



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Estudios Superiores Iztacala**

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN  
SISTÉMICA DEL AGONISTA 5-HT1B CP94253 EN LA  
AUTOADMINISTRACIÓN ORAL DEL ALCOHOL**

**ACTIVIDAD DE INVESTIGACIÓN-REPORTE  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA  
P R E S E N T A (N)  
GUSTAVO EDUARDO ARCOS HUERTA**

Director: Dr. **FLORENCIO MIRANDA HERRERA**

Dictaminadores: Dra. **ROSA ISELA RUÍZ GARCÍA**

Lic. **JUAN CARLOS JIMÉNEZ MEJÍA**



Facultad de Estudios Superiores  
**IZTACALA**

*Investigación realizada gracias al programa UNAM-PAPIIT, proyecto IN305420*

**Los Reyes Iztacala, Edo de México, 2023**



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.

## ***Agradecimientos***

*Investigación realizada gracias al programa UNAM-PAPIIT, proyecto IN300122*

### ***A mis padres.***

*Gracias por ser mí el principio de mi todo. Porque me demostraron su querer incondicionalmente, gracias porque me guiaron y me brindaron las oportunidades para conseguir mis metas y para buscar siempre mi bien.*

### ***A mi hermano.***

*Gracias por acompañarme siempre, sabiendo que puedo ser un ejemplo para ti, ya sea bueno o malo, pero, siempre procura buscar lo que tú quieras ser.*

### ***A mis abuelos, Lolis, Memo, y Lety.***

*Gracias por acompañarme y brindarme sus consejos y apoyo, sin ustedes no sería parte de lo que soy hoy.*

### ***A mis tíos, Dulce y Fernando.***

*Gracias por brindarme todos aquellos buenos momentos que siempre conservaré como experiencia.*

### ***Dr. Florencio Miranda.***

*Gracias por permitirme ser parte de su laboratorio durante mis cuatro años de carrera, que con todas sus enseñanzas he elegido mi camino como profesional y permitirme ver el mundo a través de la ciencia.*

### ***Juan Carlos, Isela, y Nayeli.***

*Ustedes fueron mis guías durante toda mi carrera, siempre los he admirado por todo lo que han hecho, Juan Carlos no solo por ser un maestro, sino por ser un amigo. Isela, gracias por enseñarme y demostrarme todo tu saber, Nayeli, gracias por permitirme ser parte de un laboratorio y enseñarme.*

**A Jana.**

*Gracias por estar en este momento de mi vida, le has dado color a una etapa que yo veía siempre gris, gracias por todas las experiencias, las palabras de aliento, los abrazos, tu música que es donde siempre te llevo conmigo, gracias por demostrarme que mi camino no solo es una línea recta, y que siempre con un buen vino podemos cerrar una buena experiencia. Te amo.*

**Paulishi.**

*Gracias por enseñarme lo que es una buena amistad a través de los años.*

**A mis amigos.**

*Gracias por su amistad, su compañía, sus consejos, sus buenos y malos chistes, los ratos que estuvimos acostados en pastos, por aconsejarme, por estar conmigo y yo con ustedes, esta etapa de mi vida hubiera sido más difícil sin ustedes. Gaby, Alix, Dany, Haseem, Diego, Leslie, Juanito, Fernanda, Aida, Vivian, Ashley, Alisson, Sandy, Angy, Divanni, Dubeth, Xime, Mary, Misael...*

**Jazz, Dul, y Lau.**

*Gracias por el apoyo y brindarme ayuda cuando estuve en el punto de quiebre de esto, gracias por ayudarme con sus consejos, su experiencia y por su empatía...*

## Índice

### Introducción

1. Datos epidemiológicos de consumo de alcohol en el mundo y en México.....	3
2. Efectos del consumo de alcohol en la salud física, mental y social.....	6
3. Todas las drogas adictivas, incluido el alcohol, estimulan el sistema de la recompensa del cerebro.....	9
3.1 El Sistema de la recompensa del cerebro.....	10
4. Influencia de EtOH y el Sistema de la Recompensa.....	13
5. Planteamiento del problema de investigación.....	17
6. Objetivo general.....	18
7. Método.....	19
8. Resultados.....	24
9. Discusión.....	28
10. Referencias.....	33

El alcoholismo es considerado un problema de salud pública que necesita de diversas estrategias de investigación y acciones que logren su prevención, tratamiento y rehabilitación, que puedan ser aplicadas de una manera relativamente exitosa, utilizando como apoyo la promoción de la salud. A nivel mundial, el consumo nocivo de alcohol se encuentra dentro de los principales factores que contribuyen a una muerte prematura prevenible (Ahumada, Medina, y Valdez, 2017).

Actualmente, el principal grupo más afectado por el consumo de sustancias adictivas son los adolescentes y adultos, este sector de la población enfrenta una serie de factores de riesgo que propician el inicio del consumo del alcohol. Lamentablemente, los trastornos asociados a este consumo son usualmente subestimados por la población, principalmente por los jóvenes que son el sector que necesita de un consumo crónico e intenso para producir daños orgánicos. Sin embargo, existe evidencia que indica la existencia de daño orgánico asociado al consumo intermitente (Ahumada, et. al. 2017).

Ante esta situación, se han hecho diferentes investigaciones para poder buscar posibles alternativas a la problemática, estas han sido estudiadas por medio de la investigación básica con animales de laboratorio (ratas o ratones), ya que estos constituyen un instrumento valioso debido a la relación implicada entre humanos y roedores; los modelos animales ofrecen ventajas en la investigación sobre alcoholismo sirviendo como un parámetro que puede igualar conductas, los resultados no pueden generalizarse sin tener en cuenta la multicausalidad de los comportamientos humanos, que permiten trabajar con diferentes modelos de

autoadministración, de condicionamiento operante, condicionamiento de lugar y sabor para los diversos estadios de consumo y con esto permitiendo respetar la integridad de los organismos (Kamenetzky, 2005).

Estos estudios son utilizados para esclarecer las bases neurobiológicas del consumo de EtOH, hallando numerosas analogías con comportamientos humanos complejos que ha permitido a la investigación obtener información en relación con el consumo de alcohol en donde en ambas especies tienen reacciones similares dentro de las estructuras cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje, memoria, percepción, así como los comportamientos de adaptación de los individuos que se desarrollan en su medio ambiente y por último destacando el reforzamiento del consumo de alcohol etílico o etanol (EtOH).

Cabe mencionar que algunos autores en sus experimentos previos afirman que, los estudios con roedores son utilizados para elucidar las bases neurobiológicas del consumo y los procesos de refuerzo de EtOH en humanos. En este sentido, se han hallado numerosas analogías con comportamientos humanos complejos; por ejemplo, el deseo compulsivo por el consumo, la recaída y la pérdida de control (Spanagel, 2000; citado en Kamenetzky, Bentosela, y Mustaca, 2005).

Por ende, se puede decir que, los síntomas o comportamientos asociados al proceso de adicción suelen tener un origen multifactorial-neurobiológico donde al ingerir EtOH modulan la activación de los receptores GABAA, NMDA, Glicina y Nicotínicos en el sistema de la recompensa que implican la interacción de señales

químicas entre las células involucradas y los estímulos que estas reciben, no obstante, los receptores de las neuronas en el sistema de la recompensa interactúan con ciertos fármacos, los cuales pueden inhibir (antagonista) o activar (agonista) estos mecanismos en el sistema de la recompensa del cerebro. Con el fin de estudiar estos mecanismos se han hecho diversos estudios que han evaluado los efectos de diferentes sistemas de neurotransmisión cerebral incluyendo al sistema de la serotonina y su amplia familia de receptores. Por lo tanto, el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar los efectos de agonistas y antagonistas 5-HT<sub>1B</sub> administrados sistémicamente en la autoadministración oral de etanol en ratas de laboratorio.



## **1. Datos Epidemiológicos de Consumo de Alcohol en el Mundo y en México**

El consumo nocivo de EtOH es uno de los principales factores de riesgo para la salud en todo el mundo, éste ha sido asociado a más de 64 enfermedades (ENCODAT, 2017). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el consumo crónico de EtOH está asociado al riesgo de desarrollar problemas de salud tales como trastornos mentales y comportamentales, incluido el alcoholismo, así como importantes enfermedades no transmisibles como la cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, al igual que traumatismos derivados de la violencia y accidentes de tránsito (OMS, 2018). Por otra parte, la OMS estimó que hay 2,300 millones de bebedores en el mundo. Más de la mitad de la población de tres regiones miembros de esta organización (América, Europa y el Pacífico Occidental) consumen EtOH. Así pues, Europa tiene el consumo per cápita más alto del mundo, a pesar de que ha disminuido en más del 10% desde 2010. Las tendencias y proyecciones actuales apuntan a un aumento del consumo mundial de EtOH per cápita en los próximos 10 años, particularmente en las regiones de Asia Sudoriental, Pacífico Occidental y las Américas.

De igual forma, la OMS (2018), en su informe sobre la situación mundial del consumo de EtOH y la salud del 2018, reporta que, en las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental y Europa, el porcentaje de bebedores ha

disminuido desde el año 2000. Sin embargo, aumentó en la Región del Pacífico Occidental de 51,5% en el 2000 a 53,8% en la actualidad y se ha mantenido estable en la Región de Asia Sudoriental. Al analizar el consumo de alcohol se ha observado que el 44,8% del total del consumo de EtOH se da en forma de licores y aguardientes (también conocidos como bebidas espirituosas o bebidas blancas). El segundo tipo de bebida más consumida es la cerveza (34,3%), seguida del vino (11,7%). En el mundo solo ha habido pequeños cambios en las preferencias de bebidas desde el 2010. Los mayores cambios se produjeron en Europa, donde la proporción del consumo total registrado de licores y aguardientes disminuyó un 3% mientras que la del vino y la cerveza aumentó.

Por otro lado, la Organización Panamericana de la Salud (2018) estima que para el 2025 el consumo total de EtOH por habitante en personas de 15 años o más, aumente en las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, teniendo como resultado, que el consumo total de EtOH por habitante en el mundo puede ascender a 6,6 litros en el 2020 y 7,0 litros en el 2025, a menos que se detengan e inviertan las tendencias ascendentes previstas en el consumo de EtOH en la Región de las Américas y en las regiones de Asia Sudoriental y del Pacífico Occidental.

En lo que respecta a México, la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y tabaco en su reporte del 2017, reporta que el patrón de consumo inicial de EtOH es entre los 12 y 65 años siendo su consumo diario de 3.5% y consuetudinario de 6.0% en hombres, mientras que en las mujeres es de 3.9% y 2.7% respectivamente. Los varones de 18 a 65 años, 5.2% consumo diario y

18.6% consuetudinario, por otro lado las mujeres, en ese orden presentan 2.4% y 7.8% respectivamente, por otro lado, la edad de inicio con mayor impacto es antes de los 17 años con un 53.1%, donde es mayor el consumo en hombres (61.5%) que en mujeres (43.1%), en el rango de 18 a 25 años es de 36.5% en varones y 47.1% en mujeres y en el rango de 26 a 65 años es mucho mayor en las mujeres con 9.8% y en hombres de 2.0%, aunado a lo anterior, la diferencia porcentual de consumo excesivo entre hombres y mujeres corresponde al 0.2%, por otra parte el consumo de EtOH en la población general en México se ha mantenido al alza entre las mediciones del 2011 y 2016, Así pues, el consumo predominante por sexo, en hombres como mujeres, ha aumentado en el año 2016, ya que en hombres pasó de 44.3% a 48.1%, mientras que en mujeres hubo un aumento de 19.7% a un 24.4%. Por consiguiente, el patrón de consumo excesivo entre el año 2011 y 2016 pasó de un 12.3 a un 19.8%; en el caso de los hombres aumentó de 20.9% a un 29.9% y en las mujeres de 4.1% a 10.3%. Este patrón abarca desde adolescentes hasta adultos mayores. Debido a esto, el índice de consumo excesivo representa el principal problema en el ámbito de las adicciones aunado al hecho que las mujeres se han integrado más a la ingesta del EtOH que en años anteriores (ENCODAT, 2017).

## 2. Efectos del Consumo de EtOH en la Salud Física, Mental y Social

Como se mencionó en el apartado anterior, el consumo de EtOH es uno de los principales riesgos de salud a nivel físico, social y mental. El consumo de EtOH es medido a través de gramos consumidos y/o bebidas estándar consumidas. Según la OMS (2001, citado en Ahumada, Gámez y Valdez, 2017) “se ha establecido que una bebida estándar corresponde a aquella que contiene alrededor de 10 g de EtOH, semejante a lo contenido en una lata de cerveza de 330 ml al 5% aproximadamente, una copa de vino de 140 ml al 12% o un vaso de destilados de 40 ml al 40%” (p.14). Estas cantidades son determinantes para el consumo y daño a nivel físico ya que, como se mencionó anteriormente, el primer consumo radica en la adolescencia temprana, siendo así una etapa crítica por ser una etapa de transición donde se pueden desarrollar conductas de riesgo, existiendo una predisposición al consumo debido a diferentes factores como los biológicos, personales, familiares, psicológicos, escolares y ambientales/sociales. Teniendo repercusión inicialmente en la salud física.

Para hablar acerca de los efectos del EtOH es importante saber los componentes directos del mismo, puesto que el EtOH está formado por una molécula de dos átomos de carbono y un grupo oxhidrilo (OH), teniendo una composición soluble en agua, considerándose como hidrofílica y siendo insoluble en grasas, lipófila (Sánchez, 1997; citado en Arias, 2005), al ser consumido vía oral, el proceso inicia fundamentalmente en el tracto digestivo pues es donde

ocurre el metabolismo del mismo a través de los sistemas enzimáticos contenidos en este órgano, en este proceso, el EtOH es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, teniendo un efecto directo en el cerebro, así pues, el EtOH produce cambios hasta metabolizarse en una sustancia llamada acetaldehído; en las situaciones de consumo oral, Petersen, et al. (1983, citado en Aragón, Correa y Sanchis, 2002) comentan que en las formas más habituales, este proceso acontece principalmente en el hígado y se halla fundamentalmente mediado por la enzima alcohol deshidrogenasa. Así pues, esta enzima cataliza la conversión correspondiente a sus aldehídos y cetonas (Aragón, et al., 2002). Por otra parte, Souza y Machorro (1995; citado en Arias, 2005) comentan que el EtOH, después de consumirse pasa a la sangre y se convierte en compuestos inertes por una acción metabólica “el EtOH produce el cuadro de intoxicación, así como también una alteración del metabolismo de la aldosterona, que produce retención de sodio, potasio y cloro; el poderoso efecto del EtOH en el gasto urinario ocurre, en parte, debido al resultado del efecto de la hipófisis posterior sobre la hormona antidiurética (p. 140)”. Arias (2005) comenta que uno de los efectos ocasionados por consumo de EtOH ha sido un efecto anestésico sobre algunas partes del cerebro, disminuyendo su actividad y favoreciendo una inhibición sináptica, en cuanto a nivel químico y neuronal.

Por otra parte, la ingesta de EtOH provocan enfermedades crónicas como la dependencia o trastorno por uso de alcohol o EtOH (TUA) así como un deseo compulsivo (craving, en inglés) de ingesta de EtOH, de igual forma, el TUA es asociado a otros trastornos mentales como la depresión que puede conllevar al

suicidio. Aunado a otro de los efectos ocasionados por la ingesta de EtOH, la intoxicación etílica aguda (IEA) siendo así uno de los problemas más agudos en la sociedad, teniendo como manifestaciones clínicas un efecto depresor en el sistema nervioso central (SNC), debido a la concentración de EtOH en la sangre, así como también trastornos como esquizofrenia y depresión severa (Sarasa, et al., 2014)

Dicho lo anterior, los efectos a nivel social son relacionados con conductas violentas y lesiones; entre las lesiones accidentales e intencionadas, los accidentes de tráfico son debido a grandes cantidades de EtOH en la sangre (CAS) siendo un riesgo exponencial ya que este es 13 veces mayor en comparación a una cantidad nula de CAS (Sarasa, et al., 2014).

### **3. Todas las drogas adictivas, incluido el EtOH, estimulan el sistema de la recompensa del cerebro**

La adicción a las drogas, incluido el EtOH, se considera un problema de salud pública, ya que, a través de los últimos años, esta adicción se ha agudizado, denotando un incremento exponencial que debe ser atendido de manera prioritaria a través del estudio de los mecanismos de las drogas de abuso, incluyendo el EtOH y la nicotina del tabaco, en el SNC. Así pues, es necesario mencionar que la adicción, es un trastorno “neuropsiquiátrico que se caracteriza por la compulsión para buscar y consumir una droga, la pérdida del control en el consumo limitado y la aparición de un estado emocional negativo cuando no se le consume” (Koob y Le Moal, 2006, citados en Miranda, Jiménez y Miranda-Barrientos, 2015, p. 141). Nizama (2015), comenta que la adicción es una enfermedad neurobiológica relacionada al circuito de la recompensa del cerebro, localizado en el sistema mesolímbico debido que se ha reportado que todas las drogas adictivas, incluido el EtOH, estimulan directa o indirectamente el sistema de la recompensa del cerebro.

### 3.1 El Sistema de la Recompensa del Cerebro

A través de los apartados anteriores se ha abordado la adicción como una enfermedad del cerebro que debe comprenderse desde un punto de vista neurobiológico, por lo que es importante conocer el sistema de la recompensa del cerebro, también llamado *circuito mesolímbico de la dopamina (DA)*. Este sistema fue descubierto por James Olds y Peter Milner (1954) al colocar un electrodo de estimulación eléctrica en el cerebro de una rata. El animal se encontraba dentro de una caja donde tenía la opción de presionar una palanca y autoadministrarse pulsos eléctricos, esta autoadministración demostró que la rata no dejaba de estimularse, e incluso, llegaba a soportar reforzadores negativos ya sea atravesando una malla electrificada, así como elegir entre comer, beber o aparearse. Olds y Milner llegaron a la conclusión que habían encontrado el centro del placer del cerebro (Montes y Próspero, 2005).

Como se mencionó anteriormente, sentir placer por medio de conductas que son críticas para nuestra existencia nos motiva a repetirlas. Por lo tanto, el sistema más estudiado ha sido el de Olds y Milner.

Otros autores han afirmado lo siguiente:

El sistema mesolímbico está constituido por neuronas dopaminérgicas agrupadas en el área tegmental ventral (ATV), estas neuronas se proyectan al núcleo accumbens (nAcc); con Bahena, Gonzalo y Arias (2000), el nAcc contiene dos tipos de receptores de DA, el tipo D1, y el tipo D2, Los receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) como principal mecanismo de



transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D2 (D2, D3 y D4) inhiben la formación de AMPc, activan canales de K<sup>+</sup> y reducen la entrada de iones de Ca<sup>2+</sup> a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G. Al activarse las neuronas del ATV, éstas liberan DA en el nAcc, lo que el sistema de la gratificación interpreta como placer (Bahena, Gonzalo y Arias, 2000, p. 39).

#### 4. Influencia del EtOH y el Sistema de la Recompensa

La importancia del sistema nervioso central (SNC) y particularmente el sistema de la recompensa radica en que es modulado por las propiedades motivacionales de los reforzadores naturales como el agua, la comida o el sexo incluyendo en mayor grado las propiedades motivacionales de las drogas como la cocaína, anfetamina, y opioides, incluyendo el EtOH, ya que en el cerebro existen diferentes tipos de blancos moleculares de este, siendo los receptores GABAA, los receptores 5-HT3, los receptores NMDA y los receptores de Glicina, entre otros. Sin embargo, la relación que se ha estudiado del EtOH indica que el EtOH tiene como blanco principal, pero no el único, el sitio alostérico de los receptores GABAA, esta activación de los receptores GABAA por el EtOH produce una inhibición de la actividad de las interneuronas GABAérgicas del ATV (Stobbs et al., 2004, como se citó en Jiménez, et. al., 2022). Como consecuencia de esta inhibición, las neuronas DAérgicas de ATV incrementan su liberación de DA en el nAcc. Este incremento en DA en nAcc es el responsable de las propiedades adictivas del EtOH (Weiss et al., 1993).

La interacción de *EtOH-Receptor GABAA*, es activado por el EtOH ya que provoca una inhibición de las interneuronas GABAérgicas liberando una cantidad menor de GABA, provocando una desinhibición de las neuronas dopaminérgicas del ATV y como consecuencia, aumenta la liberación de DA en el nAcc teniendo como resultado mayor excitación, descrito así por León, et. al. (2014):

“...Los sitios de fijación de la mayor parte de las sustancias que actúan sobre este complejo (sean agonistas, antagonistas o agonistas inversos) suelen estar en la parte extraneuronal, aunque algunos están en el propio canal o en otros lugares...A través del canal dentro del receptor GABAA pueden pasar moléculas cargadas negativamente y de muy pequeño tamaño, especialmente el anión Cl. La activación del receptor da lugar a la apertura del canal, lo que permite la entrada de Cl, y se produce una hiperpolarización de la membrana, que conlleva una disminución de la excitabilidad de la neurona y, consecuentemente, de su actividad funcional. (p.43).

Dicho lo anterior, el EtOH se comporta como un co-factor positivo para el receptor GABAA favoreciendo el flujo de cloruro cuya carga negativa eleva la diferencia potencial.

Por otra parte, Guerri (2000) comenta que:

la interacción entre el EtOH y el receptor NMDA, demuestra que el NMDA es uno de los principales receptores del Glu, siendo este el mayor excitador cerebral, este receptor está asociado a un canal de calcio y alrededor de este se localizan lugares de unión para el glutamato y otros ligandos (glicina, neuro-esteroides, poliaminas) que actuarían modulando la acción del glutamato y la entrada de cationes a la célula, se ha demostrado que tanto las bajas y altas concentraciones de EtOH inhiben la función del receptor NMDA. (p. 16).

Mientras que Leon, et. al. (2000) afirma que “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/represión de información genética” (p.44).

En relación con la interacción EtOH-Receptores Glicina (Gli), se ha demostrado que el EtOH al ser un modulador alostérico positivo, cuando los neurotransmisores de Gli se unen al R-Gli provoca cambios conformacionales que llevan a la apertura del canal iónico lo que produce un aumento en la entrada de iones cloruro. El EtOH aumenta la corriente activada por glicina lo que provoca un mayor ingreso de iones cloruro a las células (Gallegos, 2020).

Se sabe que el EtOH estimula el aumento de la actividad serotoninérgica (5HT) a través de sus receptores, que son activados por ligando. Estos receptores ionotrópicos tienen cuatro segmentos transmembrana que son estructuralmente parecidos a los receptores de la ACh. Estos son permeables a cationes monovalentes y se piensa que participan en la transmisión sináptica excitadora rápida en algunas áreas cerebrales (Kandel et al., 2001, como se citó en Medina, 2006). El sistema de la 5HT en el cerebro juega un papel importante mediando los efectos del EtOH cuando está en dosis bajas-moderadas. De acuerdo con la relación entre el funcionamiento de la 5HT cerebral y el consumo de etanol, se han encontrado agentes capaces de inhibir la recaptura de 5HT (Medina, 2006).

En resumen, los receptores GABAA juegan un papel crucial en el reforzamiento del EtOH, ya que sus agonistas aumentan la autoadministración, mientras que la estimulación de los receptores NMDA ejerce una influencia inhibitoria en el reforzamiento; por ello, parte del potencial reforzador podría deberse a su acción antagónica sobre los receptores NMDA. La presencia de receptores 5-HT<sub>1B</sub> en las interneuronas colinérgicas (iAchérgicas) en el nAcc

podría ser relevante en las propiedades gratificantes del EtOH debido a que la actividad de las iAchérgicas, aunque estas representan cerca del 1% de todas las neuronas en el nAcc, modulan la actividad de circuitos locales y la liberación de DA (Cachope et al., 2012; Koós y Tepper, 2002). Cabe mencionar que estas iAchérgicas liberan acetilcolina y hacen contacto con receptores colinérgicos tipo nicotínicos y tipo muscarínicos. En el caso de los receptores nicotínicos, estos, se encuentran localizados en las terminales dopaminérgicas en el nAcc y podrían modular las acciones conductuales relacionadas con las drogas de abuso, incluido el EtOH.

Además, hay que mencionar que León, et al. (2020) comentan que gran parte de los efectos del EtOH sobre el sistema nervioso, pueden ser explicados a partir de su interacción con dos complejos proteicos de importancia medular en la recepción y el procesamiento de señales, el mencionado anteriormente como receptor GABAA y el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato. Por lo tanto, las neuronas GABAérgicas disminuyen de manera transitoria la excitabilidad de otras neuronas, lo que se traduce en una atenuación de la respuesta de éstas últimas ante estímulos posteriores.

Así pues, las técnicas de microdiálisis han revelado que los receptores nicotínicos han sido de vital importancia debido a que los ligandos colinérgicos tipo nicotínicos podrían regular la liberación de DA en nAcc por los axones provenientes del ATV, por lo que estos ligandos podrían favorecer la modulación a las conductas relacionadas con el consumo de EtOH. Adicionalmente, la liberación de acetilcolina por las iAchérgicas esta modulada por diferentes tipos de

receptores de neurotransmisión cerebral, entre ellos los receptores de serotonina 1B (5-HT<sub>1B</sub>). Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> también se encuentran localizados tanto en las terminales de neuronas 5-HTérgicas en el ATV como en las neuronas GABAérgicas del ATV. Esta distribución de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> indican la importancia de la 5-HT en el circuito de la gratificación del cerebro, especialmente los localizados en las iAchérgicas.

## Planteamiento del Problema

Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> se encuentran localizados como autorreceptores en las terminales presinápticas de neuronas 5-HTérgicas y como heterorreceptores en las terminales presinápticas de neuronas no 5-HTérgicas (Ruf y Bhagwagar, 2009). En ambos casos, su activación por agonistas 5-HT<sub>1B</sub>, inhibe la liberación de 5-HT y otros neurotransmisores, respectivamente. La administración de antagonistas 5-HT<sub>1B</sub>, produce el efecto contrario (Hannon y Hoyer, 2008). Es conveniente mencionar que no se han encontrado diferencias estructurales entre auto y heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> (Sari, 2013) aunque algunos estudios han reportado que los autorreceptores exhiben una mayor sensibilidad a los ligandos 5-HT<sub>1B</sub> en comparación con los heterorreceptores (Sarhan y Fillion, 1999). En el circuito de la gratificación del cerebro, los autorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> se encuentran localizados en las terminales de la vía rafe dorsal-nAcc y rafe dorsal-ATV y los heterorreceptores se encuentran localizados en las terminales Gluérgicas de la vía cortico-nAcc (Sari, 2013). Además, también se ha reportado la localización de heterorreceptores.

Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> en las terminales presinápticas de iAchérgicas en el nAcc regulan la actividad de las neuronas espinosas medianas (NEM) y a un fenotipo conductual relacionado con la depresión (Virk, et al., 2016). Otros estudios indican que los heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> regulan la transmisión en terminales Gluérgicas que inervan al nAcc (Morikawa, et al, 2000).

Adicionalmente, los heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> también se encuentran localizados

en las terminales de las interneuronas GABAérgicas de ATV y regulan la liberación de GABA en la vecindad de las neuronas DAérgicas (Bruinvels et al., 1994).

Una forma de poder diferenciar entre autorreceptores y heterorreceptores 5-HT1B es la administración de agonistas y antagonistas selectivos de los receptores 5-HT1B previo a la administración de EtOH y evaluar el efecto conductual del EtOH. Así, los efectos del agonista 5-HT1B en la conducta inducida por el EtOH serán diferentes si el agonista activa preferencialmente a los autorreceptores que si activa preferencialmente a los heterorreceptores.

### **Objetivo**

Por lo que en presente estudio evaluamos los efectos de agonistas y antagonistas 5-HT1B administrados sistémica en la autoadministración oral de etanol.

### **Objetivos particulares**

- Evaluar los efectos agudos de la administración sistémica del agonista CP94253 y del antagonista SB216441 sobre el consumo de agua.
- Evaluar los efectos agudos de la administración sistémica CP94253 y del antagonista SB216441 en la autoadministración oral de EtOH.



## Método

### Sujetos

Se utilizaron 70 ratas macho de la cepa Wistar de aproximadamente 120 días de edad al inicio de los experimentos alojadas en grupos durante los primeros 120 días y con un peso promedio de 200 a 250 g provenientes del Bioterio General de la FES-Iztacala. La comida y el agua siempre estuvieron disponibles. Posteriormente, los animales se privaron de agua por 24 h durante todos los procedimientos experimentales. 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".

### Aparatos

La autoadministración oral de EtOH en ratas se cuantificó en cajas de condicionamiento operante modelo MED-008-D1 (MED-Associates, St. Albans, VT, USA) equipadas con palancas retractiles y bebederos automáticos. Las presiones a las palancas se detectaron a través de una interfase que estuvo conectada con una computadora PC. También se utilizaron cajas especiales con botellas graduadas que fueron llenadas con agua o una solución de EtOH con agua en una concentración al 12% (v/v). Al final se cuantificó el número total de respuestas a la presión de la palanca.

## Drogas

Se utilizó una solución de EtOH (Baker, México) con agua al 12%. También se utilizaron el agonista 5-HT1B CP94253 (Tocris, Ballwin, MO, USA) y el antagonista 5-HT1B SB216641 (Tocris, Ballwin, MO, USA). Ambos compuestos fueron disueltos en solución salina (0.9%) y fueron administrados intraperitonealmente en un volumen de 1.0 ml/kg.

## **Efectos agudos de la administración sistémica de ligandos 5-HT1B sobre el consumo de agua**

Inicialmente se evaluaron los efectos agudos del CP94253 y SB216641 sobre el consumo de agua, para averiguar si estos compuestos tenían efectos intrínsecos en el consumo de líquidos que pudieran enmascarar los efectos sobre la auto-administración oral de EtOH. En grupos independientes de ratas (n=10) se evaluó en una ocasión los efectos de diferentes dosis de CP94253 (2.0, 4.0 y 8.0 mg/kg) y SB216641 (2.5, 5.0 y 7.5 mg/kg). Las ratas se entrenaron a beber agua diariamente por 7 días en periodos de 30 min en sus cajas-hogar. Después de este entrenamiento se llevó a cabo una sesión de prueba, las ratas se colocaron en cajas experimentales donde tuvieron acceso a una botella de agua por 30 min. Quince min antes del acceso al agua se les administró ip una dosis de los ligandos 5-HT1B CP94253 o SB216641, una dosis por sesión y por grupo.

## **Procedimiento del entrenamiento de autoadministración oral de EtOH**

El cronograma del procedimiento general se ilustra en la figura 1A. En los primeros 7 días las ratas tuvieron acceso a una botella con agua durante 30 min en sus cajas-hogar. En los siguientes 4 días, las ratas tuvieron acceso a una botella con una solución de agua con EtOH al 12% durante 30 min en sus cajas-hogar. Posteriormente, las ratas se sometieron a un entrenamiento de presionar la palanca para la obtención de 0.01 ml de agua bajo un programa de reforzamiento de razón fija 1 (RF1) por 30 min/día durante 3 días consecutivos. A partir del cuarto día, el agua se sustituyó por una solución de EtOH al 12% bajo un programa RF1 durante 3 días consecutivos en sesiones de 30 min/día. Posteriormente, el programa RF1 cambió a RF3, esto es, las ratas presionaron la palanca 3 ocasiones para obtener 0.01 ml de la solución de EtOH como reforzador. Una vez que las ejecuciones por EtOH se estabilizaron (cuando las respuestas para obtener EtOH como reforzador no varíen más del 20% en 3 sesiones consecutivas), se evaluaron los efectos de los ligandos 5-HT<sub>1B</sub> en las respuestas para obtener EtOH como reforzador como sigue: a las ratas se les inyecta la dosis 1 de la droga 1 y se sometieron al programa de reforzamiento RF3 para la obtención de EtOH como reforzador. Después de esta prueba, las ratas se sometieron a sesiones de reentrenamiento idénticas a las sesiones previas de la sesión de prueba, programa de reforzamiento RF3 con EtOH como reforzador. El ciclo programa de reforzamiento RF3 para obtener EtOH como reforzador-sesión de prueba se llevó a cabo hasta que se evaluar con todas las dosis de las drogas.

## **Efectos de la administración sistémica de ligandos 5-HT1B en la autoadministración oral de EtOH**

En este experimento se utilizó un diseño intra-sujetos en el cual un grupo de ratas (n=10) se evaluaron de acuerdo con el procedimiento descrito en la sección de procedimiento del entrenamiento de autoadministración oral de EtOH. Después que la tasa de respuestas se estabilizó por 3 días consecutivos, se evaluaron diferentes dosis de CP94253 (0.0, 2.0, 4.0 y 8.0 mg/kg), SB216641 (0.0, 2.5, 5.0 y 7.5 mg/kg) y la coadministración de CP94253 (8.0 mg/kg) + SB216641 (0.0, 2.5, 5.0 y 7.5 mg/kg), una dosis por sesión de prueba. Las dosis de las drogas se administraron 15 min antes de la prueba y se administraron en un orden azaroso.

### **Análisis estadístico**

Durante los experimentos del presente estudio se midió el consumo de agua en ml, y en otros casos, el número de respuestas a la palanca. Los datos obtenidos en la evaluación de los efectos agudos de los compuestos sobre el consumo de agua se analizaron con un ANOVA de una vía. Los datos obtenidos en las condiciones experimentales con programas de reforzamiento con agua o con EtOH se analizaron con un ANOVA factorial de medidas repetidas de dos vías, con efectos principales de programa de reforzamiento y respuestas en los días 1, 2 y 3. Los datos que se obtuvieron en las pruebas de administración de los compuestos CP94253 y SB216641 se analizaron con un ANOVA de una vía de medidas repetidas. Cuando los ANOVAs fueron significativos, se llevó a cabo un

análisis de comparaciones posteriores con la prueba Bonferroni. En todas las pruebas, el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

## Resultados

### Efectos Agudos de la Administración Sistémica de Ligandos 5-HT1B en el Consumo de Agua

La figura 1B muestra el consumo de agua cuando se administraron por vía ip diferentes dosis del agonista del receptor 5-HT1B CP94253 o del antagonista del receptor 5-HT1B SB216641. Un ANOVA de una vía mostró que no hay diferencias de consumo de agua cuando se administró el CP64253 ( $F[3,36] = 0.735, p = .538$ ) o el SB216641 ( $F[3,36] = 0.768, p = 0.520$ ).

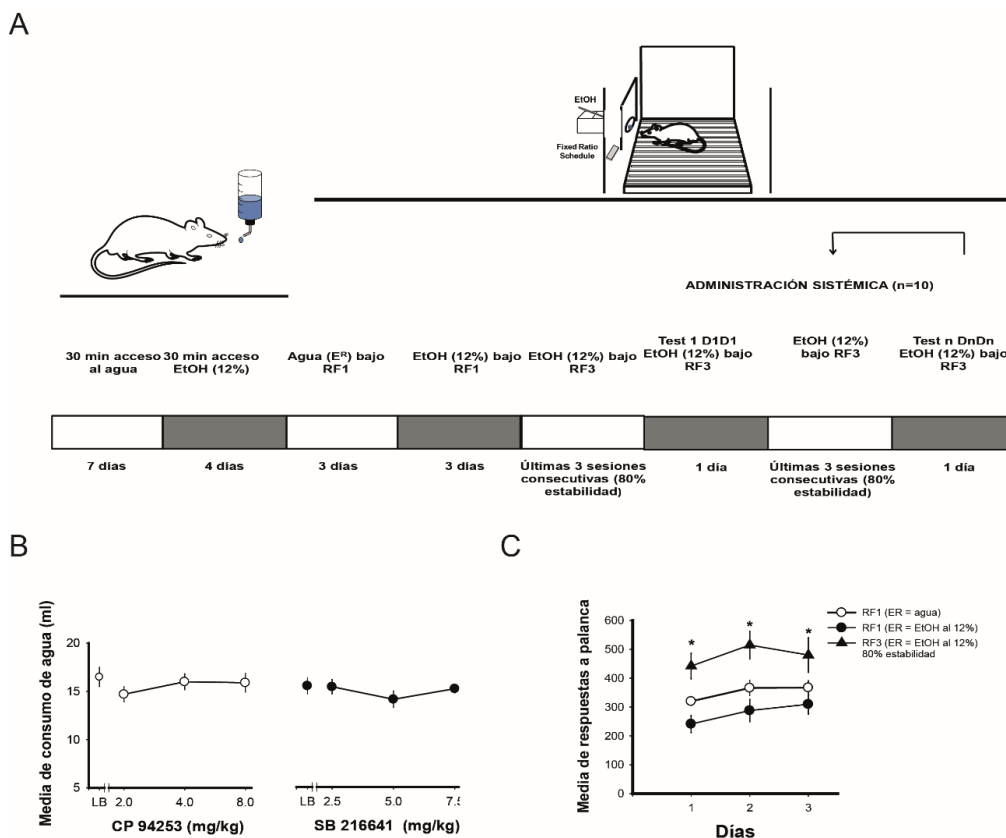


Figura 1. Administración sistémica de ligandos 5-HT1B en el consumo de agua. A. La línea del tiempo muestra los días de privación y acceso a agua o etanol, mientras que los puntos de la figura 1B muestran el consumo de agua bajo las dosis de

del agonista del receptor 5-HT1B CP94253 o del antagonista del receptor 5-HT1B SB216641; la figura 1C muestra la autoadministración del EtOH con agua al 12% en diferentes condiciones.

### **Efectos de la Administración Sistémica de Ligandos 5-HT1B en a Autoadministración Oral De EtOH**

La figura 1C muestra la autoadministración oral de EtOH mezclado con agua al 12% bajo distintas condiciones. El promedio de respuestas reforzadas con agua bajo un programa RF1 (ver gráfico con círculos abiertos) fue muy similar en los tres días que muestra la figura. El gráfico con círculos cerrados muestra el promedio de respuestas de autoadministración oral de EtOH bajo un programa RF1, y como se puede observar, el promedio de respuestas fue muy similar. Sin embargo, el gráfico con triángulos cerrados muestra que cuando las respuestas fueron reforzadas con EtOH bajo un programa RF3 se observó un incremento en las respuestas, pero en las 3 últimas sesiones que se graficaron no se observaron diferencias en el promedio de respuestas. Un ANOVA factorial de medidas repetidas de dos vías confirmó lo anterior ya que los efectos principales de grupo fueron significativos ( $F[2,27] = 15.285, p = 0.0001$ ), mientras que el efecto principal de días ( $F[2,54] = 2.550, p = 0.087$ ) y la interacción grupo y días ( $F[4,54] = 0.192, p = 0.942$ ) no fueron significativos. Las comparaciones posteriores con la prueba de Bonferroni revelaron diferencias significativas de las respuestas diarias bajo la condición RF3 reforzadas con EtOH con las sesiones correspondientes de las otras condiciones. La figura 2 panel izquierdo, muestra los efectos de la administración de diferentes dosis del agonista 5-HT1B CP94253 sobre la autoadministración oral de EtOH mantenida por un programa RF3. Los datos

muestran que administración de CP94253 produjo un efecto dependiente de la dosis, a mayor dosis, mayor la atenuación de las respuestas de autoadministración oral de EtOH. Un ANOVA de una vía de medidas repetidas mostró diferencias significativas entre las dosis ( $F_{[3,27]} = 41.755, p = 0.001$ ). Las comparaciones posteriores con la prueba de Bonferroni revelaron que las dosis de 4.0 y 8.0 mg/kg fueron diferentes con la dosis de 0.0 y 2.0 mg/kg. También se observaron diferencias significativas entre las dosis de 4.0 y 8.0 mg/kg. La figura 2 panel central, muestra los efectos de la administración del antagonista 5-HT1B SB216641 sobre la autoadministración oral de EtOH. Como se puede observar, la administración del SB216641 no produjo ningún efecto sobre las respuestas de autoadministración oral de EtOH. Un ANOVA de una vía de medidas repetidas confirmó lo anterior ( $F_{[3,27]} = 0.525, p = 0.659$ ).

La figura 2 panel derecho, muestra que la administración de diferentes dosis del antagonista SB216641 en combinación con una dosis fija del agonista CP94253 produjo una disminución, dependiente de la dosis del antagonista SB216641, en los efectos del agonista CP94253 en la autoadministración oral de EtOH. Un ANOVA de una vía de medidas repetidas confirmó lo anterior ( $F_{[3,27]} = 10.255, p = 0.001$ ). La prueba de comparaciones posteriores Bonferroni reveló que la condición en la cual se administró 5.0 y 7.5 mg/kg de SB216641 en conjunto con CP94253 (8.0 mg/kg) difirió de la condición de 0.0 y 2.5 mg/kg de SB21664



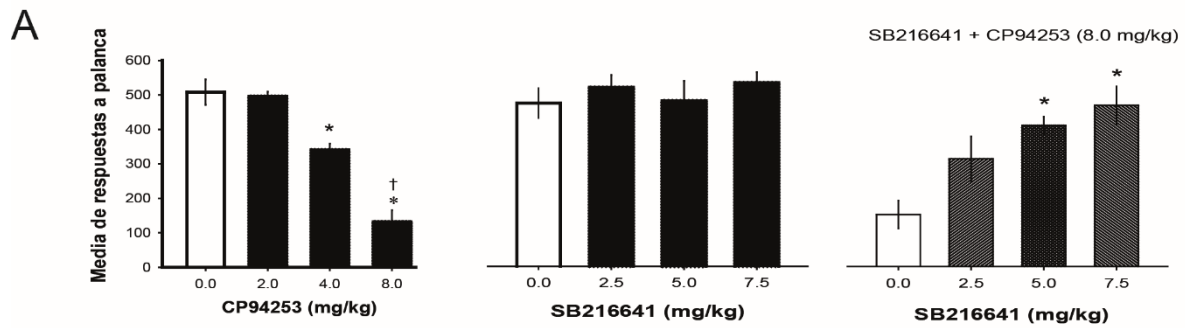


Figura 2. Administración de dosis del antagonista SB216641 en combinación con una dosis fija del agonista CP94253, las barras de la figura 2A muestran la media de respuestas bajo los efectos de la autoadministración de CP94253, antagonista SB216641.

## Discusión

El propósito del presente estudio fue evaluar los efectos de la administración sistémica de ligandos 5-HT<sub>1B</sub> en el mantenimiento de la conducta de auto-administración oral de EtOH en ratas. Los datos de este estudio indican que la administración sistémica del agonista 5-HT<sub>1B</sub> CP94253 disminuyó la auto-administración oral de EtOH, este efecto fue anulado por la administración del antagonista 5-HT<sub>1B</sub> SB216641. Nuestros resultados apoyan la importancia de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> en la modulación de las propiedades reforzantes del EtOH y están en línea con los resultados de otras investigaciones previas. Por ejemplo, la administración intraperitoneal del agonista 5-HT<sub>1B</sub> CP94253 redujo la auto-administración de EtOH al 10% de concentración (Maurel, De Vry, y Schreiber, 1999). De igual manera, la administración intraperitoneal del agonista 5-HT<sub>1B</sub> RU24969, aunque este también muestra afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, suprimió significativamente la auto-administración de EtOH y este efecto fue revertido por la administración del antagonista selectivo por los receptores 5-HT<sub>1B</sub> GR127935 (Tomkins y O'Neill, 2000). Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> no solo modulan las propiedades gratificantes del EtOH, sino que también podrían estar involucrados en los efectos de algunos psicoestimulantes. Por ejemplo, un estudio reportó que la administración del agonista CP94253 atenuó la auto-administración de cocaína bajo un programa de razón progresiva después de un periodo largo de abstinencia (Pentkowski et al., 2014). También, la administración intra-accumbens del CP94253 disminuyó la auto-administración de anfetamina bajo un programa de razón progresiva (Fletcher, Azampanah, y Korth, 2002), la administración

sistémica del CP94253 también disminuye las propiedades discriminativas de la anfetamina (Miranda et al., 2007). Adicionalmente, se ha reportado que el agonista 5-HT<sub>1B</sub> CP94253 disminuyó el consumo de metanfetamina en ratas bajo un programa de reforzamiento RV5 antes y después de un periodo de abstinencia y la administración del antagonista 5-HT<sub>1B</sub> SB224289 revirtió el efecto del CP94253 (Garcia, et al., 2017).

Los resultados previos y los que reportamos en este estudio sugieren que los agonistas del receptor 5-HT<sub>1B</sub> son importantes para regular algunas conductas relacionadas con el consumo de psicoestimulantes y EtOH. Aunque el mecanismo neuroquímico involucrado en los efectos de los agonistas 5-HT<sub>1B</sub> no se ha aclarado bien hasta el momento, se podrían especular algunas consideraciones al respecto. Primero, el sistema 5-HTérgico juega un papel importante en la modulación de conductas relacionadas con el consumo de drogas adictivas, incluido el EtOH (Müller y Homberg, 2015; Sari, Johnson, y Weedman, 2011). El nAcc y el ATV, son estructuras importantes del sistema de la gratificación del cerebro que reciben proyecciones 5-HTérgicas a través de varios subtipos de receptores (Müller y Huston, 2006). Segundo, varias líneas de evidencia sugieren que los receptores 5-HT<sub>1B</sub> localizados en el sistema de la gratificación del cerebro, particularmente en el nAcc, juegan un papel importante en la modulación de conductas asociadas al consumo de drogas de abuso, incluido el EtOH (Garcia et al., 2017; Yan, Zheng, Feng, y Yan, 2005). Tercero, los receptores 5-HT<sub>1B</sub> son fuertemente expresados en la coraza o caparazón o también conocido como el Shell (por su nombre en inglés) del nAcc (Bruinvels et al., 1994). Varios estudios

han sugerido que los receptores 5-HT<sub>1B</sub> están expresados tanto en neuronas 5-HTérgicas como neuronas no 5-HTérgicas, actuando como auto y heterorreceptores, respectivamente, regulando la liberación de 5-HT y de otros neurotransmisores (Morikawa, Manzoni, Crabbe, y Williams, 2000). Los heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> se han localizados en las terminales axónicas de las neuronas espinosas medianas (NEM) que proyectan del nAcc al ATV y a otras estructuras, también se han localizado en terminales Gluérgicas que llegan al nAcc (Muramatsu et al., 1998). Es bien documentado que la administración o consumo de EtOH produce un aumento en los niveles extracelulares de DA en el nAcc (L Chiara y Imperato, 1988; Imperato y Di Chiara, 1986; Clarke, Adermark, Chau, Söderpalm, y Ericson, 2014; Yan et al., 2005) por lo que una disminución en las conductas relacionadas con el EtOH debería involucrar un mecanismo que redujera los niveles extracelulares de DA en el nAcc (Sari, 2013). Una primera aproximación sería considerar a los heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> que se localizan en las terminales axónicas de las NEM que proyectan del nAcc al ATV. La estimulación de estos receptores por la 5-HT o agonistas exógenos 5-HT<sub>1B</sub>, inhibiría la liberación de GABA por las NEM provenientes del nAcc, lo que provocaría, una desinhibición de las neuronas DAérgicas de ATV y, como consecuencia, se observaría una mayor liberación de DA en el nAcc (Parsons, Koob, y Weiss, 1999). Debido a lo anterior, este mecanismo podría descartarse como responsable de los efectos de agonistas 5-HT<sub>1B</sub> sobre el consumo de EtOH observados en algunos experimentos (Miczek y de Almeida, 2001) y en los resultados de este estudio. Otra explicación podría involucrar a los

heterorreceptores 5-HT1B localizado en terminales Gluérgicas que llegan al nAcc. Una disminución de los inputs excitatorios provenientes de neuronas Gluérgicas reduciría o inhibiría la actividad de las NEM en el nAcc lo que produciría al final un aumento en los niveles presinápticos de DA en el nAcc (Muramatsu et al., 1998), por lo cual se podría descartar este mecanismo para explicar nuestros resultados y los de otros.

Otro posible mecanismo que explicaría los resultados de esta investigación y los de otros estudios, involucraría a los heterorreceptores 5-HT1B localizados en las terminales axónicas de las iAchérgicas en el nAcc (Virk et al., 2016). Algunos estudios han reportado que la liberación de Ach por las iAchérgicas del nAcc activan a los receptores nicotínicos localizados en las terminales de neuronas no Achérgicas de DA (Yorgason, Zeppenfeld, y Williams, 2017), GABA (Zhou, Wilson, y Dani, 2002) y otras. De esta forma, la actividad de las iAchérgicas influye en gran parte en la actividad de la población neuronal del nAcc (Zhou et al., 2002). La estimulación de los heterorreceptores 5-HT1B en las iAchérgicas del nAcc disminuiría los inputs excitatorios a las neuronas DAérgicas, y como consecuencia, disminuirían los niveles presinápticos de DA en el nAcc (Hanada et al., 2018). Este mecanismo es consistente con nuestros datos y los de otros. En apoyo a esta sugerencia, se ha reportado, en primer lugar, que la liberación de DA en el Shell del nAcc es modulada por las iAchérgicas a través de los receptores nicotínicos localizados en las terminales presinápticas de DA (Shin, Adrover, y Alvarez, 2017) y la estimulación de los receptores 5-HT1B en las terminales de iAchérgicas podrían inhibir la liberación de Ach y, como consecuencia, disminuir

los inputs excitatorios en las neuronas DAérgicas (Virk et al., 2016).

Adicionalmente, se ha reportado que la administración del antagonista de los receptores AChérgicos tipo nicotínicos, mecamilamina, previno el escalamiento de la auto-administración de cocaína (Hansen y Mark, 2007).

Aunque con los datos de este estudio no se podría descartar con claridad ningún mecanismo señalado arriba, los datos obtenidos con la administración sistémica del agonista CP94253 indicarían que en la auto-administración oral de EtOH no solo estarían participando los receptores 5-HT1B en el nAcc, sino también los localizados en las interneuronas GABAérgicas del ATV. En el caso de la localización de estos receptores en el nAcc, podría ser posible que la estimulación de los receptores 5-HT1B en el nAcc esté actuando en un mecanismo complejo en el que podrían participar diversos tipos de neuronas para alterar las conductas relacionadas con el consumo de EtOH.

En conclusión, la presente investigación mostró que la administración del agonista 5-HT1B CP94253 disminuyó la auto-administración oral de EtOH en ratas, esta disminución fue revertida por el pre-tratamiento con el antagonista selectivo de los receptores 5-HT1B SB216641. Estos datos, junto con los de otros estudios, proporcionan evidencia del papel modulador de los receptores 5-HT1B en las conductas relacionadas con las drogas adictivas, incluyendo el EtOH.

## Referencias

- Ahumada, J., Gámez, M., y Valdez, C. (2017). El consumo de EtOH como problema de salud pública. *Revista Ra Ximhai*. 13 (2), 13-24. ISSN: 1665-0441
- Aragón C., Correa, M., y Sanchis, S. (2002). Alcohol y metabolismo humano. *Revista Adicciones*. 14(1), 23-42.
- Arias, D. (2005). Reacciones fisiológicas y neuroquímicas del EtOHismo. *DIVERSITAS*. 1 (2), 130-147.
- Belsasso G, Estañol V.y Juárez J. (2002). Nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento de las adicciones. *Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*. 35(4), 217-218.
- Bruinvels, A. T., Landwehrmeyer, B., Gustafson, E. L., Durkin, M. M., Mengod, G., Branchek, T. A., Hoyer, D., y Palacios, J. M. (1994). Localization of 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> alpha, 5-HT<sub>1E</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor messenger RNA in rodent and primate brain. *Neuropharmacology*, 33(3-4), 367-386.  
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90067-1).
- Bubar, M. J. y Cunningham, K. A. (2007). Distribution of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, 146(1), 286-297.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.071>.
- Creed, M. C., Ntamati, N. R., y Tan, K. R. (2014). VTA GABA neurons modulate specific learning behaviors through the control of dopamine and cholinergic systems. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, (8).  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00008>.

Reynales-Shigematsu, L. M., Zavala-Arciniega, L., Paz-Ballesteros, W. C., Gutiérrez-Torres, D. S., García-Buendía, J. C., Rodríguez-Andrade, M. A., Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, A., Romero-Martínez, M., y Mendoza-Alvarado, L. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. (2017). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Tabaco. México: *INPRFM*.  
[https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017/reporte\\_encodat\\_alcohol\\_2016\\_2017.pdfpor](https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017/reporte_encodat_alcohol_2016_2017.pdfpor)

Enoch M. A. (2008). The role of GABA(A) receptors in the development of alcoholism. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 90(1), 95–104.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.03.007>.

Garcia, R., Cotter, A. R., Leslie, K., Olive, M. F., Neisewander, J. L. (2017). Preclinical evidence that 5-HT1B receptor agonists show promise as medications for psychostimulant use disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 644–653.  
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx025>.

Gonzales, R., y Woodward, J. (1990). Ethanol inhibits N-methyl D aspartate simulated. *SCIENCE*. 253, p. 1138-1144.  
<https://doi.org/10.1126/science.2467382>



Hanada, Y., Kawahara, Y., Ohnishi, Y. N., Shuto, T., Kuroiwa, M., Sotogaku, N., Greengard, P., Sagi, Y., y Nishi, A. (2018). in cholinergic interneurons of the nucleus accumbens is essential for dopamine responses to rewarding stimuli. *eNeuro*, 5(5), p. 11 <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0332-18.2018>.

Fletcher, P. J., Azampanah, A., yKorth, K. M. (2002). Activation of 5-HT(1B) receptors in the nucleus accumbens reduces self-administration of amphetamine on a progressive ratio schedule. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 71(4), 717–725. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00717-1](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00717-1).

Hannon, J., y Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research*, 195(1), 198–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.020>.

Hansen, S. T., y Mark, G. P. (2007). The nicotinic acetylcholine receptor antagonist mecamylamine prevents escalation of cocaine self-administration in rats with extended daily access. *Psychopharmacology*, 194(1), 53–61. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0822-z>

Kamenetzky, G., Bentosela, M. y Mustaca, A. (2005). Utilización de modelos animales en la investigación sobre alcoholismo. XII Jornadas de Investigación y Primer Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

- León, M., Hermes, G., León, A., De Armas, J., Urquiza, A., y Rodríguez, G. (2020). Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Revista Finlay*, 4(1). <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/253>
- Maurel, S., De Vry, J., y Schreiber, R. (1999). 5-HT receptor ligands differentially affect operant oral self-administration of ethanol in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 370(3), 217–223. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00125-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00125-9).
- Miranda, F., Jiménez, J., y Miranda, J. (2015). En Camacho, E., Reynoso, L., Piña, J. (Ed), *Análisis Teórico y Experimental En Psicología y Salud. Algunas contribuciones mexicanas*. (pp. 139-178). ITESO.
- Miranda, F., Sandoval-Sánchez, A., Cedillo, L. N., Jiménez, J. C., Millán-Mejía, P., y Velázquez-Martínez, D. N. (2007). Modulatory role of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the discriminative signal of amphetamine in the conditioned taste aversion paradigm. *Pharmacological Reports*:59(5), 517–524. PMID: 18048951.
- Montes, C., y Prospéro, O. (2005). El paraíso y el infierno en el cerebro: el sistema de la recompensa. *Revista Liberaddictus*, 86, 3-6.
- Morikawa, H., Manzoni, O. J., Crabbe, J. C., y Williams, J. T. (2000). Regulation of central synaptic transmission by 5-HT(1B) auto- and heteroreceptors. *Molecular Pharmacology*, 58(6), 1271–1278. <https://doi.org/10.1124/mol.58.6.1271>.
- Müller, C. P., Carey, R. J., Huston, J. P., y De Souza Silva, M. A. (2007). Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT<sub>1A</sub>-receptors. *Progress in*

*Neurobiology*, 81(3), 133–178.

<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.01.001>.

Müller, C. P., y Homberg, J. R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural Brain Research*, 277, 146–192.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.007>.

Muramatsu, M., Lapiz, M. D., Tanaka, E., y Grenhoff, J. (1998). Serotonin inhibits synaptic glutamate currents in rat nucleus accumbens neurons via presynaptic 5-HT<sub>1B</sub> receptors. *The European Journal of Neuroscience*, 10(7), 2371–2379. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00248.x>.

Nizama, M. (2015). Innovación conceptual en adicciones. (Primera parte). *Revista de Neuropsiquiatría* 78(1), 22-29. Recuperado de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-85972015000100004&lng=es&tyng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972015000100004&lng=es&tyng=es).

Olds, J. y Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419-427.

Organización Mundial de la Salud (2018). En *Informe sobre la situación mundial de alcohol y la salud 2018*. Resumen. Washington. D.C. <https://iris.paho.org/>

Organización Panamericana de la Salud (2018). *Informe sobre la situación mundial de alcohol y la salud 2018*. Resumen. Washington. D.C. <https://iris.paho.org/>

Pentkowski, N. S., Harder, B. G., Brunwasser, S. J., Bastle, R. M., Peartree, N. A., Yanamandra, K., Adams, M. D., Der-Ghazarian, T., y Neisewander, J. L. (2014). Pharmacological evidence for an abstinence-induced switch in 5-HT1B receptor modulation of cocaine self-administration and cocaine-seeking behavior *ACS Chemical Neuroscience*, 5(3), 168–176. <https://doi.org/10.1021/cn400155t>.

Qing, Y., Shi-Zhong, Z-, Mei-Jiang, F. y Shu-E, Y. (2005). Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in ethanol-induced increases in mesolimbic dopaminergic transmission. *Science Direct. Brain Research*. 1(2) 126 – 137. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.08.051>

Ruf, B. M., y Bhagwagar, Z. (2009). The 5-HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Current Drug Targets*, 10(11), 1118–1138. <https://doi.org/10.2174/138945009789735192>

Sarasa, A., Sordo, L., Molist, G., Hoyos, J., Guitart, A., y Barrio, G. (2014). Principales daños sanitarios y sociales relacionados con el consumo de alcohol. *Rev. Esp. Salud Pública* 88 (4), 469-491.

Sarhan, H., y Fillion, G. (1999). Differential sensitivity of 5-HT1B auto and heteroreceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 360(4), 382–390. <https://doi.org/10.1007/s002109900067>.

Sari, Y. (2013). Role of 5-hydroxytryptamine 1B (5-HT1B) receptors in the regulation of ethanol intake in rodents. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(1), 3–12. <https://doi.org/10.1177/0269881112463126>.

- Stobbs, S. H., Ohran, A. J., Lassen, M. B., Allison, D. W., Brown, J. E., y Steffensen, S. C. (2004). Ethanol suppression of ventral tegmental area GABA neuron electrical transmission involves N-methyl-D-aspartate receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311(1), 282–289. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.071860>.
- Tomkins, D. M., y O'Neill, M. F. (2000). Effect of 5-HT(1B) receptor ligands on self-administration of ethanol in an operant procedure in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 66(1), 129–136. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00232-x](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00232-x).
- Virk, M. S., Sagi, Y., Medrihan, L., Leung, J., Kaplitt, M. G., y Greengard, P. (2016). Opposing roles for serotonin in cholinergic neurons of the ventral and dorsal striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(3), 734–739. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524183113>.
- Weiss, F., Lorang, M. T., Bloom, F. E., y Koob, G. F. (1993). Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267(1), 250–258. PMID: 8229752.
- Yan, Q. S., Zheng, S. Z., Feng, M. J., y Yan, S. E. (2005). Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in ethanol-induced increases in mesolimbic dopaminergic transmission. *Brain Research*, 1060(1-2), 126–137. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.08.051>.

Yorgason, J. T., Zeppenfeld, D. M., y Williams, J. T. (2017). Cholinergic interneurons underlie spontaneous dopamine release in nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(8), 2086–2096. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3064-16.2017>.

Zhou, F. M., Wilson, C. J., y Dani, J. A. (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *Journal of Neurobiology*, 53(4), 590–605. <https://doi.org/10.1002/neu.10150>.