

Alcoholismo y ansiedad: modelos animales

Alba E. Mustaca* y Giselle V. Kamenetzky

Universidad de Buenos Aires, Argentina

ABSTRACT

Alcoholism and Anxiety: Animal Models. Animal models for the study of alcoholism has been developed during the last years. These models contribute in revealing the mechanisms involved in this pathology. A synthesis of the main models used with rodents is presented along with studies that show the complex links between anxiety and alcoholism. The results indicate that alcohol acts as ansiolytic during early stages of consumption and as an ansiogenic agent when absent after chronic or acute doses, that the forced administration of ethanol provokes ansiolytic effects, and that the application of stressors alters the voluntary consumption of alcohol. There are few experiments that tested the relationship between alcoholism and frustration, a state considered equal to physical pain and to learned fear. The first results on the later subject obtained by the authors are described.

Keys words: Alcohol, Anxiety, Frustration, Animal models.

RESUMEN

Se han desarrollado modelos animales para el estudio del alcoholismo que permiten establecer los mecanismos involucrados en esta patología. Se presenta una síntesis de los principales modelos usados con roedores y las investigaciones que dan cuenta de las relaciones complejas que existen entre ansiedad y alcoholismo. Los resultados indican que el alcohol actúa como ansiolítico al comienzo del consumo y como ansiogénico con la privación del mismo después de su administración aguda o crónica; que la administración forzada de etanol provoca efectos ansiolíticos, y que la aplicación de estresores altera el consumo voluntario de alcohol. Hay escasos estudios que hayan evaluado las relaciones entre alcoholismo y frustración, un estado que se considera análogo al dolor físico o al miedo aprendido. Se describen los primeros resultados obtenidos por los autores sobre ese tema.

Palabras claves: alcohol, ansiedad, frustración, modelos animales.

El consumo de bebidas alcohólicas forma parte del estilo de vida de muchos pueblos. Su comienzo lo podemos cifrar en el quinto milenio aJC. Se han hallado pinturas rupestres que representan la recolección y almacenamiento de la miel. Se supone que alguien probó la miel fermentada y le gustó, en particular si se le añadía agua. Alrededor de tres mil años aJC se cita la cerveza en un texto egipcio. Se tomaba con cañas, ya que no se filtraba y contenía granos de la fermentación flotando en su superficie. En la Biblia se menciona al alcohol con frecuencia y los griegos y los romanos ya conocían el cultivo y la recolección de la vid.

*La correspondencia sobre este artículo puede ser enviada a la primera autora: Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA), Instituto de Investigaciones Médicas, "Dr. Alfredo Lanari", CONICET, UBA, Combatientes de Malvinas 3150, Buenos Aires 1428, Argentina. E- Mail: albamustaca@gmail.com

Más adelante los árabes, en el año 800, descubren la destilación del vino y obtienen bebidas de más alto contenido en alcohol; por ello esta palabra es de origen árabe. Dando un salto en la historia, en el siglo XIX se produce un incremento notable del consumo de alcohol debido fundamentalmente a la mejora en la comercialización y a la revolución industrial. Actualmente en el mundo occidental en diversas ocasiones sociales el consumo de alcohol suele ser normal y deseable. En las rutinas de la vida humana las bebidas alcohólicas se utilizan para celebrar, tranquilizar, calmar la sed, abrir el apetito, digerir, acompañar las comidas, dormir, alegrar, disminuir el dolor de origen físico o psíquico, etc. Por lo tanto los vínculos asociativos contextuales, cognitivos y emocionales de su consumo son múltiples y variados.

En las categorías de consumidores de bebidas alcohólicas existe una gama que incluye: comportamientos saludables (abstinentes y bebedores sociales discretos o moderados), consumidores excesivos o de riesgo, y aquellos que pasan al horizonte clínico como “alcohólicos” según las categorías diagnósticas del DSMIV “Trastornos relacionados con el alcohol”. Los límites entre uso y abuso son muy sutiles y se traspasan de un modo imperceptible.

El abuso y la dependencia al alcohol constituyen importantes causas de los problemas de salud. Agregado al riesgo de la pérdida de control normal del comportamiento, puede acarrear trastornos severos: desordenes neurológicos y cardiovasculares, hepatitis, pancreatitis, cáncer, síndrome de alcoholismo fetal, etcétera (Spanagel, 2003). La investigación básica y aplicada se centra especialmente en estudiar las causas y consecuencias del abuso en el consumo de alcohol y en hallar métodos eficaces para su tratamiento.

El alcoholismo se puede considerar una enfermedad con etiología multifactorial en cuyo comienzo, desarrollo y mantenimiento pueden intervenir varios factores: genéticos, orgánicos, psicológicos, culturales y del medio ambiente. Entre las variables psicológicas, la ansiedad y el estrés juegan una función importante. Sin embargo, la relación existente entre trastornos de la ansiedad y alcoholismo es muy compleja y de carácter bidireccional. Por otra parte, la persona adicta al alcohol no es necesariamente ansiosa y la ansiosa no es necesariamente alcohólica. Entre el 15 y 33% de los pacientes con trastornos de ansiedad presenta alcoholismo. En algunos casos se sabe que la ansiedad antecede al alcoholismo. Probablemente estas personas utilizan bebidas alcohólicas como un medio de autotratamiento para disminuir las manifestaciones de ansiedad. Otros autores describen casos de pacientes con ansiedad que podrían tener más riesgo de abusar del alcohol (Cowley, 1992). Asimismo entre el 23% y el 69% de las personas con trastornos de adicción al alcohol padecen síntomas de ansiedad. Esta variabilidad depende del sexo, edad, o tiempo de adicción alcohólica (Valderrama Zurián y Manzanaro, 2001).

Además, el consumo excesivo de alcohol o su abstinencia contribuyen al desarrollo de síntomas psiquiátricos, como el deterioro de la expresión emocional, síntomas de ansiedad, depresión y trastornos de conducta que producen desadaptación social. Por lo tanto los síntomas de ansiedad y depresión aparecen asociados con frecuencia al alcoholismo, donde interaccionan causa con consecuencia. Esta comorbilidad entre alcoholismo y trastorno de ansiedad prevalece más entre los dependientes que entre los

abusadores de alcohol. En general se podría decir que si bien el consumo de alcohol a corto plazo disminuye la ansiedad, tomándolo a largo plazo, la aumenta.

Como señalaron Papini, Wood, Daniel y Norris (2006), las investigaciones clínicas y con humanos son muy reveladoras, pero tienen dificultad en identificar la etiología de los trastornos, esencialmente porque en la mayoría de los casos se tratan de estudios correlacionales y con escaso control de variables. Los modelos animales permiten un mayor control experimental, más posibilidades de manipular variables tanto ambientales, como psicológicas, fisiológicas, genéticas y neurofisiológicas. Por otra parte, estos modelos permiten tratar las psicopatologías como procesos conductuales determinados, cuyos mecanismos se pueden entender científicamente (Hunziker y Pérez Acosta, 2001). Las investigaciones con ratas y ratones constituyen un instrumento sumamente valioso si tenemos en cuenta que tanto los humanos como los roedores evolucionaron de ancestros mamíferos comunes.

El consumo de alcohol suele transformarse en un refuerzo positivo mediado por estructuras cerebrales subcorticales que se conservaron durante la evolución. Con el uso de especies no humanas es posible realizar un mayor control de factores, tales como las condiciones de alojamiento, dieta y experiencia previa con la droga; se pueden crear poblaciones genéticamente uniformes, como así también obtener varias generaciones en un período de tiempo relativamente breve. Teniendo en cuenta la amplia variabilidad por la preferencia hacia el alcohol entre los animales, se desarrollaron diversas líneas de ratas y ratones basándose en su alta o baja preferencia hacia el alcohol. Con el uso de distintos criterios para su selección se criaron cepas endocriadas de este tipo en Finlandia, Estados Unidos y Sardinia. Estos modelos animales también han sido una invaluable herramienta para estudiar las implicancias comportamentales, neuroquímicas y moleculares en el consumo y preferencia por el alcohol (Spanagel, 2000) y los procesos de refuerzo del alcohol en humanos.

Sin embargo, los estudios con animales no pueden captar la totalidad de la conducta humana en general, y la adictiva en particular. Un modelo animal ideal para estudiar el alcoholismo debiera ser aquel en que los roedores consuman voluntariamente grandes cantidades de etanol durante mucho tiempo y lo prefieran a otra sustancia. Esa autoadministración debería interferir con otras actividades propias del animal, producir alteraciones fisiológicas y tener buenas medidas del síndrome de abstinencia, permitiría encontrar los factores genéticos, fisiológicos y comportamentales del alcoholismo y facilitar el desarrollo de la prevención, tratamiento y rehabilitación de los adictos. En cambio las ratas y ratones no consumen alcohol en forma espontánea sino que tienen que ser entrenadas con distintos procedimientos y no se puede estudiar el proceso del alcoholismo como un todo. Es por ello que se idearon distintos paradigmas para investigar sólo una porción o proceso del problema del alcoholismo. De todos modos, una inspección cuidadosa de las terapias con apoyo empírico muestra la validez que alcanzaron los modelos animales para la elaboración de técnicas psicoterapéuticas eficaces para distintas patologías, y en particular para las adicciones.

En esta revisión se presentarán los principales resultados sobre las relaciones entre ansiedad y consumo de alcohol obtenidos con ratas y ratones. Para ubicar al lector, haremos en principio una síntesis de los efectos neurobiológicos que provoca el

consumo de alcohol y los distintos modelos animales que se utiliza para el estudio del alcoholismo en general (para una revisión, ver Kamenetzky y Mustaca, 2005).

EFFECTOS NEUROBIOLÓGICOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol provoca una alteración del equilibrio excitatorio e inhibitorio en el sistema nervioso central. A corto plazo se produce un incremento del efecto inhibitorio del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), responsable del estado de sedación y disminución de la ansiedad. Por otro lado, ocurre una inhibición de la transmisión excitatoria a causa de la inhibición del ácido glutamatérgico, el mayor neurotransmisor excitatorio del cerebro. A largo plazo se genera tolerancia, produciéndose la necesidad de consumir más para obtener los mismos efectos. Si el consumo es interrumpido bruscamente ocurre una activación de la transmisión glutamatérgica e inhibición de la GABAérgica, produciéndose el síndrome de abstinencia y un deseo compulsivo por consumir alcohol (Pérez Rial, Ortiz y Manzanares, 2003).

Los efectos motivacionales apetitivos producidos por el alcohol incluyen un incremento de estados placenteros, así como el alivio de sensaciones displacenteras producidos por el estrés, la ansiedad y la abstinencia (Cunningham, Fidler y Hill, 2000). El alcohol estimula la liberación de dopamina en el núcleo acumbens y también incrementa el metabolismo de dopamina en otras áreas del cerebro involucradas en el sistema de refuerzo. Otro neurotransmisor relacionado con los efectos reforzantes del alcohol es la serotonina, incrementándose la actividad de ciertas áreas del cerebro, tales como el núcleo acumbens, córtex frontal y el estriado anterior. Luego de ingerir alcohol, también se produce una liberación de opioides endógenos, que a la vez provoca efectos de euforia (*Eight Special Report to the U.S. Congress on alcohol and Health*, 1993).

Los estudios con modelos animales muestran que las dosis moderadas de alcohol presentan un efecto bifásico, ya que primero puede producir estimulación, y posteriormente, sedación (Pohorecky, 1977). El etanol es un depresor del sistema nervioso central. La primera etapa, que se puede calificar como estimulante, no es otra cosa que la inhibición de mecanismos inhibitorios cerebrales. El bebedor percibe una sensación de vivacidad; sin embargo, los reflejos, la memoria y la concentración disminuyen y se evidencian trastornos sensoriales y motores que pueden alcanzar la pérdida de conciencia, coma y muerte, según la dosis consumida. Las enfermedades neurológicas y psiquiátricas que produce el abuso crónico de etanol incluyen amnesia, daño cerebral, trastornos del sueño y convulsiones, entre otras (Lombardo, 1997).

El consumo crónico de alcohol puede terminar en el desarrollo de dependencia, que en ausencia de la droga puede acarrear signos tales como profunda ansiedad, temblores, disturbios del sueño, alucinaciones y deseo compulsivo por consumirla.

Una vez que el alcohol ingresa en el cuerpo, posee la capacidad de afectar el comportamiento debido a sus acciones farmacológicas en los sustratos neurales del refuerzo y su interacción con los sistemas de aprendizaje y memoria, punto de suma importancia para comprender los efectos adictivos de la droga (White, 1996).

MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DEL ALCOHOLISMO

Los paradigmas con ratas y ratones utilizados para estudiar el alcoholismo se pueden clasificar en dos grandes grupos en función del control que tiene el animal sobre su consumo: autoadministración y administración forzada. Los procedimientos de auto-administración ofrecen al animal la posibilidad de controlar el consumo de etanol en forma “voluntaria” y se pueden realizar en la caja-hogar o por condicionamiento operante. La ventaja de estos procedimientos reside en su analogía con el consumo humano en cuanto a la vía de administración (oral) y el control por el animal de la dosis y de los patrones temporales de la ingesta. Además, el comportamiento adictivo se desarrolla sólo sobre la base del consumo voluntario de la droga (Spanagel, 2003). Como los roedores no consumen alcohol en forma espontánea, es necesario utilizar algún procedimiento para que comiencen a incorporar la droga en su dieta, estabilicen su consumo y experimenten sus efectos farmacológicos. Un método consiste en mezclar el alcohol con una solución azucarada e ir gradualmente disminuyendo la concentración de azúcar e incrementando la de alcohol (Samson, Sharpe y Denning, 1999). Otro implica ofrecer al animal 24 hs. de acceso a una botella de agua y otra de alcohol, a la cual se le va aumentando la concentración de la droga en forma gradual; o bien colocar una botella de agua y tres de alcohol a diferentes concentraciones (Wolffgramm y Heyne, 1995).

Los modelos de caja-hogar permiten al animal acceder a la droga durante 24 hs o bien por períodos limitados de tiempo en su lugar de vivienda con sólo acercarse al bebedero. Habitualmente se toma como medida dependiente el volumen consumido de cada botella y la preferencia por el alcohol, que se infiere por la proporción de alcohol con relación al volumen total de líquido consumido. Este procedimiento se utilizó para lograr el consumo voluntario y para establecer las fases de consumo de alcohol, en que se pueden distinguir tres etapas:

- Fase de adquisición. El inicio del consumo generalmente se desarrolla durante las primeras dos semanas de exposición, es controlado y sería de tipo exploratorio. La dosis diaria y su patrón de ingesta son inestables e impredecibles. Los animales aprenden a evaluar los efectos psicotrópicos del alcohol y a ajustar su comportamiento de consumo.
- Fase de consumo controlado. A partir de aproximadamente la segunda semana y durante los primeros meses de acceso continuo al alcohol, se desarrolla en cada animal un patrón individual estable de consumo (Wolffgramm, 1990). El mismo estaría determinado por la interacción de factores externos (por ejemplo, estresores tales como aislamiento o natación forzada) o por el estado interno del animal (por ejemplo, estados elevados de ansiedad, genética, otras drogas consumidas) y estaría relacionado con los efectos psicotrópicos del alcohol (Spanagel, 2000). En esta etapa se suelen estudiar el efecto de la exposición a diversos estresores (por ejemplo aislamiento, estrés social, choques eléctricos de distinta intensidad, restricción física, natación forzada, etc.) para evaluar los cambios producidos en la respuesta adictiva.
- Fase de pérdida de control o punto de “no retorno”. Luego de aproximadamente 6 meses de acceso continuo al alcohol, los factores externos e internos ya no influyen en la ingesta como en la fase anterior ya los animales comienzan a modificar su patrón de

ingesta, aún cuando las condiciones ambientales permanecen constantes. Se define por una pérdida de control y no por un consumo excesivo. Los datos empíricos muestran que la transición del consumo controlado al no controlado parece ser irreversible en las ratas, sugiriendo la existencia de un punto de no retorno (Spanagel, 2000).

Los procedimientos de condicionamiento operante se utilizan para evaluar aspectos motivacionales relacionados con la búsqueda de alcohol. Estos modelos permiten diferenciar entre los procesos consumatorios (cuánto y cómo ingiere el animal) de los instrumentales (hasta qué punto el animal está dispuesto a “trabajar” para obtener la droga). El experimentador tiene la posibilidad de manipular la complejidad y el costo de la respuesta que debe realizar el animal para acceder al alcohol, variando los programas de reforzamiento. Los procedimientos usados más frecuentemente son los de reinstalación de la respuesta (reinstatement model) y punto de corte. Los primeros se utilizan para estudiar los procesos involucrados en la compulsión y la recaída al consumo de drogas. En una primera etapa los animales se entrenan para presionar una palanca y obtener alcohol. Luego de una fase de extinción, en la cual la presión de la palanca deja de estar apareada con la obtención de la droga, el experimentador presenta diversos estímulos y evalúa cuáles de ellos reinstalan la respuesta de presión de palanca, aún sin la presencia de la droga. Las evidencias empíricas muestran que hay al menos tres clases de estímulos que producen la reinstalación: la administración de una pequeña dosis de alcohol, el estrés y estímulos condicionados que fueron asociados a la droga durante la fase inicial. Se considera que el re-comienzo de la presión de palanca en la última etapa es una conducta similar a la búsqueda de la droga y recaída en el consumo en humanos (Spanagel, 2003).

El paradigma de “punto de corte” se utiliza con el fin de establecer medidas independientes para los procesos apetitivos y consumatorios (Samson, Sharpe y Denning, 1999). Los comportamientos apetitivos son aquellos vinculados a la obtención del etanol (comportamientos de búsqueda o condicionamiento operante), y los procesos consumatorios controlan principalmente la cantidad de etanol consumido una vez que se ha comenzado a beber. Este modelo consiste en someter al animal a un condicionamiento operante utilizando diversas concentraciones de etanol como refuerzo. Por ejemplo, para acceder al bebedero de solución de etanol, el animal debe responder a un programa de razón fija cuyo requerimiento de respuestas se va incrementando a lo largo de los ensayos. Durante el período de “búsqueda” o respuesta operante el animal no puede desplegar comportamientos de consumo, y una vez que se accede a la solución, no se requieren más respuestas de presión de palanca. Se establece el punto de corte en cuanto el animal deja de responder (Samson, Gachowski, Chappell y Legg, 2003). La motivación del animal por el refuerzo se infiere por la relación entre la línea de base con que comenzó el programa de reforzamiento y el momento en que el animal deja de responder. Una vez establecido el punto de corte se suele incorporar algún otro procedimiento, como por ejemplo un período de abstinencia o una droga, y posteriormente se evalúa dónde se sitúa el nuevo punto de corte.

Los modelos de administración forzada más utilizados inyectan dosis de alcohol, vía intragástrica o intraperitoneal (i.p) para medir luego diversas conductas en distintos

períodos. Tienen la ventaja que el investigador puede controlar la cantidad de concentración de alcohol en sangre, su periodicidad y el momento de la prueba. El condicionamiento de lugar y el condicionamiento al sabor combinan métodos de administración controlada por el experimentador y de aprendizaje asociativo. Se basan en que los animales son capaces de establecer asociaciones entre los efectos de las drogas sobre su organismo, los cuales actúan como estímulos incondicionados y los estímulos que predicen la administración de la misma, como estímulos condicionados (Cunningham, 1993). Para los experimentos de condicionamiento de lugar se utiliza un aparato con dos compartimentos, cada uno de los cuales posee diversos estímulos visuales, táctiles, olfatorios o auditivos. Las ratas o ratones reciben inyecciones de etanol y luego se colocan en uno de los compartimentos, de tal forma que asocie el efecto de la droga en presencia de los estímulos contextuales. La ausencia de la droga se aparea con los estímulos del otro compartimento. Posteriormente los animales se evalúan sin administrarles droga alguna, permitiéndosele circular libremente por ambos compartimentos. El tiempo que el animal permanece en cada uno de ellos se interpreta como preferencia o aversión hacia los estados internos que provoca el etanol.

En los estudios de condicionamiento al sabor, se aporean los efectos de las drogas (estímulo incondicionado) con la ingesta de un sabor novedoso de un líquido o comida sólida (estímulo condicionado). En la etapa de prueba se evalúa la ingesta o preferencia del sabor en ausencia de la droga. Si la misma produce efectos motivacionales apetitivos, se incrementará el consumo o preferencia del mismo y si produce efectos aversivos, la ingesta o preferencia sufrirá un decremento.

ANSIEDAD Y ALCOHOLISMO

Como se mencionó anteriormente, las relaciones entre ansiedad y alcoholismo son muy complejas. Con fines didácticos clasificaremos los estudios en función de la ansiedad provocada por la privación de alcohol después de la exposición al mismo, las consecuencias del estrés sobre el consumo de alcohol y los efectos de la exposición de alcohol sobre el modo de afrontar situaciones de estrés. En este contexto, miedo, estrés y ansiedad lo utilizamos como términos similares y lo definimos como aquellos estados provocados por la presentación o la anticipación de estímulos aversivos o nocioceptivos al animal, y que se expresan mediante pruebas conductuales y fisiológicas específicas.

Ansiedad y abstinencia

El consumo crónico de alcohol produce alteraciones en los neurotransmisores que traen como consecuencia un cambio en la estructura y función del cerebro. El sujeto adicto necesita aumentar su consumo para obtener los mismos efectos de las primeras veces que bebió. El dejar de ingerirlo provoca desórdenes cerebrales que causan síntomas de abstinencia, que solamente disminuyen con una nueva dosis de alcohol. Los síntomas de la abstinencia en el alcoholismo son opuestos a los efectos farmacológicos del consumo de alcohol: aumentan los procesos activadores del sistema

nervioso central, a la vez que disminuyen los depresores. Estos cambios incluyen síntomas de temblores, sudores, náuseas, cefaleas, ansiedad, incremento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea y con frecuencia un fuerte deseo de volver a consumir, que pone en riesgo el tratamiento del alcohólico.

Los métodos para provocar dependencia al etanol en ratas y ratones son los que ya mencionaba Freund (1975). Incluyen el consumo voluntario o forzado de etanol diluido en agua o en una dieta líquida o inhalación de vapores de etanol, este último más usado en ratones que en ratas. Con menor frecuencia se utilizan administración de inyecciones intraperitoneales o intragástricas de concentraciones de etanol, polidipsia al etanol inducida por el programa y restricción de comida con etanol como único líquido disponible en la caja-hogar de los animales. Estos procedimientos se aplican en forma continua o intermitente, durante semanas o meses, lográndose una dosis entre moderada y alta de etanol en sangre que provocan síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el consumo.

En los adictos humanos, parte de la ansiedad que experimentan con la privación de alcohol está causada por los efectos farmacológicos que el etanol produjo en los circuitos neuronales del cerebro (Koob, Roberts, Parsons *et al.*, 1998), y otra parte obedece a factores cognitivos que se relacionan con el hábito del consumo asociado a diferentes estímulos, tanto externos como internos. Los estudios de la ansiedad de los roedores por abstinencia refleja más la alteración neurofisiológica del cerebro producida por la falta de alcohol, que la provocada por los factores asociativos o cognoscitivos. Los procedimientos de reinstalación de la respuesta mediante condicionamiento operante estudian los cambios motivacionales hacia el alcohol provocados por la abstinencia que pueden tener relación con la ansiedad, aunque ese estado no se mide específicamente.

Los modelos con roedores que estudian este proceso usan habitualmente el laberinto en cruz elevado (elevated plus maze, EPM), la prueba de luz-oscuridad (*Light-dark box*, LDB) y el de campo abierto (*open field*, OP) para inducir ansiedad. Se evalúan los síntomas de abstinencia agudos (después de pocas exposiciones al etanol) o crónicos (después de mucho tiempo de exposición a la sustancia). La mayoría de estas pruebas se aplican durante el pico de la abstinencia (entre 3 y 12 hs. de la privación de alcohol). En ratones el grado de los síntomas de abstinencia en algunos casos se determina con la evaluación de la intensidad de la convulsión inducida por manipulación (CIM).

El EPM se validó como una prueba de ansiedad en ratas por primera vez por Pellow y File (1986) y en ratones por Lister (1987). Es sensible a las drogas ansiolíticas y a las ansiogénicas. Consiste en dos brazos abiertos y dos cerrados en cruz que se colocan a unos 50 cm. de altura. Entre experimentos varían la luminosidad del cuarto, la forma de colocar al animal y otros detalles. En la mayoría de los casos, los animales se colocan en el centro y durante 300 seg. se registran diferentes respuestas. Las medidas más utilizadas son número (o porcentaje) de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados y evaluación del riesgo. Las menos utilizadas son tiempo o frecuencia de los animales parados en dos patas, ambulación, acicalamiento y limpieza de la cabeza en función del lugar donde se encuentran. Las drogas que actúan sobre la ansiedad, como las benzodiazepinas y el etanol, aumentan la frecuencia de cruces y el

tiempo de permanencia en brazos abiertos, y la evaluación del riesgo. Las otras medidas no se ven alteradas, siendo un indicador entonces de que no se afecta la locomoción de modo inespecífico (p. ej. Devaud, Matthews y Morrow, 1999; Doremujts, Brunei, Varlinkaya y Spear, 2003). Sin embargo, algunas drogas que no tienen efectos ansiolíticos, como las anfetaminas, también aumentan esas respuestas, por lo cual lo recíproco podría ser cierto: que la baja locomoción sea indicadora de disminución de la ansiedad. Es por eso que, a pesar del uso frecuente de esta prueba, pueden haber falsos positivos y falsos negativos.

En ratas, en la mayoría de los experimentos revisados, se encontró que la abstinencia provocó una respuesta ansiogénica en el EPM. Los animales en abstinencia cruzan con menor frecuencia a los brazos abiertos y permanecen menos tiempo en los mismos que controles normales o con abstinencia, pero no a los que se les administraron drogas ansiolíticas (p.ej. Baldwin, Rassnick, River, Koob y Britton, 1991; Bhattacharya, Chakrabarti, Sandler y Glover, 1995; Valdez, Roberts, Chan, Davis, Brennan, Zorrilla y Koob, 2002). Sin embargo, en algunos experimentos también se halla una disminución general de la locomoción en los brazos abiertos, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. Entre los experimentos existen variaciones en cuanto al tiempo de exposición al etanol previo a la prueba (entre 3 y 63 días), la concentración consumida y cuándo realizan la prueba. Se hallaron efectos ansiogénicos más frecuentemente entre las 6-8 hs. del cese del consumo de alcohol (ej. Baldwin, Rassnick, River, Koob y Britton, 1991), aunque también hubo efecto a las 12 hs. (File, 1994), y después de 28 días de abstinencia (ej. Rasmussen, Mitton, Green y Puchalski, 2001). Con el mismo aparato, los estudios con ratones dieron resultados menos consistentes. En algunas investigaciones, con el cese del consumo de alcohol se encontró mayor ansiedad (ej. Watson, Robinson y Little, 1997; Wilson, Satson y Little, 1998); o ningún efecto (ej., Finn, Gallagher y Crabbe, 2000). Los experimentos con ratones en los cuales no se encontró ningún efecto usaron procedimientos de inhalación de vapores de etanol para lograr la dependencia al alcohol. Esto sugiere que el método de inducción de consumo podría determinar el nivel de la ansiedad por abstinencia.

La prueba de LDB para la medición ansiedad la validaron Crawley y Goodwin (1980). Aunque hay variaciones, el aparato consiste en una caja dividida en dos compartimientos de distinto tamaño. Uno oscuro y pequeño, el otro grande y luminoso. Los animales se colocan en alguno de los dos compartimientos y se mide el número de cruces y tiempo de latencia de salida de la caja. Las drogas tranquilizantes aumentan el número de cruces que realizan los animales entre los dos compartimientos, mientras que el tiempo que permanecen en el lugar luminoso y la actividad general no manifiesta cambios. Los agentes ansiogénicos, en cambio, provocan menos tiempo de permanencia en el lugar luminoso y menores transiciones. En función del lugar donde colocan al animal, a mayor ansiedad mayor latencia en salir del lugar oscuro o menor latencia de entrar a él.

La mayoría de los estudios sobre abstinencia en ratas y ratones utilizando el LDB hallaron que provocaban respuestas de ansiedad. Los efectos fueron consistentes en ambas especies, encontrándose menos frecuencia de cruces entre compartimientos, mayor locomoción en el compartimiento oscuro que en el luminoso y latencias más

cortas para entrar al compartimiento oscuro o más largas para salir de él, según donde colocaban al animal en el comienzo de la prueba (ej. Costall, Domeney, Nelly *et al.*, 1993; Costall, Jones, Kelly, Naylor, Onaivi y Tyers, 1990).

El OP es uno de los más antiguos aparatos usados para medir la respuesta de los roedores ante un estímulo moderadamente ansiogénico. El aparato original era grande, circular e iluminado (Hall, 1934). El que se usa actualmente a veces es cuadrado, está aislado y se agrega un sonido atenuado, es más pequeño y se monitorea la ambulación y otras respuestas mediante técnicas computadas. La validación con drogas ansiolíticas se realizó con el aparato tradicional (Kliethermes, 2005). La administración de benzodiazepinas produce una disminución de la exploración en ratas y ratones y esta respuesta es dosis dependiente. Lo mismo que el EPM, las drogas estimulantes, como las anfetaminas, aumentan la ambulación en general, confundiendo los resultados. Un comportamiento que supuestamente cambia con la ansiedad es el tiempo que el animal permanece en el centro del aparato; sin embargo esta respuesta aún no fue validada usando drogas ansiolíticas (Kliethermes, 2005).

Los resultados de los efectos de la abstinencia en el OP son ambiguos. Tanto en ratas como en ratones se encontró que la abstinencia produjo una disminución de la locomoción y del tiempo de permanencia en el área central (ej. Ripley, Dunworth y Stephens, 2002), una mayor ambulación e hiperactividad, propia de los síntomas de abstinencia hallada en los humanos (ej. Rasmussen, Mitton, Green y Puchalski, 2001), y una ausencia de efecto (ej. Poelchen, Kittner, Sieler, Regenthal, Preiss e Illes, 2001). No se ha encontrado una relación entre los métodos empleados para el consumo de alcohol o del tiempo del cese del consumo y las respuestas de hipo o hiperactividad. Kliethermes (2005) sugiere que puede haber diferencias genéticas en la respuesta de los animales ante la abstinencia. En resumen, si bien se observaron en la mayoría de los trabajos cambios en la respuesta de los roedores en el OP, aún se desconocen los factores que intervienen en las diferencias de la dirección de estos cambios entre experimentos.

Otros resultados sugieren que la ansiedad provocada por abstinencia fue similar en ratas machos y hembras (Overstreet, Kanpp y Breese, 2004), pero diferentes entre ratas adultas y adolescentes. Las ratas adolescentes no presentaron signos de ansiedad luego de la privación aguda de etanol (Doremus, Brunei, Varlinskaya y Spear, 2003).

Un resumen de los resultados hallados en este apartado es que se hallan efectos ansiogénicos en los roedores en la mayoría de los experimentos, tanto después de la exposición aguda o crónica de etanol, aunque no hay consistencia entre todos ellos y las interpretaciones pueden ser confusas. Algunas de las causas posibles de esta discrepancia pueden ser las siguientes: (1) muchos de los experimentos que estudian la abstinencia en ratas y ratones son para evaluar los efectos de drogas ansiolíticas o son estudios neurobiológicos en los cuales faltan todos controles apropiados como para evaluar realmente la ansiedad provocada por la abstinencia; (2) la ausencia de resultados positivos puede reflejar un efecto de techo producido por la ansiedad en sí misma que provoca el aparato; (3) los aparatos son sensibles a múltiples factores, tanto ambientales (manipulación previa, luminosidad, tamaño del cuarto experimental, etc.) como genéticos. Algunos de estos factores pueden interactuar con el síndrome de abstinencia

en ratas y ratones, provocando estos resultados confusos. Por ejemplo, el tamaño del cuarto en que se encuentra el EPM podría afectar diferencialmente la respuesta de los animales expuestos o no al etanol.

Por otra parte, los cambios observados en estos estudios pueden confundirse con otros procesos que no son precisamente la ansiedad, tales como alteraciones en la motivación para explorar los aparatos, problemas con la locomoción, respuestas que no fueron validadas con drogas tranquilizantes u otros rasgos intrínsecos del animal como la extroversión.

Kliethermes (2005) enuncia algunas características que deberían tener las pruebas que evalúan la ansiedad por abstinencia en roedores que conviene resumir. En primer lugar, la intensidad de la respuesta de ansiedad debe relacionarse con el nivel de dependencia, evaluado por el tiempo de consumo o por las concentraciones de etanol en sangre durante el mismo. Las reacciones por abstinencia son indicativas de mayor dependencia, por lo cual las pruebas de ansiedad deben también ser sensibles a esos parámetros. En segundo lugar, una demostración crítica de la validez de la tarea es que las drogas ansiolíticas, como las benzodiazepinas, alteren la repuesta medida por la abstinencia. En tercer lugar, la prueba debe indicar ansiedad sin provocar cambios en la actividad general de los animales. Finalmente, las drogas ansiolíticas deben llevar a una disminución de la ansiedad en múltiples pruebas para aumentar la confiabilidad y validez de los efectos estudiados.

Por otra parte, es deseable que se desarrollen modelos animales que midan los procesos asociativos que están involucrados en la ansiedad por abstinencia.

Ansiedad y consumo de alcohol

Según Gray (1993), el alcohol disminuye el miedo, es decir, el componente de evitación en un conflicto de aproximación-evitación. Los animales en general aprenden a hacer cosas que disminuyen el miedo. Por lo tanto, es de esperar que aprendan a tomar drogas que poseen este efecto. En este sentido, ratas sometidas a choques eléctricos y puestas en la alternativa de elegir entre alcohol o agua deberían mostrar una preferencia por el alcohol, aunque normalmente prefieren agua.

Numerosos estudios muestran que la exposición a diversos estresores produce una modificación en el consumo voluntario de etanol, dando cuenta de los efectos ansiolíticos de la droga. Los procedimientos que se utilizan más frecuentemente consisten en someter a las ratas a métodos de autoadministración de alcohol y luego aplicar estímulos que provoquen ansiedad y estrés, tales como natación forzada, choques eléctricos, aislamiento social, restricción física, etc. Después los exponen a distintas pruebas de consumo y se los compara con controles no sometidos a estrés o con sus propios valores de línea de base antes de la exposición al estrés. Los resultados no transcurren siempre en el mismo sentido, ya que algunas investigaciones muestran un incremento del consumo ante ciertos estresores, mientras que otras revelan una disminución del mismo o ningún efecto. Estos resultados contradictorios parecen depender de múltiples factores, tales como la naturaleza y tiempo de exposición al estresor, el método de autoadministración utilizado, las características de la cepa y condiciones de alojamiento,

entre otros.

Vangeline *et al.* (2003) en una investigación sobre consumo voluntario de etanol, compararon diversas líneas de ratas criadas en forma selectiva en función de su preferencia por el alcohol y con ratas Wistar no seleccionadas. Las expusieron durante 24 hs. a dos botellas que contenían una solución de etanol al 5% y al 20% y una tercera, con agua. En las semanas 16 y 23, se les aplicaron choques eléctricos no controlables y natación forzada respectivamente durante 3 días consecutivos, durante los cuales se continuó midiendo el volumen de alcohol consumido. El estrés causado por la natación produjo un incremento en el consumo en las ratas Wistar, pero ningún efecto en los grupos de líneas seleccionadas. En cambio, los choques eléctricos produjeron un incremento en el consumo en todos los grupos de animales.

Otras evidencias sugieren que el estrés social conduce a una disminución en el consumo voluntario de alcohol. Van Erp y Miczek (2001), sometieron a ratas machos a dos intensidades de estrés social. En la primera fase, de 2 minutos de duración, el animal experimental era atacado por un macho dominante "residente", luego de lo cual se lo protegía con una malla de alambre durante 30 minutos. El segundo tipo de estrés consistió en colocar al intruso en la caja hogar del residente, con todas las claves sensoriales presentes, pero en ausencia del agresor. Ambas condiciones duraron 5 días, con una separación entre ellas de 10 días. Independientemente que el estrés haya sido provocado por la intrusión en un ambiente no familiar, o de modo más intenso por un encuentro agresivo, se produjo un decremento en la respuesta de consumo de etanol, expresado tanto en la caja hogar, como en la respuesta operante.

En un estudio cuyo objetivo fue evaluar la importancia de la ansiedad-rasgo de los sujetos como predictor de la preferencia de alcohol, se utilizaron líneas de ratas seleccionadas en función de altas y bajas características de ansiedad. Las ratas Wistar Harlan mostraron menos comportamientos relacionados con ansiedad que las ratas Wistar BgVV y las Harlan Fisher. Los animales fueron re-testeadas en el laberinto en cruz elevado, luego continuó una fase de consumo voluntario de etanol y finalmente fueron sometidas a un paradigma de punto de corte. Comenzando con un requerimiento de razón fija 1, para obtener una recompensa de 0,2 ml de 5% etanol, cada tres recompensas se incrementaban a 3 presiones de palanca más obtener la solución. Paradójicamente, los resultados mostraron que tanto en la fase de consumo voluntario como en la del paradigma de tasa progresiva, las ratas Harlan Fischer (más ansiosas) bebieron significativamente menos etanol que las dos líneas de ratas Wistar (menos ansiosas). Esto mostraría que la relación entre los comportamientos asociados a ansiedad y el consumo de alcohol están afectados por factores adicionales, tales como sensibilidad al sabor, impulsividad o la susceptibilidad a los efectos ansiolíticos del etanol (Langen y Fink, 2004).

La respuesta de un animal hacia la droga está influida por las experiencias tempranas del medio ambiente. La exposición a un estrés crónico durante las primeras etapas de la vida, puede afectar los efectos reforzantes del etanol y jugar un papel importante en el desarrollo de la dependencia hacia el etanol. También en los estudios con humanos se halló que la exposición temprana a experiencias adversas puede incrementar el riesgo de desarrollar una dependencia hacia el alcohol (Spak *et al.*, 1997). En

una investigación se estudió el efecto de la separación de las crías de ratas con sus madres sobre el posterior comportamiento de consumo de etanol. Durante los días postnatales 1 a 21, las crías fueron separadas 15 o 360 minutos de sus madres, según los grupos. Se observaron cambios neuroquímicos de largo término en los sistemas opioide y dopaminérgico. Además durante las semanas 10 a 13 de edad fueron sometidos a un test de consumo. Los animales que habían sido separados de sus madres por 360 minutos consumieron significativamente más solución de 8% de etanol, en comparación con el grupo de 15 minutos y los animales controles. Luego de 20 días de acceso continuo a etanol, los animales que consumieron más droga fueron sometidos por 4 días consecutivos a un estrés por restricción de movimiento durante 1 hora, y se evaluó el efecto del evento sobre el consumo de etanol. Finalmente tuvieron acceso por dos días adicionales a las botellas de agua y 8% de etanol. Nuevamente los animales que habían sido separados durante 360 minutos de sus madres, consumieron significativamente más etanol, en comparación con los otros dos grupos. Otras investigaciones mostraron que experiencias tempranas pueden producir alteraciones neuroquímicas y que el etanol provoca cambios en la densidad de receptores opioides y de dopamina en diversas áreas del cerebro (Ploj y Nylander, 2003).

Pepino, Abate, Spear y Molina (2004) evaluaron el comportamiento de consumo de ratas infantiles y adolescentes que habían sido amamantadas por una madre intoxicada con etanol. Durante los días 3, 5, 7, 9, 11 y 13 de postparto, dos grupos de madres recibieron una administración intragástrica de 2,5 g/kg de etanol o agua. En el día postnatal 15, las crías fueron evaluadas en un test de consumo con un tubo conteniendo 0 (agua) y otros con 2,5, 5 o 10% de etanol. Posteriormente, en la etapa de adolescencia, las crías tuvieron acceso a un tubo de agua y otro con concentraciones de etanol crecientes a lo largo de los días, hasta llegar a una solución de 6%. Tanto las ratas infantiles como las adolescentes que habían sido amamantadas por una madre intoxicada mostraron mayor consumo de alcohol con respecto a los controles. Los autores concluyen que este efecto paradójico de mayor consumo de una sustancia asociada con una experiencia aversiva, como un cuidado pobre de una madre intoxicada, podría deberse a que esta experiencia genera ansiedad, la cual es a su vez estaría mitigada mediante el consumo de alcohol, por sus efectos ansiolíticos.

En resumen, la ansiedad provoca una alteración en el consumo de etanol en ratas y ratones, aunque la dirección del cambio es variada dependiendo de la exposición del animal a un estresor y otros factores tales como el tipo de estresor, la cepa utilizada y la etapa de la ontogenia en que se evalúa.

Efectos del alcohol sobre respuestas de ansiedad

Las propiedades ansiolíticas del alcohol se consideran uno de los factores motivacionales más importantes para su consumo, dependencia y adicción. La hipótesis de reducción de la tensión en el alcoholismo la describió inicialmente Conger (1956), aunque ya Hipócrates, en su obra "Los aforismos", recomendaba el consumo de vino con agua para mitigar los síntomas de ansiedad (citado por Kushner *et al.*, 1990).

En las investigaciones con roedores, en las cuales se utilizaron diversas drogas,

se hallaron evidencias sobre los efectos ansiolíticos del etanol y se identificaron algunos mecanismos subyacentes. Por ejemplo, los estudios realizados con el antagonista benzodiazepínico RO 15-4513 muestran que esta droga reduce el efecto ansiolítico del alcohol. Esto indica que el alcohol puede actuar en el mismo sistema que las benzodiazepinas, drogas usualmente utilizadas como ansiolíticos (Lister, 1988).

Los procedimientos con ratas y ratones más frecuentes para estudiar estas relaciones consisten en inyectar distintas dosis de etanol a animales experimentales y placebos a los controles para luego comparar sus respuestas ante la presencia de distintos estresores. Otras investigaciones estudian los mecanismos y efectos de exposiciones prolongadas al etanol durante los períodos prenatales o en la infancia. De los artículos revisados, existen pocas investigaciones que utilizan procedimientos de autoadministración.

Los efectos ansiolíticos del etanol se evaluaron con el EPM (ej., Blatt y Takahashi, 1999; Ferreira, Takahashi y Morato, 2000; LaBuda y Fuchs, 2000, 2002), el LDB (ej., Bilkei-Gorzo *et al.*, 1998); un test de interacción social (File *et al.*, 1976; Valinskaya y Spear, 2002) y en el paradigma de libre exploración (ej. Belzung y Berton, 1997). Los estudios más recientes se concentran en evaluar los posibles mecanismos neurofisiológicos involucrados en este efecto.

Wilson *et al.* (2004) estudiaron la diferencia de sexos en los comportamientos relacionados con ansiedad y el efecto del etanol con dos métodos: el laberinto en cruz elevado y el comportamiento de enterramiento defensivo. Los tests fueron implementados 10 y 30 minutos después de la administración del etanol. Posteriormente se midió el contenido de alcohol en sangre (BAC), para observar si existieron diferencias en los niveles de droga. Los resultados mostraron que si bien no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación a los efectos ansiolíticos de la droga, hubo diferencias entre los sexos en las respuestas de la línea de base: las hembras mostraron menos respuestas de ansiedad que los machos. En otro estudio se midieron los efectos del estrés sobre la ataxia inducida por una dosis de 0.6 g/kg ip de etanol. Se halló que en la línea de base las hembras exhibieron menos ataxia que los machos. La ataxia fue medida en un aparato de rotarod, y se halló que las hembras permanecieron por más tiempo sin caer. Sin embargo, no hubo efectos significativos del estrés sobre la ataxia inducida por el etanol en ambos sexos (Tayyabkhan, Mammola y Drugan, 2002).

Bowers, Sabongui y Amit (1997), evaluaron el consumo a una solución de 8% de etanol, durante un período de exposición a un estrés por restricción. Luego de una fase de preexposición al alcohol, todos los animales fueron sometidos a estrés por restricción durante 7 días consecutivos, pero un grupo tuvo acceso al etanol durante la etapa de restricción, y el otro, no. Los resultados mostraron que sólo los animales que no tuvieron acceso al etanol durante el período de estrés incrementaron su consumo luego del ensayo 1 post-estrés. Esto sugiere que el acceso a etanol durante el periodo de restricción pudo haber atenuado el efecto del estrés.

Los estudios clínicos y con animales indican que la exposición al alcohol tiene efectos perjudiciales sobre el comportamiento social que podrían estar relacionado con la ansiedad. El mecanismo central del sistema de comportamiento social se ve alterado en ratas expuestas a alcohol durante el desarrollo. Lugo *et al.* (2003), utilizaron un procedimiento para provocar síndrome de alcoholismo fetal, en el cual administraron

etanol a las madres preñadas, durante los días gestacionales 1 a 22 y entre los días postnatales 2 a 10, período equivalente a los tres trimestres de desarrollo intrauterino en humanos. A los 30 días de edad, las ratas se evaluaron en un corredor lineal en cuya caja meta permanecía un congénere que habitaba en su caja-hogar. Luego de varios períodos de aislamiento para incrementar la motivación social, se midieron algunos comportamientos sociales y la latencia para alcanzar la caja meta. Independientemente de la cantidad de tiempo de aislamiento, los animales expuestos al etanol corrieron más rápido y mostraron comportamientos sociales aberrantes en comparación con los grupos control, tales como mayor cantidad de olfateo anogenital, persecuciones, saltos y mordidas comparados con controles no preexpuestos al etanol. Los autores concluyeron que estos cambios en el comportamiento social serían el resultado de un incremento en la responsividad hacia los estímulos sociales, más que cambios en los estados motivacionales o de aprendizaje social.

La exposición al alcohol en las ratas recién nacidas produce daños neurobiológicos y alteraciones significativas de los sistemas de procesamiento del miedo (Fitzgerald y Jennings, 1999). En una investigación, a un grupo de ratas le administraron vía i.p una dosis de 4 g/kg 15% de etanol en los días postnatales 3 a 7. Se halló que la administración crónica de etanol en esta etapa del desarrollo alteró las respuestas de miedo, tales como el retroceso de las patas traseras ante la estimulación táctil producidos por la administración intraplantar de formalina aplicada 4 días después de finalizada la exposición al etanol (Shumilla, Sweitzer y Keding, 2004).

La respuesta sexual también se ve alterada ante la exposición prenatal al estrés o al alcohol. Pero cuando ambos factores se presentan juntos en dicho período, la propensión hacia una alteración se ve más incrementada (Ward *et al.*, 1994). Por ejemplo, la exposición de madres preñadas al etanol durante los días 10 a 21 de gestación y a estrés por restricción durante los días 14 a 21 de gestación, produce en las crías machos una alteración en los niveles de la testosterona, generando una drástica disminución en la respuesta eyaculatoria en la adultez (Ward *et al.*, 1999).

Cuando las crías de ratas son aisladas de su madre o conespecíficos, emiten vocalizaciones ultrasónicas, principalmente para atraer la atención de su madre. La exposición neonatal al etanol altera la respuesta inmediata de las crías ante el aislamiento, reduciendo la frecuencia de las vocalizaciones. Esto podría afectar las interacciones de la madre y las crías y colaborar en la comprensión de los efectos a largo plazo de la exposición al etanol, sobre las conductas sociales (Barron *et al.*, 2000).

En conclusión, la mayoría de los estudios avalan la idea de que el alcohol provoca efectos ansiolíticos si se aplican en forma aguda antes de la administración de pruebas ansiogénicas. Por otra parte la exposición a etanol en el período gestacional o en la infancia provoca alteraciones profundas en las conductas de los animales adultos, algunas de ellas relacionadas con el procesamiento de los eventos ansiogénicos.

Frustración y alcoholismo

Existen pocos experimentos que relacionen el alcoholismo con situaciones de ansiedad mediadas por aprendizajes asociativos, como los estados de frustración. Dado

la frecuencia en que los humanos experimentan esta clase de dolor psicológico, es relevante estudiarlos en relación al alcoholismo. El contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc) como un modelo útil para estudiar los efectos y mecanismos que están involucrados cuando no se reciben recompensas esperadas o cuando hay pérdidas abruptas de reforzamiento. La frustración se define como un estado emocional aversivo provocado por la omisión o disminución de la cantidad o calidad de un reforzador apetitivo en presencia de una expectativa de recompensas o de reforzadores de mayor magnitud. El CSNc consiste en exponer a los animales con el 80-85% de su peso ad libitum al consumo de una sustancia preferida (32% de agua azucarada), durante días sucesivos en ensayos de 5 minutos (fase pre-cambio) y luego cambiarla a una no preferida (ej., 2% o 4 % de la misma solución, grupo 32-4, fase post-cambio). Se compara el consumo o el tiempo que los animales están en contacto con el bebedero (TB) y la conducta de ese grupo con controles que siempre recibieron la sustancia baja (ej. Grupo 4-4). En el CSNc el efecto de contraste o de frustración se infiere por una disminución abrupta del consumo o del TB, mayor actividad y elevamiento en dos patas (rearing) en los sujetos experimentales que dura entre 2 y 5 días, comparados con sus controles. Según Amsel (1992), los efectos que producen los cambios sorpresivos de reforzamiento se pueden clasificar en no paradójicos y paradójicos. Los primeros se refieren a una reacción incondicionada de estrés ante la omisión de un reforzador esperado, semejante a las que provocan los estímulos aversivos. Algunas de dichas reacciones son el aumento en la actividad general, en la emocionalidad y en la variabilidad de la respuesta, agresión en procedimientos instrumentales y disminución de la dominancia en procedimientos consumatorios, escape, aumento de corticosterona en el plasma sanguíneo, emisión de un olor característico en ratas y de ultrasonido especial en ratas infantiles, llantos en bebés, alteraciones inmunológicas, sexuales en ratas machos, etcétera (ver: Papini *et al.*, 1997; Papini *et al.*, 2006; Mustaca, Bentosela, Pellegrini, Kamenetzky, Ruetti y Cuello, 2005).

El efecto paradójico más relevante es la persistencia de la respuesta aprendida sin obtención de recompensas. Se logra mayor cantidad de respuestas instrumentales durante la extinción con entrenamientos previos con ensayos reforzados y no reforzados (comparado con ensayos continuamente reforzados), llamado efecto de reforzamiento parcial en la extinción (ERPE), con retrasos en el reforzamiento (comparado con reforzamiento inmediato), con refuerzos bajos (comparados con altos) llamado efecto de magnitud del reforzamiento en la extinción, EMRE) y con pocas sesiones de entrenamiento (comparados con sobreaprendizaje), en vertebrados. Estos procedimientos crean patrones de respuestas relativamente estables y permanentes, como la persistencia, la tolerancia a la frustración, el "coraje" y cierta fortaleza ante las adversidades, que se los pueden considerar dentro del aprendizaje y memoria disposicional. Este término alude a hábitos muy fuertes y permanentes (Amsel, 1992).

Las propiedades ansiolíticas del alcohol se estudiaron en el paradigma de CSNc Becker y Flaherty (1982, 1983) hallaron que la administración de una inyección intraperitoneal de 0.75 g/kg y de 1 g/kg de 15% de etanol antes del ensayo 2 de la fase de post-cambio redujo la magnitud del CSNc. Con dosis mayores o más bajas no hubo efectos y no encontró ningún efecto si las dosis se aplicaban antes del ensayo 1 de la

fase de post-cambio (Flaherty y Rowan, 1989; Flaherty *et al.*, 1986). Además el etanol y el clordiazepóxido (CDP), una benzodiazepina, droga ansiolítica, mostraron un efecto aditivo sobre el CSNc: aplicando bajas dosis de ambas drogas atenuó el CSNc (Becker y Flaherty, 1983). Los efectos del etanol en el contraste fueron contrarrestados por Ro 15-4513, un antagonista del receptor de benzodiazepinas (Beckery Hale, 1991).

En nuestro laboratorio comenzamos investigaciones sobre este tema. En principio estudiamos las propiedades ansiolíticas del alcohol en dos experimentos de CSNc. En el primero, la administración de inyecciones i.p. de alcohol (1g/kg al 15%) antes de cambios sucesivos del 32% al 4% en un diseño intrasujeto evitó el desarrollo del CSNc. En el segundo experimento, la administración de alcohol evitó el efecto del reforzamiento parcial (secuencias azarosas de 32% y ningún refuerzo durante la fase de pre-cambio) sobre el CSNc, causando un retardo en la recuperación del contraste. Estos resultados contribuyen a consolidar la idea que el alcohol tiene propiedades análogas a las descritas por las benzodiazepinas y que atenúa los efectos provocados por un dolor psicológico (Kamenetzky y Mustaca, 2005).

CONCLUSIONES

El alcoholismo tiene una etiología multicausal y ello se hace evidente en los resultados de los estudios con roedores que exploran las relaciones entre el consumo de etanol y la ansiedad. El estrés produce cambios neurofisiológicos, neuroanatómicos, neuroquímicos y fisiológicos en los animales no humanos y humanos, y muchos de ellos ocurren en los mismos sistemas del cerebro afectados por ciertas drogas de abuso. Asimismo, el efecto del estrés en estadios tempranos de la ontogenia altera el desarrollo de ciertas vías que están directamente relacionadas con el sistema de refuerzos, lo cual incrementa la vulnerabilidad al abuso de drogas (Gordon, 2002). De esto se deduce que debe haber una fuerte interacción entre el miedo, la ansiedad y el consumo de drogas. Las evidencias científicas confirman esa hipótesis, aunque su dinámica y la interacción entre ellas son complejas y el peso que tiene la ansiedad en el alcoholismo varía en función de otras variables.

La ansiedad produce aumento, disminución o ningún cambio del consumo de etanol en los roedores. Aún no se ha hallado una regularidad entre estas relaciones que puedan predecir la dirección del cambio. Existen evidencias sólidas sobre el efecto ansiolítico del alcohol y su posible vinculación con el desarrollo de un consumo de abuso ante situaciones de estrés, como así también de los efectos ansiogénicos que ocurren durante la privación de alcohol en sujetos que estuvieron expuestos a la droga.

Es posible que haya factores aún poco estudiados que influyan en el consumo de drogas y específicamente del alcohol. Por ejemplo, los estudios con humanos han encontrado relaciones entre variables de personalidad como extroversión y búsqueda de nuevas sensaciones como factores de riesgo para las adicciones (ej. Zuckerman y Black, 1990; Zuckerman, Burkhart y Green, 1978; Zuckerman, Eysenck, y Eysenck, 1978). Es probable que esta variable, que aún no ha sido incluida en los paradigmas con animales, interactúe con la ansiedad básica o provocada en el desarrollo y mantenimiento del alcoholismo y sea en parte responsable de algunos resultados contradictorios sobre el

tema. A pesar de estas limitaciones, los modelos animales pudieron dar cuenta de los mecanismos neurofisiológicos de la adicción al alcohol y de tratamientos eficaces para su prevención y tratamiento. De esto se puede concluir que las investigaciones básicas y aplicadas, son el mejor recurso para aliviar el sufrimiento humano (Mustaca, 2004a, b; Mustaca y Kamenetzky, 2005b; Ortiz y Vera Villarroel, 2003).

REFERENCIAS

- Amsel A (1992). *Frustration theory*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Baldwin HA, Rassnick S, Rivier J, Koob GF y Britton KT (1991). CRF antagonist reverses the "anxiogenic" response to ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology*, 103, 227-232.
- Barron S, Segar TM, Yahr JS, Baseheart BJ y Willford JA (2000). The effects of neonatal ethanol and/or cocaine exposure on isolation-induced ultrasonic vocalizations. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67, 1-9.
- Becker HC y Anton RF (1990). Valproate potentiates and picrotoxin antagonizes the anxiolytic action of ethanol in a nonshock conflict task. *Neuropharmacology*, 29, 837-843.
- Becker HC y Flaherty CF (1982). Influence of ethanol on contrast in consummatory behavior. *Psychopharmacology*, 77, 253-258.
- Becker HC y Flaherty CF (1983). Chlordiazepoxide and ethanol additively reduce gustatory negative contrast. *Psychopharmacology*, 80, 35-37.
- Becker HC y Hale RL (1991). RO15-4513 antagonizes the anxiolytic effects of ethanol in a nonshock conflict task at doses devoid of anxiolytic activity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39, 803-807.
- Belzung C y Berton F (1997). Further pharmacological validation of the BALB/c neophobia in the free exploratory paradigm as an animal model of trait anxiety. *Behavioral Pharmacology*, 8, 541-548.
- Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Sandler M y Glover V (1995). Rat brain monoamine oxidase A and B inhibitory (tribulin) activity during drug withdrawal anxiety. *Neuroscience Letters*, 199, 103-106.
- Bilkei-Gorzo, J., Gyertyan L y Levay G (1998). mCPO-induced anxiety in the light-dark box in rats - a new method for screening anxiolytic activity. *Psychopharmacology*, 136, 291-298.
- Blatt SL y Takahashi RN (1999). Experimental anxiety and the reinforcing effects of ethanol in rats. *Brazil Journal Medical Biological Research*, 32, 457-461.
- Bowers WJ, Sabongui AG y Amit Z (1997). The role of ethanol availability on stress-induced increases in ethanol consumption. *Alcohol*, 14, 551-556.
- Conger B (1956). Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism. *Quarterly Journal Study of Alcohol*, 18, 296-305.
- Costal B, Domeney AM, Kelley ME, Tomkins DM, Naylor RJ y Wong EH (1993). The effect of the 5-HT3 receptor antagonist, RS 42358-197, in animal models of anxiety. *European Journal Pharmacological*, 234, 91-99.
- Costal B, Jones BJ, Kelley ME, Naylor RJ, Onaivi ES y Tyers MB (1990). Ondasetron inhibits a behavioral consequence of withdrawing from drug abuse. *Pharmacology, Biochemistry and*

Behavior, 36, 339-344.

- Cowley DS (1992). Alcohol abuse, substance abuse and panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 92 Supl., 41-47.
- Crawley J y Goodwin FK (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 167-170.
- Cunningham CL (1993). Pavlovian drug conditioning. En van Haaren F (Ed.), *Methods in Behavioral Pharmacology* (pp. 349-381). Amsterdam: Elsevier.
- Cunningham CL, Fidler DT y Hill KG (2000). Animal models of alcohol's motivational effects. *Alcohol Research and Health*, 24, 85-92.
- Devaud LL, Matthews DB y Morrow AL (1999). Gender impacts behavioral and neurochemical adaptations in ethanol-dependent rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 64, 841-849.
- Doremus TL, Brunell SC, Verlinskaya EI y Spear LP (2003). Anxiogenic effects during withdrawal from acute ethanol in adolescent and adult rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75, 411-418.
- Ferreira VMM, Takahashi RN y Morato GS (2000). Dexamethasone reverses the ethanol-induced anxiolytic effect in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 66, 585-590.
- File SE (1994). Chronic exposure to noise modifies the anxiogenic response, but not the hypoactivity, detected on withdrawal from chronic ethanol treatment. *Psychopharmacology*, 116, 369-372.
- File S E, Hyde J y Pool M. (1976). Effects of ethanol and chlordiazepoxide on social interaction in rats. *British Journal Pharmacology*, 58, 465.
- Finn DA, Gallaher EJ y Crabbe JC (2000). Differential change in neuroactive steroid sensitivity during ethanol withdrawal. *Journal of Pharmacological Experimental Therapy*, 292, 394-405.
- Finn DA, Douglas AD, Tanchuck MA, Long SL y Crabbe JC (2006) Selected line difference insensitivity to the neurosteroid allopregnanolone during ethanol withdrawal. *Genes Brain and Behavior*, 53-63
- Fitzgerald M y Jennings E (1999). The postnatal development of spinal sensory processing. *National Academic Science USA*, 96, 7719-7722.
- Flaherty CF y Rowan GA (1989). Rats selectively bred to differ in avoidance behavior also differ in response to novelty stress, in glycemic conditioning, and in reward contrast. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 145-164.
- Flaherty CF, Grigson, PS y Rowan GA (1986). Chlordiazepoxide and the determinants of contrast. *Animal Learning and Behavior*, 14, 315-321.
- Freund G (1975). Induction of physical dependence on alcohol in rodents. *Advances Experimental Medical Biology*, 56, 311-325.
- Gordon H (2002). Early environmental stress and biological vulnerability to drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 115-126.
- Gray JA (1993). *La psicología del miedo y el estrés*. Buenos Aires: Editorial Labor SA
- Hall CS (1934). Emotional behavior in the rat. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*, 18, 385-403.
- Hunziker L y Pérez Acosta A (2001). Modelos animales en psicopatología: ¿una contribución o una ilusión? *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*, 19, 37-50.
- Kamenetzky G y Mustaca AE (2005a). *Efectos del etanol sobre el contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc)*. X Reunión de la Asociación Argentina de Ciencias del comportamiento

(AACC). Mar del Plata. Argentina.

- Kamenetzky G y Mustaca AE (2005b). Modelos animales para el estudio del alcoholismo. *Terapia Psicológica*, 23, 63-72.
- Kliethermes ChL (2005). Anxiety-like behaviors following chronic ethanol exposure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28, 837-850.
- Koob GF, Schulteis J, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytia P (1998). Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 3-9.
- Kusner M, Sher K y Bertman B (1990) The relation between alcohol problems and anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 147, 685.
- LaBuda CJ y Fuchs PN (2000). Aspirin attenuates the anxiolytic actions of ethanol. *Alcohol*, 21, 287-290.
- LaBuda CJ y Fuchs PN (2002). Catecholamine depletion by reserpine blocks the anxiolytic actions of ethanol in the rats. *Alcohol*, 26, 55-59.
- Langen B y Fink H (2004). Anxiety as a predictor of alcohol preference in rats? *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 961-968.
- Lister RG (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92, 180-185.
- Lister RG (1988). Interactions of three benzodiazepine receptor inverse agonists with ethanol in a plus maze test of anxiety. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 30, 701-706.
- Lombardo G (1997). *Neuropsicofarmacología clínica*. Buenos Aires: UBA.
- Lugo JN, Marino MD, Cronise K y Kelly SJ (2003). Effects of alcohol exposure during development on social behaviour in rats. *Physiology and Behavior*, 78, 185-194.
- Mustaca A (2004a). Tratamientos psicológicos eficaces y ciencia básica. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 36, 11-20.
- Mustaca A (2004b). El ocaso de las escuelas de psicoterapia. *Revista Mexicana de Psicología*, 21, 105-118.
- Mustaca A, Bentosela M, Pellegrini S, Ruetti E, Kameninsky G y Cuello M (2005). Aportes para la comprensión de la frustración. En J Vivas (Compilador), *Las Ciencias del Comportamiento en los albores del Siglo XXI* (pp. 313-322). Buenos Aires: Editorial Universidad Nacional de Mar del Plata.
- Ortiz J y Vera Villarroel P (2003). Investigaciones en psicología clínica basadas en la evidencia en Chile: análisis bibliométrico de tres revistas de psicología. *Terapia Psicológica*, 231, 61-66.
- Overstreet DH, Knapp DJ y Breese GR (2004). Similar anxiety-like responses in males and female rats exposed to repeated withdrawal from ethanol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 499-464.
- Papini MR, Wood M, Daniel AN y Norris JN (2006). Reward loss as psychological pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 189-213.
- Pellow S y File SE (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 525-529.
- Pepino MY, Abate P, Spear NE y Molina JC (2004). Heightened ethanol intake in infant and adolescent rats after nursing experiences with an ethanol-intoxicated dam. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 895-905.
- Pérez Rial S, Ortiz S y Manzanares J (2003). Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastornos*

adictivos, 5, 4-12.

- Ploj K, Roman E y Nylander I (2003). Long term effects of maternal separation on ethanol intake and brain opioid and dopamine receptors in male Wistar rats. *Neuroscience*, 121, 787-799.
- Poelchen W, Kirchner H, Sieler D, Regenthal R, Preiss R y Illes P (2001). In vitro tolerance to inhibition by ethanol N-methyl-D-aspartate- induced depolarization in locus coeruleus neurons of behaviorally ethanol-tolerant rats. *Neurochemical International*, 39, 51-58.
- Pohorecky LA (1977). Biphasic action of ethanol. *Biobehavioral Review*, 1, 231-240.
- Pohorecky LA (1990). Interaction of alcohol and stress at the cardiovascular level. *Alcohol*, 7, 537-546.
- Rasmussen DD, Milton DR, Green S y Puchalski S (2001). Chronic daily ethanol and withdrawal: 2. Behavioral changes during prolonged abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 999-1005.
- Ripley TL, Dunworth SJ y Stephens DN (2002). Effect of CGP39551 administration on the kindling of ethanol- withdrawal seizures. *Psychopharmacology*, 163, 157-165.
- Samson HH, Gachowski CL, Chappell A y Legg B (2003). Measuring the appetitive strength of ethanol: use of an extinction trial procedure. *Alcohol*, 31, 77-86.
- Samson HH, Sharpe AL y Denning C (1999). Initiation of ethanol self-administration in the rat using sucrose substitution in a sipper-tube procedure. *Psychopharmacology (Berlin)*, 147, 274-279.
- Shumilla JA, Sweitzer SM y Keding JJ (2004). Acute and chronic ethanol exacerbates formalin pain in neonatal rats. *Neuroscience Letters*, 367, 29-33.
- Spak L, Spak F, Allebeck P (1997). Factors in childhood and youth predicting alcohol dependence and abuse in Swedish women: findings from a general population study. *Alcohol*, 32, 267-274.
- Spanagel R (2000). Recent animal models of alcoholism. *Alcohol Research & Health*, 24, 124-131.
- Spanagel R (2003). Alcohol addiction research: from animal models to clinics. *Best Practice & Research*, 4, 507-518.
- Tayyabkhan TR, Mammola BN y Drugan RC (2002). A comparison of female and male rats' ETOH-induced ataxia and exploration following restraint or swim stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 72, 335-342.
- USDHHS (1993). *Eight special reports to the US Congress on alcohol and health*. Washington, DC: US Department of health and human services.
- Valderrama Zurián JC, Vicente Manzanaro M.P (2001). En www.saludaria.com. Fecha de la consulta: 16-1-2006.
- Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, Davis H, Brennan M, Zorrilla EP y Koob GF (2002). Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotrophin-releasing factor. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 1494-1501.
- Valinskaya EJ y Spear LP (2002). Acute affects of ethanol on social behavior of adolescent and adult rats: role of familiarity of the test situation. *Alcohol, Clinical Experimental Research*, 26, 1502-1511.
- Van Erp AMM y Miczek KA (2001). Persistent suppression of ethanol self-administration by brief social stress in rats and increased startle as index of withdrawal. *Physiology & Behavior*, 73, 301-311.
- Vangelina V, Sigmund S, Singer M, Sinclair JD, Li T y Spanagel R (2003). A comparative study on alcohol-preferring rat lines: Effects of deprivation and stress phases on voluntary alcohol intake.

Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 7, 1048-1054.

- Ward IL, Bennett AL, Ward OB, Hendricks SE, French JA (1999). Androgen threshold to activate copulation differs in male rats prenatally exposed to alcohol, stress or both factors. *Hormones and Behavior*, 36, 129-140.
- Ward IL, Ward OB, Winn RJ y Bielawski D (1994). Male and female sexual behavior potential of male rats prenatally exposed to the influence of alcohol, stress or both factors. *Behavioral Neurosciences*, 108, 1188-1195.
- Watson WP, Robinson E y Little HJ (1997). The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology*, 36, 1369-1375.
- White NM (1996). Addictive drugs as reinforcers: Multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, 91, 921-949.
- Wilson J, Watson WP y Little HJ (1998). CCK(B) antagonists protect against anxiety-related behavior produced by ethanol withdrawal, measured using the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, 137, 20-131.
- Wilson MA, Burghardt PR, Ford KA, Wilkinson MB y Primeaux SD (2004). Anxiolytic effects of diazepam and ethanol in two behavioral models: Comparison of males and females. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 445-458.
- Wolffgramm J (1990). Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology (Berlin)*, 101, 233-239.
- Wolffgramm J y Heyne A (1995). From controlled drug intake to loss of control: The irreversible development of drug addiction in the rat. *Behavioral Brain Research*, 70, 77-94.
- Zuckerman M y Black J (1990) Influences of sensation seeking, gender, risk appraisal, and situational motivation on smoking. *Addictive Behaviors*, 15, 209-220
- Zuckerman M, Burkhart B y Green B (1978) Turning on or turning off: Sensation seeking or tension reduction as motivational determinants of alcohol use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 1144-1145.
- Zuckerman M, Eysenck SBG y Eysenck HJ (1978). Sensation seeking in England and America: cross-cultural, age, and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 139-149.

Recibido 30 Septiembre, 2006
Aceptado, 26 Octubre 2006