Descargado el: 18-11-2026 ISSN 2221-2434

Artículos de revisión

Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol

Neurobiological Basis of Alcohol Addiction

Milagros Lisset León Regal[1] Lázaro Hermes González Otero[1] Alain León Valdés[1] José Omar de Armas García[1] Alexis Urquiza Hurtado[1] Gerardo Rodríguez Caña[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

Cómo citar este artículo:
León-Regal M, González-Otero L, León-Valdés A, de-Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2014 [citado 2026 Nov 18]; 4(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/253

Resumen

El alcoholismo constituye un serio problema social por sus repercusiones en la salud individual y colectiva. Con el objetivo de actualizar sobre los últimos hallazgos que explican el establecimiento y los síntomas de la adicción al etanol, en el presente trabajo se exponen las transformaciones que a corto y largo plazo este produce en el sistema nervioso central. Se consultaron un total de 52 fuentes de información, entre ellas 43 artículos de revistas científicas, 4 libros, así como informes estadísticos, se tuvo acceso a los principales gestores de información. La interacción del etanol con diversas estructuras de la membrana neuronal, afecta la citoarquitectura y función cerebral asociadas al sistema de gratificación, el procesamiento motor, el aprendizaje y la memoria; lo que re-percute en el establecimiento de la dependencia. Además, los cambios inducidos por el etanol en la excita-ción/inhibición cerebral explican los fenómenos de tolerancia y abstinencia alcohólica.

Palabras clave: alcoholismo, consumo de bebidas alcohólicas, trastornos del sistema nervioso inducido por alcohol, neurobiología

Abstract

Alcoholism is a serious social problem due to its impact on individual and collective health. In order to provide an update on the latest findings that explain the development and symptoms of alcohol addiction, the short and long term changes that this disorder causes in the central nervous system are shown in this paper. A total of 52 information sources were consulted, including 43 journal articles, 4 books and statistical reports. The main network managers were used. The interaction of ethanol with various structures of the neuronal membrane affects the cytoarchitecture and brain function associated with the reward system, motor processing, learning and memory, resulting in the development of alcohol dependence. In addition, ethanol-induced changes in excitation/inhibition explain the phenomena of alcohol tolerance and withdrawal.

Key words: alcoholism, alcohol drinking, alcohol induced disorders nervous system, neurobiology

Recibido: 2014-01-13 14:46:42
Aprobado: 2014-01-28 14:27:24

Correspondencia: Milagros Lisset León Regal. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos metdecanato@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El alcohol es la droga de abuso más extendida en el mundo, y la de mayor impacto social dentro de las de consumo legal, por las alteraciones que reporta en la conciencia y en el comportamiento. Su consumo es uno de los más tolerados socialmente a escala mundial a excepción de las culturas musulmanas.[1]

Existen indicios del uso de bebidas alcohólicas obtenidas mediante fermentación de jugos y granos quizás desde la prehistoria del Viejo Mundo.[2]

Se estima que aproximadamente el 10 % de la población mundial tiene problemas de dependencia al alcohol, aunque la incidencia puede ser tan baja como del 0,45 % en la población china, y tan alta como el 23 %, en la población México-americana.[3]

Según el Anuario Estadístico de Salud del año 2011, acontecieron en Cuba 295 defunciones por trastornos mentales debido al uso de alcohol.[4] Sin embargo, esta cifra no ilustra la repercusión de su consumo en otras esferas, pues además de la letalidad vinculada a sus efectos cognitivo-conductuales, también se ha demostrado su incidencia en la aparición de trastornos muy variados,[5] especialmente en muchos de aquellos que se ubican entre las primeras causas de muerte en Cuba y de la mayoría de los países desarrollados, como las enfermedades del corazón, cerebrovasculares, metabólicas y hepáticas.[4] Se puede agregar a ello, lo que advierte la Sociedad Científica Española de

Estudios sobre el alcohol, el alcoholismo y las otras toxicomanías: de que el alcohol está presente en el 45 % de los muertes en accidentes del tráfico.[6]

Es bastante conocido el potencial adictivo del etanol, que resulta expuesto al contrastar los hallazgos empíricos registrados desde la antigüedad con las más recientes, y aún en creciente perfeccionamiento.

Este término proviene etimológicamente del latín: *addicere* (añadir, hacer sumación). En la antigua Roma, el *addictus*, era aquel que habiendo contraído una deuda y no habiéndola saldado se convertía en esclavo de su acreedor como forma de pago. Es usual que por adicción se entienda, en el marco científico contemporáneo: como la dependencia física o psicofisiológica de una determinada sustancia química cuya supresión causa síntomas de privación al individuo, o la dependencia hasta el punto de que detenerla resulta muy difícil y causa alteraciones psíquicas y mentales graves.[7,8]

No obstante, los autores del presente artículo estiman conveniente puntualizar algunos aspectos no precisados en la definición anteriormente dada, al introducir para ello algunos términos de relevancia clínica y etiológica, emitidos por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA)(por sus siglas en inglés), en su definición de adicción o dependencia (incluida la adicción al alcohol). Esta establece como criterio diagnóstico, la presencia en un individuo de tres o más de los siguientes síntomas en cualquier momento de un período de 12 meses:[9]

1. Tolerancia: es la necesidad de incrementar sustancialmente la cantidad administrada de sustancia psicoactiva con el fin de alcanzar el mismo efecto de dosis anteriores. Esto puede expresarse inversamente como una marcada disminución del efecto de la misma cantidad de sustancia que en un consumo previo tuvo el efecto deseado.
2. Abstinencia: el cese abrupto del consumo manifiesta signos y síntomas característicos del síndrome de abstinencia que suelen variar entre las distintas adicciones. La administración de la misma sustancia psicoactiva (u otra muy similar) puede producir alivio o evitar los síntomas de abstinencia.
3. Mayores cantidades de sustancia son administradas en un período de tiempo, indicando pérdida del control para establecer límites en su uso.
4. Deseo persistente de usar dicha substancia psicoactiva e inhabilidad o fallo en el abandono de ella.
5. Preocupación u obsesión con actividades que permitan la obtención de dicha sustancia, o fallo en el plan de renunciar al uso y recuperarse de los efectos riesgosos de la sustancia psicoactiva.
6. Reducción consecuente o completa

abstención de actividades sociales, ocupacionales o de recreo debido al uso o búsqueda de la sustancia psicoactiva.

7. Intensificación del uso de la sustancia a pesar de los recurrentes problemas psíquicos y psicológicos causados por su abuso, sea el individuo consciente de ellos o no.

La misma institución define, en su cuarta versión del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (por sus siglas en inglés), a la dependencia alcohólica, como una enfermedad crónica resultado de factores genéticos, psicosociales y ambientales, que se caracteriza por la tolerancia incrementada a los efectos del alcohol, con síntomas que se presentan ante la abstinencia, independientes de aquellos de la intoxicación.[3]

Teniendo en cuenta que la adicción es un fenómeno de importantes connotaciones neurológicas, resulta importante preguntarse: ¿Qué efectos tiene el etanol en el sistema nervioso capaces de producir síntomas y signos de dependencia?

En las últimas décadas, se han desarrollado numerosas investigaciones con el propósito de responder a esta interrogante, por lo que la producción teórica sobre el tema es realmente copiosa, de ahí que sea precisa una recopilación ordenada y sistemática de los principales avances acaecidos en el campo de la neurobiología en pos de garantizar una actualización eficiente sobre los mecanismos morfofisiológicos implicados en la dependencia alcohólica. El presente trabajo tiene como objetivo: actualizar sobre los mecanismos neurobiológicos que explican los efectos del consumo de alcohol a corto y largo plazo, así como explicar la aparición de signos y síntomas de dependencia en los pacientes alcohólicos a partir de la acción del etanol sobre el sistema nervioso; de manera que quede a disposición del estudiante de las Ciencias Médicas, y de todo profesional interesado, un conjunto de temas que le permitan explicar el establecimiento de la adicción como un proceso mediado por factores socio-ambientales y biogenéticos.[9-12] Consideramos de gran relevancia los temas que serán abordados, pues constituyen la base sobre las que se erigen y continúan desarrollando las más modernas estrategias de tratamiento al complejo problema de salud que constituye el alcoholismo.

DESARROLLO

Es conocido actualmente que el etanol (CH_3-CH_2-OH) interactúa con determinadas proteínas de la membrana neuronal, implicadas en la transmisión de señales.[3,13] Dentro de estas, se encuentran algunas altamente sensibles que, como será abordado más adelante, están vinculadas a cascadas de transducción de dichas señales.

Constituyen dianas para el etanol los canales iónicos, ciertas proteínas transportadoras, receptores acoplados a proteínas G y proteínas quinasas. El resultado final de la interacción del etanol con dichos complejos, constituye el punto sobre el que se centran las actuales investigaciones que tratan de explicar a partir de cambios en la citoarquitectura y el funcionamiento celular, las manifestaciones clínicas y psicológicas de la dependencia al alcohol. Aunque serán abordadas con mayor detenimiento en siguientes apartados, es importante mencionar que dichas modificaciones de la actividad neuronal se producen a corto y largo plazo, y consisten en cambios en la actividad de numerosas enzimas y proteínas reguladoras de la expresión genética, lo que repercute en los mecanismos de comunicación interneuronales. La determinación de las proteínas responsables de los efectos del etanol abre la posibilidad de diseñar fármacos que compitan con el etanol en lugares lipofílicos específicos, que pueden bloquear o revertir determinados efectos sin alterar la función de otras proteínas de la membrana neuronal.[13]

Efectos a corto plazo

Efectos de la exposición temprana al etanol

Gran parte de los efectos del etanol sobre el sistema nervioso, pueden ser explicados a partir de su interacción con dos complejos proteicos de importancia medular en la recepción y el procesamiento de señales: el receptor $GABA_A$ (también denominado complejo receptor $GABA_A$-ionóforo Cloro; GABA es el acrónimo para el aminoácido ácido gamma-amino-butírico) y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. El GABA es el neurotransmisor inhibidor por excelencia del Sistema Nervioso Central (SNC), aunque hay otros neurotransmisores inhibidores como la glicina y

la adenosina, las neuronas que lo liberan como neurotransmisor (neuronas gabaérgicas) disminuyen de manera transitoria la excitabilidad de otras neuronas, lo que se traduce en una atenuación de la respuesta de estas últimas ante estímulos posteriores. Por el contrario, el glutamato junto con el aspartato es el neurotransmisor excitador por excelencia del SNC, la respuesta de las neuronas inervadas por neuronas glutamatérgicas se ve aumentada (disminuye su umbral de excitación).

El etanol, favorece la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; consecuentemente a nivel cerebral, el etanol potencia los efectos inhibidores e inhibe a los excitadores: Por ello, se sitúa entre las sustancias depresoras del SNC dentro de las drogas psicoactivas.[3,14-16]

El efecto depresor del alcohol sobre el sistema nervioso se ha relacionado con los efectos de sedación, relajación y somnolencia.[1]

- Interacción Etanol-Receptor GABA

El complejo receptor $GABA_A$-ionóforo Cl- (Cloro) es una proteína constituida por cinco subunidades ensambladas formando un canal en su interior, que atraviesa la membrana neuronal. Los sitios de fijación de la mayor parte de las sustancias que actúan sobre este complejo (sean agonistas, antagonistas o agonistas inversos) suelen estar en la parte extraneuronal, aunque algunos están en el propio canal o en otros lugares. A través del canal pueden pasar moléculas cargadas negativamente y de muy pequeño tamaño, especialmente el anión Cl. La activación del receptor da lugar a la apertura del canal, lo que permite la entrada de Cl, y se produce una hiperpolarización de la membrana, que conlleva una disminución de la excitabilidad de la neurona y, con-secuentemente, de su actividad funcional.[17]

Debe recordarse que en el interior de las células existe un ambiente electronegativo en relación con el medio extracelular, debido al escape continuo de potasio (K^+) del medio intracelular que se debe a la presencia en él, de proteínas aniónicas, ácidos nucleicos y aniones disueltos, y a la contribución de la ATP-asa de Na^+-K^+, es la diferencia de potencial en la mayoría de las neuronas de aproximadamente -90mV.[18]

El etanol se comporta en la mayoría de los casos como un co-factor positivo para el receptor GABA, favoreciendo el flujo de cloruro, cuya carga negativa eleva la diferencia de potencial. La estructura de este receptor ha sido estudiada empleando modernas técnicas de espectroscopia de rayos X que pueden dilucidar aspectos conformacionales de gran relevancia a la hora de entender cómo es estimulado por el etanol.[13]

El receptor $GABA_A$ presenta lugares de fijación específicos, entre los que destacan: el lugar sobre el que actúa el GABA, el sitio de fijación benzodiacepínico y el lugar sobre el que, entre otros, actúan los barbitúricos. El etanol no actúa directamente en estos tres sitios, si bien potencia las acciones de los compuestos que actúan en cualquiera de ellos. Consecuentemente, el etanol favorece el flujo de aniones Cl- inducido por GABA, benzodiacepinas y barbitúricos; pero no porque produzca, per se, la apertura del canal, sino porque potencia la acción de las sustancias que lo abren. De una manera paralela, los antagonistas de estas sustancias, tienden a antagonizar la acción del etanol.[3, 7, 13,19]

Aunque a dosis fisiológicas el alcohol no actúa directamente sobre el canal, a dosis grandes (>250 mg/dl) sí lo hace, al igual que los barbitúricos. Esto justifica porqué, a diferencia de lo que ocurre con las benzodiacepinas (que carecen de esta acción directa sobre el canal), las intoxicaciones etílica y barbitúrica son potencialmente mortales.[13,16]

La potenciación GABA por parte del etanol no se observa en todas las regiones cerebrales, ni en todos los tipos celulares de una misma región, ni aún en todos los receptores $GABA_A$ de la misma neurona, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de explicar ciertas manifestaciones de los efectos psicoactivos del alcohol. Aunque las bases moleculares para la selectividad de acción del etanol no se conocen con certeza, suele atribuírsele a la heterogeneidad de las subunidades que componen los receptores $GABA_A$. Cada receptor está compuesto por 5 subunidades distintas y cada uno posee, al menos tres de estas diferentes.[7,14] Cada monómero proteico proviene de una de 5 familias (α, β, γ, δ y ρ) con varios subtipos en las familias α, β y γ, estimándose que al menos 16 genes están implicados en la codificación del total de subunidades; súmesele a ello que aún en la misma familia la homología es del 60 al 80%. Todo lo cual da una posibilidad de miles de receptores $GABA_A$ distintos, aunque hasta hoy solo se han identificado 20 tipos diferentes en el SNC. Las diferencias estructurales de los

receptores $GABA_A$ explican porqué en algunos, el etanol potencia la acción inhibitoria de sus efectores positivos y en otros no; por ejemplo, se han identificado algunas subunidades homólogas, de la misma familia del receptor que alternativamente presentan, o no, residuos de serina, cuya fosforilación en presencia de etanol, resulta un potente refuerzo a la acción inhibidora del GABA, ello no acontece en la variante de la misma subunidad carente de dicho residuo.[3, 13]

- Interacción etanol-receptor NMDA

El NMDA es uno de los principales receptores del glutamato, el principal neurotransmisor excitador cerebral. Su activación da lugar a un aumento de la permeabilidad para varios cationes como el Na^+, el K^+ y el Ca^{2+}, que se traduce en una despolarización de la membrana neuronal o en un aumento de la excitabilidad de la célula, a partir de la reducción del valor absoluto de su potencial de membrana en reposo.[13,15,16]

Dada la potencial toxicidad intracelular de altas concentraciones de Ca^{2+}, este canal está habitualmente blo-queado por un ion Mg^{2+}, lo que impide el flujo intracelular de Ca^{2+}. La acción aguda del etanol en este receptor consiste en disminuir el flujo de Ca^{2+} a través del canal, con lo que se inducen cambios a largo plazo en la función y señalización neuronal, pues dicho catión actúa sobre diversas enzimas intracelulares implicadas en la expresión/represión de información genética. Así, por ejemplo, la activación NMDA es responsable de los fenómenos de potenciación a largo plazo (long-term potentiation, LPT)(por sus siglas en inglés), que participan en los procesos de aprendizaje y memoria. De hecho, el etanol inhibe la LPT. Por otro lado, un flujo intracelular de Ca^{2+} excesivo es neurotóxico: la muerte celular inducida por NMDA es un elemento característico en accidentes cerebro-vasculares, hipoglucemias, convulsiones prolongadas y otros procesos neurológicos. Consecuentemente, es posible que en personas no alcohólicas la acción inhibidora del etanol sobre los receptores NMDA tenga un valor protector en las enfermedades cerebrovasculares, en las que los aminoácidos excitotóxicos ocasionan daño neuronal.[13]

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

Aún se desconoce la forma en que el etanol ejerce su acción sobre los receptores NMDA, ya que la acción bloqueante no parece efectuarse en el sitio de fijación del glutamato ni en ninguno de los sitios moduladores hasta ahora conocidos, como son el de la glicina o el de la poliamina, el etanol tampoco interactúa con el Mg^{2+} en el lugar donde este bloquea el canal; además, el etanol per se no es capaz de cerrar los canales abiertos.[16]

Al igual que en el caso del receptor $GABA_A$, hay una gran variabilidad local y regional en las acciones del etanol sobre el receptor NMDA. Parte de esta diferente sensibilidad depende de la composición de las subunidades de los receptores NMDA.

- El alcohol influye sobre segundos mensajeros intracelulares [13,16]

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

El etanol también actúa sobre algunas isoformas de la proteína quinasa C. Este segundo mensajero está implicado en muchas respuestas celulares que regulan la sensibilidad al etanol de diversos canales y receptores. Debe recordarse la acción fosforilativa de esta enzima, sobre numerosas vías de señalización intracelulares, capaz de influir notablemente en la funcionalidad de la célula, que induce cambios a partir de variaciones en la expresión de su información genética. A dosis altas, el etanol parece interactuar directamente con la proteína quinasa C, que puede inhibirla o activarla en dependencia de las circunstancias. Los mecanismos íntimos de dicha interacción no se han precisado en la actualidad.

El etanol parece potenciar también la producción de AMP_c (monofosfato de adenosina cíclico) mediada por receptores, lo que podría explicar parte de sus efectos intracelulares. La adenosina parece mediar en muchos de los efectos que el

etanol ejerce sobre el AMPc. La acción del etanol sobre la adenosina parece realizarse, tanto a nivel de receptores adenosínicos como a nivel de uno de los transportadores de la adenosina.

La acción del alcohol sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico interviene en el refuerzo positivo asociado al consumo de alcohol.

El etanol, al igual que otras sustancias con potencial adictivo, tiene propiedades reforzadoras. El término reforzador es el contrario de aversivo, y se utiliza en psicología experimental para eludir el empleo de otros de difícil objetivación como los de necesidad, deseo o compulsión. Se refiere a la propiedad de ciertos estímulos de aumentar las posibilidades de ser nuevamente aplicado por el mismo individuo, tras una aplicación, basado en sus consecuencias orgánicas o psicológicas. Se habla de refuerzo positivo, cuando se intenta repetir el estímulo con el fin de recrear sus consecuencias inmediatas, subjetivamente agradables. El refuerzo negativo es aquel que se manifiesta cuando el mantenimiento del consumo se hace con la finalidad de evitar consecuencias negativas desde el punto de vista sociopsicológico u orgánico, asociadas al cese de dicho consumo.[3,13]

En los siguientes párrafos se estará tratando las bases neurológicas del refuerzo positivo del etanol, que tiene su núcleo en los circuitos cerebrales de recompensa.

- Sistema dopaminérgico mesolímbico

La adicción refleja el control del comportamiento por la acción de drogas en circuitos cerebrales que han servido filogenéticamente para cumplimentar necesidades biológicas primitivas.[20]

Se ha demostrado que las conductas de autoadministración dependen críticamente de la integridad funcional de la neurotransmisión de los sistemas mesotelencefálicos, especialmente del sistema dopaminérgico mesolímbico y que este se integra dentro de los sistemas que contribuyen a la conducta de búsqueda.[13,17,21] Este, constituye uno de los varios sistemas de señalización por dopamina presentes en el cerebro, sus axones son de longitud considerable (al igual que el sistema dopaminérgico nigroestriado que participa en el control motor) y su funcionamiento se encuentra fuertemente relacionado con el sistema de recompensa del sistema nervioso, además de estar implicado en procesos cognitivos y funciones motoras.[14,22,23]

Este sistema se origina en el área tegmental ventral (VTA) y se proyecta sobre el núcleo accumbens (NAcc) –situado en la base del cuerpo estriado y la corteza prefrontal, formando el haz prosencefálico medial.

Diversos estudios han demostrado, que un nivel elevado de dopamina en el núcleo accumbens resulta crucial en el aprendizaje de efectos de recompensa o refuerzo positivo en los casos de abuso de drogas.[7,14,17,24]

Aunque existen varias formas por las que pueden elevarse los niveles de dopamina en esta región, resulta interesante destacar lo que acontece como consecuencia de un incremento en la liberación neuronal de esta sustancia a partir de los axones que descargan en el NAcc desde los cuerpos neuronales del VTA, cuando estos últimos se encuentran desinhibidos. Las células de esta región se hayan bajo la influencia de diversas zonas y tipos neuronales, dentro de ellos, de neuronas gabaérgicas cuyo tono inhibidor regula las descargas.[14] El advenimiento de nuevas técnicas de microdiálisis y estudios recientes de la estructura ultramicroscópica de las células gabaérgicas aferentes al VTA ha revelado en su membrana receptores opioides Mu (μ); cuando estos son activados, inhiben la liberación de GABA en el VTA y por tanto aumentan la de dopamina en el NAcc. El etanol estimula la liberación de endorfinas y estas al ser ligandos para los receptores μ, aumentan los niveles de dopamina, explicándose así los efectos placenteros que perpetúan la ingestión de alcohol. La acción de los opioides sobre el circuito de recompensa constituye también la base del tratamiento de fármacos como la metadona y el opioide inhibidor naltrexona para controlar la conducta adictiva.[1, 7, 14,17,25-28]

La liberación de dopamina en el NAcc es una respuesta que comparte el consumo con otras drogas de abuso, y recientes investigaciones sugieren que esta respuesta en los circuitos dopaminérgicos es similar a las asociadas en el afianzamiento de conductas por condicionamiento operante.[17,20,29-32]

Los cambios que a largo plazo se efectúan en este circuito por la exposición crónica al etanol son también críticos en el establecimiento de la adicción.

- Intervención de otras zonas cerebrales

asociadas al comportamiento adictivo

La complejidad de la respuesta neurológica al consumo de alcohol es tal, que lo expuesto con anterioridad no bastaría para explicar la totalidad de manifestaciones psíquicas y alteraciones conductuales que acontecen tras la exposición al etanol a corto y largo plazo.[33] El conocimiento de aquellas estructuras que ven alteradas sus funciones ante la exposición al alcohol, ha sido la base para el tratamiento de esta y otras drogodependencias a partir de modernas técnicas de neuroestimulación sobre estas áreas, tal es el caso de la estimulación magnética transcraneal, que ha disminuido la ansiedad durante la abstinencia asociada al deseo por reiniciar el consumo en pacientes alcohólicos.[34]

Algunas estructuras cerebrales que intervienen en el establecimiento de la conducta alcohólica

Se ha demostrado que numerosas regiones que constituyen aferencias al circuito de recompensa son también diana de drogas como el etanol y los opioides. Por ejemplo, recientemente se identificó una región pontina conformada por la cola del área tegmental ventral y los núcleos tegmentales rostromediales que ejercen una potente acción de inhibición gabaérgica sobre el VTA.[13,35]

Estudios recientes han demostrado estrechas relaciones funcionales del sistema dopaminérgico mesolímbico con diversas estructuras que condicionan acciones motoras y de procesamiento cognitivo.[17,20]

Por ejemplo, se cree que áreas como la neocorteza intervienen en aspectos de la adicción que reflejan un procesamiento complejo a nivel cognitivo, como las ansias de consumo, las memorias asociadas a la autoadministración, entre otras aunque no se han dilucidado aún las vías por las que esto ocurre.

Otras zonas como el hipocampo y la amígdala son responsables de los procesos de condicionamiento ambiental, como estímulos específicos o contextuales relacionados con el consumo, pues establecen conexiones con las estructuras dopaminégicas del estriado ventral (NAcc) para intervenir en la regulación de acciones instrumentales asociadas al consumo.

Algunas estructuras motoras juegan también un papel importante en las dependencias, entre ellas podemos encontrar:[13]

- Porción dorsal del cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), asociado a la formación de hábitos.
- Vías estriatales, que a través de los circuitos pálido-talámicos, constituyen aferencias a regiones cerebrales de ejecución como la corteza frontal.
- La vía dopaminérgica nigro-estriatal que se dirige al putamen, podría participar en la sensibilización y en las sensaciones de estrés en los períodos de abstinencia, esta función corresponde prin-cipalmente a las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral.
- Las conexiones descendentes que pasan a través de la sustancia gris periacueductal probablemente medien en aspectos aversivos de la dependencias, que compiten con las eferencias del estriado ventral y dorsal hacia el tronco encefálico.
- Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (núcleo basal de Meynert) juegan un papel importante en la activación cortical. Su estimulación por eferencias del núcleo accumbens probablemente sea parcialmente responsable del desencadenamiento de las conductas de búsqueda.
- El núcleo tegmental pedúnculo-pontino (con neuronas en su mayor parte colinérgicas, pero también glutamatérgicas) parece actuar como una interface entre los ganglios basales y las eferencias motivacionales incentivadas del sistema accumbens-pálido. Su integridad parece necesaria para la adquisición de una conducta reforzada, pero no para su mantenimiento. Las aferencias que el núcleo tegmental pedúnculo-pontino recibe de los ganglios basales y del sistema accumbens-pálido son fundamentalmente inhibidoras, mediadas por GABA.[13,17]

Finalmente, el *locus coeruleus*, núcleo del tronco importante en la activación simpática juega un papel relevante en los síndromes de abstinencia.

- Neurotransmisores implicados en las propiedades reforzadoras del etanol

Los aminoácidos inhibidores y excitadores se localizan en casi la totalidad del cerebro, y se cree que la actuación del etanol en algunos de sus receptores, podría mediar en la acción reforzadora del etanol.

Los receptores $GABA_A$ parecen jugar un papel crucial en el reforzamiento del etanol. Sus agonistas aumentan la autoadministración en ratas mientras que sus antagonistas la disminuyen (picrotoxina y bicuculina). De manera similar, en animales de experimentación, el agonista inverso benzodiacepínico flumacenilo disminuye consistentemente la autoadministración oral de etanol.[7,17]

El papel jugado por los aminoácidos excitadores en el reforzamiento etílico no es tan claro. En general, la estimulación de los receptores NMDA ejerce una influencia inhibitoria en el reforzamiento; por el contrario, sustancias bloqueantes de estos receptores, como la fenciclidina (PCP o polvo de ángel) y MK-801 son auto-administradas por primates.

Por ello, parte del potencial reforzador podría deberse a su acción antagónica sobre los receptores NMDA.

De todos los péptidos endógenos, son los péptidos opioides los de implicación es más clara. La administración, aguda o crónica de antagonistas opioides (naloxona, naltrexona) consistentemente reduce la auto-administración oral de etanol, lo que sugiere que, en condiciones normales, determinados péptidos opioides endógenos aumentan el reforzamiento etílico.

La importancia de la dopamina en el reforzamiento del etanol y de otros hipnóticos sedantes está aún por definir de forma precisa. Es claro que, directa o indirectamente, el etanol aumenta las descargas de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, así como la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Así mismo, se libera más cantidad de dopamina en el núcleo accumbens de ratas con alta preferencia por etanol que en ratas con baja preferencia. La modulación de esta acción es menos clara: en general, la administración de agonistas dopaminérgicos disminuye el consumo etílico, mientras que la administración de antagonistas dopaminérgicos, aunque no tan consistentemente, lo aumenta.

La utilización del antagonista nicotínico mecamilamina ha mostrado la importancia de los receptores nicotínicos centrales en las acciones reforzadoras del etanol. Se postula que los receptores nicotínicos del área tegmental ventral puedan mediar gran parte de las propiedades reforzadoras del etanol, tanto en este núcleo como en el resto del sistema mesolímbico dopaminérgico. Por otra parte, la exposición crónica a nicotina aumenta en animales de experimentación las propiedades reforzadoras del etanol lo cual podría tener implicaciones clínicas.[19]

Con relación a otros neurotransmisores como la serotonina la evidencia es más equívoca. Los antagonistas 5-HT3 han mostrado disminuir la auto-administración de etanol, pero este efecto, más que reflejar una acción directa en los receptores serotonérgicos centrales, puede deberse a cambios farmacocinéticos en la absorción del etanol y a algunas acciones en los receptores 5-HT3 periféricos. El bloqueo 5-HT2 ha disminuido la auto-administración etílica en algún estudio, dato que no ha podido ser replicado.

Varias investigaciones señalan además que el consumo a largo plazo de etanol influye sobre el sistema cannabinoide endógeno. Este sistema se haya vinculado a numerosas funciones fisiológicas entre las que se destacan: el aprendizaje, la memoria, la antinocicepción, el control de las emociones, el desarrollo neuronal entre, otros, y se ha demostrado su implicación en los sistemas de recompensa a determinadas drogas como la nicotina, el alcohol, la cocaína y los derivados opiáceos.[19,36,37] Este sistema se compone de ligandos como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) que se unen a dos receptores específicos unidos a proteínas G, los receptores CB1 de localización en el SNC, y el receptor CB2 en células del sistema inmunológico. Se ha demostrado que la exposición crónica al etanol disminuye la densidad y la funcionabilidad de receptores CB1 presuntamente como consecuencia de aumentos en la liberación de AEA y 2-AG, también constatado tras la exposición crónica al etanol en ciertas áreas cerebrales de ratones de experimentación.[15,38] El estudio de este sistema y sus alteraciones durante la adicción, ha permitido nuevas estrategias para el tratamiento de la depresión y la ansiedad.[39]

Efectos a largo plazo

Hasta ahora, han sido abordados los efectos potenciales de la exposición a corto plazo del alcohol sobre las vías de señalización cerebral y la dinámica intraneuronal. Sin dudas, estos constituyen el camino hacia transformaciones estructurales y funcionales a largo plazo en el cerebro, con cierto grado de irreversibilidad que devienen en el sustrato biológico de síndromes

adictivos clásicos como la abstinencia, la tolerancia y otros trastornos con sintomatología frontal, que recientemente se asocian al consumo prolongado como el detrimento de la autodirección y diversas alteraciones motivacionales.[40,41] Si bien no se ha podido encontrar una justificación biológica precisa a todos los efectos del alcohol a largo plazo, sí ha sido posible correlacionar cambios puntuales en las morfofisiología cerebral (incluso con manifestaciones electroencefalográficas)[42] con muchos hallazgos clínicos en el alcohólico crónico, y se abren nuevas puertas para el entendimiento futuro de la manera en que esta y otros tipos de drogadicción interfieren en mecanismos cerebrales tan complejos como la ritmicidad circadiana del sueño y la vigilia, el control de la temperatura corporal, la secreción hormonal, entre otros.[43]

Los fenómenos de tolerancia y abstinencia aparecen en el organismo como respuestas adaptativas a la exposición repetida a determinadas sustancias independientemente a su carácter adictivo. Por ello, su relación con la dependencia a una sustancia ha sido tema actual de debate, por lo que se prefiere que esta última se defina como un trastorno conductual asociado a la pérdida de control para el consumo de una sustancia, y han quedado establecidos la tolerancia y la abstinencia, como epifenómenos de la adicción,[13,44] no obstante, varias fuentes consultadas le otorgan gran relevancia a la abstinencia como agente activo en el establecimiento de la dependencia, pues sus síntomas implican estados de desequilibrio cuya manifestación llega a constituir un verdadero trastorno psiquiátrico capaz de inducir a la recaída para aliviar los síntomas.

- Tolerancia y abstinencia alcohólica. Mecanismos histoquímicos que las propician.

Tolerancia alcohólica

La administración repetida de etanol produce una disminución en la intensidad de sus efectos (tolerancia), por tanto se constata una pérdida en la intensidad del efecto, que puede alcanzarse nuevamente mediante un aumento de la dosis. Diversos mecanismos contribuyen a este proceso.

Un tipo de tolerancia se instaura paulatinamente a medida que altas dosis de etanol estimulan la actividad del sistema enzimático oxidativo microsomal encargado de la propia metabolización del etanol, por lo que la razón alcoholemia/alcohol ingerido disminuye. Este tipo de tolerancia se conoce como tolerancia farmacocinética.

Otros tipos de tolerancia se engloban dentro de la tolerancia farmacodinámica manifiesta, cuando los efectos del etanol se hacen menores, a iguales concentraciones plasmáticas. Este proceso se expresa de manera heterogénea y en varios aspectos.[13]

Tolerancia conductual

Se ha demostrado que cuando una tarea se realiza repetidamente bajo los efectos del alcohol se reducen sus efectos (por ejemplo la ataxia). Este constituye un caso particular del fenómeno conocido como aprendizaje dependiente del estado.

La tolerancia tiene su base en adaptaciones celulares a la exposición crónica de etanol, que se traducen en una menor respuesta a sus efectos. Dentro de estas manifestaciones se encuentran cambios en el número de receptores, en la cantidad y actividad de segundos mensajeros, así como en la funcionalidad y cantidad de canales, etcétera. Este conjunto heterogéneo de adaptaciones se establecen en interacción mutua y se agrupan dentro de la llamada tolerancia funcional o celular.[7, 13]

- Abstinencia alcohólica

El síndrome de abstinencia alcohólica es un fenómeno complejo que ocurre a diversos niveles cerebrales caracterizados de manera general, por síntomas contrarios a los producidos por la exposición aguda al etanol unido a una actividad simpática aumentada.

El aumento de actividad simpática que se observa en el síndrome de abstinencia está en gran parte mediado por la hiperactividad del locus coeruleus, debida a la pérdida de auto-inhibición noradrenérgica causada por la hipofunción de los receptores presinápticos α2-adrenérgicos. Manifestaciones de esta hiperactividad simpática son, entre otros síntomas: la taquicardia, la hipertensión, la sudoración y el temblor.[13]

Como se ha expuesto, tolerancia y abstinencia son manifestaciones de cambios a nivel molecular y celular en distintas regiones del cerebro, no obstante, no todos los cambios que explican la tolerancia repercuten en el

establecimiento de la abstinencia;, de igual forma, existen cambios asociados a esta última que no se vinculan a la etiología de la primera.

- Cambios relacionados con los receptores $GABA_A$:

Se ha constatado la reducción de receptores $GABA_A$ funcionales en la corteza frontal y en otras áreas cerebrales de personas alcohólicas. Aunque no se ha descartado que estos cambios puedan constituir una predisposición al alcoholismo más que su consecuencia. No obstante, sí se ha demostrado que la exposición crónica al etanol produce transformaciones estructurales de los receptores $GABA_A$. De alguna manera (quizá por activación de vías de señalización que incluyen factores transcripcionales como los Δ-Fos o los CREBs)[45] el etanol induce un incremento en el número de subunidades α6. En este subtipo de subunidad α es donde actúa un antagonista de las benzodiacepinas, el flumacenilo, por lo que su incremento se relaciona con la hipofunción GABA y al fenómeno de tolerancia cruzada entre el alcohol y las benzodiacepinas (se ha demostrado una menor respuesta funcional al lorazepam en alcohólicos).

De esta forma, una carencia adaptativa en el tono gabaérgico en distintas zonas cerebrales, incide en la apari-ción de la tolerancia (por ejemplo, existen menor número de receptores aptos para que iguales cantidades de etanol refuercen el estado inhibitorio). Se presume además que la hipotonía inhibitoria y su expresión sobre sitios reguladores del tono simpático contribuyan a explicar síntomas de la abstinencia como el temblor, la sudoración y la hipertensión.[15]

- Cambios relacionados con los receptores NMDA:

El alcoholismo también da lugar a un aumento en el número de receptores NMDA, debido a que el etanol se opone a la estimulación de dichos receptores (con funciones excitatorias) dicho incremento se relaciona con una disminución de los efectos del alcohol. Cuando deja de actuar el alcohol, durante la desintoxicación, permanecen una gran cantidad de receptores pro-excitatorios manifestándose conductualmente como el estado de hiperexcitabilidad asociado a la abstinencia alcohólica.

Existen evidencias de que el aumento sostenido del flujo de calcio intracelular tiene carácter neurotóxico y durante la abstinencia alcohólica, es causa de las pérdidas de memoria y de las muertes neuronales, así como el *delirium tremens*, las convulsiones y la propia demencia alcohólica. El uso de antagonistas NMDA podría contribuir a reducir estos procesos nocivos.

La hiperreactividad NMDA en la abstinencia alcohólica resulta favorecida por la pérdida de magnesio que se suele ver en los alcohólicos. Dado que el ion Mg^{2+} bloquea los canales para el glutamato, su ausencia predispondría a las acciones excitadoras (convulsiones), por ejemplo del glutamato. Esto justifica los resultados que muestran cómo los suplementos de magnesio pueden ser tan eficaces como las benzodiacepinas a la hora de prevenir las convulsiones relacionadas con la abstinencia.[15]

- Cambios relacionados con el circuito de recompensa:

La liberación dopaminérgica y la acción de este neurotransmisor en el NAcc se ven reducidos durante la abstinencia al etanol, un fenómeno que puede revertirse con nuevas administraciones de la droga, ello tiene importancia en relación con la perpetuación de la conducta de autoadministración.[20,44]

Muchos trabajos en el campo de la adicción han mostrado que la activación de los complejos de transcripción CREB y ΔFos en el núcleo accumbens es una consecuencia de la exposición crónica al alcohol y otras drogas; esto se encuentra vinculado a los síntomas de estimulación durante la abstinencia, posiblemente a través de la inducción del péptido opioide dinorfina. También se ha demostrado una reducción en los niveles de glutamato y trasformaciones de sus receptores en el núcleo accumbens tras la exposición a ciertas drogas, resultado tal vez de los cambios ya explicados en las vías de señalización como las MAPK, su relevancia radica en la utilidad de antibióticos como la ceftriaxona para el tratamiento de ciertas adicciones por sus capacidades de restaurar las anomalías en la señalización glutamatérgica.[45-49]

Estas adaptaciones moleculares en el circuito de recompensa disminuyen la sensibilidad a los efectos de recompensa de subsecuentes exposiciones a las drogas (contribuyendo a la tolerancia) y deterioran las vías de recompensa de tal forma que luego de descontinuar el consumo de la droga, el individuo queda en un estado amotivacional, disfórico o tendiente a la

depresión.[21]

Por otro lado se cree que mecanismos celulares en la amígdala que involucran tanto al glutamato como al GABA, constituyen la base de los cambios en el sistema de recompensa como neuroadaptaciones a la exposición crónica de alcohol.

- Otros cambios moleculares

Se han observado además otros cambios vinculados a la actividad del AMPc, las proteínas quinasas A y C, al transportador de adenosina, a receptores muscarínicos entre otros, durante la exposición crónica al etanol, pero sus implicaciones en la conducta adictiva están por determinar.[13]

En contraste con lo que sucede en el NAcc, la fosforilación por CREB en el núcleo central de la amígdala se observa deprimida durante la exposición crónica al etanol, lo que provoca disminución de la actividad del neuropéptido Y (NPY), cambio asociado a la abstinencia al alcohol.[21]

- Transformaciones en el nivel celular. Sus causas y repercusiones:

La exposición prolongada al etanol promueve el crecimiento de las dendritas y axones neuronales en diversas regiones cerebrales. Esto probablemente altera la función cerebral y retrasa la conducción eléctrica e interfiere en la remodelación sináptica intrínseca en los procesos ontogenéticos y de aprendizaje. Estos hechos contribuyen a la disfunción cognitiva que se observa en alcohólicos con demencia y en niños con el síndrome alcohólico fetal, así como al desarrollo de tolerancia y de los fenómenos subyacentes a la sintomatología de abstinencia.[13]

La base de estas remodelaciones puede encontrarse en los cambios moleculares que produce la exposición al alcohol a largo plazo. Estos pueden alterar la expresión de muchos genes, como el de la pro-opiomelanocortina (este es un péptido pro-opioide, lo que explica cómo el consumo etílico es capaz de inducir la liberación de opioides en el SNC, el del transportador de glucosa, el de la tirosinhidroxilasa, diversas isoformas de la proteína quinasa C, etc. La trascendencia de cada uno de estos, si bien requiere de nuevos estudios, parece radicar en que propician por diversas vías (como las cascadas de fosforilación inducidas por quinasas) cambios en la estructura, crecimiento y remodelación celular, así como en la sensibilidad de las células a estímulos externos, todo lo cual se vincula a los fenómenos de tolerancia, abstinencia, daño neuronal y crisis nerviosas en pacientes alcohólicos.

Entre las moléculas cuya expresión génica se ve aumentada por el alcohol se encuentran las chaperonas. Estas intervienen en el tráfico celular de proteínas y son necesarias para la inserción de proteínas en las membranas, lo cual sugiere que los cambios producidos por el etanol en el tráfico de proteínas contribuyen a la respuesta adaptativa del cerebro al etanol, planteando así nuevos puntos para el desarrollo de alternativas terapéuticas.[50]

Se ha demostrado que la neuroplasticidad aberrante en la región dorsomedial del cuerpo estriado inducido por ciclos repetidos de exposición y abstinencia al etanol contribuye a los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo y/o mantenimiento de su consumo excesivo.[50]

Debe precisarse que el escenario neurobiológico expuesto, no basta para explicar otros trastornos neurológicos cuya explicación escapa de los objetivos del presente trabajo, al no incidir como agente causal en el establecimiento de la dependencia, por lo que no se recogen en el cuadro trastornos como el Síndrome de Wernicke (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y el síndrome de Korsakoff, manifestaciones de las carencias de tiamina inducido por el alcohol.[50]

CONCLUSIONES

Luego de exponer los conocimientos actuales sobre los mecanismos neurobiológicos que propician el establecimiento de la conducta adictiva al etanol creemos necesario precisar que el etanol interactúa con numerosas estructuras de la membrana neural, capaces de inducir transformaciones celulares que van desde variaciones en la excitabilidad neuronal hasta remodelaciones de las conexiones interneuronales. La exposición aguda al etanol favorece la inhibición en diversas estructuras cerebrales y dificulta la transmisión excitatoria, al facilitar la unión a los receptores inhibidores $GABA_A$ de sus agonistas y dificulta el proceso homólogo en los receptores excitatorios NMDA.

Sobre esta base se explican los síntomas de sedación, somnolencia, relajación y amnesia

pos-etílica. El establecimiento de la conducta adictiva al etanol es un proceso complejo, cuyas manifestaciones implican desde el punto de vista neurológico, modificaciones funcionales inducidas por esta sustancia en gran número de estructuras cerebrales (los ganglios basales, el cerebelo, corteza frontal, áreas de procesamiento cognitivo de la neocorteza, zonas de control neurovegetativo, entre otras). El aumento agudo, y las posteriores alteraciones funcionales, en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens del sistema dopaminérgico mesolímbico ante la exposición al etanol juega un papel determinante en el carácter reforzador del etanol. La tolerancia y la abstinencia alcohólica tienen su base en el deterioro a largo plazo de la inhibición fisiológica y el aumento de la excitabilidad en el sistema nervioso central, consecuencias de modificaciones en el patrón proteico neuronal, inducidas por la exposición crónica al etanol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliva C, Clavijo A. Alcoholismo y adicciones: su manejo en la atención primaria de salud. En: Álvarez Sintes R. Medicina General Integral. Tomo 3. La Habana: ECIMED; 2008: p. 295-311

2. Guerri C. Bioquímica de las adicciones. SEBBM. 2012;172(1):1-7

3. Rojas JC. Neurobiología del abuso y dependencia del alcohol. Conceptos clínicos, funcionales y moleculares. Arch Neurocien Mex. 2003;8(3):128-38

4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2011 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2011 [citado 14 Dic 2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/dne

5. García-Sempere A, Portella E. Los estudios del coste del alcoholismo: marco conceptual, limitaciones y resultados en España. Adicciones. 2002;14 Suppl 1:1-13

6. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías. SOCIDROGALCOHOL alerta de que el alcohol está presente en casi la mitad de los muertos en accidentes de tráfico [Internet]. Barcelona: SOCIDROGALCOHOL; 2012 [citado 29 Dic 2012]. Disponible en: http://www.socidrogalcohol.org/index.php?option=com_content&view=article&id=121:socidrogalcohol-alerta-de-que-el-alcohol-esta-presente-en-casi-la-mitad-de-los-muertos-en-accidentes-de-trafico&catid=25:noticiassocidrogalcohol&Itemid=16

7. Gil-Verona JA, Pastor JF, De Paz F, Barbosa M, Macías JA, Maniega MA, et al. Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso. Rev Neurol. 2002;35(1):361-5

8. Capps B, Hall W, Carter A. Addiction. En: Chadwick R. Encyclopedia of applied ethics. 2nd. ed. San Diego: Academic Press; 2012: p. 22-30

9. Ibáñez A. Genética de las adicciones. Adicciones. 2008;20(2):103-10

10. Gual A, Villalbi JR. Las políticas preventivas del consumo de sustancias adictivas y la responsabilidad de los profesionales. Adicciones. 2009;21(1):5-8

11. Flores EA. Vulnerabilidad a la drogadicción. Adicciones. 2003;15(3):187-90

12. Ayesta FJ. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. Adicciones. 2002;14 Suppl 1:63-78

13. Reid AG, Lingford-Hughes AR, Cancela LM, Kalivas PW. Substance abuse disorders. Handb Clin Neurol. 2012;106(1):419-31

14. Pérez-Rial S, Ortíz S, Manzanares J. Neurobiología de la dependencia alcohólica. Trastornos Adictivos. 2003;5(1):4-12

15. Baler RD, Volkow ND. Drug Addiction: the neurobiology of disrupted self-control. Trends Mol Med. 2006;12(1):559-66

16. Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. Biochem Pharmacol. 2008;75(1):266-322

17. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11na. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006

18. Jiménez L, Bascarán MT, García-Portilla MP, Saíz PA, Bousoño M, Bobes J. La nicotina como droga. Adicciones. 2004;16 Suppl 2:143-54

19. Wise RA. Addiction becomes a brain disease. Neuron. 2000;26(1):27-33

20. Koob GF. Neurobiology of Addiction. The journal of lifelong learning in psychiatry. 2011;9(1):1-11

21. Trezza V, Damsteegt R, Manduca A, Petrosino S, Van Kerkhof LW, Pasterkamp RJ, et al. Endocannabinoids in amygdala and nucleus accumbens mediate social play reward in adolescent rats. J Neurosci. 2012;32(43):14899-908

22. Ganong WF. Fisiología Médica. 20a. ed. México: El Manual Moderno; 2006

23. Oleson EB, Gentry RN, Chioma VC, Cheer JF. Subsecond dopamine release in the nucleus accumbens predicts conditioned punishment and its successful avoidance. J Neurosci. 2012;32(42):14804-8

24. Gimeno C, Esteban J, Pellin MC, Climent JM; Grupo de Investigación en Adicciones de Alicante. Mejoría de la gravedad de la adicción en los tratamientos con metadona. Adicciones. 2002;14(2):151-60

25. Brewer C, Streel E. Implantes de naltrexona: un avance terapéutico tanto comportamental como farmacológico. Adicciones. 2003;15(4):299-308

26. Courtney NA, Mamaligas AA, Ford CP. Species differences in somatodendritic dopamine transmission determine D2-autoreceptor-mediated inhibition of ventral tegmental area neuron firing. J Neurosci. 2012;32(39):13520-8

27. Beckerman MA, Glass MJ. The NMDA-NR1 receptor subunit and the mu-opioid receptor are expressed in somatodendritic compartments of central nucleus of the amygdala neurons projecting to the bed nucleus of the stria terminalis. Exp Neurol. 2012;234(1):112-26

28. Redolar D. Consolidación de la memoria, sustrato nervioso del refuerzo y adicción. Psiquiatr Biol. 2008;15(4):109-24

29. Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones. 2001;13 Suppl 2:57-64

30. Cisnero C. Neurobiología de las adicciones. Adicciones. 2010;22(1):11-6

31. Tejeiro R. La adicción a los videojuegos. Una revisión. Adicciones. 2001;13(4):407-13

32. Guerri C. Adicción al alcohol. SEBBM. 2012;172(1):1-10

33. García-Toro M, Gili M, Roca M. Nuevas técnicas de neuroestimulación en las adicciones. Adicciones. 2011;23(4):273-6

34. Barrot M, Sesack SR, Georges F, Pistis M, Hong S, Jhou TC. Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. J Neurosci. 2012;32(41):14094-101

35. Navarro M, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoides y conducta adictiva. Adicciones. 2000;12 Suppl 2:97-109

36. Fattore L, Melis M, Fadda P, Pistis M, Fratta W. The enndocannabinoid System and nondrug rewarding behaviours. Exp Neurol. 2010;224(1):23-36

37. Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. . Adicción y sistema cannabinoide endógeno: papel del receptor para cannabinoides CB1 en la fisiología de las neuronas dopaminérgicas mesotelencefálicas. Adicciones. 2000;12 Suppl 2:83-96

38. Infomed. Estudio sobre cannabinoides endógenos facilita el desarrollo de nuevos ansiolíticos [Internet]. La Habana: Servicio de noticias en salud Al Día; 2011 [citado 3 Ene 2013]. Disponible en: http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2011/11/22/estudio-sobre-cannabinoides-endogenos-abre-la-puerta-al-desarrollo-de-nuevos-ansioliticos/

39. Ruiz JM, Pedrero EJ, Olivar A, Llanero M, Rojo G, Puerta C. Personalidad y sintomatología frontal en adictos y población no clínica: hacia una neuropsicología de la personalidad. Adicciones. 2010;22(3):233-44

40. Landa N, Lorea I, Tirapu J. Sobre las recaídas, la mentira y la falta de voluntad de los adictos. Adicciones. 2003;15(1):7-16

41. Lorenzo R, Montoya A. Quantitative electroencephalogram in drugs abuse and drugs addiction syndromes. Clinical Neurophysiology. 2008;119(9):133

42. Adan A. Ritmicidad circadiana y adicción. Adicciones. 2010;22(1):5-10

43. Landa N, López JJ, Tirapu J, Lorea I. Deshabituación de drogas y funcionamiento cerebral: una visión integradora. Adicciones. 2005;17(2):121-30

44. Damez-Werno D, LePlant Q, Sun H, Scobie KN, Dietz DM, Walker IM, et al. Drug experience epigenetically primes Fosb gene inducibility in rat nucleus accumbens. J Neurosci. 2012;32(30):10267-72

45. Lemos JC, Roth CA, Messinger DI, Gill HK, Phillips PE, Chavkin C. Repeated stress dysregulates κ-opioid receptor sdignaling in the dorsal raphe through a p38α MAPK-dependent mechanism. J Neurosci. 2012;32(36):12325-36

46. Scavone JL, Asan E, Van Bockstaele EJ. Unraveling glutamate–opioid receptor interactions using high-resolution electron microscopy: Implications for addiction-related processes. Exp Neurol. 2011;229(2):207-13

47. Fudala PJ, Woody GW. Recent advances in the treatment of opiate addiction. Curr Psychiatry Rep. 2004;6(5):339-46

48. Trantham-Davidson H, LaLumiere RT, Reissner KJ, Kalivas PW, Knackstedt LA. Ceftriaxone normalizes nucleus accumbens synaptic transmission, glutamate transport, and export following cocaine self-administration and extinction training. J Neurosci. 2012;32(36):12406-10

49. Braunwald E. Alcoholismo y farmacodependencia. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005

50. Wang J, Ben Hamida S, Darcq E, Zhu S, Gibb SL, Lanfranco MF, et al. Ethanol-mediated facilitation of AMPA receptor function in the dorsomedial striatum: implications for alcohol drinking behavior. J Neurosci. 2012;32(43):15124-32