

Substrato neuroquímico de la farmacología conductual del etanol

Neurochemical substrate of the behavioral pharmacology of ethanol

ROSER NADAL ALEMANY, MARC PALLARES AÑO y
NURIA FERRE SUANA*

Area de Psicobiología, Departament de Psicologia de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Apartat 46, 08193 Bellaterra (Barcelona), España.

Este artículo constituye una revisión del substrato neuroquímico de los efectos conductuales del etanol (ETOH), en especial sus propiedades gratificantes positivas y la tolerancia y dependencia física que su consumo produce, a partir de estudios en animales, haciendo referencia también a resultados obtenidos en humanos. La mayoría de los sistemas de neurotransmisión están involucrados en las acciones conductuales del ETOH, principalmente las monoaminas y los opioides. Sus efectos depresores a altas dosis, estimulantes a bajas dosis e hipotérmicos parecen tener bases distintas. Mientras que la activación catecolaminérgica está relacionada con los efectos estimulantes, los mecanismos gabérgicos están más involucrados con los depresores.

Palabras clave: Etanol, tolerancia, dependencia, reforzamiento, ansiedad, hipotermia, hipnosis, conducta motora, acetilcolina, adenosina, dopamina, GABA, NMDA, noradrenalina, opioides, serotonina.

INTRODUCCIÓN

El ETOH es una de las drogas de consumo más extendido y que mayores secuelas origina. Sus efectos sobre la conducta son diversos (ver revisión en Pallarés, Nadal y Ferré, 1991), y su acción en el sistema nervioso involucra varios sistemas de neurotransmisión y hormonales, así como diferentes estructuras cerebrales. Su efecto es bifásico, estimulante a bajas dosis y depresor a altas. Mientras que sus efectos estimulantes se reflejan en un aumento de la actividad locomotora, sus acciones depresoras se refieren a un efecto hipotérmico, hipnótico, analgésico, relajante muscular, ansiolítico,

anticonvulsivo, de disminución de la actividad locomotora y disruptivo de las capacidades de aprendizaje y memoria.

Las acciones del ETOH sobre el sistema nervioso son tanto inespecíficas como específicas. Esta droga tiene un efecto fluidificante de la membrana celular, con lo cual afectará tanto a los lípidos como a las proteínas de membrana. En concreto, la acción del ETOH sobre las membranas consiste en disgregar los lípidos y afectar de esta manera a las proteínas. Recientemente se ha propuesto que la acción del ETOH sería desplazar el agua de las membranas, especialmente las neuronales, afectando a los gangliósidos (ver Klemm, 1990). Además afecta específicamente a ciertos receptores como el complejo GABA A-Benzodiazepinas (Bzs)-canal de cloruro, o el receptor N-metil-dextro-aspartato (NMDA) del glutamato. La magnitud relativa de las acciones podría estar relacionada con la dosis administrada, de manera que a altas dosis predominara el efecto desorganizador de la estructura de la membrana, con lo cual son de esperar claras diferencias conductuales según sea la administración de la droga a altas o bajas dosis, y crónica o aguda.

ABREVIATURAS:

ACo	Acetilcolina
Ad	Adenosina
Bzs	Benzodiazepinas
ETOH	Etanol
DA	Dopamina
GABA	Acido gamma-amino-butírico
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-dextro-aspartato
ST	Serotonina.

* A quien se ha de dirigir la correspondencia.

A nivel de mecanismos de adaptación, el ETOH es capaz de producir tanto tolerancia como dependencia física, manifestada por diversos síntomas que caracterizan la abstinencia alcohólica. Además, posee propiedades reforzantes positivas, aunque para que éstas se manifiesten probablemente se ha de dar una tolerancia previa a las acciones sedantes-depresoras de la droga (ver revisión de Tabakoff y Hoffman, 1987), que presentan una tolerancia más rápida que las estimulantes (Tabakoff y Kiianmaa, 1982). Su valor gratificante, indudable en humanos, ha sido más discutido en animales, aunque existen diversas pruebas de su capacidad reforzante en éstos (Nadal, Pallarés y Ferré, 1991; Nadal, Pallarés y Ferré, en prensa).

Tampoco cabe olvidar que tanto en la reactividad al ETOH como en el alcoholismo inciden diversos aspectos de base genética, sin despreciar los factores ambientales. Se han realizado diversos estudios seleccionando cepas de ratas con una mayor preferencia por la droga. Las tres principales han sido: (a) las ratas "UChB", altas consumidoras de ETOH, *versus* las "UChA" (revisión de Mardones y Segoviar-Riquelme, 1983), (b) las ratas "AA" "alcohol-accepting" *versus* las "ANA" (revisión de Sinclair, Lê y Kiianmaa, 1989), y (c) las ratas "P" "alcohol-preferring" *versus* las "NP" (revisión de Li, Lumeng, McBride y Murphy, 1987). Otras acciones del ETOH también varían en función del genotipo, como sus efectos hipnóticos, ya que se han seleccionado cepas de ratones denominadas "LS" ("long-sleep"), especialmente sensibles a las acciones narcóticas del ETOH, en oposición a los "SS" ("short-sleep"). Estas cepas son de especial interés al estudiar las bases nerviosas de las diferentes propiedades conductuales del ETOH (ver revisión de Topel, 1985), y a ellas nos referiremos en diversas ocasiones.

Además de estos aspectos, no cabe olvidar que el ETOH también tiene un importante valor calórico, por lo que podría ser consumido simplemente por este motivo y no por sus propiedades farmacológicas. Los alcohólicos consumen más calorías totales que los no alcohólicos, pero a pesar de esto no son más obesos en general

(Gruchow, Sobocinski, Barboriak y Scheller, 1985). Estos autores sugieren que las calorías del ETOH no se utilizan de una forma tan eficiente como las que no provienen del ETOH, o bien interfieren con la utilización de las calorías provenientes de la dieta. Ahora bien, en personas no alcohólicas el ETOH se utiliza como fuente de energía de forma tan eficiente como los lípidos o los carbohidratos (revisión de Lieber, 1988). En animales es bien sabido que la privación de alimento aumenta la ingesta de ETOH (Linseman y Harding, 1989; Meisch y Thompson, 1974), aunque ésta también aumenta el consumo de otras drogas sin valor calórico (ver revisión de Stewart, Perlanski, Tech y Grupp, 1988). Por este motivo parece ser que el valor calórico del ETOH no es un factor tan importante para sus propiedades gratificantes.

1. RELACIÓN DE LA ACETILCOLINA CON EL ETANOL

La acetilcolina (Aco) está involucrada en las propiedades gratificantes del ETOH, estimulantes, hipotérmicas, la tolerancia y dependencia física, y el aprendizaje y memoria.

Propiedades reforzantes positivas

No hay muchos estudios realizados al respecto, pero cabe destacar el de Wahlström y Nordberg (1988) en ratas que habían estado consumiendo ETOH durante dos años, obteniéndose una correlación negativa entre el consumo voluntario y el número de receptores muscarínicos en el estriado. Ahora bien, otros autores han encontrado que el consumo forzado durante tres meses de ETOH no afectaba la densidad de estos receptores en el estriado o el hipocampo, si bien aumentaba el número en el córtex cerebral en ratas de 5 meses, pero no en animales mayores (Pietrzak, Wilce y Shanley, 1989). A pesar de la precariedad de datos, no cabe olvidar que la Aco es un neurotransmisor clave en el sistema de recompensa, a nivel de las fibras colinérgicas descendentes hacia el área tegmental ventral (revisión de Bozarth, 1987), por lo

que su papel en la capacidad gratificante del ETOH ha de ser considerado.

Tolerancia y dependencia física

En las revisiones clásicas de Kalant y Woo (1981) y de Feldstein (1971) se señala que el desarrollo de la tolerancia a la acción depresora del ETOH se acompaña de un aumento compensatorio en la liberación de Aco, mientras que el efecto agudo suele ser de una disminución, aunque no parece que este efecto sea debido a una alteración en la actividad de la acetilcolinesterasa, enzima que metaboliza a la Aco (revisión de Feldstein, 1971). A nivel de receptores, no parece que la tolerancia altere el número o la afinidad de los nicotínicos, sino que se ha propuesto un hipotético estado "desensibilizado" no funcional de estos receptores paralelo a la tolerancia (Collins, Burch, De Fiebre y Marks, 1988).

Por otra parte, la dependencia física del ETOH está relacionada con los receptores muscarínicos. En concreto, se ha sugerido que durante la abstinencia alcohólica se altera la función de los sistemas de segundos mensajeros acoplados a estos receptores (ver revisión de Kuriyama y Ohkuma, 1990). Con el consumo crónico de ETOH hemos comentado que el número de receptores muscarínicos disminuía en el estriado, con lo que es de esperar que después de la retirada del ETOH, éste aumente. Esto es lo que sucede en zonas como el córtex cerebral o el hipocampo (revisión de Tabakoff y Hoffman, 1987) y el estriado (Nordberg y Wahlström, 1982). Estos últimos autores observaron también que la atropina (antagonista muscarínico) reduce el número de convulsiones que se producen después de la abstinencia en ratas. En cambio, Hunt y Dalton (1981) no observaron ninguna alteración en los receptores muscarínicos, en diferentes intervalos después de la retirada del ETOH en ratas, en varias áreas cerebrales.

Conducta motora

El sistema colinérgico está también relacionado con las acciones estimulantes locomotoras producidas por el ETOH. En cepas de ratas seleccionadas genéticamente por su

susceptibilidad a los efectos estimulantes motrices de bajas dosis de etanol se da un incremento en la función colinérgica en el córtex, el hipocampo y el estriado (Kochhar y Erickson, 1986). En cambio, en los animales que no muestran un aumento en la actividad locomotora después de la administración de ETOH no se observan cambios en la función colinérgica.

Aprendizaje y memoria

Los déficit de memoria que se producen después de la ingesta de ETOH se pueden revertir por la administración de trasplantes de córtex e hipocampo, ricos en Aco (Arendt, Allen, Sinden, Schugens, Marchbauks, Lautos y Gray, 1988). La Aco está muy relacionada con los procesos de aprendizaje y memoria, por lo que podría intervenir en los déficit que produce el consumo crónico de esta droga.

1.1 Relación de la nicotina con el etanol

La nicotina actúa como agonista de los receptores nicotínicos. La interacción entre ambas sustancias podría darse a este nivel o bien tratarse de una interacción farmacocinética. No se ha encontrado interacción farmacocinética entre ETOH y nicotina (Burch, De Fiebre, Marks y Collins, 1988; Collins *et al.*, 1988; De Fiebre y Collins, 1989) y se ha sugerido que el consumo crónico de ambas drogas produciría una "desensibilización" de los receptores nicotínicos, es decir, un estado desactivado. Además, el ETOH comparte con los anestésicos volátiles la acción de bloquear los canales del receptor nicotínico (Kohama, 1990), y a este efecto podría deberse la tolerancia cruzada parcial que existe entre ambos.

Entre nicotina y ETOH existe también una *tolerancia cruzada* parcial, dependiendo de la medida utilizada. En ratones tratados crónicamente con ETOH se ha obtenido tolerancia cruzada a la nicotina en la respuesta acústica de sobresalto (Burch *et al.*, 1988), temperatura corporal y tasa cardíaca (Collins *et al.*, 1988). No se ha observado tolerancia en la activi-

dad en campo abierto o rueda de actividad (Collins *et al.*, 1988), ni en la respiración, los cruzamientos o los "rearings" en un laberinto en Y (Burch *et al.*, 1988). Cabe resaltar que mientras (Burch *et al.*, 1988) en ratones tratados crónicamente con ETOH no hallaron tolerancia cruzada a la nicotina en la tasa cardíaca y temperatura corporal, sí que se lo hallaron Collins *et al.* (1988). No obstante, en ratones tratados crónicamente con nicotina la tolerancia cruzada al ETOH se ha obtenido en los efectos hipotérmicos (Burch *et al.*, 1988; Collins *et al.*, 1988) y la tasa cardíaca (Burch *et al.*, 1988). Por otra parte, no se observa tolerancia cruzada al ETOH en la respiración, la respuesta acústica de sobresalto, los cruzamientos y los "rearings" (Burch *et al.*, 1988) o la rueda de actividad (Collins *et al.*, 1988). En la misma línea se ha hallado que la administración de nicotina, en ratas, potencia el desarrollo de la tolerancia a los efectos hipotérmicos del ETOH, bloqueando, en parte, sus efectos sedantes (Hjeresen, 1989). Por lo tanto, los mecanismos nicotínicos no mediarían los efectos motores del ETOH o sobre la exploración, sino básicamente sus acciones hipotérmicas y cardíacas.

En humanos, tabaco y ETOH son dos drogas que se suelen consumir conjuntamente, y en animales, la nicotina potencia la autoadministración de ETOH, en un paradigma de libre elección entre agua y una disolución alcohólica (Potthoff, Ellison y Nelson, 1983). El efecto de la nicotina sobre la tolerancia y sobre la preferencia por el ETOH podrían estar ligados, puesto que el desarrollo de la tolerancia a los efectos depresores de la droga está relacionado con sus propiedades gratificantes positivas, tal y como comentamos anteriormente.

Por otra parte, las cepas de ratones "LS" y "SS" también poseen una sensibilidad diferencial a la nicotina, probablemente debido a una mayor desensibilización de los receptores nicotínicos en los ratones "LS" (De Fiebre y Collins, 1988). La administración de ETOH, por su parte, aumenta las convulsiones inducidas por la nicotina, tanto en ratones "LS" como en los "SS", si bien el efecto de las dosis bajas de ETOH sobre estas convulsiones es

superior en los ratones "SS" que en los "LS" (De Fiebre y Collins, 1989).

2. RELACIÓN DE LA DOPAMINA CON EL ETANOL

La dopamina (DA) juega un papel muy importante en las propiedades reforzantes del ETOH y en sus efectos motores.

Propiedades reforzantes positivas

Está bien establecido que el valor gratificante del ETOH está relacionado positivamente con la estimulación dopaminérgica (ver revisiones de Ollat, Párvez y Párvez, 1988; Tabakoff y Hoffman, 1987, y de Toppel, 1985). Los principales datos proceden de cepas de animales seleccionados genéticamente por su preferencia por la droga. En estos estudios se ha hallado que las ratas preferidoras "AA" presentan unos niveles de DA (en estriado y estructuras límbicas, relacionadas con el sistema de recompensa) más elevados que el grupo control (Ahtee, Attila y Kiiänmaa, 1980, citado en la revisión de Ollat *et al.*, 1988). Ahora bien, otra serie de trabajos han hallado unos niveles de DA más bajos en las ratas preferidoras. Se ha podido apreciar que las ratas "P" tienen en condiciones normales, sin experiencia con la droga, unos niveles más bajos de DA en el núcleo accumbens (Murphy, McBride, Lumeng y Li, 1987b). De la misma manera, las ratas preferidoras "HAD" presentan unos niveles más bajos, también en el núcleo accumbens y en el tálamo (Gongwer, Murphy, McBride, Lumeng y Li, 1989). Además, en ratones no siempre se ha encontrado una relación significativa entre niveles de DA y preferencia (Yoshimoto y Komura, 1987). En otros estudios, si bien no se han hallado diferencias basales en los niveles de monoaminas entre las ratas "AA" y las "ANA", se ha obtenido una mayor acumulación de L-DOPA (precursor de la DA) en las "ANA" que en las "AA", especialmente a nivel del núcleo paraventricular que está relacionado con la ingesta de comida (Korpi, Päivärinta, Sjöholm y Koulu, 1991). Probablemente, los estudios sobre variaciones en los niveles

de DA dependerán del área cerebral estudiada, de la cepa utilizada, o incluso de la técnica de valoración de la preferencia.

Sin embargo, otros datos siguen en la línea de una relación positiva entre DA y reforzamiento producido por el ETOH. El agonista de los autorreceptores dopaminérgicos denominado dihidroergotoxina disminuye el consumo voluntario de ETOH en ratas (y disminuye los niveles de DA), mientras que un antagonista dopaminérgico postsináptico, la tioridazina, potencia esta disminución del consumo (Fadda, Franch, Mosca, Meloni y Gessa, 1987).

Ahora bien, en la revisión de Samson, Tolliver y Schwarz-Stevens (1990) se señala que tanto los agonistas como los antagonistas dopaminérgicos pueden disminuir el número de respuestas que una rata realiza en una situación operante para autoadministrarse ETOH, si bien el patrón de alteración es muy distinto. Mientras que los agonistas producen una disrupción de la autoadministración al inicio de la sesión operante, los antagonistas tienen poco efecto al inicio de la sesión y anulan la respuesta operante antes que los agonistas.

El ETOH en determinadas condiciones aumenta la autoestimulación eléctrica intracranial (ver revisión en Nadal *et al.*, 1991). Este efecto podría ser debido a la DA. En esta línea se conoce que estructuras dopaminérgicas relacionadas con los sistemas del reforzamiento como el área tegmental ventral o la *pars compacta* de la sustancia negra, se activan por la inyección tópica de ETOH a bajas dosis (Koob y Bloom, 1988).

De la valoración de los resultados experimentales concluimos que la relación directa entre DA y reforzamiento producido por el ETOH es consistente, al igual que sucede con otras drogas gratificantes, a pesar de algunos resultados contradictorios, probablemente debidos al procedimiento utilizado.

Conducta motora

La acción disruptiva motora que produce el ETOH a ciertas dosis está relacionada con el sistema dopaminérgico, puesto que la lesión del sistema ascendente por 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) produce una reducción en el efecto del ETOH sobre el

rendimiento motor, sin afectar los efectos hipnóticos ni hipotérmicos (ver revisión de Kiianmaa, 1990). En el mismo sentido, se han realizado estudios con cepas de ratas seleccionadas genéticamente por su diferencial sensibilidad a los efectos disruptivos motores del ETOH, denominadas "ANT" ("alcohol-non tolerant") y "AT" ("alcohol-tolerant"). Las ratas "ANT" presentan mayores déficit motrices a las mismas dosis de ETOH que las "AT", y tienen unas concentraciones de DA más altas en el estriado y en estructuras límbicas (Kiianmaa, 1990).

La estimulación motora producida por el ETOH también está relacionada con la DA, puesto que los inhibidores de la tirosina-hidroxilasa (enzima que sintetiza a la L-DOPA), como la alfa-metil-para-tirosina, disminuyen la acción estimulante del ETOH en ratones, sin tener efectos intrínsecos. Además, la apomorfina (agonista a bajas dosis de los autorreceptores presinápticos de DA inhibitorios) antagoniza la activación motriz inducida por el ETOH (Strömbom y Liedman, 1982).

En resumen, tanto la estimulación locomotora producida por dosis bajas de ETOH, la disrupción motora producida por dosis más altas, como sus propiedades gratificantes, tienen una base dopaminérgica, al menos parcial. Por el contrario, los efectos hipnóticos e hipotérmicos no parecen estar relacionados directamente con la DA.

3. RELACIÓN DE LA NORADRENALINA CON EL ETANOL

Los efectos excitatorios del ETOH a bajas dosis podrían estar mediados por la noradrenalina (NA), aunque algunos efectos depresores también están relacionados. Fenómenos como la tolerancia, la dependencia física, la preferencia por el ETOH, sus efectos termolíticos, hipnóticos, en la conducta exploratoria y la social, también podrían tener una base noradrenérgica.

Propiedades reforzantes positivas

Las pruebas respecto al papel de la NA en las propiedades reforzantes del ETOH son

más indirectas y menos consistentes que en el caso de la DA. Quizás la relación de la NA con la preferencia está medida por la tolerancia a los efectos depresores del ETOH, vía *locus coeruleus* (revisión de Tabakoff y Hoffman, 1987).

Los inhibidores de la dopamina-beta-hidroxilasa (enzima que cataliza la síntesis de NA) disminuyen el consumo del ETOH (Amit, Brown, Levitán y Ogren, 1977). Puesto que estos inhibidores, como el FLA-57, poseen propiedades aversivas, se ha sugerido que su acción podría ser inespecífica. Ahora bien, se ha demostrado que sus efectos de atenuación de la ingesta de ETOH no son debidos, exclusivamente, a estas propiedades aversivas (Amit, Gill y Cheong Ton, 1991). Sin embargo, la estimulación del sistema noradrenérgico por medio de metapramina o la administración de adrenalina (ver revisión de Ollat *et al.*, 1988) también reduce la ingesta voluntaria.

Respecto a los estudios de lesión, la neurotoxina 6-OHDA, que destruye las neuronas catecolaminérgicas, inyectada en zonas noradrenérgicas, produce una disminución de la preferencia por el ETOH (Corcorán, Lewis y Fibiger, 1983), aunque otra neurotoxina, la DSD-4, no tiene efecto (Gill, Amit y Ogren, 1984). Ahora bien, Kiianmaa, Fuxe, Jonsson y Ahtee (1975) (citado por Ollat *et al.*, 1988), utilizando también 6-OHDA, obtuvieron aumentos en la ingesta tras la destrucción de las fibras noradrenérgicas.

Por otra parte, en ratones de una relación positiva entre la preferencia por la droga y los niveles cerebrales de NA (Yoshimoto y Komura, 1987), si bien en las cepas de ratas seleccionadas genéticamente por su preferencia se ha observado, tanto un aumento, una disminución, como ninguna variación en estos niveles (revisión de Ollat *et al.*, 1988).

Tolerancia y dependencia física

Estudios en animales

Para el desarrollo de la tolerancia se precisa un sistema noradrenérgico intacto (ver revisiones de Tabakoff y Hoffman, 1987, 1988; Topel, 1985) y este sistema también

sería necesario, tanto para el desarrollo de la tolerancia cruzada entre ETOH y barbitúricos como para la tolerancia a los barbitúricos (revisión de Topel, 1985). A pesar de estos datos, también existen algunos estudios que indican que la destrucción del fascículo noradrenérgico dorsal mediante 6-OHDA no altera la tolerancia al efecto hipnótico del ETOH en ratas (Steketee, Swann y Silverman, 1989). Dicho fascículo está formado por una gran diversidad de fibras interconectadas con el fascículo noradrenérgico ventral, por lo que el efecto dependerá de las fibras concretas lesionadas.

Aunque no se precise que el sistema noradrenérgico esté intacto para el establecimiento de la dependencia física, la NA parece estar involucrada, en parte, en el síndrome de abstinencia alcohólica, puesto que durante la retirada del ETOH se produce una hiperactividad noradrenérgica (ver revisiones de Kuriyama y Ohkuma, 1990 y de Ollat *et al.*, 1988).

Estudios en humanos

La mayoría de las pruebas del papel de la NA en la dependencia física proceden de estudios en humanos. En el ámbito clínico la clonidina disminuye el síndrome de abstinencia alcohólica (Jraidi, Berthon, Mainhagu, Dabadie, Raptopoulo, Bernard, Danays y Paccalin, 1987), si bien su acción es mayor a nivel de la depresión y tensión muscular (Glue y Nutt, 1987). También se han utilizado clínicamente los antagonistas beta-adrenérgicos, como el propranolol. Se supone que en el síndrome de abstinencia hay una sensibilidad aumentada de estos receptores, tanto en el sistema nervioso central como periférico (Barnerjee, Sharma y Khanna, 1978).

Efectos hipotérmicos e hipnóticos

Existe una relación inversa entre funcionamiento del sistema noradrenérgico y los efectos hipnóticos e hipotérmicos del ETOH. Las sinapsis noradrenérgicas del hipotálamo regulan, en parte, los efectos termolíticos del ETOH. En este sentido, en el estudio de Kortelainen, Lapinlampi y Huttunen (1986) se halló que el ETOH

reducía las concentraciones de NA en el hipotálamo después de la exposición aguda a un frío moderado. Los receptores alfa 2 presinápticos inhibitorios parecen ser los más relacionados, puesto que sus antagonistas, como el atipamezol y el idazoxan, reducen los efectos hipotérmicos (Durcan, Wozniak, Lister y Linnoila, 1989). Respecto a los efectos hipnóticos, la administración intracerebral de 6-OHDA en ratones, a dosis que supuestamente afectan principalmente los niveles de NA, produce un aumento de la narcosis producida por el ETOH (Sierralta, Acevedo, Ehrmantraut y Muñoz, 1989). En este último estudio, esta potenciación del efecto hipnótico del ETOH se incrementaba por el pretratamiento con un inhibidor de la síntesis de catecolaminas o con el precursor de la síntesis de serotonina.

Probablemente el efecto de la disminución de los niveles de NA sobre la hipotermia y la narcosis inducida por el ETOH dependa también del tipo de animal estudiado. Por ejemplo, en el estudio de Tampier, Zambrano y Quintanilla (1990), el pretratamiento con alfa-metil-p-tirosina (inhibidor de la síntesis de catecolaminas) produjo una mayor potenciación de las acciones hipnóticas e hipotérmicas del ETOH en las ratas "UChB" que en las "UChA".

Conducta exploratoria y social

El ETOH a altas dosis puede disminuir la conducta exploratoria y la social, y ambos efectos pueden ser revertidos por un aumento de la función noradrenérgica. La disminución de la actividad exploratoria se revierte por la administración de desipramina (Rommelspacher, Wolffgramm y Widjaja, 1989) y de los antagonistas de los receptores alfa 2 presinápticos inhibitorios, atipamezol e idazoxan (Durcan, Lister y Linnoila, 1989). Los receptores alfa 2 también están relacionados con el efecto del ETOH sobre la conducta social, ya que sus antagonistas atenúan la disminución que produce el ETOH en ratones (Durcan, Hilakivi, Lister y Linnoila, 1989).

La NA, en resumen, media importantes acciones del ETOH, como la tolerancia. Sus efectos hipotérmicos e hipnóticos o su acción sobre la conducta exploratoria y

social podrían tener también una base noradrenérgica.

4. RELACIÓN DE LA SEROTONINA CON EL ETANOL

Este neurotransmisor está relacionado con las propiedades reforzantes positivas, ansiolíticas, hipotérmicas e hipnóticas y con la tolerancia del ETOH.

Propiedades reforzantes positivas

Estudios en animales

Existe una relación negativa entre el funcionamiento del sistema serotoninérgico y las propiedades reforzantes positivas de la droga, de forma inversa a la DA. La inyección de serotonina (ST) o de 5-hidroxitriptófano (su precursor) produce reducciones significativas en el consumo de ETOH (revisión de Amit, Sutherland, Gill y Ogren, 1984). En la misma línea, los inhibidores de la recaptación de ST, como la zimelidina (revisión de Amit *et al.*, 1984; Gill y Amit, 1987), la clomipramina (Daoust, Chretien, Moore, Saligaut, Lhuintre y Boismare, 1985), la fluoxetina (Grupp, Perlanski y Stewart, 1988; Murphy, Waller, Gatto, McBride, Lumeng y Li, 1988) o la sertralina (Gill, Amit y Koe, 1988; Gill, Filion y Amit, 1988), reducen la ingesta de ETOH. En contraposición a los resultados obtenidos con los inhibidores de la recaptación de ST, en diversos estudios se ha hallado que la para-cloro-fenil-alanina (PCPA), que disminuye la síntesis de ST, reduce la ingesta de ETOH, probablemente debido a los efectos inespecíficos de la PCPA sobre la conducta consumatoria general (ver citas en Contreras, Alvarado y Mardones, 1990). Ahora bien, esta acción está en función de la cepa de animal estudiado y del momento en que se realiza la medida de la ingesta, no siendo este efecto de la PCPA siempre inespecífico, tal y como hallaron Contreras *et al.* (1990). En concreto, estos autores obtuvieron que la PCPA produce una reducción en el consumo voluntario de ETOH de forma inmediata, específica y de larga duración en aquellas ratas "UChB" preferidoras de la

droga, un aumento específico retrasado y de larga duración en las "UChA", pero una reducción inmediata inespecífica en estas últimas.

Además, se han estudiado los niveles de ST en otras cepas seleccionadas genéticamente por un consumo de ETOH más elevado. Según la revisión de Amit *et al.* (1984), los resultados al respecto son contradictorios, aunque cada vez se acepta más que las ratas preferidoras tienen una hipofunción serotoninérgica (revisión de Ollat *et al.*, 1988). Se han hallado niveles bajos de ST en ratas preferidoras en el tálamo e hipotálamo (Murphy, McBride, Lumeng y Li, 1987a), el córtex frontal, el núcleo accumbens y el estriado anterior (Gongwer *et al.*, 1989; Murphy, McBride, Gatto, Lumeng y Li, 1988; Murphy *et al.*, 1987b). Quizás para compensar estos niveles más bajos de ST encontrados en las cepas preferidoras, las ratas "P" poseen un mayor número de receptores 5-HT 1A postsinápticos y una mayor afinidad de éstos respecto a las "NP" (Wong, Threlkeld, Lumeng y Li, 1990). Finalmente, en ratones también se da una relación negativa entre preferencia por el ETOH y niveles de ST (Yoshimoto y Komura, 1987; Yoshimoto, Komura, Kano y Mizohata, 1985).

El efecto de la ST también está en relación con la preferencia previa del animal estudiado. Por ejemplo, el agonista 8-OH-DPAT que actúa sobre los autorreceptores presinápticos inhibidores 5-HT 1A reduce el consumo voluntario de ETOH en las ratas de por sí preferidoras, mientras que no afecta la ingesta de las de baja preferencia previa (Svensson, Engel y Hard, 1989), aunque este pudiera ser un efecto "techo".

Estudios en humanos

Los inhibidores de la recaptación de ST tienen aplicaciones clínicas. Por ejemplo, el citalopram reduce el número de bebidas alcohólicas ingeridas y aumenta los días de abstinencia en alcohólicos (Naranjo, Sellers, Sullivan, Woodley, Kadlec y Sykora, 1987). La zimelidina, con acciones semejantes, se ha retirado del mercado por sus efectos secundarios (Linnoila, Eckardt, Durcan, Lister y Martin, 1987).

Tolerancia

Tabakoff y Hoffman (1987, 1988) consideran que un prerrequisito para la formación de la tolerancia es un óptimo funcionamiento de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas. En ratones, la disminución en los niveles de ST provoca la disrupción del desarrollo de la tolerancia dependiente del contexto. En ratas, la destrucción de las vías serotoninérgicas también supone un enlentecimiento en el desarrollo de la tolerancia al ETOH. Además, los inhibidores de la síntesis de ST bloquean la tolerancia a sus efectos hipnóticos, como se obtuvo en el estudio de Tampier, Urrutia y Quintanilla (1988), tanto en ratas "UChA" como "UChB". Ahora bien, si se administran inhibidores de la síntesis de ST una vez se ha establecido la tolerancia, no se afecta al mantenimiento de ésta (revisión de Topel, 1985). En esta última revisión se señala, también, que la ST juega un papel importante, no sólo en la tolerancia al ETOH, sino también en la de los barbitúricos y en la tolerancia cruzada entre ETOH y éstos.

Efectos ansiolíticos

La ST está relacionada con las propiedades anticonflicto del ETOH y podría ser clave en el sistema de inhibición septohipocámpico propuesto por Gray (1987). La fluoxetina, inhibidor de la recaptación de ST, disminuye el efecto ansiolítico del ETOH, mientras que no afecta su acción sobre la conducta exploratoria ni sobre la motricidad, aunque este efecto no es compartido por otros inhibidores como la fluvoxamina o el citalopram (Durcan, Lister, Eckardt y Linnoila, 1988). Quizás el papel de la ST se podría dar vía el receptor GABA A, puesto que las neuronas serotoninérgicas del Rafe reciben una modulación gabérgica (Gallager, 1978).

Efectos hipotérmicos e hipnóticos

Parece darse una relación positiva entre sistema serotoninérgico y efectos hipnóticos e hipotérmicos del ETOH, al contrario que en el caso de la NA. Las sinapsis serotoninérgicas del área preóptica del

hipotálamo se han asociado con los efectos termolíticos. En el estudio de Huttunen, Lapinlampi y Myers (1988) en ratas, se perfusionó con ETOH el área preóptica, produciéndose una hipotermia asociada con un aumento en la liberación de ST.

Si bien en la revisión clásica de Feldstein (1971) se señala que la PCPA (inhibidor de la síntesis de ST) no altera los efectos hipnóticos, estudios posteriores señalaron que disminuye la narcosis inducida por ETOH en ratas "UChA" (Yojay, Yojay y Muñoz, 1982). Por otra parte, de los estudios de Sierralta *et al.* (1989) se deduce también que un incremento de la ST cerebral, por la administración de un precursor de su síntesis, aumenta los efectos hipnóticos del ETOH.

En conclusión, aspectos como la tolerancia, los efectos ansiolíticos, hipotérmicos e hipnóticos tienen una base serotoninérgica importante. Con respecto al valor gratificante, algunos autores han considerado que su efecto podría ser inespecífico, puesto que la ST afecta a diversas conductas consumatorias (Kalant, 1986). A pesar de esto, aunque en ocasiones los inhibidores de la recaptación de ST actúen de forma inespecífica, podría ser que a determinadas dosis no afectarían el consumo de agua o de comida. Por otra parte, el sistema de reforzamiento está muy relacionado con el aprendizaje y la memoria, por lo que la ST tendría un papel en el aprendizaje de la adicción. La dependencia física, la estimulación motora o los efectos relajantes musculares del ETOH no estarían relacionados con la ST. De nuevo parece ser que tolerancia y dependencia podrían tener bases diferentes.

5. RELACIÓN DEL GABA CON EL ETANOL

Los estudios clínicos y experimentales indican que existen ciertas semejanzas en el modo de acción de las Bzs, los barbitúricos y el ETOH: la potenciación de la transmisión sináptica gabérgica inhibitoria pre y postsináptica, actuando sobre el complejo GABA A-Bzs-canal de cloruro. El ETOH potencia el flujo de entrada del ion cloruro inducida por el GABA, mientras que a altas

dosis afecta directamente al canal de cloruro y no vía GABA (Mehta y Ticku, 1988), sin tener relación con el receptor GABA B, no acoplado al receptor de Bzs (Ticku, 1990).

En general, los efectos depresores del ETOH, al contrario de los estimulantes, son los que están relacionados con el GABA (Ticku y Kulkarni, 1988). Las acciones que tienen una mayor base gabérgica son las ansiolíticas, la incoordinación motora, la relajación muscular, las anticonvulsivas y algunos de los síntomas de abstinencia alcohólica. Respecto a los efectos hipotérmicos del ETOH, su sustrato es independiente de los mecanismos gabérgicos (Dar y Wooles, 1985). Con referencia a las acciones estimulantes del ETOH, en las revisiones clásicas de Hunt (1983) y Kulonen (1983) se señala que la estimulación motora es inhibida por los agentes que aumentan la acción del GABA, pero este efecto podría ser debido, simplemente, a su acción depresora intrínseca, o al antagonismo que tiene el GABA sobre la DA.

En el apartado correspondiente a las Bzs trataremos la base gabérgica de la acción ansiolítica del ETOH. Otros aspectos estudiados han sido las propiedades gratificantes positivas, la dependencia física y la disrupción motriz.

Propiedades reforzantes positivas

Una fuerte estimulación de los receptores gabérgicos reduce la ingesta voluntaria de ETOH. En este sentido se han realizado diversos estudios con derivados de la homotaurina, agonista de los receptores del GABA. Boismare, Daoust, Moore, Saligaut, Lhuintre, Chretien y Durlach (1984) encontraron que un derivado de la homotaurina reducía la ingesta voluntaria de ETOH, siendo este efecto disminuido por la bicuculina (antagonista del GABA), mientras que ésta por sí sola no reducía el consumo.

Dependencia física

Son varias las pruebas respecto a la relación del GABA con el síndrome de abstinencia alcohólica. La reducción de la transmisión

gabérgica podría explicar, juntamente con otros neurotransmisores (glutamato), la hiperexcitabilidad producida por el ETOH en el síndrome de abstinencia, sobre todo a nivel de las convulsiones. Los inhibidores de la GABA-transaminasa (enzima que metaboliza al GABA) o el muscimol (agonista gabérgico) reducen la frecuencia de las convulsiones audiógenas en el síndrome de abstinencia, mientras que los inhibidores de la glutamato Descarboxilasa (enzima sintetizadora del GABA) aumentan su frecuencia (revisión de Kalant y Woo, 1981). Por otra parte, los antagonistas del GABA producen síntomas similares a los del síndrome de abstinencia (revisión de Ticku y Burch, 1980). Finalmente, Hunt (1983) señala que los agonistas del GABA o los inhibidores de la GABA-transaminasa, aunque suprimen las convulsiones del síndrome de abstinencia, no actúan sobre otros síntomas.

Conducta motora

El GABA está involucrado en la disrupción motriz producida por ciertas dosis de ETOH. Las cepas de ratas "AT" y "ANT", seleccionadas genéticamente por su sensibilidad diferencial a este efecto del ETOH, presentan, sin experiencia previa con la droga, diferentes actividades cerebrales de este neurotransmisor (ver revisión de Kiiama, 1990). Las ratas "ANT" tienen niveles más altos de GABA en el estriado y un recambio metabólico mayor en el cerebelo. Además, la administración de ETOH reduce más el recambio de GABA en las ratas "AT".

En conclusión, el GABA modula, principalmente, los efectos anticonflicto, relajantes musculares y anticonvulsivos del ETOH, pero no las acciones hipotérmicas. Respecto al valor gratificante, las pruebas de las que se dispone no son tan concluyentes como en el caso de la DA. Su papel en las acciones estimulantes del ETOH es cuestionable, siendo más importante en los efectos depresores. Ahora bien, a pesar de la importancia que tradicionalmente se ha concedido a este sistema de neurotransmisión en los efectos conductuales del ETOH, algunos autores sugieren que ésta se ha sobrevalorado (Little, 1991), ya que

aunque los efectos *in vitro* muestran esta interacción, los resultados electrofisiológicos no siempre se han mostrado tan espectaculares.

5.1 Relación de las benzodiazepinas con el etanol

A nivel conductual, los ligandos del receptor de Bzs presentan diversas interacciones con el ETOH básicamente a nivel de sus efectos ansiolíticos y relajantes musculares.

El antagonista de los receptores de Bzs más estudiado ha sido el Ro15-1788 o flumazenil, que si bien no afecta el flujo de cloro en el complejo GABA A-Bzs-canal de cloruro (Suzdak, Glowa, Crawley, Schwartz, Skolnick y Paul, 1986), antagoniza ciertas acciones conductuales del ETOH, dependiendo de la prueba utilizada, sobre todo en medidas de ansiedad. Ahora bien, en el campo en el que se han realizado más estudios sobre el bloqueo de las acciones conductuales del ETOH no es a nivel de los antagonistas de los receptores de Bzs, sino de sus agonistas inversos, y los comentaremos posteriormente.

En general, se admite que existe una *tolerancia cruzada* entre ETOH y agonistas de los receptores de Bzs, aunque el efecto concreto depende de la prueba conductual estudiada. Por ejemplo, Chan, Langan, Schanley, Penetrante, Leong y Aldrich-Castanik (1988) obtuvieron que la tolerancia al ETOH, después del consumo crónico, confirió tolerancia cruzada total al clordiazepóxido (Bz) en una prueba de hipotermia y en otra de capacidades psicomotrices, tolerancia cruzada parcial en la rueda de actividad y no se produjo tolerancia cruzada en una prueba de conducta exploratoria.

A continuación nos centraremos en la relación del ETOH con los agonistas y antagonistas del receptor de Bzs, a nivel del valor gratificante del ETOH, de sus propiedades ansiolíticas y del rendimiento psicomotriz y cognitivo.

Propiedades reforzantes positivas

Si bien algunos autores han hallado que el consumo de Bzs no supone ninguna variación en la ingesta de ETOH (Beaman, Hunter, Dunn y Reid, 1984), el efecto

depende del diseño experimental concreto. En una situación de libre elección entre agua y una disolución alcohólica, la administración de clordiazepóxido más ETOH vía oral, supone una disminución en el índice de preferencia por el ETOH; mientras que si el animal tiene experiencia previa con el ETOH, y el clordiazepóxido se administra de forma intermitente, no se obtiene esta disminución en la preferencia (Chan, Leong y Schanley, 1983). En cambio, en una situación de no elección la exposición previa a ETOH y clordiazepóxido supone una reducción de larga duración en el consumo de ETOH (Chan, Schanley y Leong, 1983). Utilizando un paradigma operante de autoadministración se ha obtenido que el midazolam a altas dosis puede aumentar la tasa de respuesta para obtener ETOH (Samson *et al.*, 1990). Según estos autores, este último hecho tiene aplicaciones terapéuticas importantes, ya que, en ocasiones, se utilizan los agonistas de las Bzs para disminuir el consumo de ETOH en bebedores sociales con problemas de ansiedad, siendo el efecto final quizás un aumento paradójico en el consumo.

Por otra parte, el Ro15-1788, antagonista benzodiacepínico, no disminuye la ingesta de ETOH (Beaman *et al.*, 1984), por lo que no parece estar relacionado con sus propiedades gratificantes positivas.

Efectos ansiolíticos

Existen diversas pruebas sobre la relación entre Bzs y ETOH en paradigmas de ansiedad. Por ejemplo, el Ro15-1788, a bajas dosis, revierte los efectos del ETOH en las pruebas de la escalera y de la elección de luz-oscuridad, en ratones, sin tener ningún efecto intrínseco (Belzung, Misslin y Vogel, 1988). Parece ser, por lo tanto, que a dosis bajas el Ro15-1788 actuaría como un agonista parcial inverso de los receptores de Bzs. Por otra parte, tras la administración conjunta de ETOH y Bzs en los paradigmas de conflicto se da una potenciación conductual. El ETOH, por sus propiedades ansiolíticas, aumenta la conducta suprimida por el castigo en procedimientos como el de Geller y Seifter (1960). Con este procedimiento, en el estudio de Dalterio, Wayner, Geller y Hartmann (1989a), en

ratas, se halló que el diazepam (Bz) potenciaba esta acción ansiolítica del ETOH, aumentando también las propiedades sedantes de éste, medidas por la disminución de la conducta no castigada.

Rendimiento psicomotriz y cognitivo

Estudios en animales

Normalmente se da también una potenciación conductual dosis-dependiente entre Bzs y ETOH. En el estudio de Hu, Reifstein y Wong (1986), en ratones, se encontró una leve interacción entre el flurazepam (Bz) y el ETOH a dosis altas que producían excitabilidad y anestesia. En cambio, a dosis más bajas se daba una potenciación del rendimiento motriz y la alerta. En otros casos, la administración conjunta produce una disminución de sus efectos individuales. Este es el caso del trabajo de Dalterio, Wayner, Geller y Hartmann (1989b), en monos, en el que la administración independiente de ETOH o de diazepam (Bz) aumentaba el tiempo requerido para responder en aprendizajes complejos de discriminación. Por el contrario, la administración conjunta no producía el aumento en el tiempo de reacción que se daba separadamente a las mismas dosis.

Estudios en humanos

La mayoría de los estudios sobre los efectos combinados de la administración de Bzs y ETOH en humanos se han realizado sobre el rendimiento cognitivo y psicomotriz, obteniéndose un empeoramiento del rendimiento (Higgins, Bickel, O'Learly y Yingling, 1987). En este sentido, los datos epidemiológicos señalan que el riesgo de accidente aumenta en las personas consumidoras de ETOH y Bzs (Girre, Facy, Lagier y Dally, 1988), de manera que se admite la sumación de efectos de cada droga.

5.1.1. Relación de los ligandos agonistas inversos con el etanol

El Ro15-4513 es un agonista parcial inverso de los receptores de Bzs que reduce el flujo de entrada de iones cloruro que

produce el GABA. También disminuye la entrada del ion cloruro provocada por el ETOH (Mehta y Ticku, 1988), sin afectar, en cambio, el efecto del pentobarbital o el muscimol, agonista del GABA (Koch, 1988). Esta sustancia antagoniza algunos de los efectos del ETOH, en función de la conducta estudiada. En general se antagonizan más los efectos depresores (Becker, 1988) y existen algunas acciones insensibles a este antagonismo como la interacción social, los efectos letales (ver Lister y Nutt, 1988), hipotérmicos (Durcan, Wozniak, Lister y Linnoila, 1989) e hipnóticos (Hatch y Jernigan, 1988). Respecto a la estimulación motora, se ha hallado tanto antagonismo, ningún efecto, como un incremento (Lister, 1989) y la interacción del Ro15-4513 con el ETOH, en esta medida, no es diferente a la de otros agonistas inversos (Becker, 1988). Las propiedades del ETOH más estudiadas que son antagonizadas por este agonista inverso son sus acciones ansiolíticas, gratificantes y sobre la conducta exploratoria (Tabla 1).

Propiedades reforzantes positivas

Aunque se considera que las pruebas sobre el antagonismo de las propiedades reforzantes del ETOH por el Ro15-4513 son mucho más indirectas que sobre otras acciones conductuales (Bonetti, Burkard, Gabl, Hunkeler, Lorez, Martin, Moehler, Osterrieder, Pieri, Polc, Richards, Schaffner, Scherschlicht, Schoch y Haefely, 1989), hay diversos datos. Con respecto a la autoadministración operante de ETOH, el Ro15-4513 produce una supresión de-

pendiente de la dosis, en un paradigma de "sucrose-fading", con disminución progresiva de los niveles de sucrosa y aumento de la concentración de ETOH en la disolución que se ofrece al animal (Samson, Tolliver, Pfeffer, Sadegui y Mills, 1987). Por otra parte, en las ratas "P", el Ro15-4513 reduce el consumo de una disolución alcohólica al 10%, sin alterar ni la ingesta de comida ni la de agua, siendo esta acción bloqueada por el antagonista Ro15-1788, que no produce por sí solo ningún efecto en el consumo de agua ni en el de ETOH, aunque sí en el de comida (McBride, Murphy, Lumeng y Li, 1988). Por último, en el paradigma de autoestimulación eléctrica intracraneal, Musgrave, Randolph y Freedman (1989) encontraron que el Ro15-4513 revierte el aumento de la respuesta de autoestimulación que producen las dosis bajas de ETOH en ratas, aunque no se bloquea completamente la respuesta instrumental.

Efectos ansiolíticos

El Ro15-4513, a ciertas dosis, tiene efectos ansiogénicos intrínsecos (revisión de Lister y Nutt, 1989). Existe cierta controversia respecto a si revierte las acciones ansiolíticas del ETOH debido a sus propiedades intrínsecas. El Ro15-4513 revierte las propiedades ansiolíticas del ETOH en la prueba de la escalera, el laberinto elevado (Lister, 1988, 1989) y en el paradigma de conflicto de Geller-Seifter modificado (Koob, Percy y Britton, 1989). El Ro15-4513 también bloquea la acción ansiolítica del pentobarbital y el clordiazepóxido (Koob *et al.*, 1989). Ahora bien, en este último estudio el Ro15-4513 producía sus efectos de nuevo a dosis que intrínsecamente reducían tanto las respuestas castigadas como no castigadas. En esta línea, Belzung *et al.* (1988) consideran que el Ro15-4513 revierte los efectos desinhibitorios del ETOH en la prueba de luz-oscuridad y la de la escalera, debido a sus propiedades ansiogénicas intrínsecas. Además estos autores afirman que a altas dosis el Ro15-4513 tiene efectos depresores que podrían explicar de igual manera el antagonismo del ETOH en los paradigmas en los que se miden propiedades de tipo esti-

TABLA 1

Antagonismo del Ro15-4513, agonista inverso del receptor de Bzs, sobre algunas de las acciones conductuales del ETOH (+: antagonismo; -: potenciación; 0: ningún efecto)

Acción conductual del ETOH	Antagonismo Ro15-4513
Estimulación locomotora	+ - 0
Hipotermia	0
Reforzamiento positivo	+
Ansiólisis	+

mulante. Otro agonista inverso, el Ro15-3505, no revierte los efectos ansiolíticos del ETOH en un laberinto elevado (Lister, 1988), pero sí en las pruebas de la escalera y de la luz-oscuridad, sin efectos intrínsecos (Belzung *et al.*, 1988). Finalmente, autores como Glowa, Crawley, Suzdak y Paul (1989) consideran que el antagonismo del Ro15-4513 se da a dosis sin efecto intrínseco.

Conducta exploratoria

Esta conducta es también muy susceptible de ser afectada por este agonista inverso (revisión de Lister, 1989). El ETOH a dosis altas, el diazepam y el pentobarbital producen una disminución de la conducta exploratoria que se revierte por el Ro15-4513 (Lister, 1987). En este mismo estudio se halló que este agonista inverso, por sí mismo, disminuía la actividad exploratoria, coherentemente con su perfil ansiogénico.

Se ha sugerido que se podrían disociar las propiedades agonistas parciales inversas del Ro15-4513, de su capacidad de antagonizar los efectos del ETOH, ya que otros ligandos agonistas inversos no revierten en tal medida las acciones conductuales del ETOH o incluso pueden incrementar las acciones de éste (ver revisiones de Bonetti *et al.*, 1989 y de Lister y Nutt, 1988). Entre los agonistas inversos que también revierten, en ocasiones, la acción del ETOH, caben destacar el FG-7142 y el Ro15-3505, ya nombrados. Probablemente la diferencia entre el Ro15-4513 y otros agonistas inversos está también a nivel de potencia. En general, mientras que el Ro15-4513 antagoniza varios efectos conductuales del ETOH a dosis que no producen efectos intrínsecos, otros agonistas inversos (FG-7142 o la betacarbolina β -CCE) no antagonizan estas acciones a dosis sin efectos intrínsecos, si bien también el Ro15-4513, en muchas ocasiones, antagoniza las acciones del ETOH a dosis con dichos efectos. Otra hipótesis de la diferencia de acción entre el Ro15-4513 y otros agonistas inversos es que existan variaciones entre especies. Como señalan Durcan y Lister (1989), la mayoría de los estudios que no han encontrado diferen-

cias entre los distintos agonistas inversos se han llevado a cabo en ratones.

Por otra parte, el Ro15-4513 también revierte algunos de los efectos del diazepam y de los barbitúricos (revisión de Bonetti *et al.*, 1989), aunque la cuestión de su especificidad respecto al ETOH es también muy aceptada por otros autores. En el estudio de Lê, Mana, Pham, Khanna y Kalant (1989), por ejemplo, se halló que el Ro15-4513 revertía los efectos disruptivos del rendimiento motriz en ratas, tanto los producidos por el ETOH como por el pentobarbital, si bien el antagonismo respecto al pentobarbital sólo se observaba a las dosis más altas de Ro15-4513. En cambio, los efectos hipnóticos del pentobarbital no se antagonizaban, al contrario de los del ETOH.

Aunque el Ro15-4513 ha sido muy estudiado como posible antagonista del ETOH, su uso clínico es muy limitado, debido a sus propiedades pro-convulsivas (Kulkarni y Ticku, 1989; Lister y Karanian, 1987; Mehta y Ticku, 1989), al hecho que no disminuye la letalidad del ETOH (Nutt, Lister, Rusche, Bonetti, Reese y Rufener, 1988), además de su corta duración de acción y sus posibles efectos tóxicos o carcinógenos (revisión de Lister y Nutt, 1988).

5.2 Relación de los barbitúricos con el etanol

Existe *tolerancia cruzada* parcial entre ambas sustancias. Después del pretratamiento con ETOH no se da apenas tolerancia cruzada con el pentobarbital (en medidas de hipotermia, ataxia e hipnosis), mientras que el pretratamiento con pentobarbital produce tolerancia cruzada clara al ETOH en las mismas medidas (Khanna, Lê, Gougos y Kalant, 1988). A nivel del mecanismo final de acción en el complejo GABA A-Bzs-canal de cloruro, éste es similar para ambas sustancias, puesto que facilitan la acción del GABA sobre el canal de cloruro, y a altas dosis tienen una acción directa sobre dicho canal (Mehta y Ticku, 1988), si bien existen diferencias en la cinética de los canales de cloruro (ver revisión de Harris, 1990).

Se han estudiado, también, las áreas cerebrales relacionadas con la tolerancia cruza-

da entre ETOH y barbitúricos. El núcleo medial del Rafe es una estructura clave en este sentido, mientras que el núcleo dorsal no estaría involucrado en la tolerancia cruzada entre ETOH y barbitúricos a nivel de los efectos de incoordinación motora (Campanelli, Lê, Khanna y Kalant, 1988; Khanna, Campanelli, Lê y Kalant, 1987). El efecto de la lesión del núcleo medial, según estos autores, es el retraso en el desarrollo de la tolerancia, sin observarse alteraciones farmacocinéticas. Recordemos en este sentido la relación de la ST con la tolerancia, y la modulación gabérgica que reciben estas fibras.

Otras interacciones conductuales entre ambas drogas son puestas de manifiesto por los estudios con cepas seleccionadas genéticamente. Por ejemplo, en el trabajo de Crabbe, Belknap y Young (1989), un pretratamiento con pentobarbital elevaba los umbrales de las convulsiones producidas por descargas eléctricas en ratones "SS" y "LS" a los que se les administraba ETOH de forma aguda. Cabe resaltar que el pretratamiento protegió más a los ratones "LS" que a los "SS", sugiriendo que tienen una sensibilidad diferencial a esta droga. Con respecto a los efectos hipnóticos de ambas drogas no parece que exista un determinante genético común, como se desprende del estudio de Allan y Harris (1989) con cepas de ratones seleccionados genéticamente por su sensibilidad a la acción hipnótica de los barbitúricos.

En resumen, ETOH y barbitúricos son dos drogas con efectos conductuales semejantes, entre las que existe una cierta tolerancia cruzada parcial, una potenciación conductual y que comparten modos de acción similares en el sistema nervioso. Estos hechos se han de tener en cuenta en las aplicaciones clínicas de los barbitúricos.

6. RELACIÓN DE LOS OPIOIDES CON EL ETANOL

Los sistemas opioides influyen sobre ciertas acciones conductuales críticas del ETOH, como sus propiedades reforzantes positivas y la dependencia física. Otros efectos como la analgesia y las propiedades hipotérmicas

del ETOH también están relacionadas con estos sistemas. Algunos autores han considerado como herramienta válida de estudio el uso de los antagonistas opioides como la naloxona, si bien esta aproximación tiene algunos problemas como veremos posteriormente.

La naloxona antagoniza algunas de las acciones del ETOH (Tabla 2). A altas dosis también antagoniza su efecto anticonflicto (Vogel, Frye, Koepke, Mailman, Müller y Breese, 1981). Aunque es un antagonista de la depresión motora que produce el ETOH, no lo es siempre de sus efectos estimulantes y su acción es más potente respecto a los efectos agudos del ETOH (revisión de Topel, 1985). Este hecho podría estar relacionado con el antagonismo más marcado de la naloxona de la depresión motora del ETOH, puesto que con la administración aguda del ETOH no se ha producido todavía tolerancia a sus acciones depresoras. No obstante, en otros estudios, el ETOH a bajas dosis aumenta la actividad locomotora, y reduce la latencia en la Shuttle-box, efectos bloqueados por la naloxona, mientras que a altas dosis el ETOH produce el efecto contrario, y la naloxona disminuye de forma menos consistente estas acciones (Prunell, Boada, Fera y Benítez, 1987).

Algunas de las acciones del ETOH no son bloqueadas por este antagonista opioide, como la analgesia, la hipotermia (Jorgensen y Hole, 1981) o las acciones hipnóticas (Khanna, Mayer, Kalant y Shah, 1982; Hatch y Jernigan, 1988).

TABLA 2

Acciones conductuales del ETOH que se han visto antagonizadas por la naloxona (+: antagonismo; 0: ningún efecto)

Acción conductual del ETOH	Antagonismo de la naloxona
Depresión motora	+
Analgesia	0
Hipotermia	+ 0
Efecto hipnótico	+ 0
Reforzamiento positivo	+

Ahora bien, con referencia a los efectos hipotérmicos, otros resultados indican que la naloxona también antagoniza la acción del ETOH (Yirmiya y Taylor, 1989). Respecto a las acciones hipnóticas, depende de la dosis de naloxona utilizada, mientras que a altas dosis sí que parece haber un antagonismo; no es así a bajas (Khanna *et al.*, 1982). Sin embargo, estos efectos del ETOH insensibles a la naloxona se suelen dar a altas dosis, a las que se produce un efecto desorganizador de la membrana celular.

A continuación revisaremos la relación de la capacidad reforzante positiva, la tolerancia y la dependencia física del ETOH con los sistemas opioides.

Propiedades reforzantes positivas

Estudios en animales

Las variaciones en los niveles de encefalinas afectan el consumo voluntario de ETOH, dándose una correlación negativa entre los niveles de metencefalina y la cantidad de ETOH ingerida (revisión de Ledig y Madel, 1988). Por ejemplo, en el estudio de Ho y Rossi (1982) se halló que la administración intracerebroventricular de metencefalina en ratas disminuye el consumo, siendo este efecto revertido parcialmente por la naloxona. En la misma línea, Myers (1989), en su revisión, señala que en los ratones que prefieren el ETOH existe una proporción de encefalina menor en la totalidad del cerebro respecto a los no preferidores, dándose las diferencias a nivel de hipotálamo y estriado.

Las encefalinas también parecen estar relacionadas con la predisposición genética a la ingesta de ETOH. Por ejemplo, Banks y Kastin (1989) hallaron que en ratones con dependencia física de la droga existía una disminución en el mecanismo de transporte de las encefalinas a través de la barrera hematoencefálica. Esta disminución también se daba en cepas de ratones predispuestos genéticamente a beber ETOH, con bajos niveles cerebrales de encefalinas.

Quizás la prueba más clara y definitiva de la relación entre sistemas opioides y ETOH es la acción de la naloxona sobre su capacidad reforzante. Respecto al consumo

de ETOH en condiciones de libre elección entre agua y una disolución alcohólica, la naloxona disminuye la cantidad de ETOH consumido, sin alterar el volumen de agua ingerido (Beaman *et al.*, 1984; De Witte, 1984; Pulvirenti y Kastin, 1988). Otro dato de Pulvirenti y Kastin (1988) es la existencia de una correlación positiva entre el grado de preferencia previa por el ETOH y la reducción de la ingesta que producía la naloxona; es decir, contra mayor preferencia presenta el animal, mayor reducción de ésta provoca la naloxona. Respecto al consumo de ETOH en programas operantes, la naloxona de forma dosis-dependiente disminuye la autoadministración de ETOH sin afectar la de agua (Samson y Doyle, 1985). Por otra parte, también se bloquea por la naloxona el aumento de la autoestimulación eléctrica intracraneal producido por el ETOH (Lorens y Sainati, 1978). En este último trabajo la naloxona, por sí sola, no afectaba la autoestimulación eléctrica. Por último, en un paradigma de polidipsia alcohólica, la naloxona administrada de forma previa retrasa su aparición en ratas, mientras que si se administra una vez que la polidipsia ya está establecida, ésta no se modifica (Riley y Wetherington, 1987).

Algunos autores consideran que la relación naloxona-ETOH no es debida al antagonismo opioide de la naloxona, sino a la existencia de un antagonismo farmacocinético (Badaway y Aliyu, 1985; Benítez, Boada, Díaz, Fera y Prunell, 1987). Ahora bien, en otros casos, la administración de naloxona no ha variado los niveles de ETOH en sangre (Lorens y Sainati, 1978). Otra posibilidad es que la naloxona afectara los requerimientos calóricos del animal, y acelerara los mecanismos de saciedad por el ETOH; es decir, que el efecto no fuera específico, sino que se refiriera a una acción sobre las conductas consumatorias en general. No obstante, en otras ocasiones, como hemos dicho anteriormente, se ha visto que la naloxona no afecta al consumo de agua. Recientemente Koob y Weiss (1990) han concluido que el efecto de la naloxona sobre la preferencia por el ETOH no es específico.

En vista de los resultados hallados con la naloxona, sería de esperar que, en algunas

condiciones, los efectos de las encefalinas fueran aditivos respecto a las propiedades reforzantes del ETOH, y aumentarían su consumo, a pesar de que la inyección de encefalinas disminuye la ingesta de ETOH. Probablemente se provoque saciedad y se produzca el resultado contrario, dependiendo el efecto de las dosis administradas.

Estudios en humanos

En la revisión de Topel (1985) se señala que una base común para las adiciones sería una deficiencia determinada genéticamente o adquirida en los niveles de endorfinas. Probablemente esta hipótesis requiera ser matizada. Por ejemplo, Gianoulakis (1989) señala que los individuos con un alto riesgo para desarrollar alcoholismo (determinado por estudios familiares) tienen unos niveles más bajos de endorfinas a las 9 horas de la mañana, aunque los alcohólicos abstinentes durante seis meses también tienen estos mismos niveles. Probablemente la base genética del alcoholismo será múltiple, en interacción obviamente con los factores ambientales.

Tolerancia y dependencia física

La tolerancia también podría estar relacionada con el sistema endorfinérgico, puesto que en ratas tratadas crónicamente con ETOH, a las que se les retiraba la droga, se produjo una pérdida de tolerancia a los efectos hipotérmicos, junto a una disminución paralela de los niveles de endorfina en el hipotálamo preóptico periventricular (Hutchison, Gianoulakis y Kalant, 1988). Por otra parte, las endorfinas prolongan el efecto hipnótico del ETOH de una forma dosis-dependiente (Frye, Luttinger, Nemeroff, Vogel, Prange y Breese, 1981; Marrow y Erwin, 1987) y este efecto podría estar relacionado con la acción del sistema endorfinérgico sobre la tolerancia.

Con referencia a la dependencia física, las endorfinas suprimen los temblores en el síndrome de abstinencia alcohólica y la susceptibilidad a los ataques audiógenos en ratas (Frye *et al.*, 1981). Además, la dependencia se ha asociado con una disminución regional selectiva en los niveles de endorfi-

nas (Wilkinson, Crabbe, Keith, Kendall y Dorsa, 1986).

6.1 Relación de la morfina con el etanol

En diversas ocasiones se ha encontrado *tolerancia cruzada* entre ETOH y morfina, aunque los resultados al respecto son contradictorios (revisión de Topel, 1985). La morfina puede aumentar, además, el consumo de ETOH. Algunos de los estudios a favor de esta relación son el de Beaman *et al.* (1984), en el que la inyección de morfina incrementó la preferencia por el ETOH, aunque globalmente disminuyó la cantidad total de líquido consumida. En la misma línea, implantando bombas de infusión continua de morfina y utilizando un paradigma de libre elección entre agua y una disolución alcohólica, Hubbell, Abelson, Burkhardt, Herlands y Reid (1988) hallaron un aumento de la ingesta de ETOH. Cuando se retiraba la morfina disminuía el consumo y con la recuperación de la abstinencia opiácea la ingesta de ETOH aumentaba hasta incluso superar los valores control. Otros datos matizan estos resultados, como el estudio de Rönnbäck (1988) en ratas previamente intoxicadas mediante dietas líquidas con ETOH y morfina, expuestas posteriormente a una situación de libre elección entre agua y una disolución con droga (ETOH o morfina, según el caso). En este último estudio se halló que sólo un 20% de las ratas con alta preferencia por la morfina la mostraban también por el ETOH.

Además, la morfina puede suprimir las convulsiones del síndrome de abstinencia alcohólica en animales, y el ETOH también puede disminuir algunos síntomas del síndrome de abstinencia opiácea, como la diarrea, aunque se incrementa la hipotermia (revisión de Ho y Allen, 1981). En la misma línea, la naloxona bloquea las convulsiones en el síndrome de abstinencia alcohólica en ratones (Blum, Futterman, Wallace y Schwertner, 1977), aunque los resultados al respecto son contradictorios (revisión de Topel, 1985; revisión de Ho y Allen, 1981). Los datos sobre la morfina y la naloxona parecen indicar que las bases de la dependencia física a los opiáceos y al ETOH tienen algunos elementos en común.

En conclusión, los sistemas opioides están relacionados con el valor gratificante del ETOH y con sus propiedades de inducir dependencia física, mientras que otras acciones como la estimulación motora o sus efectos ansiolíticos no tendrían una base opioide. Con respecto a la tolerancia no hay suficientes estudios como para formular una conclusión definitiva. Por otra parte, no parece aún del todo establecida la hipótesis de la deficiencia en los niveles de endorfinas como predictor de alcoholismo.

7. RELACIÓN DE LA ADENOSINA CON EL ETANOL

Los antagonistas de la adenosina, como la cafeína y la teofilina, reducen algunos efectos del ETOH. En concreto, la incoordinación motora producida por el ETOH podría tener una base adenosínica, al menos parcial, juntamente con los efectos hipnóticos y sobre la conducta social. Probablemente, también exista potenciación en animales de los efectos reforzantes del ETOH y la cafeína, ya que en humanos se da el consumo conjunto de ambas drogas de forma muy extendida.

Conducta motora

Clark y Dar (1988) encontraron que el pretratamiento intraperitoneal con teofilina, anterior a la administración aguda de ETOH, reduce la intensidad y duración tanto de la incoordinación motora como de la inhibición de la actividad motora espontánea, en ratas. En cambio, el tratamiento con agonistas de la AD o con un bloqueador de la recaptación de ésta potenció estas dos acciones conductuales del ETOH. En este mismo estudio, también, se halló que en las ratas tratadas con ETOH había un incremento significativo en los receptores A1 de AD. Por otra parte, la cafeína afecta también a la incoordinación motora. Ahora bien, ésta tiene efectos bifásicos sobre dicha incoordinación, a dosis bajas produce una atenuación, mientras que a altas una potenciación (Dar, 1988).

Se supone que a bajas dosis la cafeína podría actuar sobre los receptores de la AD,

mientras que a dosis más altas inhibiría la fosfodiesterasa del AMPc o actuaría sobre los receptores de Bz. Por este motivo se encuentran con ésta resultados contradictorios a los de la teofilina, como en el estudio de Dar, Jones, Close, Mustafa y Wooles (1987), en ratones, en el que se obtuvo una potenciación de la ataxia inducida por el ETOH cuando se pretrataba con cafeína, mientras que la teofilina no producía ninguna alteración. En cambio, la teofilina acortaba el tiempo de pérdida del reflejo de enderezamiento producida por el ETOH, pero no la cafeína. Por último, el dilazep, inhibidor de la recaptación de AD, potencia, de forma dosis-dependiente, el efecto de incoordinación motriz que produce el ETOH en ratones (Dar, 1989), mientras que el pretratamiento con teofilina bloqueaba esta potenciación de forma parcial, sugiriendo que los mecanismos de acción del dilazep son sólo parcialmente adenosínicos. En otros estudios se ha hallado que el efecto de los agonistas y de los antagonistas de la Ad sobre la incoordinación motora producida por el ETOH se da también tras la administración de éstos de forma intracerebroventricular, por lo que parece que esta interacción no implica mecanismos periféricos (Dar, 1990).

Efectos hipotérmicos e hipnóticos

Tanto el ETOH como los agonistas del receptor de la AD tienen un efecto sedante, hipotérmico (Proctor y Dunwiddie, 1984) e hipnótico (Smolen y Smolen, 1991) más grande en ratones "LS" que en "SS". Esta sensibilidad diferencial a los efectos hipnóticos también se da para la cafeína y la teofilina (Smolen y Smolen, 1991). Ya que los "LS" son más sensibles a los efectos del ETOH que los "SS", parece haber un paralelismo entre la acción del ETOH y de los agonistas adenosínicos. El significado de esta sensibilidad diferencial no está del todo establecido, puesto que no está demostrado que existan diferentes niveles de receptores adenosínicos en los ratones "LS", ni tampoco parecen darse diferencias electrofisiológicas en la respuesta a la aplicación de adenosina en el hipocampo de ambas cepas (revisión de Deitrich, Dunwiddie, Harris y Erwin, 1989).

Conducta social

La cafeína, a bajas dosis, revierte los efectos del ETOH de disminución del tiempo de interacción social, en ratas (Hilakivi, Durcan y Lister, 1989). Esta acción podría ser simplemente inespecífica, debido al efecto estimulante de la cafeína. No cabe olvidar que en humanos se da un consumo en situaciones sociales de cafeína y ETOH, de forma muy extendida.

8. RELACIÓN DEL GLUTAMATO CON EL ETANOL

Actualmente existe un gran interés por el estudio de la relación entre el ETOH y el receptor NMDA del glutamato, aunque la mayoría de los trabajos se encuentran en sus fases iniciales. Se ha verificado que la administración crónica de ETOH produce un incremento en el número de receptores NMDA en el hipocampo (Grant, Valverius, Hudspith y Tabakoff, 1990). Este incremento quizás contribuye a la producción de las convulsiones causadas por la retirada del ETOH, puesto que la administración de antagonistas del receptor NMDA pueden reducir estas convulsiones, mientras que la administración de NMDA las aumenta (Grant *et al.*, 1990). Por otra parte, tanto el número como las propiedades del receptor NMDA son distintas en líneas de ratones seleccionadas genéticamente por su diferencial sensibilidad a las convulsiones producidas por la retirada del ETOH (Hoffman, Rabe, Grant, Valverius, Hudspith y Tabakoff, 1990). Además, se ha sugerido que las acciones anticonvulsivas del ETOH son atribuidas a la capacidad de antagonizar las respuestas excitatorias mediadas por el receptor NMDA (Kulkarni, Mehta y Ticku, 1990). Por otra parte, se ha propuesto que los efectos de la intoxicación aguda por el ETOH son producidos, en gran parte, por una disminución en la capacidad de aumentar las concentraciones intraneuronales del ion Ca^{++} por medio de mecanismos específicos (ver Deutsch, Huntzinger, Rosse, Kaushik y Mastropaolo, 1989). Finalmente, parece ser que los receptores NMDA tienen un cierto papel en los efectos hipnóticos del ETOH, ya que el NMDA inyectado con

glicina (que potencia la transmisión glutamatérgica) disminuye la sensibilidad a estos efectos en ratones, mientras que los antagonistas la aumentan (Wilson, Bosy y Ruth, 1990).

Apenas ha sido estudiada la relación de otras acciones conductuales del ETOH con los receptores NMDA. Puesto que la activación de este receptor juega un papel importante en la potenciación sináptica a largo término, quizás nos explicaría los efectos disruptivos del ETOH sobre el aprendizaje y la memoria (ver Gonzales, 1990).

CONCLUSIONES

El ETOH es una droga bifásica, de efectos estimulantes a bajas dosis y de acciones depresoras a altas dosis. Sus efectos depresores son diversos: relajación muscular, analgesia, ansiólisis, hipotermia e hipnosis. Es una droga capaz de producir tolerancia, dependencia física y posee propiedades reforzantes positivas que la convierten en una de las drogas de consumo más extendido en nuestra sociedad. El uso de modelos animales ha posibilitado el estudio de las bases neuroquímicas y fisiológicas de la farmacología conductual del ETOH, con interesantes aplicaciones terapéuticas y preventivas. La mayoría de los neurotransmisores están relacionados con los efectos conductuales del ETOH: monoaminas, opioides, GABA y glutamato (Tabla 3). Tal y como propone Engel (1985), la acción bifásica del ETOH es comprensible considerando que las dosis bajas producen un efecto más marcado en los sistemas catecolaminérgicos que en los gabérgicos, enmascarándose los efectos sedantes del GABA, y provocándose una estimulación locomotora. A dosis más altas de ETOH, predominarían los efectos gabérgicos, obteniéndose una depresión conductual. Además de la revisión de los datos presentados, parece ser que el efecto del ETOH es más drástico sobre aquellos receptores tipo canal (GABA-A, NMDA o el nicotínico) que sobre los que utilizan un sistema de segundos mensajeros. A pesar de que hay apenas datos al respecto, es de esperar

TABLA 3

Resumen de los principales neurotransmisores relacionados con los efectos conductuales del ETOH
(entre paréntesis el tipo de receptor involucrado)

Efecto conductual del ETOH	Neurotransmisores relacionados	Efecto conductual del ETOH	Neurotransmisores relacionados
Propiedades reforzantes positivas	ACo (muscarínicos) DA NA ST GABA (GABA A) Encefalinas	Efectos anticonvulsivos	GABA (GABA A) Glutamato (NMDA)
Tolerancia	ACo (nicotínicos) NA (beta) ST GABA (GABA A) Endorfinas	Efectos hipotérmicos	ACo (nicotínicos) NA (alfa 2) ST Ad
Dependencia física	ACo (muscarínicos) NA (beta y alfa 2) GABA (GABA A) Endorfinas Glutamato (NMDA)	Efectos hipnóticos	ST NA Ad Glutamato (NMDA)
Estimulación motora	ACo DA	Ansiólisis	ST GABA (GABA A)
Incoordinación motora	DA GABA (GABA A) AD	Conducta exploratoria	NA (beta y alfa 2) GABA (GABA A)
		Conducta social	NA (alfa 2) AD
		Aprendizaje y memoria	ACo Glutamato (NMDA)

que los estudios futuros nos aportarán nueva información.

Parece ser que la tolerancia y la dependencia tienen bases diferentes en el sistema nervioso, puesto que se pueden dar ambos fenómenos disociadamente (ver revisión de Topel, 1985). Por otra parte, también cabe resaltar la relación entre tolerancia y preferencia, puesto que parece ser que los individuos con una mayor facilidad o rapidez para establecer tolerancia a los efectos depresores del ETOH son los que muestran mayor preferencia por la droga, por lo que los neurotransmisores como la ST o la NA tendrían un efecto indirecto en la preferencia, vía tolerancia.

Respecto a los efectos hipnóticos e hipotérmicos del ETOH, éstos comparten mecanismos comunes, en general, en el sistema nervioso, destacando la ST y la NA que actuarían de forma inversa. En cambio, DA y opioides no parecen tener relación con estos efectos.

Los estudios en cepas de animales seleccionados genéticamente nos aportan tam-

bién interesantes conclusiones sobre el modo de acción del ETOH en el sistema nervioso. Los ratones "LS" y "SS" seleccionados por su sensibilidad a los efectos hipnóticos del ETOH tienen también una sensibilidad diferencial a la nicotina, a los barbitúricos y a la cafeína. Las ratas seleccionadas por su preferencia, presentan diferencias en los niveles cerebrales de DA y de ST. Por último, las ratas con diferente sensibilidad a la incoordinación motora producida por el ETOH también muestran niveles distintos de DA y de GABA.

Probablemente, la diversidad de resultados obtenidos se debe a varios factores: si se realiza el estudio *in vivo* o *in vitro*, el tipo de sujeto, su edad, la vía de administración del fármaco, parámetros temporales, la tolerancia o preferencia previa, la dosis utilizada, el área cerebral estudiada, las técnicas de lesión utilizadas, etc..., de manera que no se puede dar una única conclusión plenamente satisfactoria, hay que tener también presente que la cría selectiva puede seleccionar, además, otras

características al margen de las relacionadas con el ETOH, y este factor puede dar cuenta de las diferencias obtenidas en estos estudios. Probablemente sea también crítica la interacción de diversos sistemas de neurotransmisión en una determinada estructura cerebral para producir un efecto conductual concreto del ETOH.

Debido a las características moleculares del ETOH es muy probable que interactúe sobre todos los sistemas de neurotransmisión, por lo que interesaría establecer una jerarquía de actuación. También es importante plantearse si el papel del neurotransmisor concreto es relevante para una determinada conducta utilizando concentraciones de ETOH fisiológicamente normales. Otras cuestiones serían la especificidad de ese sistema de neurotransmisión para un efecto conductual concreto, si el cambio en el neurotransmisor es paralelo a la acción conductual, tanto en velocidad como en momento de inicio, y si dicho cambio coexiste con la manifestación conductual o bien hay una relación causal.

El consumo de ETOH se da conjuntamente con otras drogas, siendo frecuente entre los politoxicómanos la ingesta de cafeína, barbitúricos, Bzs y/u opiáceos con el ETOH. Tal y como hemos revisado, en muchos de estos casos existe tolerancia cruzada con el ETOH, con lo que se da potenciación de sus efectos. Nos hemos referido, también, a sustancias que pueden antagonizar algunas de las acciones conductuales del ETOH, como el agonista inverso de las Bzs Ro15-4513, los antagonistas adenosínicos como la cafeína o la teofilina, o la naloxona. Debemos ser cautos ante éstos, puesto que las acciones conductuales del ETOH son tan extensas que involucran diversos sistemas de neurotransmisión, y los efectos de los "antagonistas" son sólo parciales. Si bien constituyen una innegable herramienta de estudio de las bases de la farmacología conductual del ETOH en el sistema nervioso, sus aplicaciones clínicas son más que dudosas. También hemos incidido en algunos de los tratamientos farmacológicos del alcoholismo, aunque desgraciadamente en la actualidad ninguno de ellos es completamente efectivo. Es de esperar que las investiga-

ciones futuras resolverán algunas de estas cuestiones y permitirán la optimización de los tratamientos farmacológicos del alcoholismo e incluso de métodos de prevención, sin descartar las posibles intervenciones conductuales.

REFERENCIAS

- ALLAN, A.M. y HARRIS, R.A. (1989) Sensitivity to ethanol hypnosis and modulation of chloride channels does not cosegregate with pentobarbital sensitivity in HS mice. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 13: 428-434.
- AMIT, Z.; BROWN, Z.W.; LEVITAN, D.E. y OGREN, S.O. (1977) Noradrenergic mediation of the positive reinforcing properties of ethanol: I. Suppression of ethanol consumption in laboratory rats following dopamine-beta-hydroxylase inhibition. *Arch. Int. Pharmacodyn. Théor.* 230: 65-75.
- AMIT, Z.; GILL, K y NG CHEONG TON, J.M. (1991) Attenuation of voluntary ethanol consumption by dopamine-beta-hydroxylase inhibition (FLA-57): mediated by changes in aversion, reinforcement or both. *Alcohol*, 8: 79-85.
- AMIT, Z.; SUTHERLAND, E.A.; GILL, K. y OGREN, S.O. (1984) Zimeldine: a review of its effects on ethanol consumption. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 8: 35-54.
- ARENDDT, T.; ALLEN, Y.; SINDEN, J.; SCHUGENS, M.M.; MARCHBAUKS, R.H.; LAUTOS, P.L. y GRAY, J.A. (1988) Cholinergic-rich brain transplants reverse alcohol-induced memory deficits. *Nature* 332: 448-450.
- BADAWAY, A.A.-B. y ALIYU, S.U. (1985) Effects of naloxone and other opiate antagonists on blood-ethanol concentration in acutely-ethanol-intoxicated rats. *Neuropeptides* 5: 341-344.
- BANKS, W.A. y KASTIN, A.J. (1989) Inhibition of the brain to blood transport system for enkephalins and tyr-MIF-1 in mice addicted or genetically predisposed to drinking ethanol. *Alcohol* 6: 53-57.
- BARNERJEE, S.P.; SHARMA, V.K. y KHANNA, J.M. (1978) Alterations in β -adrenergic receptor binding during ethanol withdrawal. *Nature* 276: 407-409.
- BEAMAN, C.M.; HUNTER, G.A.; DUNN, L.L. y REID, L.D. (1984) Opioids, benzodiazepines and intake of ethanol. *Alcohol* 1: 39-42.
- BECKER, H.C. (1988) Effects of the imidazobenzodiazepine Ro15-4513 on the stimulant and depressant actions of ethanol on spontaneous locomotor activity. *Life Sci.* 43: 643-650.
- BELZUNG, C.; MISLIN, R. y VOGEL, E. (1988) Does Ro15-4513 reverse the anxiolytic effects of ethanol by its intrinsic properties? *Pharmacol. Biochem.* 30: 867-870.
- BENITEZ, M.; BOADA, J.; DIAZ, E.; FERIA, M. y PRUNELL, M. (1987) Naloxone-induced increase in blood and brain ethanol concentrations in rats. *Pharmacol. Res. Comm.* 19: 723-729.
- BLUM, K.; FUTTERMAN, S.; WALLACE, J.E. y SCHWERTNER, H.A. (1977) Naloxone-induced inhibition of ethanol dependence in mice. *Nature* 265: 49-51.
- BOISMARE, F.; DAOUST, M.; MOORE, N.; SALIGAUT, C.; LHUINTE, J.P.; CHRETIEN, P. y DURLACH, J. (1984) A homotaurine derivative reduces the

- voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 21: 787-789.
- BONETTI, E.P.; BURKARD, W.P.; GABL, M.; HUNKELER, W.; LOREZ, H.P.; MARTIN, J.R.; MOEHLER, H.; OSTERRIEDER, W.; PIERI, L.; POLC, P.; RICHARDS, J.G.; SCHAFFNER, R.; SCHERSCHLICHT, R.; SCHOCH, P. y HAEFELY, W.E. (1989) Ro15-4513: partial inverse agonism at the BZR and interaction with ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 733-749.
- BOZARTH, M.A. (1987) Ventral tegmental reward system. En Engel, J. y Oreland, L. (eds.) *Brain reward systems and abuse*. New York: Raven Press.
- BURCH, J.B.; DE FIEBRE, C.M.; MARKS, M.J. y COLLINS, A.C. (1988) Chronic ethanol or nicotine treatment results in partial cross-tolerance between these agents *Psychopharmacology* 95: 452-458.
- CAMPANELLI, C.; LÊ, A.D.; KHANNA, J.M. y KALANT, H. (1988) Effect of raphe lesions on the development of acute tolerance to ethanol and pentobarbital. *Psychopharmacology* 96: 454-457.
- CLARK, M. y DAR, M.S. (1988) Mediation of acute ethanol-induced motor disturbances by cerebellar adenosine in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 155-161.
- COLLINS, A.C.; BURCH, J.B.; DE FIEBRE, C.M. y MARKS, M.J. (1988) Tolerance and cross tolerance between ethanol and nicotine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29: 365-373.
- CONTRERAS, S.; ALVARADO, R. y MARDONES, J. (1990) Effects of p-chlorophenylalanine on the voluntary consumption of ethanol, water and solid food by UChA and UChB rats. *Alcohol* 7: 403-407.
- CORCORAN, M.E.; LEWIS, J. y FIBIGER, H.C. (1983) Forebrain noradrenaline and oral self-administration of ethanol by rats. *Behav. Brain Res.* 8: 1-21.
- CRABBE, J.C.; BELKNAP, J.K. y YOUNG, E.R. (1989) Sensitivity to the anticonvulsant effects of ethanol and pentobarbital in mouse lines genetically selected for ethanol sensitivity. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 13: (12), 291-294.
- CHAN, A.W.K.; LANGAN, M.C.; SCHANLEY, D.L.; PENETRANTE, M.L.; LEONG, F.W. y ALDRICH-CASTANIK, L. (1988) Differential effects of Ro15-1788 in actions of chlordiazepoxide and ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29: 315-320.
- CHAN, A.W.K.; LEONG, F.W. y SCHANLEY, D.L. (1983) Influence of chlordiazepoxide on alcohol consumption in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18: 797-802.
- CHAN, A.W.K.; SCHANLEY, D.L. y LEONG, F.W. (1983) Long-lasting reduction in ethanol selection after involuntary intake of ethanol/chlordiazepoxide. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 19: 275-280.
- DALTERIO, S.L.; WAYNER, M.J.; GELLER, I. y HARTMANN, R.J. (1989a) Ethanol and diazepam interactions on conflict behavior in rats. *Alcohol* 5: 471-476.
- DALTERIO, S.L.; WAYNER, M.J.; GELLER, I. y HARTMANN, R.J. (1989b) Interactive effects of diazepam and ethanol on baboon match-to-sample performance. *Alcohol* 5: 477-480.
- DAOUST, M.; CHRETIEN, P.; MOORE, N.; SALIGAUT, C.; LHUINTE, J.P. y BOISMARE, F. (1985) Isolation and striatal (3H) serotonin uptake: role in the voluntary intake of ethanol by rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 22: 205-208.
- DAR, M.S. (1988) The biphasic effects of centrally and peripherally administered caffeine on ethanol-induced motor incoordination in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 482-487.
- DAR, M.S. (1989) Central nervous system effects and behavioral interactions with ethanol of centrally administered diazepam and its metabolites in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 164: 303-313.
- DAR, M.S. (1990) Central adenosinergic system involvement in ethanol-induced motor incoordination in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255: 1202-1209.
- DAR, M.S.; JONES, M.; CLOSE, G.; MUSTAFA, S.J. y WOOLLES, W.R. (1987) Behavioral interactions of ethanol and methylxanthines. *Psychopharmacology* 91: 1-4.
- DAR, M.S. y WOOLLES, W.R. (1985) GABA mediation of the central effects of acute and chronic ethanol in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 22: 77-84.
- DE FIEBRE, C.M. y COLLINS, A.C. (1988) Decreased sensitivity to nicotine-induced seizures as a consequence of nicotine pretreatment in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol*, 5: 55-61.
- DE FIEBRE, C.M. y COLLINS, A.C. (1989) Behavioral desensitization to nicotine is enhanced differentially by ethanol in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol* 6: 45-51.
- DE WITTE, P. (1984) Naloxone reduce alcohol intake in a free-choice procedure even when both drinking bottles contain saccharin sodium or quinine substances. *Neuropsychobiology* 12: 73-77.
- DEITRICH, R.A.; DUNWIDDIE, T.V.; HARRIS, R.A. y ERWIN, V.G. (1989) Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. *Pharmacol. Rev.* 41: (4), 489-537.
- DEUTSCH, S.I.; HUNTZINGER, J.A.; ROSSE, R.B.; KAUSHIK, M. y MASTROPAOLO, J. (1989) The role of excitatory amino acids and intraneuronal calcium in the acute intoxicational effects of ethanol. *Clin. Neuropharmacol.* 12: 483-489.
- DURCAN, M.J.; HILAKIVI, L.A.; LISTER, R.G. y LINNOILA, M. (1989) Attenuation of the effects of ethanol on social behavior by alpha2-adrenoceptor antagonists. *Alcohol* 6: 189-192.
- DURCAN, M.J. y LISTER, R.G. (1989) Reduction of the intoxicating effects of ethanol by drugs acting at the benzodiazepine-GABA receptor complex. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 667-670.
- DURCAN, M.J.; LISTER, R.G.; ECKARDT, M.J. y LINNOILA, M. (1988) Behavioral interactions of fluoxetine and other 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors with ethanol in tests of anxiety, locomotion and exploration. *Psychopharmacology* 96: 528-533.
- DURCAN, M.J.; LISTER, R.G. y LINNOILA, M. (1989) Behavioral effects of alpha2 adrenoceptor antagonists and their interactions with ethanol in tests of locomotion, exploration and anxiety in mice. *Psychopharmacology* 97: 189-193.
- DURCAN, M.J.; WOZNIAK, K.M.; LISTER, R.G. y LINNOILA, M. (1989) Attenuation of hypothermic effects of ethanol by alpha2-adrenoceptor blockers. *Eur. J. Pharmacol.* 166: 381-386.
- ENGEL, J.A. (1985) Influence of age and hormones on the stimulatory and sedative effects of ethanol. En: Rydberg, U. et al. (eds.) *Alcohol and the developing brain*. New York: Raven Press.
- FADDA, F.; FRANCH, F.; MOSCA, E.; MELONI, R. y GESSA, G.L. (1987) Inhibition of voluntary ethanol intake in rats by a combination of dihydroergotamine and thioridazine. *Alcohol Durg. Res.* 7: 285-290.
- FELDSTEIN, A. (1971) Effects of ethanol on neurohumoral amine metabolism. En: Kissin, B. y Begleiter, H. (eds.). *The biology of alcoholism*. Volumen 1: Biochemistry. New York: Plenum Press.

- FRYE, G.D.; LUTTINGER, D.; NEMEROFF, C.B.; VOGEL, R.A.; PRANGE, A.J. y BREESE, G.R. (1981) Modification of the action of ethanol by centrally active peptides. *Peptides* 2: (Suppl. 1); 99-106.
- GALLAGER, D.W. (1978) Benzodiazepines potentiation of a GABA inhibitory response in the dorsal raphe nucleus. *Eur. J. Pharmacol.* 49: 133-143.
- GELLER, I. y SEIFTER, J. (1960) The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia* 1: 482-492.
- GIANOULAKIS, C. (1989) The effect of ethanol on the biosynthesis and regulation of opioid peptides. *Experientia* 45: 428-435.
- GILL, K. y AMIT, Z. (1987) Effects of serotonin uptake blockade on food, water, and ethanol consumption in rats. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 11: 444-449.
- GILL, K.; AMIT, Z. y KOE, B.K. (1988) Treatment with sertraline, a new serotonin uptake inhibitor, reduces voluntary ethanol consumption in rats. *Alcohol* 5: 349-354.
- GILL, K.; AMIT, Z. y OGREN, S.O. (1984) Selective depletion of norepinephrine in brain by N-2-chloroethyl-V-ethyl-2-bromobenzylamine fails to alter the voluntary consumption of ethanol in rats. *Neuropharmacology* 23: 1379-1383.
- GILL, K.; FILION, Y. y AMIT, Z. (1988) A further examination of the effects of sertraline on voluntary ethanol consumption. *Alcohol* 5: 355-358.
- GIRRE, C.; FACY, F.; LAGIER, G. y DALLY, S. (1988) Présence de benzodiazépines dans le sérum de sujets accidentés. Relation avec l'alcoolisme. *Presse médicale* 17: 1135-1138.
- GLOWA, J.R.; CRAWLEY, J.N.; SUZDAK, P.D. y PAUL, S.M. (1989) Ethanol and the GABA receptor complex: Studies with the partial inverse benzodiazepine receptor agonist Ro15-4513. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 767-772.
- GLUE, P. y NUTT, D. (1987) Clonidine in alcohol withdrawal: a pilot study of differential symptom responses following i.v. clonidine. *Alcohol alcoholism* 22: 161-166.
- GONGWER, M.A.; MURPHY, J.M.; MCBRIDE, W.J.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1989) Regional brain contents of serotonin, dopamine and their metabolites in the selectively bred high- and low-alcohol drinking lines of rats. *Alcohol* 6: (4), 317-320.
- GONZALES, R.A. (1990) NMDA receptors excite alcohol research. *Trends in pharmacological sciences* 11: (4), 137-139.
- GRANT, K.A.; VALVERIUS, P.; HUDSPITH, M. y TABAKOFF, B. (1990) Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur. J. Pharmacol.* 176: 289-296.
- GRAY, J.A. (1987) *The psychology of fear and stress*. University Press: Cambridge.
- GRUCHOW, H.W.; SOBOCINSKI, K.A.; BARBORIAK, J.J. y Scheller, J.G. (1985) Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *A. Jour. Clin. Nutr.* 42: 289-295.
- GRUPP, L.A.; PERLANSKI, E. y STEWART, R.B. (1988) Attenuation of alcohol intake by a serotonin uptake inhibitor: evidence for mediation through the renin-angiotensin system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 823-828.
- HARRIS, R.A. (1990) Distinct actions of alcohols, barbiturates and benzodiazepines on GABA-activated chloride channels. *Alcohol* 7: 273-275.
- HATCH, R.C. y JERNIGAN, A.D. (1988) Effect of intravenously-administered putative and potential antagonists of ethanol on sleep time in ethanol-narcotized mice. *Life Sci.* 42: 11-19.
- HIGGINS, S.T.; BICKEL, W.K.; O'LEARY, D.K. y YINGLING, J. (1987) Acute effects of ethanol and diazepam on the acquisition and performance of response sequences in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243: 1-8.
- HILAKIVI, L.A.; DURCAN, M.J. y LISTER, R.G. (1989) Effects of ethanol on fight- or swim- stressed mice in Porsolt's swim test. *Neuropsychopharmacology* 2: 293-298.
- HJERESSEN, D.L. (1989) Nicotine interactions with ethanol tolerance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 617-622.
- HO, A.K.S. y ALLEN, J.P. (1981) Alcohol and the opiate receptor: interactions with the endogenous opiates. *Adv. Alcohol substance abuse* 1: 53-75.
- HO, A.K.S. y ROSSI, N. (1982) Suppression of ethanol consumption by MET-enkephalin in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 34: 118-119.
- HOFFMAN, P.L.; RABE, C.S.; GRANT, K.A.; VALVERIUS, P.; HUDSPITH, M. y TABAKOFF, B. (1990) Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol* 7: 229-231.
- HU, W.Y.; REIFFENSTEIN, R.J. y WONG, L. (1986) Interaction between flurazepam and ethanol. *Alcohol Drug. Res.* 7: 107-117.
- HUBBELL, C.L.; ABELSON, M.L.; BURKHARDT, C.A.; HERLANDS, S.E. y REID, L.D. (1988) Constant infusions of morphine and intakes of sweetened ethanol solution among rats. *Alcohol* 5: 409-415.
- HUNT, W.A. (1983) The effect of ethanol on GABAergic transmission. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 7: 87-95.
- HUNT, W.A. y DALTON, T.K. (1981) Neurotransmitter-receptor binding in various brain regions in ethanol-dependent rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14: 733-739.
- HUTCHISON, W.D.; GIANOULAKIS, C. y KALANT, H. (1988) Effects of ethanol withdrawal on β -endorphin levels in rat brain and pituitary. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 933-939.
- HUTTUNEN, P.; LAPINLAMPPI, T. y MYERS, R.D. (1988) Temperature-related release of serotonin from unrestrained rats's pre-optic area perfused with ethanol. *Alcohol* 5: 189-193.
- JORGENSEN, H.A. y HOLE, K. (1981) Does ethanol stimulate brain opiate receptors? Studies on receptor binding and naloxone inhibition of ethanol-induced effects. *Eur. J. Pharmacol.* 75: 223-229.
- JRAIDI, Z.; BERTHON, G.; MAINHAGU, P.; DABADIE, H.; RAPTOPOULO, F.; BERNARD, M.; DANAYS, T. y PACCALIN, J. (1987) Effet de la clonidine sur le sevrage alcoolique et les hormones hypophysaires. *Thérapie* 42: 21-25.
- KALANT, H. (1986) Basic pharmacology of ethanol-serotonin interactions. *Clin. Neuropharmacol.* 9: (Suppl. 4), 49-51.
- KALANT, H. y WOO, N. (1981) Electrophysiological effects of ethanol on the nervous system. *Pharmacol. Ther.* 14: 431-457.
- KHANNA, J.M.; CAMPANELLI, C.; LÊ, A.D. y KALANT, H. (1987) Effect of raphe lesions on the development of chronic tolerance to pentobarbital and cross-tolerance to ethanol. *Psychopharmacology* 91: 473-478.
- KHANNA, J.M.; LÊ, A.D.; GOUGOS, A. y KALANT, H. (1988) Effect of chronic pentobarbital treatment on the development of cross-tolerance to ethanol and barbital. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 179-186.

- KHANNA, J.M.; MAYER, J.M.; KALANT, H. y SHAH, G. (1982) Effect of naloxone on ethanol- and pentobarbital-induced narcosis. *Can. J. Physiol. Pharm.* 60: 1315-1318.
- KIIANMAA, K. (1990) Neuronal mechanisms of ethanol sensitivity. *Alcohol Alcoholism* 25: 257-262.
- KLEMM, W.R. (1990) Dehydration: a new alcohol theory. *Alcohol* 7: 49-59.
- KOCH, H.P. (1988) The story of the anti-alcohol drug Ro15-4513. *Int. Pharm. J.* 2: 85-86.
- KOCHHAR, A. y ERICKSON, C.K. (1986) Central cholinergic correlates of low dose ethanol-induced locomotor stimulation. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 10: 595-601.
- KOHAMA, K. (1990) More models described for molecular 'target' of anesthetics and alcohols. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 431-435.
- KOOB, G.F. y BLOOM, F.E. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242: 715-722.
- KOOB, G.F.; PERCY, L. y BRITTON, K.T. (1989) The effects of Ro15-4513 on the behavioral actions of ethanol in an operant reaction time task and a conflict test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 757-760.
- KOOB, G.F. y WEISS, F. (1990). Pharmacology of drug self-administration. *Alcohol* 7: 193-197.
- KORPI, E.R.; PÄIVÄRINTA, P.; SJÖHOLM, B. y KOU-LU, M. (1991) Hypothalamic monoamines and food intake in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alcohol* 8: 137-141.
- KORTELAJINEN, M.-L.; LAPINLAMPI, T. y HUT-TUNEN, P. (1986) Hypothalamic and serum catecholamines in ethanol and acetaldehyde treated guinea-pigs. Relation to moderate short-term cold exposure. *Alcohol* 3: 351-355.
- KULKARNI, S.K.; MEHTA, A.K. y TICKU, M.K. (1990). Comparison of anticonvulsant effect of ethanol against NMDA-kainic acid- and picrotoxin-induced convulsions in rats. *Life Sci.* 46: 481-487.
- KULKARNI, S.K. y TICKU, M.K. (1989) Ro15-4513 but not FG-7142 reverses anticonvulsant effects of ethanol against bicuculline- and picrotoxin-induced convulsions in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 233-240.
- KULONEN, E. (1983) Ethanol and GABA. *Med. Biol.* 61: 147-167.
- KURIYAMA, K. y OHKUMA, S. (1990) Alteration in the function of cerebral neurotransmitter receptors during the establishment of alcohol dependence: neurochemical aspects. *Alcohol Alcoholism* 25: 239-249.
- LÊ, A.D.; MANA, M.J.; PHAM, T.; KHANNA, J.M. y KALANT, H. (1989) Effects of Ro15-4513 on the motor impairment and hypnotic effects of ethanol and pentobarbital. *Eur. J. Pharmacol.* 159: 25-31.
- LEDIG, M. y MADEL, P. (1988) Alcool et neurochimie. *Medecine sciences* 6: 352-357.
- LI, T.-K.; LUMENG, L.; McBRIDE, W.J. y MURPHY, J.M. (1987) Rodent lines selected for factors affecting alcohol consumption. *Alcohol Alcoholism, suppl. 1*, 91-96.
- LIEBER, CH.S. (1988) The influence of alcohol on nutritional status. *Nutr. Rev.* 46: 241-254.
- LINNOILA, M.; ECKARDT, M.; DURCAN, M.; LISTER, R. y MARTIN, P. (1987) Interactions of serotonin with ethanol: clinical and animal studies. *Psychopharmacol. Bull.* 23: 452-457.
- LINSEMAN, M.A. y HARDING, S. (1989) Alcohol consumption following bidirectional shifts in body weight in rats. *Psychopharmacology* 97: 103-107.
- LISTER, R.G. (1987) The effects of ethanol on exploration in DBA/2 and C57B1/6 mice. *Alcohol* 4: 17-19.
- LISTER, R.G. (1988) Interactions of three benzodiazepine receptor inverse agonists with ethanol in a plus-maze test of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 701-706.
- LISTER, R.G. (1989) Interactions of ethanol with benzodiazepine receptor ligands in tests of exploration, locomotion and anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 761-765.
- LISTER, R.G. y KARANIAN, J.W. (1987) Ro15-4513 induces seizures in DBA/2 mice undergoing alcohol withdrawal. *Alcohol* 4: 409-411.
- LISTER, R.G. y NUTT, D.J. (1988) Alcohol antagonists-the continuing quest. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 12: 566-569.
- LISTER, G. y NUTT, D.J. (1989) Antagonizing the behavioral effects of ethanol using drugs that act at the benzodiazepine/GABA receptor macromolecular complex. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 731.
- LITTLE, H.J. (1991) Mechanisms that may underlie the behavioural effects of ethanol. *Progr. Neurobiol.* 36: 171-194.
- LORENS, S.A. y SAINATI, S.M. (1978) Naloxone blocks the excitatory effect of ethanol and chloridazapoxide on lateral hypothalamic self-stimulation behavior. *Life Sci.* 23: 1359-1364.
- MARDONES, J. y SEGOVIA-RIQUELME, N. (1983) Thirty two years of selection of rats by ethanol preference: UchA and UchB strains. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 5: 171-178.
- McBRIDE, W.J.; MURPHY, J.M.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1988) Effects of Ro15-4513, fluoxetine and desipramine on the intake of ethanol, water and food by the alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 1045-1050.
- MEHTA, A.K. y TICKU, M.J. (1988) Ethanol potentiation of GABAergic transmission in cultured spinal cord neurons involves gamma-aminobutyric acid A-gated chloride channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246: 558-564.
- MEHTA, A.K. y TICKU, M.J. (1989) Chronic ethanol treatment alters the behavioral effects of Ro15-4513, a partially negative ligand for benzodiazepine binding sites. *Brain Res.* 489: 93-100.
- MEISCH, R.A. y THOMPSON, T. (1974) Ethanol intake as a function of concentration during food deprivation and satiation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2: 589-596.
- MORROW, E.L. y ERWIN, V.G. (1987) Calcium influence on neurotensin and beta-endorphin enhancement of ethanol sensitivity in selectively bred mouse lines. *Alcohol Drug Res.* 7: 225-232.
- MURPHY, J.M.; McBRIDE, W.J.; GATTO, G.J.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1988) Effects of acute ethanol administration on monoamine and metabolite content in forebrain regions of ethanol-tolerant and -nontolerant alcohol-preferring (P) rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29: 169-174.
- MURPHY, J.M.; McBRIDE, W.J.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1987a) Alcohol preference and regional brain monoamine contents of N/NIH heterogeneous stock rats. *Alcohol Drug Res.* 7: 33-39.
- MURPHY, J.M.; McBRIDE, W.J.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1987b) Contents of monoamines in forebrain regions of alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 26: 389-392.
- MURPHY, J.M.; WALLER, M.B.; GATTO, G.J.; McBRIDE, W.J.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1988) Effects of fluoxetine on the intragastric self-administration

- of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol* 5: 283-286.
- MUSGRAVE, M.A.; RANDOLPH, A.D. y FREEDMAN, N.L. (1989) Antagonism of selected ethanol-enhanced brain stimulation properties by Ro15-4513. *Alcohol* 6: 65-70.
- MYERS, R.D. (1989) Isoquinolines, beta-carbolines and alcohol drinking: involvement of opiod and dopaminergic mechanisms. *Experientia* 45: 436-443.
- NADAL, R.; PALLARES, M. y FERRE, N. (1991) Capacidad reforzante del alcohol. *Avances Psicol. Clin. Latinoam.* 9: 107-149.
- NADAL, R.; PALLARES, M. y FERRE, N. Conditioned place preference for ethanol and individual differences in rats. *Personality and individual differences*, en prensa.
- NARANJO, C.A.; SELLERS, E.M.; SULLIVAN, J.T.; WOODLEY, D.V.; KADLEC, K. y SYKORA, K. (1987) The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin. Pharmacol. Ther.* 41: 266-274.
- NORDBERG, A. y WAHLSTROM, G. (1982) Tolerance, physical dependence and changes in muscarinic receptor binding sites after chronic ethanol treatment in the rat. *Life Sci.* 31: 277-287.
- NUTT, D.J.; LISTER, R.G.; RUSCHE, D.; BONETTI, E.P.; REESE, R.E. y RUFENER, R. (1988) Ro15-4513 does not protect rats against the lethal effects of ethanol. *Eur. J. Pharmacol.* 151: 127-129.
- OLLAT, H.; PARVEZ, H. y PARVEZ, S. (1988) Alcohol and central neurotransmission. *Neurochem. Int.* 13: (3), 275-300.
- PALLARES, M.; NADAL, R. y FERRE, N. (1991) Alcohol y conducta animal. *Avances Psicol. Clin. Latinoam.* 9: 33-87.
- PIETRZAK, E.R.; WILCE, P.A. y SHANLEY, B.C. (1989) Plasticity of brain muscarinic receptors in aging rats: the adaptive response to scopolamine and ethanol treatment. *Neurosci. Lett.* 104: 331-335.
- POTTHOFF, A.D.; ELLISON, G. y NELSON, L. (1983) Ethanol intakes increases during continuous administration of amphetamine and nicotine, but not several other drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18: 489-493.
- PROCTOR, W.R. y DUNWIDDIE, T.V. (1984) Behavioral sensitivity to purinergic drugs parallels ethanol sensitivity in selectively bred mice. *Science* 224: 519-521.
- PRUNELL, M.; BOADA, J.; FERIA, M. y BENITEZ, M.A. (1987) Antagonism of the stimulant and depressant effects of ethanol in rats by naloxone. *Psychopharmacology* 92: 215-218.
- PULVIRENTI, L. y KASTIN, A. (1988) Naloxone, but not Tyr-MIF-1, reduces volitional ethanol drinking in rats: correlation with degree of spontaneous preference. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31: 129-134.
- RILEY, A.L. y WETHERINGTON, C.L. (1987) The differential effects of naloxone hydrochloride on the acquisition and maintenance of schedule-induced polydipsia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 26: 677-681.
- ROMMELSPACHER, H.; WOLFFGRAMM, J. y WIDJAJA, S. (1989) Effects of desipramine on rat behavior are prevented by concomitant treatment with ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 533-542.
- RÖNNBÄCK, L. (1988) A possible link between morphine and alcohol preferences in rat. *Drug alcohol dependence* 21: 177-182.
- SAMSON, H.H. y DOYLE, T.F. (1985) Oral ethanol self-administration in the rat: effect of naloxone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 22: 91-99.
- SAMSON, H.H.; TOLLIVER, G.A.; PFEFFER, A.O.; SADEGUI, K.G. y MILLS, F.G. (1987) Oral ethanol reinforcement in the rat: effect of the partial inverse benzodiazepine agonist Ro15-4513. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27: 517-519.
- SAMSON, H.H.; TOLLIVER, G.A. y SCHWARZ-STEVENS, K. (1990) Oral ethanol self-administration: a behavioral pharmacological approach to CNS mechanisms. *Alcohol* 7: 187-191.
- SIERRALTA, F.; ACEVEDO, X.; EHRMANTRAUT, M. y MUÑOZ, C. (1989) Influence of 6-hydroxydopamine on ethanol narcosis in mice. *Acta Physiol. Pharmacol. Latinoam.* 39: 307-314.
- SINCLAIR, J.D.; LÉ, A.D. y KIIANMAA, K. (1989) The AA and ANA rat lines, selected for differences in voluntary alcohol consumption. *Experientia* 45: 798-805.
- SMOLEN, T.N. y SMOLEN, A. (1991) Purinergic modulation of ethanol-induced sleep time in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol* 8: 123-130.
- STEKETEE, J.D.; SWANN, A.C. y SILVERMAN, P.B. (1989) Development of ethanol tolerance not altered by 6-OHDA lesions of dorsal bundle. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 33: 729-731.
- STEWART, R.B.; PERLANSKI, E.; TECH, D. y GRUPP, L.A. (1988) Ethanol as a reinforcer for rats: factors of facilitation and constraint. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 12: 599-608.
- STRÖMBOM, U.H. y LIEDMAN, B. (1982) Role of dopaminergic neurotransmission in locomotor stimulation by dexamphetamine and ethanol. *Psychopharmacology* 78: 271-276.
- SUZDAK, P.D.; GLOWA, J.R.; CRAWLEY, J.N., SCHWARTZ, R.D., SKOLNICK, P. y PAUL, S.M. (1986) A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science* 234: 1243-1246.
- SVENSSON, L.; ENGEL, J. y HARD, E. (1989) Effects of the 5-HT receptor agonist, 8-OH-DPAT, on ethanol preference in the rat. *Alcohol* 6: 17-21.
- TABAKOFF, B. y HOFFMAN, P.L. (1987) Biochemical pharmacology of alcohol. En: Metzger, H. Y. (ed.). *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press.
- TABAKOFF, B. y HOFFMAN, P.L. (1988) Tolerance and the etiology of alcoholism: hypothesis and mechanism. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 12: 184-188.
- TABAKOFF, B. y KIIANMAA, K. (1982) Does tolerance develop to the activating, as well as the depressant, effects of ethanol? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17: 1073-1076.
- TAMPIER, L.; URRUTIA, C. y QUINTANILLA, M.E. (1988) Effect of different treatment regimens with ethanol and p-chlorophenylalanine on tolerance development in UchA and UchB rats. *Alcohol* 5: 343-347.
- TAMPIER, L.; ZAMBRANO, V. y QUINTANILLA, M.E. (1990) The effects of alpha-methyl-p-tyrosine pretreatment on ethanol-induced narcosis and hypothermia, as well as in the development of tolerance to these effects in UchA and UchB rats. *Alcohol* 7: 327-330.
- TICKU, M.K. (1990) Alcohol and GABA-benzodiazepine receptor function. *Ann. Med.* 22: 241-246.
- TICKU, M.K. y BURCH, T. (1980) Alterations in gamma-aminobutyric acid receptor sensitivity following acute and chronic ethanol treatments. *J. Neurochem.* 34: 417-423.
- TICKU, M.K. y KULKARNI, S.K. (1988) Molecular interactions of ethanol with GABAergic system and potential of Ro15-4513 as an ethanol antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 501-510.
- TOPEL, H. (1985) Biochemical basis of alcoholism:

- statements and hypotheses of present research. *Alcohol* 2: 709-788.
- VOGEL, R.A.; FRYE, S.D.; KOEPKE, K.M.; MAILMAN, R.B.; MUELLER, R.A. y BREESE, G.R. (1981) Differential effects of TRH, amphetamine, naloxone, and fenmetozole on ethanol actions: attenuation of the effects of punishment and impairment of aerial righting reflex. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 5: 386-392.
- WAHLSTRÖM, G. y NORDBERG, A. (1988) Relation between voluntary ethanol intake in rats and changes in striatal muscarinic binding sites seen after induction of stable ethanol intake by an intermittent ethanol treatment. *Brain Res.* 474: 189-191.
- WILKINSON, CH.W.; CRABBE, J.C.; KEITH, L.D.; KENDALL, J.W. y DORSA, D.M. (1986) Influence of ethanol dependence on regional brain content of beta-endorphin in the mouse. *Brain Res.* 378: 107-114.
- WILSON, W.R.; BOSY, T.Z. y RUTH, J.A. (1990) NMDA agonists and antagonists alter the hypnotic response to ethanol in LS and SS mice. *Alcohol* 7: 389-395.
- WONG, D.T.; THRELKED, P.G.; LUMENG, L. y LI, T.-K. (1990) Higher density of serotonin-1A receptors in the hippocampus and cerebral cortex of alcohol-preferring rats. *Life Sci.* 46: 231-235.
- YIRMIYA, R. y TAYLOR, A.N. (1989) Genetic differences in opiate receptor concentration and sensitivity to ethanol's effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 33: 793-796.
- YOJAY, L.; YOJAY, R. y MUÑOZ, C. (1982) Effects of imipramine, desipramine, p-chlorophenylalanine, and alpha-methyl tyrosine on ethanol-induced narcosis in mice and rats. *IRCS Med. Sci.* 10: 237-238.
- YOSHIMOTO, K. y KOMURA, S. (1987) Reexamination of the relationship between alcohol preference and brain monoamines in inbred strains of mice including senescence-accelerated mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27: 317, 322.
- YOSHIMOTO, K.; KOMURA, S.; KANO, A. y MI-ZOHATA, K. (1985) Alcohol preference and brain monoamines in five inbred strains of mice. *ICRS Med. Sci.* 13: 1192-1193.

