es la cuarta causa de mortalidad (8.4%), que involucra la cirrosis hepática, lesiones intencionales y no intencionales, accidentes de vehículo de motor y homicidios. En 2012 el consumo de alcohol de adolescentes entre 10 y 19 años fue del 28.8% en los hombres y 21.2% de las mujeres; en la población de adultos entre 20 y 60 años, el 53.9% de los hombres y el 41.3% de las mujeres consumen alcohol (ENSANUT, 2012).

Como se puede notar en las encuestas de arriba, el problema del consumo de alcohol alrededor del mundo y en México es un problema de salud pública que debe estudiarse desde diferentes perspectivas para prevenir y proporcionar terapias adecuadas para resolver este problema.

4. MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL

Cuando el etanol se consume en bajas dosis o inicialmente durante una intoxicación aguda, es percibido como un estimulante debido a la supresión de los sistemas centrales inhibitorios, pero conforme los niveles de etanol en el plasma se incrementan, aparece la sedación, falta de coordinación, ataxia y ejecución psicomotora dañada (Camí y Farré, 2003).

Sin embargo, cuando el consumo de alcohol es repetido, podría deberse a que éste tiene efectos reforzantes o gratificantes. Es decir, el alcohol activa indirectamente a las neuronas dopaminérgicas de ATV, aumentando las concentraciones de dopamina en el NAcc. Alvarado y Zieher (2003, citados en Pereira, 2009) explican que este incremento de la liberación de DA al espacio sináptico en el NAcc, por el aumento de la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas. Al estar involucradas estas dos áreas, ATV y NAcc, se considera entonces que el alcohol está actuando en la vía mesolímbica antes descrita, la cual guarda una estrecha relación con los sentimientos de placer. Además tiene efectos en la amígdala (extendida y central) que se interconecta hacia el shell del NAcc. El alcohol también incrementa la liberación de endorfinas en el NAcc y se ha mencionado que la atenuación de las propiedades de reforzamiento del etanol por antagonistas opioides, pueden ser relacionados a acciones endógenas de la liberación de endorfina en el NAcc (Weiss y Porrino, 2002).

La naturaleza química del alcohol le permite interaccionar con grupos polares y no polares de componentes de la membrana, lo que explica su elevada solubilidad tanto en un entorno acuoso como lípido. Esta propiedad hace que el etanol, atraviese libremente la barrera hematoencefálica y se detecte a pocos minutos después de su ingesta gracias a dianas cerebrales específicas (Guerri, 2012b).

En este respecto Camí y Farré (2003) sugieren que el etanol modifica la actividad de diversos tipos de receptores localizados en el circuito de la recompensa

o gratificación del cerebro. Entre ellos, los receptores de serotonina (5-HT₃), los receptores de nicotina, los receptores ácido γ -aminobutíricos tipo A (GABA_A) y el subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de glutamato.

Diversos estudios han demostrado que los sistemas de receptores de NMDA y GABA_A, modulan el refuerzo o recompensa, la discriminación de drogas, la tolerancia, la dependencia y la recaída en la adicción al alcohol (Besheer, Lepoutre y Hodge, 2009).

4.1 NMDA

Existen evidencias experimentales que indican que el etanol puede tener interacción directamente con ciertos dominios transmembranales de los receptores tanto NMDA como GABA_A, y que algunas quinasas modulan sus efectos. La sensibilidad a los efectos del etanol de estos receptores depende del subtipo de receptor, el que está determinado por la composición de subunidades (Guerri, 2012b).

Por ejemplo el receptor NMDA, es un receptor ionotrópico; que es una proteína heterodimérica de varias subunidades que poseen diferentes variantes. La subunidad NR1 tiene ocho isoformas distintas y forman un complejo pentamérico con la subunidad NR2 con cuatro isoformas (A, B, C y D). La mayor o menor susceptibilidad al etanol de los receptores NMDA estaría mediada por variaciones en la composición de las subunidades de su estructura. Hay evidencias que indican que la subunidad NR1 con la variante NR2B es muy susceptible al efecto inhibitorio del alcohol, por ello se determinó que estos receptores son susceptibles al etanol y que sus efectos pueden ser observados tanto en altas como en bajas dosis continuadas.

León, González, León, De Armas, Urquiza y Rodríguez (2014) señalan la interacción del etanol con el receptor NMDA de la siguiente manera:

El receptor NMDA es uno de los principales receptores del glutamato, el principal neurotransmisor excitador cerebral. Su activación da lugar a un aumento

de la permeabilidad para varios cationes como el Na^+ , el K^+ y el Ca^{2+} , que se traduce en una despolarización de la membrana neuronal o en un aumento de la excitabilidad de la célula, a partir de la reducción del valor absoluto de su potencial de membrana en reposo.

Parte de los efectos de la intoxicación por alcohol que se manifiestan como una amnesia parcial o total de los eventos acontecidos durante períodos de embriaguez, pueden explicarse a partir de sus efectos inhibidores sobre los receptores para el glutamato, lo que ocurre en concentraciones mayores de 100 mg/dl. En estos casos se alude a la inhibición de los circuitos que intervienen en la consolidación de la memoria en el hipocampo, principalmente glutamatérgicos.

Diversos estudios experimentales sugieren que la exposición aguda a concentraciones tóxicas de alcohol, inhibe la actividad del ácido glutámico, que junto con el aspartato actúan sobre receptores NMDA y receptores no NMDA (kainato), siendo una de las causas de los efectos sedantes del alcohol. Cabe destacar la importancia de las proyecciones glutamatérgicas desde el hipocampo y corteza hasta el NAcc, al que también llegan numerosas neuronas dopaminérgicas procedentes del ATV y terminan principalmente en neuronas GABAérgicas espinosas medianas. Mientras que las fibras dopaminérgicas realizan contactos simétrico-sinápticos (de tipo inhibitor) con las neuronas GABAérgicas espinosas medianas, las neuronas glutamatérgicas forman sinapsis asimétricas (excitadoras) en estas células. Por tanto, la producción GABAérgica del núcleo accumbens podría regularse por la administración local de antagonistas de NMDA, por la de agonistas indirectos de dopamina, como la anfetamina y la cocaína, y por la administración de sustancias que activan la entrada dopaminérgica en el NAcc, como la nicotina y la morfina (Pérez- Rial, Ortiz y Manzanares, 2003).

Cuando el consumo de alcohol se interrumpe en individuos tolerantes, se produce un síndrome de abstinencia, caracterizado por la aparición de temblores, alucinaciones, insomnio, agitación y confusión. Se ha sugerido que este síndrome representa la hiperactividad del mecanismo adaptativo neural no compensado por el efecto inhibitorio del alcohol. Se produce un incremento en la actividad del

receptor NMDA, por inhibición prolongada de los mecanismos glutamatérgicos, que aumentaría la cantidad de Ca^{2+} que entra en las células nerviosas. Pero aunque el Ca^{2+} es esencial para la función neuronal, un exceso de esta sustancia produce toxicidad y muerte celular (Pérez- Rial, et al., 2003). Dada la potencial toxicidad intracelular de altas concentraciones de Ca^{2+} , este canal está habitualmente bloqueado por un ion Mg^{2+} , lo que impide el flujo intracelular de Ca^{2+} . La acción aguda del etanol en este receptor consiste en disminuir el flujo de Ca^{2+} a través del canal, con lo que se inducen cambios a largo plazo en la función y señalización neuronal, pues dicho catión actúa sobre diversas enzimas intracelulares implicadas en la expresión o represión de información genética. Por lo tanto, la activación NMDA es responsable de los fenómenos de potenciación a largo plazo (long-term potentiation, LPT). De hecho, repetidos ciclos de consumo de alcohol y abstinencia puede resultar en daño cerebral por exceso de Ca^{2+} neuronal, por ejemplo es un elemento característico en accidentes cerebrovasculares, hipoglucemias, convulsiones prolongadas y otros procesos neurológicos.

4.2 GABA_A

Aunque hay diversos tipos de receptores involucrados en las propiedades adictivas del etanol, uno de los más importantes y el más estudiado es el receptor γ -aminobutírico, GABA. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central y hay tres tipos de receptores: GABA_A, GABA_B y GABA_C. En el caso del receptor GABA_A, al activarlo, se aumenta la entrada de Cl^- en la neurona causando una hiperpolarización de la membrana, que conlleva una disminución de la excitabilidad de la neurona y, consecuentemente, de su actividad funcional. El receptor GABA_A se encuentra localizado, entre otros sitios, en los cuerpos de las interneuronas GABAérgicas de ATV. Su activación disminuye la liberación de GABA, y por lo tanto, aumenta la liberación de dopamina en el NAcc. El etanol se une con muy alta afinidad, al receptor GABA_A localizado en la interneuronas GABAérgicas de ATV, por ello se piensa que este receptor y su modificación son los responsables de las propiedades adictivas del etanol. También se ha sugerido que los receptores GABA_B podrían tener un papel importante dentro

de este proceso, ya que modulan las interacciones entre etanol y los receptores GABA_A.

Interacción Etanol-Receptor GABA_A

Veamos con un poco de detalle cómo el etanol modifica la actividad del receptor GABA_A y su relación con las propiedades adictivas del etanol. El receptor GABA_A contiene un ionóforo, es decir, una molécula encargada de transportar iones a través de la membrana, en este caso el Cl⁻. Los sitios de fijación de la mayor parte de las sustancias que actúan sobre este complejo (sean agonistas, antagonistas o agonistas inversos) suelen estar en la parte extraneuronal, aunque algunos están en el propio canal o en otros lugares. Debe recordarse que en el interior de las células existe un ambiente electronegativo en relación con el medio extracelular, debido al escape continuo de potasio (K⁺) del medio intracelular que se debe a la presencia en él, de proteínas aniónicas, ácidos nucleicos y aniones disueltos, y a la contribución de la ATP-asa de Na⁺-K⁺, es la diferencia de potencial en la mayoría de las neuronas de aproximadamente -90mV ((León, et al., 2014).

El receptor GABA_A presenta lugares de fijación específicos, entre los que destacan, el sitio donde actúa el GABA, el sitio de fijación benzodiazepínico y el lugar sobre el que, entre otros, actúan los barbitúricos. El etanol tiene afinidad por el sitio alostérico α de los receptores GABA_A localizados en las interneuronas GABAérgicas de ATV y aunque el etanol no actúa directamente en los sitios para el GABA, los barbitúricos o las benzodiazepinas, si potencia las acciones de los compuestos que actúan en cualquiera de ellos. Consecuentemente, el etanol favorece el flujo de aniones Cl⁻ inducido por GABA, benzodiazepinas y barbitúricos; pero no porque produzca, per se, la apertura del canal, sino porque potencia la acción de las sustancias que lo abren. De una manera paralela, los antagonistas de estas sustancias, tienden a antagonizar la acción del etanol.

Aunque a dosis bajas el alcohol no actúa directamente sobre el canal, a dosis grandes (>250 mg/dl) sí lo hace, al igual que los barbitúricos. La potenciación de GABA por parte del etanol no se observa en todas las regiones cerebrales, ni en

todos los tipos celulares de una misma región, ni aún en todos los receptores GABA_A de la misma neurona, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de explicar ciertas manifestaciones de los efectos psicoactivos del etanol. Aunque las bases moleculares para la selectividad de acción del etanol no se conocen con certeza, suele atribuírsele a la heterogeneidad de las subunidades que componen los receptores GABA_A. Como ya se mencionó cada receptor está compuesto por cinco subunidades distintas y cada uno posee, al menos tres de estas diferentes. Cada monómero proteico proviene de una de 5 familias (α , β , γ , δ y ρ) con varios subtipos en las familias α , β y γ , estimándose por lo tanto, que al menos 16 genes están implicados en la codificación del total de subunidades; a ello se suma que en la misma familia la homología es del 60 al 80%. Todo lo cual da una posibilidad de miles de receptores GABA_A distintos, aunque hasta hoy solo se han identificado 20 tipos diferentes en el SNC. Las diferencias estructurales de los receptores GABA_A explican por qué en algunos, el etanol potencia la acción inhibitoria de sus efectores positivos y en otros no; un ejemplo de ello es que se han identificado algunas subunidades homólogas, de la misma familia del receptor que alternativamente presentan, o no, residuos de serina, cuya fosforilación en presencia de etanol, resulta un potente refuerzo a la acción inhibitoria del GABA, ello no acontece en la variante de la misma subunidad carente de este residuo.

Por otra parte para poder comprender este complejo proceso de adicción tanto al etanol como a otras sustancias psicoactivas, y siguiendo con la definición que proponen Russo y colaboradores (2010), es necesario retomar los factores de transcripción que conducen a los cambios en la plasticidad neuronal. Hoy en día muchas investigaciones se centran en el estudio de dos principales factores de transcripción, que son el CREB y delta-fosB, cuya modulación conduce tanto a la aparición de los cambios adaptativos en sistemas de neurotransmisores y segundos mensajeros, como a distintos cambios adaptativos que pueden pervivir aun después de la remisión de las alteraciones originales (Pereira, 2009).

4.3 CREB

CREB (Cyclic AMP Responsive Element Binding protein, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción regulado por distintas vías de señalización intracelular. Su activación, por fosforilación de una serina (ser133), conduce a la dimerización y la fijación de los dímeros de CREB a secuencias específicas del ADN, denominadas CRE (elementos de respuesta al AMPc), que se encuentran localizadas en las regiones reguladoras de distintos genes, modulando así la expresión de los mismos. La administración crónica de drogas de abuso induciría la activación de este factor; que a su vez implicaría un mecanismo adaptativo que explicaría la tolerancia a los efectos reforzantes de las drogas. La activación de CREB se produce por diferentes vías de señalización y se podría decir que este sería el responsable de los diferentes cambios adaptativos en sistemas de neurotransmisores y segundos mensajeros ya comentados. Además sería responsable de la sobrerregulación de la vía del AMPc que ocurre durante el consumo crónico de drogas. También la activación de CREB en el núcleo accumbens promovería la expresión del gen que codifica para el péptido opioide dinorfina, lo que se traduciría en el aumento de la expresión de dinorfina en el consumo crónico. Sin embargo, las alteraciones de CREB no son suficientes para explicar los cambios conductuales observados en la adicción, ya que estos se revierten a los pocos días de finalizar el consumo (Pereira, 2009).

El alcohol sobre segundos mensajeros intracelulares (León, et al., 2014):

Gran parte de los canales iónicos presentes en la membrana neuronal pueden ser modulados por el etanol. Se destacan ante tal efecto los canales de calcio, que por un mecanismo que se desconoce (quizá a través de una proteína Gi), la administración aguda de etanol inhibe la función de los canales de calcio tipo N, tipo T y, especialmente, sobre los de tipo L.

El etanol también actúa sobre algunas isoformas de la proteína quinasa C. Este segundo mensajero está implicado en muchas respuestas celulares que regulan la sensibilidad al etanol de diversos canales y receptores. Debe recordarse

la acción fosforilativa de esta enzima, sobre numerosas vías de señalización intracelulares, capaz de influir notablemente en la funcionalidad de la célula, que induce cambios a partir de variaciones en la expresión de su información genética. A dosis altas, el etanol parece interactuar directamente con la proteína quinasa C, que puede inhibirla o activarla dependiendo de las circunstancias.

El etanol parece potenciar también la producción de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) mediada por receptores, lo que podría explicar parte de sus efectos intracelulares. La adenosina parece mediar en muchos de los efectos que el etanol ejerce sobre el AMPc. La acción del etanol sobre la adenosina parece realizarse, tanto a nivel de receptores adenosínicos como a nivel de uno de los transportadores de la adenosina. En conclusión al tener efecto el etanol en los factores de transcripción, se pueden explicar algunos de los mecanismos de la adicción a este, así como de las recaídas en el consumo de alcohol.

4.4 DeltaFosB

Uno de los cambios moleculares más duraderos tras el consumo crónico de drogas parecería ser la inducción de DeltaFosB, que es una proteína perteneciente a los factores de transcripción Fos. Esta proteína regula la transcripción que modula la síntesis de determinadas subunidades del receptor glutamatérgico AMPA, así como diferentes enzimas de señalización celular. Estos factores de transcripción dimerizan con miembros de la familia Jun para formar los complejos de transcripción AP-1 (proteína activadora 1), que se unen a sitios específicos para AP-1 presentes en las regiones reguladoras de distintos genes modulando su expresión. Como DeltaFosB es muy estable, el consumo repetido de drogas hace que se convierta en proteína Fos, mayoritaria en distintas regiones como el núcleo accumbens, estriado dorsal, amígdala y corteza prefrontal, manteniéndose elevada su expresión durante semanas o meses. En el NAcc la inducción de DeltaFosB produce incrementos en los niveles de expresión de la subunidad del receptor AMPA GluR2. Esta subunidad contribuye a la composición de receptores AMPA menos activos, pudiendo ser este uno de los mecanismos de la disminución de la sensibilidad de las neuronas del NAcc a la acción del glutamato tras el consumo crónico de drogas.

Este mecanismo contribuiría al efecto reforzante de las drogas que produciría la inducción de DeltaFosB, ya que la excitación de las neuronas dopaminérgicas del NAcc se ha relacionado directamente con el refuerzo inducido por las drogas de abuso. La acumulación de DeltaFosB modula ciertas proteínas que inducen cambios morfológicos en las neuronas, formación de nuevas espinas dendríticas y distintas alteraciones de la plasticidad neuronal, responsables de las alteraciones que se observan en los trastornos adictivos incluyendo el alcoholismo (Pereira, 2009).

Es conveniente mencionar que el alcohol o etanol produce sus efectos adictivos porque actúa, principalmente, sobre el receptor GABA_A de las interneuronas GABAérgicas del ATV, inhibiendo la tasa de disparo de estas neuronas lo que produce un aumento en la liberación de DA en el NAcc, este aumento de DA está relacionado con los efectos reforzantes y gratificantes del etanol.

Finalmente y solo como dato complementario es importante señalar que otro factor que influye en el desarrollo del alcoholismo, es el genético. Camí y Ferré (2003) mencionan que los hombres cuyos padres fueron alcohólicos tienen una probabilidad incrementada de alcoholismo, incluso cuando ellos han sido adoptados desde el nacimiento y criados por padres sin historia de alcoholismo, tienen una alta sensibilidad al alcoholismo, que predice el desarrollo de este. Los que tienen un alelo de aldehído deshidrogenasa que codifica una isoenzima con actividad reducida tienen menos probabilidad de abusar del alcohol debido a la presencia de niveles incrementados de acetaldehído, el cual es responsable de los efectos negativos que produce el etanol. Un polimorfismo leucina7prolina del gen del neuropéptido Y ha sido relacionado con incrementos en el consumo de alcohol.

Todos estos fenómenos neurobiológicos permitirían comenzar a comprender la adicción a las drogas en general, y en particular, al etanol, como producto de la interacción entre genes y ambiente. Dicha interacción provoca cambios cerebrales neuroadaptativos, responsables de las conductas adictivas. En resumen, el consumo crónico de alcohol o etanol, es un problema de salud pública alrededor del

mundo y en México. Una de las características más importantes del etanol son sus propiedades adictivas que lo convierte en una de las drogas legales más usadas por adolescentes y adultos.

Una de las metas prioritarias de los científicos del área biomédica es averiguar cuál o cuáles son los mecanismos neurobiológicos involucrados en las propiedades adictivas del alcohol para proponer terapias eficaces que mejoren la calidad de vida de los consumidores adictos al alcohol o para prevenir su consumo. No obstante, antes es necesario producir y evaluar modelos de consumo de alcohol en animales de laboratorio debido a que los animales no consumen el alcohol por su sabor desagradable.

Existen diversos métodos para la evaluación del grado de consumo de alcohol en modelos animales, como la auto-administración de alcohol y otros. Sin embargo, un método que se caracteriza por su simpleza es el de la auto-administración oral de alcohol. En este método, los animales consumen libremente, después de privarlos de agua, alcohol en distintas proporciones con agua o agua con sacarina, un endulzante que facilita el consumo de alcohol debido a su sabor desagradable para los animales de laboratorio. En esta investigación exploramos cual es la concentración de alcohol con agua o agua con sacarina que produce un consumo alto de alcohol en ratas de laboratorio. En otras palabras, vamos a evaluar una curva dosis-respuesta de alcohol.

5. MÉTODO

Sujetos:

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar de aproximadamente 120 días de edad y con un peso de 200 a 250 g provenientes del Bioterio General de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala-UNAM. Las ratas se alojaron individualmente en cajas-hogar de acero inoxidable de 30x20x20 cm, con acceso libre a la comida (Teklad LM485 Rat Diet by Harlan) y bajo un ciclo luz-oscuridad controlado (luz: 8:00 am-8:00 pm) y a una temperatura ambiente de 21 ± 1 °C. Las ratas tuvieron acceso a las soluciones líquidas a través de una botella graduada invertida colocada en el panel frontal de la caja. Los procedimientos de cuidado y manejo de animales se realizaron conforme a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-00-1999), titulada “Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio” y aprobados por el comité local de Bioética.

Droga:

Alcohol Etílico Absoluto al 99.95% (J.T. Baker), solución de agua con sacarina (Elly Lilly, México) al 0.15 % (peso/volumen).

Procedimiento:

Después de un periodo de aclimatación al bioterio y a sus cajas-hogar por 8 días, las ratas se privaron de agua por 24 horas y tuvieron acceso al agua simple por 10 minutos al día. Este periodo de habituación al consumo de agua se llevó a cabo durante 10 días. En el día, 11 el agua se substituyó por una solución de alcohol con agua en distintos porcentajes de alcohol (8, 10, 12 y 15%). Por ejemplo, en el caso del valor 8%, de cada 100 ml de la solución, 8 ml fueron de alcohol y 92 ml fueron de agua). En otros grupos de ratas, el alcohol (8, 10, 12 y 15%) se mezcló con la solución de agua con sacarina. Cada valor representó un grupo de 10 ratas. Adicionalmente se evaluó el consumo de agua y de agua con sacarina durante 4 días consecutivos con la finalidad de averiguar si se altera el consumo de líquidos y compararlo con los grupos que consumieron alcohol.

6. RESULTADOS

Los resultados de los experimentos de consumo de agua y de agua con sacarina se muestran en la figura 1. Como puede observarse, el consumo de agua no se modificó en el curso de los días de la evaluación (lb y días del 11-14 que corresponden a los días 1-4 en figura 1). También puede observarse que el consumo de la solución de sacarina se redujo en el primer día de la evaluación. No obstante, los días posteriores se incrementó el consumo de la solución de sacarina hasta rebasar el nivel de consumo de agua en el cuarto día de la evaluación. Un ANOVA factorial de medidas repetidas 2 x 4 (grupos contra días) reveló que diferencias significativas en la variable Días ($F[4,72] = 4.623$, $p = 0.002$) y en la interacción Grupos y Días ($F[4,72] = 7.411$, $p = 0.0001$) mientras que la variable grupos no fue significativa ($F[1,18] = 0.11$, $p = 0.742$). Las comparaciones posteriores con la prueba de Tukey mostraron que el consumo de sacarina en el primer día de la evaluación fue menor al del consumo de agua del mismo día y que el consumo de sacarina en el cuarto día fue mayor al consumo de agua del mismo día. También se mostró que el consumo de sacarina en el cuarto día fue mayor al consumo de sacarina del primer día de la evaluación.

En la figura 2 se muestran los resultados del consumo de alcohol con agua o con la solución de sacarina. Como puede observarse, el promedio de las líneas bases de los grupo que consumieron alcohol con agua o con la solución de sacarina fue muy similar. No obstante, los grupos que de la condición de alcohol con la solución de sacarina consumieron más que los grupos de la condición de alcohol con agua en las diferentes concentraciones de alcohol. Un ANOVA factorial reveló que las condiciones Grupo ($F[4,90] = 19.276$, $p = 0.001$), dosis ($F[4,90] = 16.290$, $p = 0.001$) y la interacción Grupos x Dosis ($F[4,100] = 4.828$, $p = 0.001$) fueron significativas. Las comparaciones posteriores con la prueba de Tukey revelaron que el consumo de alcohol con la solución de sacarina fue mayor que el consumo de alcohol con agua a las concentraciones de 8%, 12% y 15%.

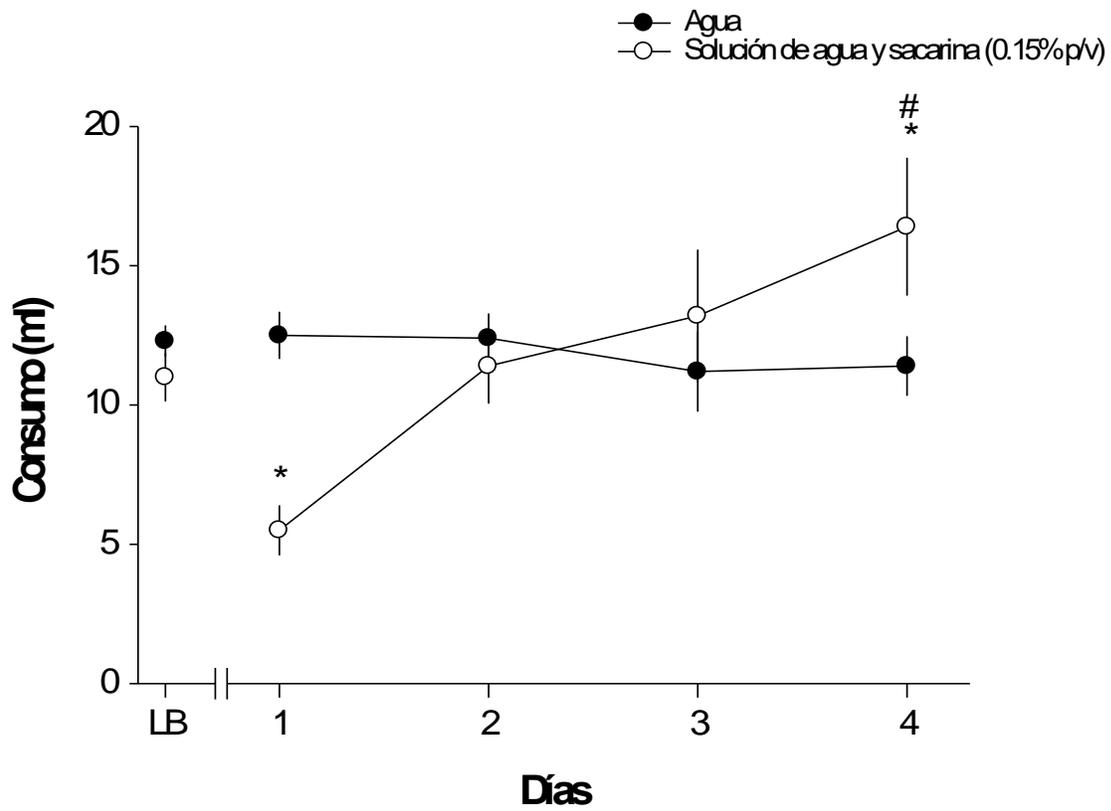


Figura 1. Se muestra el consumo de agua o de agua con sacarina durante cuatro días. Los * significan diferencias con el consumo de agua en el mismo día. El # significa diferencias en el consumo de la solución de agua con sacarina con el día 1.

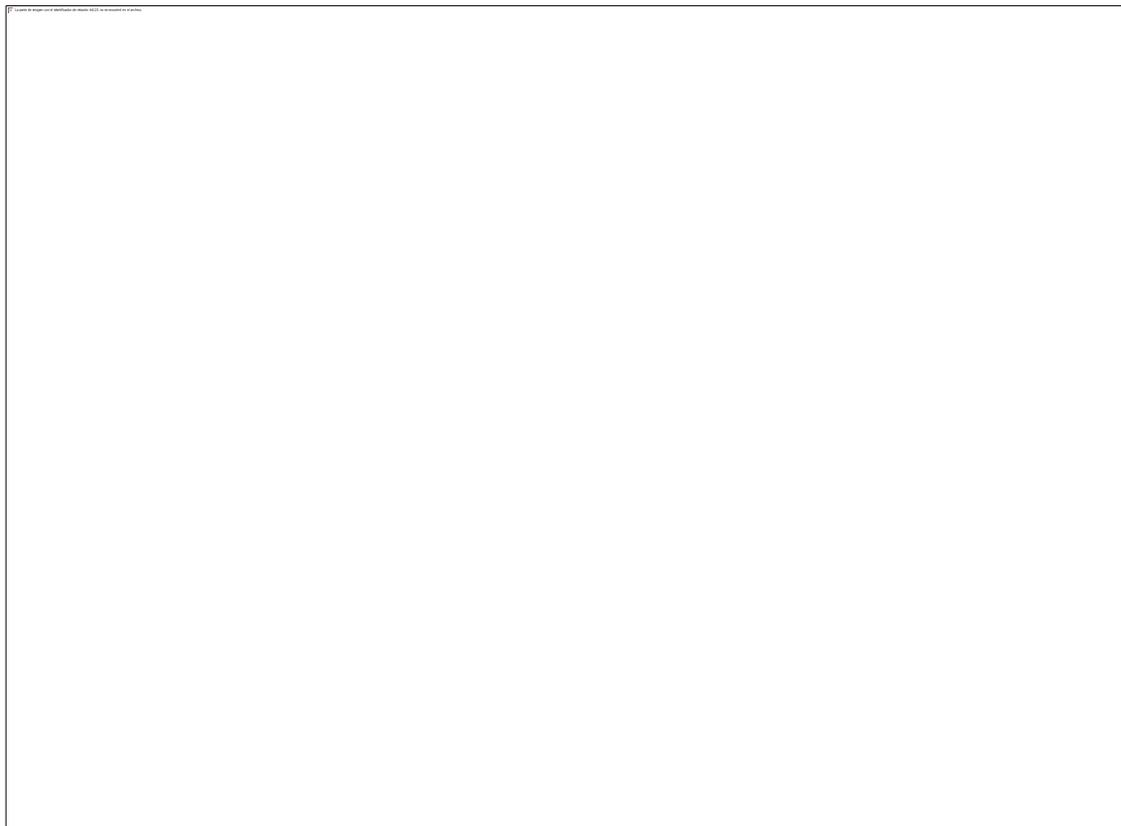


Figura 2. Se muestra el consumo de alcohol con agua y de alcohol con la solución de agua con sacarina con las diferentes concentraciones de alcohol. LB, es el promedio del consumo de agua basal de los dos grupos.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue evaluar cuál es la concentración de alcohol con agua o agua con sacarina que produce un consumo alto de alcohol en ratas de laboratorio utilizando el método de auto administración oral. Los resultados mostraron que las ratas consumen más alcohol cuando se mezcla con una solución de sacarina que cuando se mezcla con agua. Cabe mencionar que el consumo mayor de la mezcla de concentración de alcohol con la solución de sacarina fue la de 12%. Es importante señalar que tanto los humanos como los animales, no consumen alcohol por su sabor desagradable o aversivo. En el caso de los humanos, aprenden a beberlo e incluso a disfrutarlo, pero los animales como las ratas no lo consumen por su sabor desagradable (Kiefer, 1995) aunque se han desarrollado métodos para que los animales de investigación, como las ratas puedan ingerirlo (Pautassi et al., 2015).

En el presente estudio se demostró, al igual que en otros estudios (Ortega-Álvaro et al., 2015; Rassnick et al., 1992), que las ratas pueden consumir alcohol si se mezcla con agua o con agua con sacarina, un endulzante que carece de valor calórico (Ortega-Álvaro et al., 2015) que se utiliza para aumentar la palatabilidad del alcohol y sobreponerse a su sabor aversivo (Rassnick et al., 1992). En este estudio se pudo observar que las ratas de laboratorio consumen más de la solución de sacarina que de agua simple. Aunque que la primera vez que las ratas tuvieron acceso a la solución de sacarina consumieron menos que las ratas que tuvieron acceso al agua simple. Este efecto ya ha sido reportado previamente y se le conoce como neofobia, fobia a los sabores nuevos (Miller y Holzman, 1981). No obstante, en los días posteriores se incrementó el consumo de la solución de sacarina hasta sobrepasar el nivel de consumo de agua simple. Lo anterior indica que la solución de sacarina podría ser un buen elemento para combinarlo con el alcohol y aumentar su palatabilidad.

Con respecto a la combinación de las distintas concentraciones de alcohol con agua simple o con la solución de alcohol, en el presente estudio se mostró que la combinación de alcohol con una solución de sacarina produjo mayores consumos que con la combinación con agua simple. Además, también se mostró que la concentración de 10% de alcohol con agua simple produjo el mayor consumo de las diferentes concentraciones de alcohol con agua simple. En cambio, la concentración de 12% de alcohol con la solución de sacarina produjo un consumo mayor que cualquier concentración de alcohol, con agua o con sacarina. Lo anterior indica que esta concentración de alcohol con la solución de sacarina se podría utilizar para estudiar las propiedades reforzantes y adictivas del alcohol y su correlación con los mecanismos cerebrales involucrados en la autoadministración oral de alcohol en animales de laboratorio.

En resumen, aquí se reportan datos que avalan cual es la concentración idónea de alcohol con agua o con agua con sacarina. Estos datos podrían servir en la investigación de las propiedades reforzantes y adictivas del alcohol.

REFERENCIAS

- Aguilar, E., Mendoza, M. A., Valdez, G. R., López, M. A. y Camacho, R. (2012).
Disfunción cerebral en las adicciones. *Revista Española Médica Quir*, 17(2),
119-124.
- Besheer, J., Lepoutre, V. y Hodge, C. W. (2009). Preclinical Evaluation of Riluzole:
Assessments of Ethanol Self- Administration and Ethanol Withdrawal
Symptoms. NIH-Public Access Author Manuscript. 33(8). 1460–1468.
- Bobes, J., Casas, M y Gutiérrez, M. (2011). Manual de Trastornos Adictivos: 2ª
Edición. España: Enfoque Editorial, S.C.
- Bustos, M. (2008). Núcleo Accumbens y el sistema motivacional a cargo del apego.
Revista Chilena de Neuropsiquiatría. 46(3). 207-215.
- Camí, J. y Farré, M. (2003). Bases Neurobiológicas de la adicción a drogas. *Drug
Addiction. The New England Journal of Medicine*. 349. 975-986
- Chamizo, M. y Rivera, G. N. (2012). Cerebro y comportamiento: una revisión.
Revista Argentina de Ciencias del comportamiento. 4(2). 75-89.
- Comisión Nacional contra las Adicciones (2015). *Prevención de las Adicciones y
Promoción de conductas saludables para una Nueva Vida: Guía para el
promotor de “Nueva Vida”*. Recuperado de
[http://www.conadic.salud.gob.mx/nueva_vida/prevadicciones_nuevavida.ht
ml](http://www.conadic.salud.gob.mx/nueva_vida/prevadicciones_nuevavida.html)
- Guerrero, V. (2015). El cerebro adicto. ¿Cómo ves?. *Revista de divulgación de la
ciencia de la Universidad Nacional Autónoma de México*. 177. 5-10.
- Guerri, C. (2012a). Adicción al alcohol. *Dossier científico*. SEBBM 172.
- Guerri, C. (2012b). Bioquímica de las adicciones. *Dossier científico*, SEBBM 172.
- Informe Mundial sobre las drogas (2014). Oficina de Naciones Unidas contra
la Droga y el Delito (UNODC).
- Instituto Nacional de Salud Pública (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
2012. México: Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado el 27 de
abril de 2017, de:

- <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>México.
- Kiefer, S & Spring, W. (1995). Alcohol, palatability, and taste reactivity. *Neuroscience Biobehavioral*. 19(1).133-41.
- León, M., González, L., León, A., De Armas, J., Urquiza, A., Rodríguez, G. (2014). Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Revista Finlay*. 4(1). 40-53.
- Linden, D. J. (2014). The Compass of Pleasure: How Our Brains Make Fatty Foods, Orgasm, Exercise, Marijuana, Generosity, Vodka, Learning, and Gambling Feel So Good. United States of America: The New York Times Best Sellers.
- Logatt, C. (2010). Descubriendo el Cerebro y la Mente. *Revista de Neurociencias y Neuroeducación*. 71. 1-60.
- López, D. I., Valdovinos, A., Méndez, M. y Mendoza, F. (2009). El sistema límbico y las emociones: Empatía en Humanos y Primates. *Psicología Iberoamericana*. 17(2). 60-69.
- Miller, R.R. & Holzman, A.D. (1981). Neophobias and conditioned taste aversions in rats following exposure to novel flavors. *Animal Learning & Behavior*. 9(1). 89-100.
- Miller, R.R. & Holzman, A.D. (1981). Neophobias and conditioned taste aversions in rats following exposure to novel flavors. *Animal Learning & Behavior*. 9(1). 89–100.
- National Institute on Drug Abuse (2008). *La ciencia de la adicción: Las drogas, el cerebro y el comportamiento*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Versión en Español.
- Ortega-Álvaro A, Ternianov A, Aracil-Fernández A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Manzanares J. (2015). Role of cannabinoid CB2 receptor in the reinforcing actions of ethanol. *Addict Biol*. 20(1). 43-55.
- Pautassi RM, Miranda-Morales RS, Nizhnikov M. (2015). Operant self-administration of ethanol in infant rats. *Physiological Behavior*. 1(148). 87-99.

- Pereira, T. (2009). Neurobiología de la adicción. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*. 73(1). 9-24.
- Pérez- Rial, S., Ortiz, S. y Manzanarez, J. (2003). Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastornos adictivos*. 5(1). 4-12.
- Pineda, J. y Torrecilla, M. (1999). Mecanismos Neurobiológicos de la adicción a drogas. *Trastornos adictivos*. 1(1). 1-11.
- Raine, A. y Yange, Y. (2008). Functional neuroanatomy of psychopathy. *Psychiatry*. 17. 133-136.
- Rassnick, S., Pulvirenti, L. & Koob, G. (1992). Oral ethanol self-administration in rats is reduced by the administration of dopamine and glutamate receptor antagonists into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 109(1-2). 92-8.
- Russo, S. J., Dietz, D. M., Dumitriu, D., Morrison, J. H., Malenka, R. C. & Nestler, E. J. (2010). The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends in Neuroscience*. 33. 257-276.
- Schwienbacher, I., Fendt, M., Richardson, R. & Schnitzler, H. U. (2004). Temporary inactivation of the nucleus accumbens disrupts acquisition and expression of fear- potentiated startle in rats. *Brain Res*. 10(2). 87-93.
- Secretaría de Salud e Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (2011). Encuesta Nacional de Adicciones (2011). México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Recuperado el 27 de abril de 2017, de:
http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_DROGAS_ILICITAS_.pdf
México.
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica para las Adicciones (20154). Informe 2014. México: Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Recuperado el 7 de mayo de 2017, de:
http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/info_sisvea/informes_sisvea_2014.pdf

Weiss, F. & Porrino, L. J. (2002). Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction: Recent Advances and Challenges. *The Journal of Neuroscience*.22 (9). 3332–3337.

World Health Organization (2014). Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: (2014). World Health Organization. Recuperado el 5 de mayo de 2017, de: HYPERLINK "http://apps"
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf