

CONSUMO DE ALCOHOL DURANTE LA ADOLESCENCIA Y EL DESARROLLO TEMPRANO, CAUSAS Y CONSECUENCIAS

Palabras clave: adolescencia, alcohol, diferencias ontogenéticas, reforzamiento.
Key words: adolescence, alcohol, ontogenetic differences, reinforcement.

La etiología de los trastornos por abuso de alcohol tradicionalmente subrayó la importancia de los factores genéticos. Investigaciones recientes indican, sin embargo, que el consumo de alcohol está también significativamente influenciado por la exposición a la droga durante la vida prenatal, postnatal temprana y por la autoadministración durante la adolescencia. El consumo de alcohol durante la adolescencia tiene consecuencias nocivas inmediatas y aumenta la probabilidad de desarrollar abuso y dependencia a la droga. Se ha observado una relación inversa entre edad de inicio de consumo de alcohol y las probabilidades de tener problemas con la droga. Este artículo explora algunas de los factores que pueden contribuir al consumo significativo de alcohol entre los adolescentes y a los efectos duraderos de este consumo. Los adolescentes son, comparados con los adultos, relativamente insensibles a los efectos sedativos, de inducción del sueño y motivacionalmente aversivos del alcohol. Estos efectos sirven como barreras que limitan el

mantenimiento y escalada en el consumo de alcohol. Al mismo tiempo, los adolescentes parecen ser más sensibles que los adultos a los efectos subjetivos apetitivos, reforzantes del consumo y a la facilitación social inducida por la droga. El alcohol puede inducir marcada neurotoxicidad en el cerebro adolescente, particularmente en áreas involucradas en el control de impulsos. En conjunto, estos trabajos apoyan medidas que tienden a tratar de demorar el inicio del consumo de alcohol en los menores. Es también importante diferenciar grupos o poblaciones de adolescentes que se encuentren particularmente en riesgo de desarrollar problemas con el alcohol.

The etiology of alcohol abuse disorders traditionally highlighted the importance of genetic factors. Recent research suggests, however, that alcohol intake is significantly affected by alcohol exposure during prenatal and early postnatal stages of development, as well as by self-administration during adolescence. Alcohol intake during adolescence has immediate negative consequences and enhances the likelihood of developing alcohol abuse and dependence later in life. A negative association has been found between age of drinking onset and likelihood of alcohol-related problems. This article explores some of the factors that can contribute to ethanol drinking in adolescents and to the lingering consequences of that intake. Adolescents are, when compared to adults, relatively insensitive to the sedative, sleep-inducing and motivationally aversive effects of ethanol. These factors serve as barriers that limit escalation in ethanol intake. On the other hand, adolescents are more sensitive than adults to the appetitive, reinforcing effects of ethanol and to the facilitating effects of the drug on social interactions. Alcohol can induce neurotoxicity in the adolescent brain, particularly in brain areas involved in impulse control. Altogether, this research support public policy measures that aim at delaying age of drinking onset. It is also important to differentiate groups of adolescents that exhibit even greater propensity to engage in problematic alcohol consumption.

■ INTRODUCCIÓN

Definiciones de Alcoholismo

El consumo de alcohol es una

práctica cultural común que al igual que el del resto de las drogas psicótropicas puede, en algunos sujetos, transformarse en patológica. Apar-

te de la intoxicación aguda con alcohol, el manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM-IV; Asociación Psi-

■ Ricardo Marcos Pautassi^{a,b}

a-Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra, INIMEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, C.P. 5000, Argentina

b-Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, C.P. 5000, Argentina

Dirección: Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra (INIMEC – CONICET-UNC), Friuli 2434, Córdoba, C.P. 5000, T.E. 54-351-4681465, FAX 54-351-4695163, Argentina; email: rpautassi@gmail.com

quiátrica Americana, 1994) reconoce dos grandes patologías derivadas del uso de alcohol. El diagnóstico de **abuso** de alcohol se establece cuando, en los últimos 12 meses, el consumo de alcohol ha resultado en que el individuo descuide significativamente sus obligaciones laborales o familiares, consuma en situaciones en que es riesgoso para sí o para terceros o tenga problemas interpersonales o legales recurrentes debido al consumo. Un sujeto con **dependencia** al alcohol, en tanto, pasa gran parte del día buscando alcohol, consumiendo cantidades mayores a las inicialmente planeadas y recuperándose de los efectos de la intoxicación. Los sujetos con dependencia usualmente poseen un historial de intentos infructuosos por abandonar la bebida y, cuando temporariamente lo hacen, pueden experimentar un conjunto de síntomas y signos negativos que configuran lo que se conoce como síndrome de abstinencia. Es muy común también que los sujetos dependientes hayan desarrollado tolerancia, esto es que necesiten consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para obtener los efectos farmacológicos buscados.

■ CAUSAS DE LOS TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL

Durante muchos años, la etiología o causa principal de los trastornos por abuso de alcohol fue puesta en la herencia o predisposición por razones genéticas e historia familiar. Según este punto de vista, la vulnerabilidad aumentaba la avidez de los sujetos por el consumo de alcohol. El consumo crónico origina cambios fisiológicos (e.g., alteraciones en el sistema neurotransmisor gabaérgico, encargado de los procesos de inhibición en el sistema nervioso central) que hacen que el individuo no pueda dejar de consumir, so pena de sufrir intenso malestar (i.e., el llama-

do "síndrome de abstinencia"). Bajo esta perspectiva, la posibilidad que factores de aprendizaje o ambientales estuvieran también regulando las trayectorias de consumo e interactuando con la vulnerabilidad genética, no se tenía aun seriamente en cuenta.

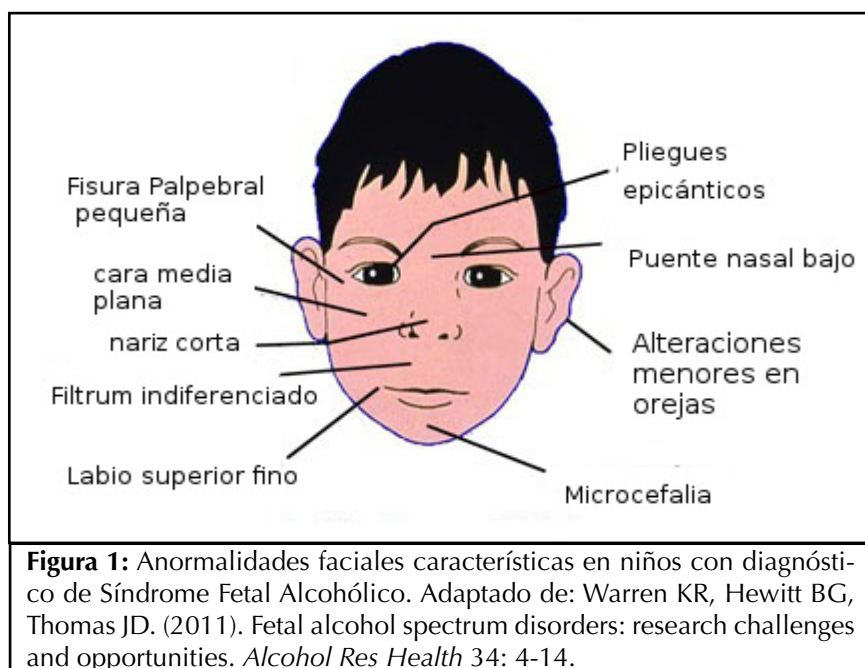
Tradicionalmente se ha asumido que un 50% de la patología alcohólica puede explicarse por razones genéticas (Ducci & Goldman, 2008). La búsqueda de un gen único que explique la patología se convirtió, sin embargo, en una búsqueda infructuosa. Se han encontrado, no obstante, que algunas alteraciones genéticas o polimorfismos en genes que regulan el metabolismo del alcohol alteran significativamente el consumo de alcohol. Específicamente, se ha observado que una mutación del gen *ADH1B*, muy frecuente en población asiática, altera la habilidad de la enzima aldehído deshidrogenasa, la cual se encarga de metabolizar acetaldehído, el primer metabolito del alcohol. Las personas que poseen esta mutación son mucho más sensibles a los efectos aversivos del alcohol, particularmente a los efectos de activación autonómica como sudoración, taquicardia y enrojecimiento facial. Los individuos homocigotas para este gen poseen una protección casi total para el desarrollo de alcoholismo, en tanto que los heterocigotas poseen una protección parcial (Duranceaux et al., 2006). Ejemplos como el que acabamos de mencionar (i.e., una relación directa entre alteraciones genéticas y consumo de alcohol) son raros en la literatura de trastornos por consumo de alcohol y actualmente se considera que estos son poligénicos (determinados por varios genes) y regulados por complejas interacciones entre los genes y el ambiente.

Otro cambio de perspectiva en

la investigación de los trastornos por uso de alcohol fue que se dejó de considerarlos privativos del individuo adulto, maduro, que ha ya experimentado décadas de consumo intensivo. Las investigaciones empezaron a situar los antecedentes del consumo problemático de alcohol en épocas previas a la adultez e incluso durante la vida prenatal.

Un primer llamado de atención fue el descubrimiento, hacia 1978, que el consumo de alcohol durante el embarazo – aún en pequeñas cantidades – podía causar un conjunto de alteraciones en el desarrollo del feto. Específicamente, el niño con síndrome de alcoholismo fetal posee un patrón de alteraciones faciales específico (véase Figura 1), retraso en peso y altura, alteraciones neurológicas que se traducen en retraso mental moderado y alteraciones comportamentales y neuropsicológicas (memoria, atención) (Riley y cols., 2003). Trabajos realizados en ratas y ratones arrojaban que aún cuando el feto expuesto al alcohol en el embarazo no tuviera alteraciones morfológicas, el mismo mostraba un comportamiento alterado frente al olor y el sabor del alcohol y, quizás más importante, exhibía una predisposición aumentada por el consumo de alcohol (Spears y Molina, 2005).

La hipótesis sugerida por los modelos animales fue confirmada epidemiológicamente. Un grupo de investigadores (Baer y cols., 1998; 2003) midieron en 439 familias la historia familiar y gestacional de consumo de alcohol y el consumo de alcohol por parte de los hijos durante la adolescencia temprana o tardía (14 y 21 años, respectivamente). La exposición prenatal al alcohol fue el mejor predictor del uso adolescente y adulto de la droga, aún luego de controlar por factores como historia familiar de consumo



o consumo paterno de alcohol. La relevancia del consumo durante el embarazo no parece ser menor. Un estudio reciente realizado en Uruguay situó la incidencia de la exposición prenatal al etanol en aproximadamente el 44% (Hutson y cols., 2010). En Argentina, en tanto, López (2011) entrevistó a 641 mujeres puérperas de la ciudad de Santa Fe y encontró que el 15,1% había consumido de manera excesiva (esto es, al menos un episodio de ingesta de 5 o más unidades de alcohol, equivalente a 5 vasos de cerveza, aproximadamente) desde el momento de reconocimiento del embarazo.

Paralelamente, otras investigaciones – si bien muchas de ellas aún no superando el marco descriptivo – indicaban que el consumo de alcohol por parte de los padres podía afectar el consumo de los niños (Plant y cols., 1989). Una de las primeras hipótesis de por qué los niños de padres con trastornos por uso y abuso de alcohol podían tener, a su vez, problemas con el alcohol planteaba que estos niños podrían estar expuestos en sus hogares a altos niveles de estrés o a negligencia paterna. Interesantemente, al mismo

tiempo se desarrollaba un modelo animal de negligencia maternal. Las ratas recién nacidas son, al igual que los bebés humanos, altamente dependientes de los padres para alimentarse y regular su temperatura corporal. El estrés temprano en la rata, producto de la separación materna crónica e intermitente (180 o 360 min por día, todos los días entre el nacimiento y la segunda o tercera semana de vida es un modelo am-

pliamente estudiado, que induce modificaciones comportamentales y neurales que permanecen en el tiempo (Caldji y cols., 1998). Además, se ha observado que los animales que sufren separación materna tienen una mayor vulnerabilidad al consumo de alcohol luego en la adultez (Huot y cols., 2001).

Otro impacto significativo de la comunidad biomédica tuvo la difusión de investigaciones epidemiológicas a larga escala, desarrolladas en EE.UU. por el Instituto Nacional de Drogas de ese país. Las mismas se grafican en la Figura 2 e indicaron que las mayores tasas de dependencia de alcohol (medidos en los 12 meses previos) se encontraban en la franja etaria de los 18 a los 24 años (11-12% de dependencia) y que luego decaían en las décadas subsiguientes (ej., 4%, en la población entre 30 a 34 años). No es sorprendente que estos datos impulsaran trabajos en consumo de alcohol en adolescencia y en cómo reducir o demorar el consumo por debajo de la edad legal de inicio (18 años en Argentina). La exploración visual de la Figura 2 también indica otro he-

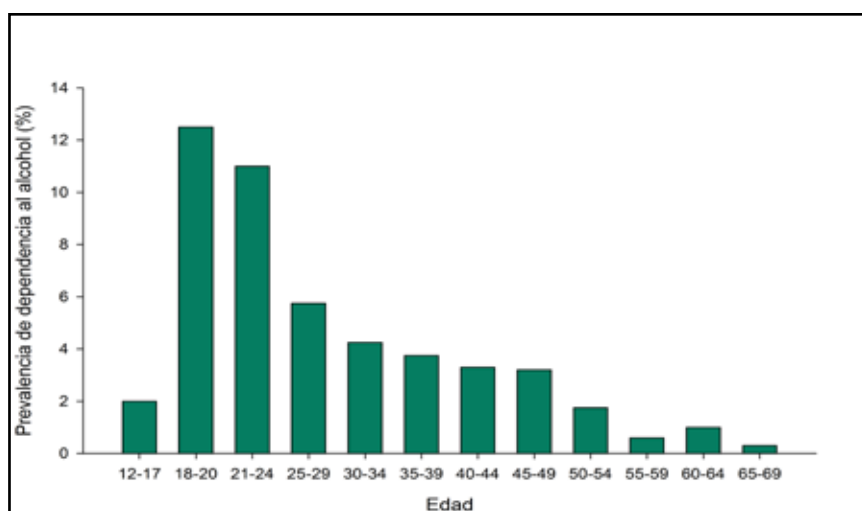


Figura 2: Prevalencia de dependencia al alcohol (según criterios del DSM-IV) en función de la edad, en población de Estados Unidos. Adaptado de: Windle M, Zucker RA. (2010). Reducing underage and young adult drinking: how to address critical drinking problems during this developmental period. *Alcohol Res Health* 33: 29-44.

cho relevante: la detección de sujetos con diagnóstico de dependencia en la franja etaria entre 12 a 17 años.

En conjunto, todos estos trabajos ayudan a cambiar la perspectiva de la comunidad científica hacia los problemas inducidos por el consumo de alcohol. Ahora, los mismos se engloban como trastornos del desarrollo, con etiología en la infancia tardía y en la adolescencia. En este trabajo revisaremos trabajos recientes que intentan analizar los factores que regulan el consumo adolescente y las consecuencias de dicho consumo.

■ EL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENTES Y PRE-ADOLESCENTES

Modelos animales de adolescencia

Muchos de los trabajos que revisaremos hacen uso de modelos animales de adolescencia. En la rata, la adolescencia empieza con el destete (usualmente en los 21 días de edad) y se extiende de manera conservadora hasta los 42 días, si bien hay autores que la extienden hasta los 60 días postnatales aproximadamente (Spear, 2004).

El uso de ratas o u otros animales permite controlar factores como calidad de la alimentación o historia previa de exposición a sustancias que difícilmente pueden controlarse en estudios epidemiológicos. Asimismo, el uso de modelos animales torna abstracta la obvia limitación ética que impide la administración de alcohol a menores, permitiendo evaluar con precisión la influencia de factores como longitud de la exposición al alcohol y dosis, sobre la expresión de problemas con el alcohol. Finalmente, el uso de ratas--cuya adolescencia dura como indicáramos aproximadamente 40 días--abreva significativamente los

tiempos que median para el diseño y evaluación de terapias experimentales, farmacológicas o comportamentales, para mitigar los efectos del consumo problemático de alcohol.

Ratas y humanos exhiben varias similitudes durante la adolescencia y las mismas exceden los conocidos cambios hormonales y en la conducta sexual. Los adolescentes de ambas especies aumentan sus conductas de toma de riesgos y búsqueda de sensaciones y pasan menos tiempo interactuando con sus padres y más con sus pares de la misma edad (Vetter y cols., 2007). Tanto ratas como humanos muestran más consumo de alimentos (i.e., hiperfagia) y experimentan un marcado remodelamiento del cerebro. Específicamente, se observa un aumento de la sustancia blanca y una reducción en el número de neuronas (sustancia gris) y en el número de conexiones entre neuronas (sinapsis), particularmente en áreas pre-frontales del cerebro las cuales están asociadas a los procesos de regulación y planificación de la acción. Algunos investigadores creen que el consumo de alcohol (u otras drogas) durante la adolescencia puede ser más peligroso que en la edad adulta porque las drogas interferirían con estos procesos de desarrollo neural (Pascual y cols., 2009).

¿Consumen más alcohol los adolescentes que los adultos?

Tradicionalmente, en los medios de comunicación y también en la cultura popular, se asume que los adolescentes consumen frecuentemente alcohol en forma abusiva o problemática. Esta suposición ha recibido considerable confirmación científica. En términos generales, los adolescentes exhiben tasas de consumo de alcohol más elevadas que los adultos y esto puede observarse también en modelos preclínicos. Por

ejemplo, si ratas adultas y adolescentes tienen disponibilidad de alcohol en su caja de alojamiento durante las 24 horas, las adolescentes pueden consumir hasta 3 veces más alcohol, en términos proporcionales a su peso (i.e., g/kg), que sus pares adultas (Doremus y cols., 2005).

El consumo de alcohol durante la etapa de los 12 a los 24 años es casi normativo en la mayoría de las culturales occidentales. Hacia el final de la escuela secundaria aproximadamente el 70% de los adolescentes de EEUU o España han tenido episodios de consumo de alcohol (Fuentes-Almendras y cols., 1999). Una investigación realizada en universitarios españoles indicó que un cuarto de los universitarios consume alcohol de una manera riesgosa (Mota y cols., 2010) e incluso en países asiáticos es la población adolescente de 18-19 años la que más alcohol consume (Zhang y cols., 2008).

En Argentina, un estudio realizado casi una década atrás entre jóvenes argentinos de todo el país (edad: 14-17 años), indicó que el 61% había ingerido alcohol alguna vez en la vida y algo menos de la mitad había consumido en los últimos 30 días (Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico: SEDRONAR, 2006). Unos años más tarde, el relevamiento argentino de estudiantes de enseñanza media (SEDRONAR, 2010) indicó que el 72,3% de los sujetos entre 14 a 18 había consumido alcohol alguna vez en la vida. Estas conductas de ingesta de alcohol en adolescentes pueden llevar al rápido desarrollo de problemas con el alcohol. Por ejemplo, una investigación realizada en la provincia de Jujuy con sujetos de entre 12 a 17 años indicó síntomas de dependencia hacia el alcohol en 12% de las mujeres y 19% de los varones (Alderete y cols., 2008).

No menos importante, el patrón típico de consumo en muchos adolescentes involucra 5-6 episodios de consumo por mes, usualmente concentrados en los fines de semana y generalmente superando las 4-5 unidades de alcohol por ocasión (Stolle y cols., 2009). Cada "unidad" de alcohol tiene la cantidad de alcohol presente en un vaso de cerveza, aproximadamente. Este patrón, conocido como "binge drinking" en la literatura anglosajona, es más peligroso que tomar la misma cantidad de bebida pero distribuida en el tiempo, a lo largo de los días o del mes, ya que induce niveles de alcohol en sangre mucho más altos y su repetición puede traer aparejada alteraciones en el cerebro, por ejemplo en las áreas pre-frontales. Esta parte del cerebro se ocupa de la planificación y regulación de la conducta y continúa madurando hasta pasados los 20 años, por lo que podría ser particularmente sensible a los efectos tóxicos del alcohol.

El consumo de alcohol en niños preadolescentes es también elevado. Otro estudio realizado en Argentina, en la Ciudad de Córdoba, encontró que el 47% de los niños de 8-9 años ya había tenido acceso al menos una vez a sorbos de alcohol de bebidas como vino o cerveza (Pillatti y cols., 2013a). El 82% de los niños de 12 años ya habían probado alcohol alguna vez. Este trabajo también indicó que la naturaleza hedónica (placentera o displacentera) de la primera experiencia con la droga era un muy buen predictor de las conductas de consumo siguientes. El 80% de aquellos a los que les gustó su primer trago siguieron consumiendo, contra solo el 30% de aquellos que dijeron no haber gustado de la primera experiencia de consumo. Más aún, los niños que exhibían mayor extraversión e impulsividad, que esperaban más efectos positivos del consumo y que per-

cibían que un mayor número de sus amigos consumían alcohol exhibieron mayor probabilidad de consumo que sus pares. Contrariamente, aquellos niños que exhibían mayor expresión de rasgos de personalidad como responsabilidad tenían menos probabilidad de consumir alcohol. La gran mayoría de los niños indicó que el primer episodio de consumo se daba en el contexto de fiestas familiares o era proveído o permitido por un adulto, padre o familiar.

El inicio temprano en el consumo como factor de riesgo para el consumo abusivo posterior

La ingesta de alcohol en la adolescencia trae consecuencias negativas inmediatas: accidentes domésticos, mayores probabilidades de violencia en el hogar y entre pares, conductas sexuales no deseadas, entre otras consecuencias nocivas. Otra consecuencia es que pone al niño o adolescente que consume a riesgo de desarrollar problemas con el alcohol más tarde en la vida. Específicamente, se ha observado una relación significativa, positiva y lineal entre la edad de inicio al consumo de alcohol y la probabilidad de ser diagnosticado con abuso y dependencia hacia el alcohol: cuanto más temprano ocurre la primera experiencia con el alcohol, mayores las probabilidades de abuso y dependencia. En otras palabras, la iniciación adolescente con alcohol sería un factor de vulnerabilidad para la ingesta posterior de esta droga. Esto se ha llamado efecto de "iniciación" o "debut temprano" (Pedersen y Skronnal, 1998). Otros investigadores (Grant y Dawson, 1997) encontraron que los sujetos que se habían iniciado en el consumo de alcohol antes de los 15 años poseían cuatro veces más posibilidades de desarrollar dependencia hacia la droga que los que habían empezado luego de los 21 años. En otro trabajo los in-

vestigadores evaluaron conductas de consumo de alcohol por casi 20 años (desde los 12 a los 31 años) en casi 500 sujetos y los dividieron en tres trayectorias de consumo: sin problemas de consumo de alcohol, con desarrollo de problemas pero limitados a la adolescencia y con problemas en escalada o sin remisión. En consonancia con otros estudios (Brown y cols., 2008) aquellos que habían tenido su primer contacto con el alcohol entre los 12 y los 15 años tenían una probabilidad significativamente más alta de ser clasificados en la trayectoria con escalada de problemas.

En conjunto estos trabajos impulsan las políticas públicas que intentan desalentar el uso de alcohol en menores, ya que postulan una relación causal entre el acceso temprano al alcohol y problemas posteriores con la bebida. Una crítica habitual es que aquellos sujetos que empezaron a tomar más temprano puede que simplemente hayan estado más tiempo expuestos a la noxa (i.e., el consumo de alcohol) que aquellos que empezaron después y que esta diferencia en el tiempo de exposición explique la diferencia en las tasas de abuso y dependencia que poseen los que comenzaron a tomar alcohol más temprano en la vida. Un estudio poblacional que realizó un seguimiento en 5856 sujetos parece sin embargo descartar esta posibilidad. Luego de diez años de haber comenzado a beber se observó un 16% de dependencia hacia el alcohol en aquellos que lo habían hecho a los 11-12 años, en tanto que sólo un 1% de los que habían comenzado a beber a los 19 años exhibió dependencia hacia el alcohol (DeWit y cols., 2000).

Otras críticas indican que es aún incierto si ambos fenómenos – inicio temprano en el consumo de alcohol y mayores probabilidades de depen-

dencia hacia esta droga— mantienen una relación causal o si, por el contrario, son ambos consecuencia de un factor común, como una patología pre-existente o factores genéticos. También podría ser el caso que ciertas características del ambiente postnatal temprano—ciertos estilos de cuidado paternal—sean los responsables de que luego los sujetos comiencen a consumir alcohol en la niñez y luego tengan problemas con el alcohol. Una reciente investigación realizada en jóvenes argentinos, sin embargo, indicó que el inicio al consumo de alcohol antes de los 16 años elevaba el consumo usual de alcohol y que este efecto era igual en adolescentes con o sin historia familiar de problemas con el alcohol (Pilatti y cols., en revisión). Esto no implica, de todos modos, que los factores genéticos no jueguen un rol importante. En la misma investigación se observó que la edad de inicio al consumo estaba asociada al número mensual de episodios de borracheras, pero solamente en aquellos sujetos con una historia familiar positiva de problemas con el alcohol (Pilatti y cols., en revisión). Esto indica que, bajo ciertas circunstancias, la predisposición genética potenciaría los efectos facilitadores ejercidos por la edad de inicio temprana sobre el consumo de alcohol y sus problemas asociados.

Los modelos animales de roedores son muy útiles para responder a dudas metodológicas, hipótesis alternativas y otros interrogantes abiertos por la investigación epidemiológica, ya que ellos permiten controlar minuciosamente factores como la nutrición de las ratas o ratones, el día en que son separadas, su bagaje genético, etc. Como el investigador mantiene constantes estos factores y varía sólo aquellos factores que son de su interés (por ejemplo, momento y magnitud de la exposición al alcohol), puede

concluir con más confianza acerca de relaciones de causalidad. Varios experimentos con ratas intentaron evaluar la hipótesis que la iniciación con alcohol aumenta el consumo de alcohol, pero sólo cuando se da durante la adolescencia y que no tiene efectos cuando se da más tarde en la vida, en la adultez. En uno de estos trabajos se vio que ratas adultas que habían consumido alcohol de jóvenes luego tomaban mucho más

alcohol cuando estaban estresadas que sus pares que habían pasado la adolescencia sin tomar alcohol (Vengeliene y cols., 2003). Otro trabajo, realizado en un laboratorio de nuestro país, expuso pasivamente al alcohol a un grupo de ratas adolescentes y a un grupo de ratas adultas, mediante intubaciones gástricas (fase de iniciación) y evaluó el consumo de alcohol, unos días después. Lo llamativo es que la fase de

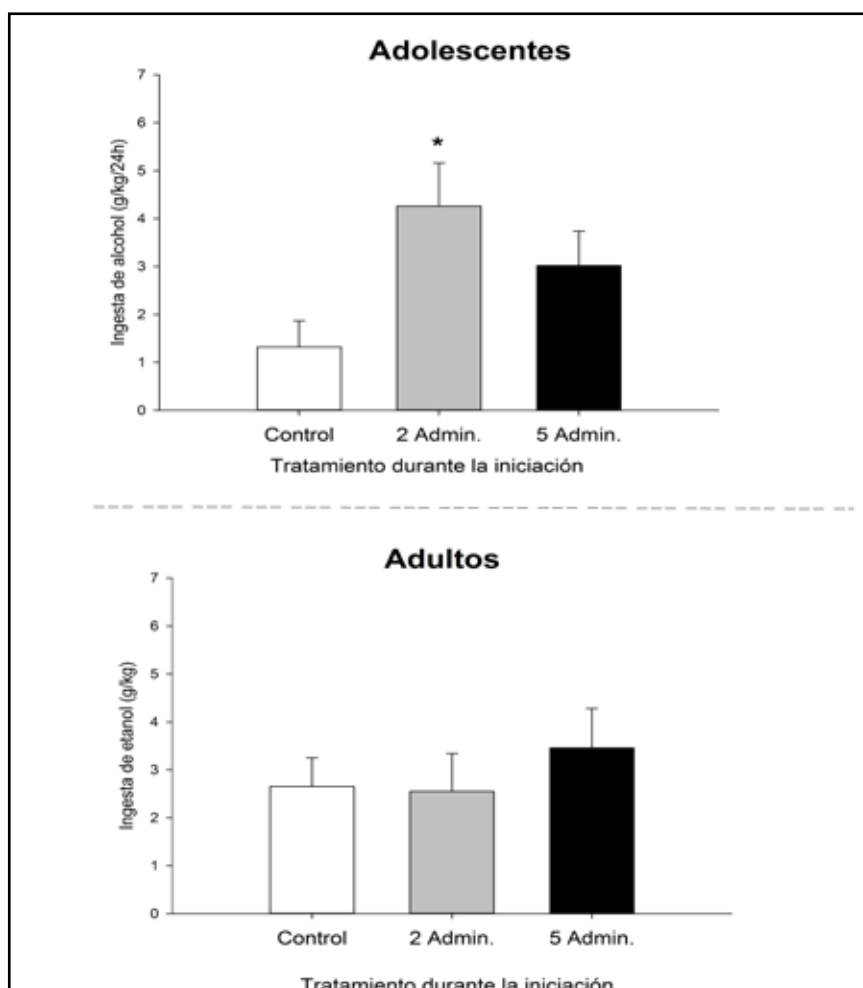


Figura 3: Consumo de alcohol (gramos por kilogramo de peso) en ratas adolescentes y adultas que habían sido expuestas pasivamente (mediante intubación) a dos o cinco o ninguna (grupo control) administración de una dosis elevada de alcohol. Unos días después de estas administraciones los animales eran evaluados en una prueba de consumo libre en la que podrían elegir entre alcohol y agua. El gráfico presenta los niveles de alcohol alcanzados en esa prueba. Se observó que los adolescentes, pero no los adultos, expuestos al alcohol, aumentaban significativamente su consumo de alcohol en referencia al grupo control de cada edad. Adaptado de: Fabio MC, Nizhnikov ME, Spear NE, Pautassi RM. (2013). Binge ethanol intoxication heightens subsequent ethanol intake in adolescent, but not adult, rats. *Develop Psychobiol*, doi:10.1002/dev.21101.

iniciación o “debut” con el alcohol fue muy corta, 2 o 5 días. Aun así, y como se grafica en la Figura 3, tan sólo 2 administraciones de alcohol hicieron a las ratas adolescentes mucho más propensas a consumir alcohol pero no afectaron el consumo de las adultas (Fabio y cols., 2013). Estos datos apoyan la hipótesis que el inicio temprano, adolescente, en el consumo de etanol ejerce un efecto facilitador sobre la ingesta posterior de alcohol.

En definitiva, en conjunto estos trabajos indican que los adolescentes usualmente consumen significativamente más alcohol que los adultos y que el desarrollo de problemas con el alcohol es mayor en aquellos que se inician al consumo antes de los 15-16 años. Estos hallazgos parecen contraponerse a ciertas creencias culturales, habituales en países latinos como Argentina, que sugieren que la experimentación temprana con el alcohol podría ser beneficiosa, en la medida que se realizara en ambientes controlados y en compañía de mayores. Por el contrario, el inicio temprano parece embarcar a los adolescentes en trayectorias de consumo problemático y riesgoso. Serían recomendables, por lo tanto, políticas públicas que intenten demorar el inicio del consumo en los adolescentes y regular la oferta de alcohol.

Pero, ¿cuáles son los mecanismos que harían al adolescente más sensible a estos efectos perniciosos de la exposición temprana? Es decir, ¿por qué los adolescentes estarían en riesgo de escalar en el consumo una vez que prueban alcohol y de desarrollar más rápidamente problemas como abuso y dependencia? En la próxima sección revisaremos algunas explicaciones potenciales a estas preguntas.

■ EL ALCOHOL EJERCE EFECTOS DIFERENTES EN ADOLESCENTES QUE EN ADULTOS

Metabolismo del alcohol

El alcohol es degradado en el organismo por varias enzimas, siendo la más importante la alcohol deshidrogenasa, que transforman al alcohol en acetaldehído. Posteriormente, éste es degradado a ácido acético y agua por la enzima aldehído deshidrogenasa. La capacidad para procesar el alcohol madura de forma gradual durante el desarrollo (Räihä y cols., 1967). Específicamente, hacia el final de la adolescencia de la rata la actividad de esta enzima en el hígado (el principal lugar donde se da la degradación del alcohol) ha recién alcanzado el 80% de la capacidad que posee en el adulto (Lad y cols., 1984). Esto hace que los niveles de alcohol en sangre y cerebro sean mayores en el adolescente que en el adulto, aun cuando ambos hayan consumido la misma cantidad y tipo de bebida.

Como indicáramos previamente, los adolescentes suelen consumir alcohol no a lo largo de los días, sino de manera concentrada en algunos días de la semana y en muchos casos superando los 4-5 tragos por ocasión. La combinación de consumo concentrado de alcohol con la aún inmadura capacidad de metabolización del alcohol hace que el adolescente pueda estar en riesgo de alcanzar concentraciones de alcohol en sangre si no letales, al menos capaces de inducir neurotoxicidad o daño y muerte neuronal. Más aún, muchos adolescentes consumen alcohol en conjunto con otras sustancias, como es el caso de estimulantes como el MDMA (comúnmente conocido como éxtasis) y estas combinaciones pueden exacerbar la neurotoxicidad. Una interacción potencialmente letal es cuando al-

tas concentraciones de alcohol son mezcladas con hipoglucemiantes, generalmente mediante la modalidad de consumo que en Argentina se conoce como “Jarra Loca” (Cabrerizo y Docampo, 2010).

El acetaldehído, el primer producto de metabolización del alcohol, es altamente tóxico a nivel periférico (esto es, fuera del cerebro). La acumulación del mismo genera activación autonómica (i.e., sudoración, taquicardia, enrojecimiento facial) y un estado subjetivo de malestar. Todos estos efectos servirían como frenos al consumo de alcohol. Debido a su menor tasa de metabolización del alcohol los adolescentes tendrían menos acetaldehído periférico y por lo tanto estarían menos expuestos a este sistema natural de protección frente al consumo de alcohol (March y cols., 2013).

A nivel central, esto es dentro del cerebro, los efectos del acetaldehído parecen ser opuestos. Varios trabajos sugieren que parte de los efectos recompensantes del alcohol, como su capacidad para generar euforia, son debidos a la acción de este metabolito en el cerebro (Quertemont y cols., 2005). La enzima encargada de metabolizar alcohol a acetaldehído en el cerebro es la catalasa, la cual exhibe mayor actividad en animales inmaduros que en adultos. Esto tiene como consecuencia que los niveles centrales de acetaldehído, que parecen traer consecuencias placenteras o reforzantes, serían mayores en infantes y adolescentes que en adultos.

En conjunto, estas diferencias en la metabolización del alcohol favorecerían el alto consumo de alcohol en los adolescentes y explicarían—al menos en parte—porqué los adolescentes parecen percibir las consecuencias de este consumo como

más positivas o reforzantes que los adultos, tema del que nos ocuparemos a continuación.

Efectos recompensantes y aversivos del alcohol

El alcohol induce en forma aguda, al igual que el resto de las drogas de abuso, efectos de euforia, sentimientos de bienestar y una marcada reducción de tensión o ansiedad (Camarini y cols., 2011). Este último efecto, denominado efecto ansiolítico o anti-ansiedad, puede estar relacionado con el hecho que el consumo problemático de alcohol es mucho mayor en personas que sufren trastornos de ansiedad. Aparentemente, estas personas buscan consumir como una forma de automedicación de sus problemas psi-

quiátricos. En general, la percepción de estos efectos hace más probable que las personas vuelvan a tomar y escalen en su consumo de alcohol. Para evaluar estos efectos ansiolíticos del alcohol en ratas se emplean varias pruebas, una de ellas es el denominado laberinto de transición luz-oscuridad. Esta prueba se aprovecha de que normalmente las ratas tienen miedo a los espacios blancos e iluminados y, si pueden hacerlo, prefieren estar en espacios negros y oscuros. Durante la prueba los animales son introducidos en una caja que tiene dos secciones, una negra y otra blanca, está última muy iluminada (véase Figura 4). Las drogas que tienen efectos ansiolíticos, como el alcohol o las benzodiazepinas como diazepam, facilitan que los animales exploren y pasen más

tiempo en el sector iluminado.

El alcohol—particularmente a dosis elevadas—también puede inducir sentimientos de depresión, paranoia y ansiedad, malestar gástrico, marcada hipotermia, incoordinación motora e inducción del sueño. Todos estos efectos aversivos son un freno para la escalada en el consumo de alcohol, ya sea porque los sujetos evitan la ingesta de alcohol a fin de no sentir nuevamente los efectos aversivos, ya sea porque la inducción del sueño o la incoordinación motora son obviamente incompatibles con la posibilidad de seguir tomando bebidas alcohólicas.

Estos efectos (apetitivos, aversivos y ansiolíticos) del alcohol son denominados efectos motivacionales o hedónicos y la interacción entre ambos es muy importante para modular las conductas de búsqueda e ingesta de alcohol: aquellos sujetos que sean más sensibles a los efectos positivos, recompensantes del alcohol y menos sensibles a los efectos aversivos, van a estar en mayor riesgo de desarrollar problemas con el alcohol (Schramm-Sapyta y cols., 2006). Muchos investigadores creen que es importante identificar subgrupos de sujetos que expresen estas características para que los mismos reciban intervenciones especialmente preparadas para sus necesidades.

Se ha observado que los adolescentes son menos sensibles a los efectos de sedación motora (Acevedo y cols., 2013) y a los efectos hipnóticos del alcohol (Silveri y Spear, 1998) que los adultos. Esto es, cuando ingieren alcohol son resistentes a la incoordinación motora y tardan más en dormirse, aun cuando tengan niveles de alcohol más altos que los adultos. En relación con sujetos adultos, sufren más alteraciones cognitivas luego de consumir alcohol

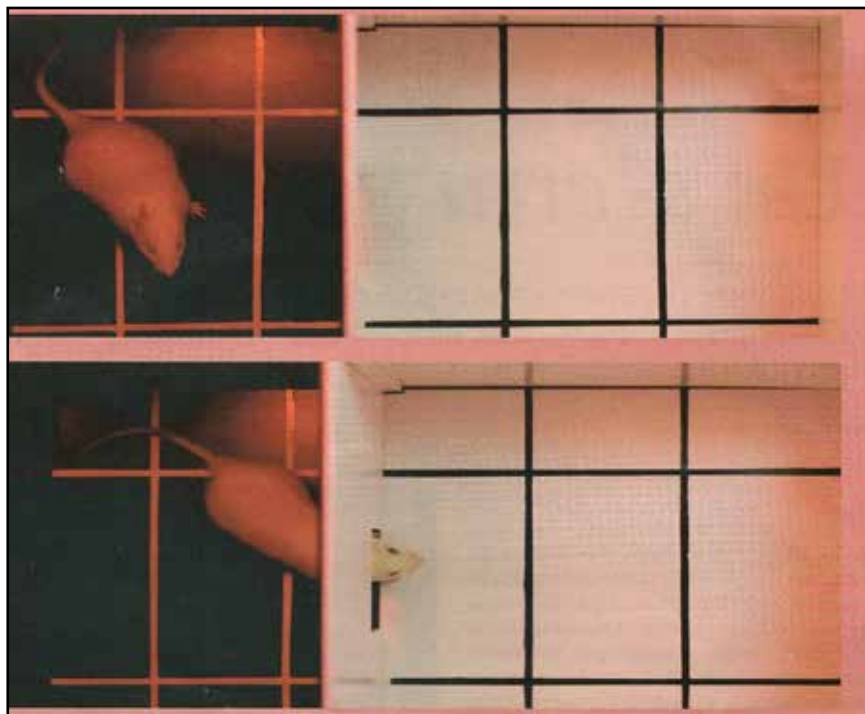


Figura 4: Ratas adolescentes siendo evaluadas en un laberinto de transición luz-oscuridad. Este aparato permite evaluar el efecto ansiolítico del alcohol y otras drogas de abuso. Normalmente los animales permanecen casi todo el tiempo de la prueba en el sector negro de la caja. Las drogas con efectos ansiolíticos o anti-ansiedad, como el alcohol, incrementan el tiempo de permanencia y la exploración del sector blanco. Fotografía publicada originalmente en: Revista Aquí Vivimos, Revista de publicación mensual por suscripción para los clientes de Tarjeta Naranja. Agosto de 2011. Nota "Rata de Laboratorio".

tanto en forma aguda como crónica (Acheson y cols., 1998) por lo que son menos capaces de emitir juicios objetivos sobre las consecuencias del consumo y de regularlo. Evidencia recogida en modelos animales indica que el alcohol impide la formación de “potenciación a largo plazo” (PLP) entre las sinapsis del hipocampo, una estructura clave para el almacenamiento de memorias a largo plazo (White y Swartzwelder, 2005). La PLP es una modificación física que se produce en neuronas que están participando en procesos de aprendizaje y memoria. (Wayner y cols., 2001).

Por el contrario, los adolescentes

parecen ser más sensibles a los efectos de facilitación o “lubricación social” del alcohol (Monahan y Lannutti, 2000). Esto es muy importante, ya que el alcohol es muy buscado por su capacidad para facilitar las interacciones sociales y disminuir sentimientos de ansiedad social. Estos efectos de facilitación también han sido estudiados en animales mediante el denominado “test de la diada” que evalúa la calidad de la interacción social cuando dos ratas interactúan libremente en una caja similar a la de alojamiento, midiendo conductas como seguimiento del compañero, contacto social, sometimiento, huida, investigación social, entre otras. Cuando los ani-

males adolescentes reciben alcohol en esta situación son mucho más proclives de acercarse al compañero y pasar tiempo con él. Los animales adultos no sólo son relativamente insensibles a estos efectos de facilitación sino que cuando reciben dosis elevadas de alcohol, que no afectan a los adolescentes, responden alejándose del compañero y tienen menos conductas de juego con él (Varlinskaya y Spear, 2002).

Cuando los roedores ratas reciben un sabor muy saliente, como agua con sal o con azúcar, mientras están experimentando los efectos de la intoxicación con una dosis alta de alcohol, es muy probable que lue-

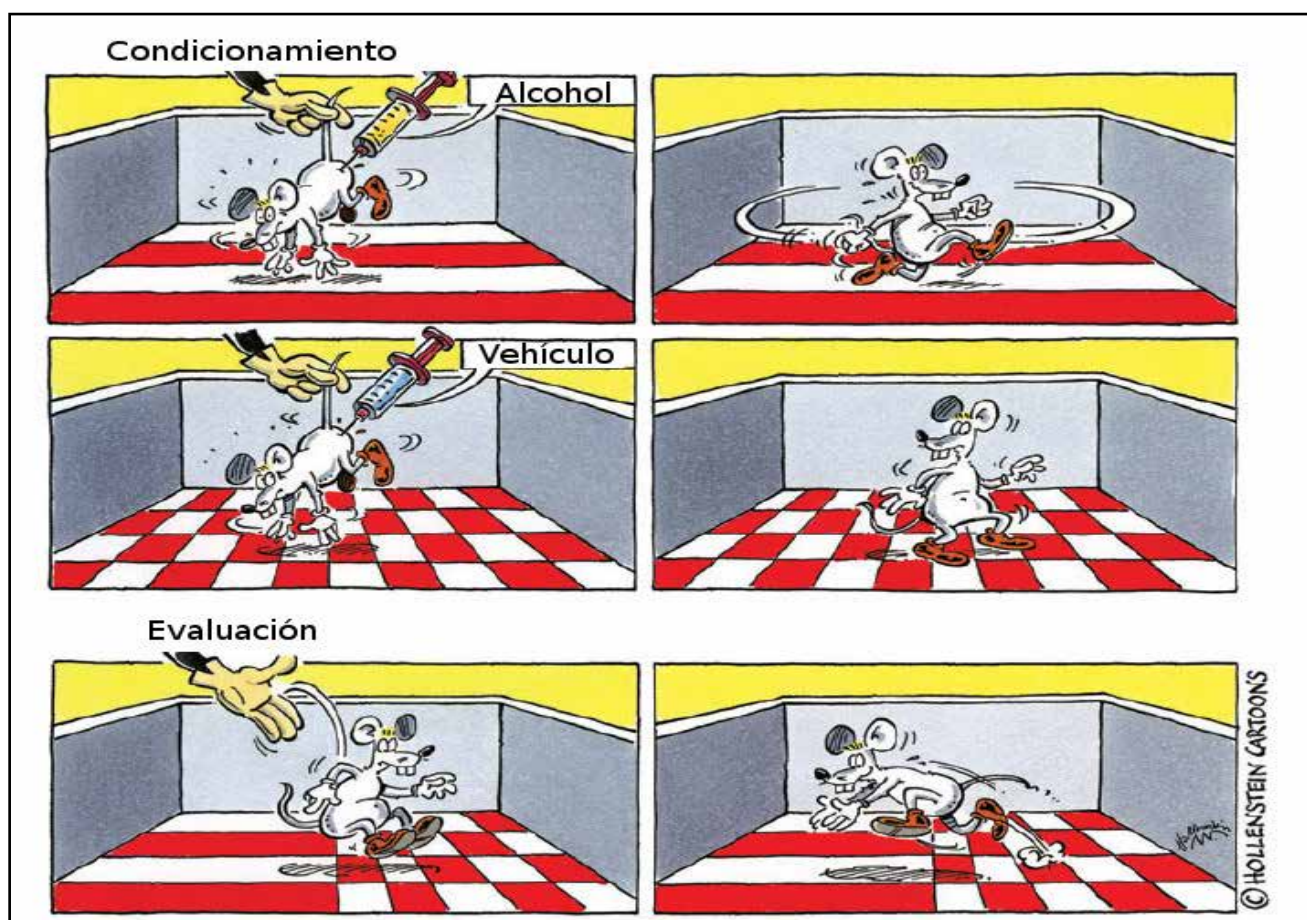


Figura 5: Descripción esquematizada de un condicionamiento de preferencia al lugar, procedimiento utilizado en investigación pre-clínica para la evaluación de propiedades motivacionales o reforzantes de las drogas de abuso. Cuando el sujeto experimental tiene la opción de entrar a un ambiente donde experimentó los efectos reforzantes del alcohol, o entrar en otra donde sólo recibió una solución neutra, usualmente pasará más tiempo en la primera. Adaptado de: Sanchis-Segura C, Spanagel R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict Biol* 11: 2-38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00012.x>

go rechacen ese sabor. El grado de rechazo es tomado como índice de cuan aversiva o negativa fue la intoxicación. La lógica subyacente es que el sabor ha adquirido el valor de una señal negativa o de peligro. Paralelamente, si los roedores tienen la opción de entrar a una caja donde experimentaron los efectos positivos, placenteros del alcohol, o de entrar en otra donde sólo recibieron una solución neutra, usualmente pasarán más tiempo en la primera. Estos procedimientos se conocen como aversión adquirida al sabor (AAS) y condicionamiento de preferencia al lugar (CPL), respectivamente, y son dos de las formas de evaluación de efectos motivacionales de drogas más conocidas (Pautassi y cols., 2009). La Figura 5 describe de manera gráfica el CPL mediante una caricatura adaptada de Sanchis-Segura y Spanagel (2006).

Cuando ratas adultas y adolescentes reciben alcohol en estos procedimientos, exhiben resultados muy divergentes. En tanto que los adolescentes retornan al lugar o ambiente donde recibieron alcohol (siempre en comparación con un grupo de pares controles que es expuesto a las mismas manipulaciones pero no recibe alcohol) los adultos pasan tanto tiempo en dicha caja como en otra alternativa, donde recibieron una solución inocua (e.j. agua). Es decir, los adolescentes, pero no los adultos, exhiben condicionamiento de preferencia al lugar inducido por el alcohol (Pautassi y cols., 2008). Cuando nos focalizamos en la otra cara de la moneda, en los efectos displacenteros o aversivos del alcohol, la evidencia es aún más concluyente. Si bien los adolescentes pueden exhibir rechazo por un gusto o sabor que precedió la intoxicación con alcohol, requieren dosis que son hasta dos veces más elevadas que las que inducen aversión en los adultos (Vetter-O'Hagen

y cols., 2009). También se ha observado que la aversión condicionada al sabor inducida por otras drogas (ej., cocaína, anfetamina, nicotina) es más tenue en ratas adolescentes que en adultas (Schramm-Sapota y cols., 2006)

Otro efecto aversivo del alcohol y potencialmente letal cuando se da en individuos con ciertos tipos de inmunodeficiencias, es la brusca caída en la temperatura corporal que se produce luego de ingerir cantidades incluso moderadas de alcohol. Muchos trabajos han observado que este efecto es clave en la percepción hedónica del alcohol: aquellos sujetos que sufren más la hipotermia indican que la intoxicación fue más displacentera (Cunningham y cols., 1992). Los infantes y adolescentes jóvenes son llamativamente poco sensibles a estos efectos del alcohol. Como se apreció en un trabajo ya clásico, 40 minutos después de recibir alcohol las ratas adultas y las adolescentes tardías exhibieron una caída de casi dos grados centígrados en su temperatura corporal, en tanto que la caída de temperatura en ratas infantes o en aquellas que recién ingresaban en la adolescencia no alcanzó ni siquiera el grado centígrado (Silveri y Spear, 2000).

Si bien hemos mencionado principalmente evidencia sobre efectos farmacológicos y comportamentales, es importante mencionar que el cerebro adolescente se encuentra en un proceso de cambio: desaparecen sinapsis, la mielinización (la grasa que rodea las neuronas y hace más efectiva la conducción nerviosa) aumenta y se reduce la tasa relativa de sustancia gris en sectores como corteza prefrontal y el haz procesencefálico medial, las cuales regulan procesos de planificación de la conducta y de recompensas. El alcohol podría alterar estos procesos de cambio. Por ejemplo, en un traba-

jo se observaron alteraciones en el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y glutamatérgico en ratas que habían recibido alcohol de una manera que mimetiza el consumo intensivo de los adolescentes humanos. Estas ratas luego también incrementaron su consumo de alcohol al llegar a la adultez (Pascual y cols., 2009). El consumo intensivo, concentrado de alcohol, causa neurotoxicidad y muerte neuronal y hay algunas evidencias de que cuanto más joven el sujeto que consume mayor la neurotoxicidad. Un trabajo realizado por investigadores argentinos observó una significativa muerte de neuronas en amígdala central, área asociada al procesamiento del miedo, luego de la administración de una dosis relativamente elevada de alcohol (Balaszczuk y cols., 2011). Esta neurotoxicidad inducida por el alcohol fue mucho mayor en ratas de 7 ó 15 días de edad que en individuos mayores.

En conjunto, estos resultados indican que los adolescentes exhiben un patrón idiosincrático de respuesta hacia el alcohol. Son marcadamente resistentes a los efectos negativos del consumo que funcionan como barreras naturales para limitar la progresión en el consumo y, por el contrario, son más sensibles a efectos que facilitan el mantenimiento, progresión y escalada en la ingesta, como son el aumento en las interacciones sociales bajo estado etílico y la percepción de efectos placenteros y de reducción de ansiedad. Este patrón de respuesta constituiría un factor de vulnerabilidad para que los adolescentes se involucren en trayectorias de consumo problemático. Estas diferencias neurobiológicas y comportamentales explicarían, potencialmente, el fenómeno de debut temprano (i.e., cuánto antes el inicio del consumo, mayores las posibilidades de abuso y dependencia) ya

que este patrón de vulnerabilidad sería menos relevante a medida que la persona madura.

■ CONCLUSIONES FINALES

Las investigaciones epidemiológicas y pre-clínicas indican que el consumo de alcohol comienza significativamente por debajo de la edad legal, entre los 8 y los 12 años (Pilatti y cols., 2013a). Este consumo no es inocuo y puede llevar a consecuencias negativas inmediatas, entre las que se encuentran problemas académicos, conducta sexual no deseada, accidentes, etc. Las consecuencias a medio y largo plazo son aún más serias: los sujetos que comienzan a tomar alcohol temprano en la vida tienen más posibilidades de desarrollar abuso y dependencia al alcohol que aquellos que comienzan hacia al final de la adolescencia o en la adultez (Pilatti y cols., 2013b). Los resultados obtenidos hasta el momento no son concluyentes en relación a si ambos fenómenos mantienen una relación causal. Inicio temprano y alcoholismo posterior podrían responder, por ejemplo, a un factor de riesgo genético común.

Varios indicios, sin embargo, sugieren que una vez iniciado el consumo de alcohol el adolescente podría continuar y escalar en dicho consumo con una rapidez mucho mayor que en el adulto. Los adolescentes parecen ser insensibles a varios de los efectos (ej., sedativos, hipnóticos, de inducción de malestar gástrico) que, en el adulto, sirven como barreras para naturalmente frenar los episodios de consumo excesivo. Por el contrario, los jóvenes percibirían el consumo de alcohol como más placentero y el mismo facilitaría la interacción con sus compañeros, procesos ambos que retroalimentarían positivamente

la conducta de consumo de esta droga. A su vez, la probabilidad de consumo en adolescentes está modulada por exposiciones aún más tempranas, durante la vida pre-natal y también, si bien no fue revisado en extenso en este trabajo, durante la lactancia (Molina y cols., 2000). En ese sentido, la exposición a alcohol en diferentes estadios del desarrollo facilita la exposición en períodos posteriores e incrementa la posibilidad que el sujeto escale en su consumo y se involucre en trayectorias de consumo de riesgo. Este fenómeno de exposición repetida, que deriva en vulnerabilidad incrementada por el consumo de alcohol ha sido denominada "generador de alcoholismo" (Miller y Spear, 2006) y pone de manifiesto la importancia de la perspectiva evolutiva y de desarrollo para entender el consumo patológico de sustancias. La adicción es considerada ahora un trastorno del desarrollo con etiología temprana.

Parece relevante, por lo tanto, que se acentúen las medidas que tienden a demorar el inicio del consumo de alcohol en los menores y de regular la venta de bebidas alcohólicas en esta población. No todos los adolescentes que se inician al consumo desarrollan problemas con el alcohol ni todos aquellos que lo hacen exhiben las mismas trayectorias de consumo. Es importante, por lo tanto, diferenciar grupos o poblaciones que se encuentren particularmente en riesgo de desarrollar problemas con el alcohol. Los resultados parecen indicar que aquellos que exhiben un inicio temprano en el consumo y que perciben el estado inducido por el alcohol como más apetitivo y menos aversivo, estarían especialmente en riesgo. Otros factores de vulnerabilidad, sobre los que no nos hemos detenido en este trabajo, son las expectativas hacia los efectos del consumo y también

factores de personalidad, como la extraversión y la búsqueda de sensaciones (MalMBERG y cols., 2012). El identificar subpoblaciones (i.e., "fenotipos") que exhiban predisposición por el consumo exacerbado de alcohol durante la adolescencia permitiría el diseño y evaluación de medidas especialmente dirigidas a grupos de riesgo.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Acheson SK, Stein RM, Swartzwelder HS. (1998). Impairment of semantic and figural memory by acute ethanol: Age-dependent effects. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 1437-1442.
- Alderete E, Kaplan CP, Nah G, Pérez-Stable EJ. (2008). Problems related to alcohol drinking among youth in Jujuy, Argentina. *Salud Publica Mex* 50: 300-307.
- Baer JS, Barr HM, Bookstein FL, Sampson PD, Ann P. (1998). Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *J Stud Alcohol* 59: 533-543.
- Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. (2003). A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch Gen Psychiatry* 60: 377-385.
- Balaszczuk V, Bender C, Pereno GL, Beltramino CA. (2011). Alcohol-induced neuronal death in central extended amygdala and pyriform cortex during the postnatal period of the rat. *Int J Dev Neurosci* 29: 733-742.
- Brown SA, McGue M, Maggs J, Schulenberg J, Hingson R, Swartzwelder

- der S, Murphy S. (2008). A developmental perspective on alcohol and youths 16 to 20 years of age. *Pediatrics*, 121 Suppl: S290–310.
- Cabrerizo S, Docampo PC. (2010). Alcohol y mezcla de fármacos: modalidad de abuso frecuente. *Arch Argent Pediatr* 108: 111–113.
- Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 5335–5340.
- Camarini R, Pautassi R, Méndez M, Quadros IM, Souza-Formigoni ML, Boerngen-Lacerda R. (2011). Behavioral and neurochemical studies in distinct animal models of ethanol's motivational effects. *Curr Drug Abuse Rev* 3: 205–221.
- Cunningham CL, Niehus JS, Bachtold JF. (1992). Ambient temperature effects on taste aversion conditioned by ethanol: contribution of ethanol-induced hypothermia. *Alcohol Clin Exp Res*, 16: 1117–1124.
- DeWit DJ, Adlaf EM, Offord DR, Ogborne AC. (2000). Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry* 157: 745–750.
- Doremus TL, Brunell SC, Rajendran P, Spear LP. (2005). Factors influencing elevated ethanol consumption in adolescent relative to adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 1796–1808.
- Ducci F, Goldman D. (2008). Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction* 103: 1414–1428.
- Duranceaux NCE, Schuckit MA, Eng MY, Robinson SK, Carr LG, Wall TL. (2006). Associations of variations in alcohol dehydrogenase genes with the level of response to alcohol in non-Asians. *Alcohol Clin. Exp. Res* 30: 1470–1478.
- Fabio MC, Nizhnikov ME, Spear NE, Pautassi RM. (2013). Binge ethanol intoxication heightens subsequent ethanol intake in adolescent, but not adult, rats. *Dev Psychobiol* 2 (21101).
- Fuentes-Almendras M, Mora-Ripoll R, Dijk A, Domínguez-García A, Salleras-Sanmartí L. (1999). Alcohol consumption among high school students in Barcelona, Spain. *J Stud Alcohol* 60: 228–233.
- Grant BF, Dawson DA. (1997). Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 9: 103–110.
- Huot RL, Thrivikraman KV, Meaney MJ, Plotsky, PM. (2001). Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 366–373.
- Hutson JR, Magri R, Gareri JN, Koren G. (2010). The incidence of prenatal alcohol exposure in Montevideo Uruguay as determined by meconium analysis. *Ther Drug Monit* 32: 311–317.
- Lad PJ, Shoemaker WJ, Leffert HL. (1984). Developmental changes in rat liver alcohol dehydrogenase. *Dev Biol* 105: 526–529.
- Malmberg M, Kleinjan M, Vermulst AA, Overbeek G, Monshouwer K, Lammers J, Engels RC. (2012). Do substance use risk personality dimensions predict the onset of substance use in early adolescence? A variable- and person-centered approach. *J Youth Adolesc* 41: 1512–1525.
- March SM, Abate P, Molina JC. (2013). Acetaldehyde involvement in ethanol's postabsorptive effects during early ontogeny. *Front Behav Neurosci* 7: article 70.
- Miller MW, Spear LP. (2006). The alcoholism generator. *Alcohol Clinical Exp Res* 30: 1466–1469.
- Molina JC, Pepino MY, Johnson J, Spear NE. (2000). The infant rat learns about alcohol through interaction with an intoxicated mother. *Alcohol Clin Exp Res* 24: 428–437.
- Monahan J, Lannutti P. (2000). Alcohol as social lubricant. *Human Commun Res* 26: 175–202.
- Mota N, Alvarez-Gil R, Corral M, Rodríguez Holguín S, Parada M, Crego A, Caamaño-Isorna F, Cadaveira F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gac Sanit* 24: 372–377.
- Pascual M, Boix J, Felipe V, Guerri C. (2009a). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J Neurochem* 108: 920–931.
- Pautassi RM, Nizhnikov ME, Spear NE. (2009). Assessing appetitive, aversive, and negative ethanol-

- mediated reinforcement through an immature rat model. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33: 953–974.
- Pautassi RM, Myers M, Spear LP, Molina JC, Spear NE. (2008). Adolescent but not adult rats exhibit ethanol-mediated appetitive second-order conditioning. *Alcohol Clin Exp Res* 32: 2016–2027.
- Pedersen W, Skrondal A. (1998). Alcohol consumption debut: predictors and consequences. *J Stud Alcohol* 59: 32–42.
- Pilatti A, Godoy JC, Brussino SA, Pautassi RM. (2013a). Patterns of substance use among Argentinean adolescents and analysis of the effect of age at first alcohol use on substance use behaviors. *Addict Behav* 38: 2847–2850.
- Pilatti A, Godoy JC, Brussino S, Pautassi RM. (2013b). Underage drinking: Prevalence and risk factors associated with drinking experiences among Argentinean children. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 47: 323–31.
- Plant MA, Orford J, Grant M. (1989). The effects on children and adolescents of parents' excessive drinking: an international review. *Public Health Rep* 104: 433–442.
- Quertemont E, Grant KA, Correa M, Arizzi MN, Salamone JD, Tambour S, Aragon CM, McBride WJ, Rodd ZA, Goldstein A, Zaffaroni A, Li TK, Pisano M, Diana M. (2005). The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 221–234.
- Räihä NC, Koskinen M, Pikkarainen P. (1967). Developmental changes in alcohol-dehydrogenase activity in rat and guinea-pig liver. *Biochem J* 103: 623–626.
- Riley EP, Guerri C, Calhoun F, Charne ME, Foroud TM, Li TK, Mattson SN, May PA, Warren KR. (2003). Prenatal alcohol exposure: Advancing knowledge through international collaborations. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 118–135.
- Sanchis-Segura C, Spanagel R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addiction Biology* 11: 2–38.
- Schramm-Sapyta NL, Morris RW, Kuhn CM. (2006a). Adolescent rats are protected from the conditioned aversive properties of cocaine and lithium chloride. *Pharmacol Biochem Behav* 84: 344–352.
- Silveri MM, Spear LP. (1998). Decreased sensitivity to the hypnotic effects of ethanol early in ontogeny. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 670–676.
- Silveri MM, Spear LP. (2000). Ontogeny of ethanol elimination and ethanol-induced hypothermia. *Time* 20: 45–53.
- Spear LP. (2004). Adolescent brain development and animal models. *Ann N Y Acad Sci* 1021: 23–26.
- Spear NE, Molina JC. (2005). Fetal or infantile exposure to ethanol promotes ethanol ingestion in adolescence and adulthood: a theoretical review. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 909–929.
- Stolle M, Sack PM, Thomasius R. (2009). Binge drinking in childhood and adolescence: epidemiology, consequences, and interventions. *Dtsch Arztebl Int* 106: 323–328.
- Varlinskaya EI, Spear LP. (2002). Acute effects of ethanol on social behavior of adolescent and adult rats: Role of familiarity of the test situation. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 1502–1511.
- Vengeliene V, Siegmund S, Singer MV, Sinclair JD, Li TK, Spanagel R. (2003). A comparative study on alcohol-preferring rat lines: effects of deprivation and stress phases on voluntary alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 1048–1054.
- Vetter CS, Doremus-Fitzwater TL, Spear LP. (2007). Time course of elevated ethanol intake in adolescent relative to adult rats under continuous, voluntary-access conditions. *Alcohol Clin Exp Res* 31: 1159–1168.
- Vetter-O'Hagen C, Varlinskaya E, Spear L. (2009). Sex differences in ethanol intake and sensitivity to aversive effects during adolescence and adulthood. *Alcohol* 44: 547–554.
- Wayner MJ, Armstrong DL, Pheelix CF, Wright JW, Harding JW. (2001). Angiotensin IV enhances LTP in rat dentate gyrus in vivo. *Peptides* 22: 1403–1414.
- White AM, Swartzwelder HS. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Dev Alcohol* 17:161-76.
- Zhang J, Casswell S, Cai H. (2008). Increased drinking in a metropolitan city in China: a study of alcohol consumption patterns and changes. *Addiction* 103: 416–423.

■ **NOTA:**

El autor desea agradecer a la Dra. Angelina Pilatti (UNC-CONICET) por la colaboración brindada durante la confección del manuscrito.

■ **GLOSARIO**

Benzodiazepinas: Familia de drogas psicotrópicas ampliamente utilizadas en clínica médica y psiquiátrica para los trastornos por ansiedad como, por ejemplo, las fobias. Estas drogas actúan facilitando la neurotransmisión gabaérgica. Poseen, asimismo, efectos de inducción del sueño (i.e., hipnóticos) y de relajación muscular. Si bien son mucho más seguras que otras drogas de similar acción, como los barbitúricos, su administración debe ser rigurosamente controlada para evitar sobredosis y se debe evitar el uso crónico excesivo, ya que pueden generar dependencia. Asimismo, nunca deben ingerirse junto con alcohol ya que potencian riesgadamente los efectos sedativos de este último y aumentan el riesgo de muerte por intoxicación.

Efectos motivacionales del alcohol: El alcohol ejerce muchos efectos fisiológicos, por ejemplo induce cambios en la temperatura corporal. Asimismo, el estado subjetivo inducido por el alcohol es percibido en un gradiente que va de lo placentero o apetitivo a lo displacentero o aversi-

vo. Estos efectos motivacionales son potentes moduladores de la búsqueda y consumo de alcohol.

Dopaminérgico: Las vías dopaminérgicas son rutas de neuronas que transmiten dopamina de una región del cerebro a otra. Las neuronas de las rutas dopaminérgicas tienen axones que corren todo el trayecto de la vía. El citoplasma neuronal o soma produce dopamina, la cual es transmitida a través de los axones que se proyectan hasta los distintos destinos sinápticos. Los cuerpos celulares de los nervios dopaminérgicos en regiones como la sustancia negra suelen ser pigmentados por razón del pigmento negrozco melanina.

Gabaérgico: Se dice de aquello mediado por el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), presente en el tejido cerebral. En el cerebro actúa como neurotransmisor inhibitorio en varios de sus circuitos. Se encuentra en grandes concentraciones en el cerebelo y menores concentraciones en el tálamo e hipocampo. Las alteraciones en estos circuitos gabaérgicos están asociadas con patologías como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

Existen tres tipos de receptores de GABA. Unos de acción rápida, re-

ceptores ionotrópicos GABA_A y GABA_C; y otros de acción lenta, los receptores metabotrópicos GABA_B. Entre otras funciones del GABA, una de ellas consiste en la inhibición de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Se ha demostrado que un descenso de GABA junto con un aumento de glutamato coincide con la liberación elevada de GnRH durante la pubertad. Ayuda a la recuperación muscular en deportistas y mejora el sueño junto con la ornitina.

Glutamatergico: El ácido glutámico es el neurotransmisor más abundante del sistema nervioso. Las neuronas glutamatérgicas extienden su acción a lo largo del eje encefalomedular. Dos tercios de las neuronas de la corteza cerebral son glutamatérgicas. Las terminales glutamatérgicas establecen contactos en alta proporción con espinas dendríticas, estructuras sobre las cuales existen mayores indicios de plasticidad morfofuncional y que se asocian a los procesos integrativos más complejos. El papel del ácido glutámico y su disfunción ha ganado importancia en neurología y en psiquiatría, en la medida en que se ha profundizado en el conocimiento sobre su metabolismo, tipos de receptores, transportadores y mecanismos de homeostasis, cuya disfunción puede llevar a muerte neuronal.