

Modelos Animales para el Estudio del Alcoholismo

Animal Models for the Study of Alcoholism

Giselle V. Kamenetzky y Alba E. Mustaca*

Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA)

Instituto de Investigaciones Médicas "Dr. Alfredo Lanari", CONICET, UBA, Argentina

rec: 20-abril-2005

acep: 25-mayo-2005

Resumen

El abuso y la dependencia al alcohol constituyen una de las causas más importantes de problemas de salud. Se han desarrollado modelos animales para el estudio de esta patología; los mismos ofrecen ventajas en la investigación sobre alcoholismo, aunque los resultados no pueden generalizarse sin tener en cuenta la multicausalidad de los comportamientos humanos. Se desarrollaron modelos de autoadministración de alcohol (caja-hogar y condicionamiento operante) y de administración forzada (condicionamiento de lugar y de sabor), para estudiar diversos estadios del consumo, la fuerza apetitiva del etanol, procedimientos para facilitar el inicio del consumo, comportamientos de compulsión y recaídas y efectos de distintos eventos externos y del estado del animal que facilitan o inhiben el consumo. Se describen los procedimientos más frecuentes, ejemplos de investigaciones recientes y sus implicancias para terapias psicológicas de esta patología.

Palabras claves: alcohol, modelos animales, terapias efectivas.

Abstract

Alcohol abuse and dependence are among some of the most important health problems. Even though results can not be generalized to humans without considering the complexity of human behavior, animal models for the study of these pathologies have been developed offering several advantages for research on alcoholism. These models are of self (home cage and operant conditioning), and forced administration (place and taste conditioning) and are useful for studying consumption phases, the appetitive strength of ethanol, procedures that affect consumption start, craving and relapse behaviors and the effects of several external and internal stimuli that facilitate or inhibit alcohol intake. The most frequent procedures used and examples of recent investigations are described, and the implications of their results for current psychological therapies of this pathology are discussed.

Keys words: alcohol, animal models, effective therapies.

El vino...

...en la noche de júbilo o en la jornada adversa
exalta la alegría o mitiga el espanto...

J. L. Borges (El vino, fragmento)

El abuso y la dependencia al alcohol constituyen una de las mayores causas de los problemas de salud. Además del riesgo de la pérdida de control normal del comportamiento, puede acarrear trastornos severos, tales como desórdenes neurológicos y cardiovasculares, hepatitis,

pancreatitis, cáncer, síndrome de alcoholismo fetal, etc. (Spanagel, 2003).

La utilización de modelos animales ofrece numerosas ventajas en la investigación clínica ya que "permiten tratar las psicopatologías no como aberraciones psicológicas sino como procesos conductuales determinados, cuyos principios y mecanismos pueden ser entendidos científicamente" (Hunziker, Lector & Pérez-Acosta, 2001, Pág. 48). Las investigaciones con ratas y ratones constituyen un instrumento sumamente valioso si tenemos en cuenta que tanto

* Correspondencia: Giselle V. Kamenetzky y Alba Elisabeth Mustaca
Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA)
Combatientes de Malvinas 3150
Bs.As. 1428
Argentina
E- Mails: yoselevich@hotmail.com, mustaca@psi.uba.ar

los humanos como los roedores evolucionaron de ancestros mamíferos comunes. Asimismo, la corriente darwinista plantea la necesidad de considerar la influencia evolucionista en el marco de la Psicología Clínica (Fernández Tapia, 2004). Como el consumo de alcohol se transforma en un refuerzo positivo que está mediado por estructuras cerebrales subcorticales que se conservaron durante la evolución, los estudios con roedores se utilizan para elucidar las bases neurobiológicas del consumo de alcohol y los procesos de refuerzo del alcohol en humanos. En este sentido, se han hallado numerosas analogías con comportamientos humanos complejos; por ejemplo, el deseo compulsivo por el consumo, la recaída y la pérdida de control (Spanagel, 2000), que posibilitan desarrollar estrategias terapéuticas basadas en ese conocimiento. 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. Además 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 preferencia hacia el alcohol alta o baja. Con el uso de distintos criterios para su selección se desarrollaron 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 en humanos (Spanagel, 2000).

Sin embargo, no es posible extrapolar directamente a humanos los resultados obtenidos con este tipo de investigaciones. Es necesario realizar estudios acordes a la complejidad y a la multiplicidad de factores que afectan el comportamiento humano y valorar las estrategias terapéuticas derivadas de la investigación básica, de acuerdo a los criterios de eficacia y eficiencia que estaban limitados a la terapia del comportamiento pero que actualmente se generalizaron a toda la investigación clínica con el movimiento de las terapias basadas en la evidencia (ej. Mustaca, 2004, a, b.; Ortiz & Vera-Villaruel, 2003).

El consumo excesivo de alcohol responde a causas complejas, interactuando factores genéticos, ambientales y socioculturales. Los efectos motivacionales positivos del alcohol pueden desencadenar sensaciones placenteras, por ejemplo, un estado de euforia, así como el alivio de estados displacenteros producidos por estrés, ansiedad o dependencia física y abstinencia. Los efectos motivacionales negativos producidos por el alcohol pueden incluir estados displacenteros como disforia, malestar y resaca, o bien disminución de estados placenteros, como una reducción de la euforia. Posiblemente, las diferencias individuales en cuanto a la sensibilidad a dichos efectos motivacionales

pueden facilitar o inhibir el desarrollo de patrones de alcoholismo (Cunningham, Fidler & Hill, 2000).

En este trabajo nos proponemos informar acerca de los principales modelos animales que se utilizan para comprender el problema de la adicción al alcohol, por lo cual están íntimamente relacionados con los procesos de aprendizaje. Clasificaremos los diseños en función de la exposición al alcohol controlada por el animal (autoadministración), o bien por el experimentador (administración forzada). En cada caso se presentarán estudios para diversos estadios y procesos de la adicción al alcohol. Finalmente se ejemplificarán algunas de las implicancias para la clínica que tuvieron estos modelos.

Modelos de auto-administración de alcohol

Hay dos formas principales para obtener la auto-administración de alcohol en los animales: los modelos de “*caja hogar*” y de “*condicionamiento operante*”. En ambos casos, el animal controla la ingesta de alcohol, la dosis y los patrones temporales de la ingesta, pero se diferencian en el comportamiento requerido para obtener el alcohol y la ruta de administración. Estos diseños resultan útiles para analizar el comportamiento humano ya que los bebedores habitualmente consumen alcohol en circunstancias en las cuales pueden controlar su cantidad, así como los patrones de consumo. Además ofrecen la posibilidad de comprender la naturaleza de los efectos motivacionales que influyen en la autoadministración de alcohol, así como de sus efectos farmacológicos, tales como el incremento del placer o la disminución del estrés y la ansiedad (Cunningham et al., 2000).

Procedimientos de caja-hogar

En estos procedimientos se ofrece al animal la opción de consumir agua o alcohol, durante 24 hs. o bien por períodos limitados de tiempo. 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 consumida en relación al volumen total de líquido consumido.

A continuación mencionaremos ejemplos de autoadministración en caja-hogar que se utilizaron para estudiar distintos procesos del alcoholismo.

Estudio de los estadios de la adicción al alcohol

Los patrones de consumo de alcohol tienen diversos estadios de desarrollo, generalmente en función del tiempo que el animal se expuso a la droga. De acuerdo a las evidencias empíricas, se han discriminado al menos 3 etapas. Comienzan con una primera fase de adquisición, luego continúa una fase de consumo controlado hasta llegar a

una fase de pérdida de control, si el acceso a la droga supera los 6 meses.

Fase de adquisición

La primera fase de adquisición del consumo generalmente se desarrolla durante las primeras dos semanas de exposición. Durante esta etapa el consumo es controlado y la ingesta parece ser de tipo exploratorio. Los patrones de consumo y la dosis diaria ingerida son inestables e impredecibles. Probablemente es en este estadio en que los animales aprenden a evaluar los efectos psicotrópicos del alcohol y a ajustar su comportamiento de consumo.

Existen evidencias que los roedores son cautos al consumir sustancias con sabores novedosos, un fenómeno denominado neofobia, y generalmente tienen en principio aversión al consumo de alcohol. Por lo tanto se desarrollaron varias estrategias para lograr una aceleración del proceso de consumo. Una de ellas consiste en introducir una botella de agua y otra de alcohol en la caja hogar con concentraciones bajas de alcohol e ir incrementándola a lo largo de los días. También se suele inducir el consumo y evaluar la preferencia de etanol ofreciendo a los animales una botella con etanol y otra con agua, o bien tres botellas con etanol a diferentes concentraciones (por ejemplo, 5, 10 y 20% v/v) y otra botella con agua (Wolffgramm & Heyne, 1995). Cuando el animal tiene acceso por períodos prolongados, por ejemplo 24 hs, generalmente distribuye su consumo a lo largo del día ingiriendo pequeñas dosis que no necesariamente producen incrementos importantes de niveles de alcohol en sangre. Si se quiere lograr un alto consumo en períodos breves, deberán utilizarse procedimientos de acceso limitado.

Otra forma de lograr un mayor y rápido consumo es mediante un procedimiento consistente en mezclar la solución de alcohol con alguna sustancia altamente palatable, como sucrosa o sacarina. Durante los primeros días la concentración de alcohol es baja y la de sucrosa, alta. A medida que transcurren los días, se va disminuyendo la concentración de sucrosa e incrementando la de alcohol, hasta llegar a presentarle al animal una solución de alcohol sin sucrosa (Samson, Sharpe & Denning, 1999).

Fase de consumo controlado

A partir de la segunda semana y durante los primeros meses, cada animal desarrolla patrones individuales estables de consumo de alcohol (Wolffgramm, 1990). En esta fase, el consumo 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) y parecería estar relacionado con los efectos psicotrópicos del alcohol (Spanagel, 2000). En esta etapa se suelen presentar

variables independientes, como por ejemplo exposición a diversos estresores (aislamiento, choques eléctricos de distinta intensidad, restricción física, natación forzada, etc.), administración de drogas, cambios de contextos, etc., para evaluar los cambios producidos en el consumo en función de dichas variables. Por ejemplo, Vangeline, Sigmund, Singer, Sinclair Li y Spanagel (2003) estudiaron el efecto de la exposición a diversos estresores (natación forzada y choques eléctricos) sobre el comportamiento de consumo voluntario de alcohol en tres líneas de ratas seleccionadas y ratas Wistar no seleccionadas para el consumo de alcohol. Hallaron que la exposición a choques eléctricos incrementó el consumo en todos los grupos de animales y la natación forzada incrementó el consumo de alcohol luego de períodos de privación de alcohol en las ratas Wistar. Estos resultados muestran la influencia que tienen los estresores en el incremento del consumo de alcohol.

Fase de pérdida de control o punto de «no retorno»

A partir de aproximadamente 6 meses de acceso continuo a alcohol, las ratas cambian gradualmente su comportamiento de consumo, aun cuando las condiciones ambientales permanecen constantes. Los animales que son reexpuestos a la droga luego de largos períodos de abstinencia exhiben un alto consumo y preferencia por el etanol durante varias semanas (Wolffgramm & Heyne, 1991), a diferencia del *efecto de privación de alcohol (ADE)*, que dura solo unos días y que describiremos en el próximo apartado. El comportamiento adictivo se define por una *pérdida de control*, y no por un alto consumo de alcohol. En esta fase, los factores externos e internos ya no influyen en la ingesta de alcohol como en la fase de consumo controlado. Los animales exhiben un incremento del consumo, independientemente de las condiciones externas, como por ej. un aislamiento de 24 hs., el rango de dominancia individual, la adulteración del sabor del alcohol con quinina (Wolffgramm y Heyne, 1991) o del estado interno. 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).

Efecto de privación de alcohol (ADE) o procesos de recaídas

Spanagel y Holter (1999) desarrollaron un modelo de autoadministración de alcohol con fases repetidas de privación. Se utilizaron ratas Wistar con libre acceso a agua, comida y tres soluciones de etanol al 5, 10 y 20% (v/v) en sus cajas. Luego de dos meses de acceso continuo, las ratas eran privadas de alcohol por algunos días y luego nuevamente expuestas a la droga. Durante el siguiente año, se repitió este procedimiento todos los meses. Cuando los

animales eran reexpuestos a las soluciones de alcohol, se observó un fenómeno denominado *efecto de privación de alcohol (ADE)*, que consistía en un aumento pronunciado y temporario del consumo y la preferencia por el alcohol. Se produjeron también cambios en los patrones de consumo; las ratas preferían concentraciones más altas de alcohol y bebían en horarios inusuales durante el ciclo de luz. Este modelo ha sido utilizado para estudiar el comportamiento de recaída en el consumo y se observó también en ratones, monos y bebedores sociales humanos (Sinclair, 1971).

En otra investigación, Salvatore Serra et al. (2003) hallaron que ratas "Sardinian Alcohol-Preferring" (sP) que eran privadas de alcohol en fases sucesivas, desarrollaron el ADE y la primera vez que fueron reexpuestas a la droga mostraron una preferencia hacia las concentraciones más altas (20% y 30%) y un despreciable consumo de la concentración más baja (10%). Este proceso fue irreversible, manteniéndose dicha preferencia a lo largo del experimento. Los autores sugieren que el ADE puede ser considerado como un incremento en la demanda de etanol por el sujeto privado y que dicho aumento se manifiesta por el aumento de consumo y la selección de concentraciones, las cuales producen efectos farmacológicos más rápidos.

Procedimientos de condicionamiento operante

Para evaluar los procesos apetitivos relacionados con el comportamiento voluntario o de "búsqueda" del alcohol se utilizan modelos de *condicionamiento operante*, en los cuales el acceso a alcohol es contingente al comportamiento del animal bajo el requerimiento de una respuesta instrumental. La ventaja de estos procedimientos en comparación con el de autoadministración en la caja-hogar es que el experimentador puede variar la complejidad y el costo de la respuesta que debe realizar el animal para obtener alcohol mediante distintos programas de reforzamiento por presión de palanca, aumentando progresivamente el requerimiento para obtener dosis específicas del alcohol. De este modo se puede evaluar el grado de motivación que tiene el animal para buscar el alcohol (Samson & Doyle, 1985). Estos modelos presentan diversas analogías con el comportamiento adictivo en humanos alcohólicos. A continuación mencionaremos algunos ejemplos del uso de esta estrategia.

Modelo de reinstalación de la respuesta (reinstatement model)

Los diseños de reinstalación de la respuesta se utilizan para estudiar los procesos involucrados en la compulsión y la recaída al consumo de drogas. En un experimento típico, los animales se entrenan a presionar una palanca para obtener alcohol. Posteriormente sobreviene una fase de

extinción, en la cual la presión de la palanca deja de estar apareada con la obtención de la droga. Luego de esta fase, el experimentador presenta diversos estímulos y evalúa cuáles de ellos reinstalan la respuesta de presión de palanca, aun sin la presencia de la droga. Existen evidencias que hay al menos tres clases de estímulos que producen la reinstalación: a) la administración de una pequeña dosis de alcohol, b) el estrés y c) 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 un indicador de búsqueda de la droga y recaída en el consumo (Spanagel, 2003; Rodd, Bell, Sable, Murphy & McBride, 2004).

En una investigación se entrenó a ratas macho Wistar en una tarea de presión de palanca para obtener alcohol. Cuando se logró estabilizar la respuesta, continuó una etapa de extinción. Luego de la extinción de la respuesta, se evaluaron diferentes clases de estímulos que nunca fueron apareados con la droga (por ej. un tono, el tubo del bebedero vacío o claves visuales). Hallaron que la presentación de la solución en el bebedero (etanol a una concentración del 8%) antes de la presencia de la palanca, reinició la respuesta de búsqueda. Debido a que la presentación del bebedero vacío no produjo ningún efecto, los autores sugieren que los estímulos asociados al etanol, tales como el olor y el sabor, podrían actuar como estímulos discriminativos y reinstalar la respuesta luego de la extinción (Bienkowski, Kostowsky & Koros, 1999). Este resultado es similar a los obtenidos por Pavlov (1927) cuando reinstaló la respuesta condicionada apetitiva colocando alimento en la boca del animal antes de la presentación del estímulo condicionado.

Procedimiento de punto de corte: relaciones entre consumo y "búsqueda" de alcohol

La etología clasifica los comportamientos asociados al consumo en dos categorías en función del nivel de la interacción organismo - ambiente (Barnett, 1963): las conductas consumatorias y las de búsqueda. Las primeras estarían determinadas fundamentalmente por los antecedentes filogenéticos, y se desencadenan una vez que el objeto apropiado ha sido localizado en el espacio. Los comportamientos apetitivos o de búsqueda son aprendidos y dependen de la experiencia previa del sujeto. Estas dos respuestas se pueden asociar al consumo directo del animal de las sustancias apetitivas y al condicionamiento operante respectivamente.

En las actividades relacionadas con el etanol, 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. Con el fin de esta-

blecer medidas independientes para ambos procesos, se ha desarrollado un procedimiento denominado «punto de corte» (Samson, Czachawsky & Slawecki, 2000). El mismo consiste en someter al animal a un condicionamiento operante utilizando diversas concentraciones de etanol como refuerzo. Se administra un ensayo diario en cajas de condicionamiento en el cual el animal debe responder a una tarea de presión de palanca de razón fija para acceder a 20 minutos de acceso a la solución de etanol. 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. Para determinar la fuerza del comportamiento de búsqueda, la respuesta requerida para acceder al etanol va aumentando en complejidad a lo largo de los días mediante programas de reforzamiento programados por el experimentador y se establece el punto de corte cuando el animal falla en completar la tarea (Samson, Czachowsky, Chappell & Legg, 2003). Si luego de someterlos a un tratamiento los animales sobrepasan el requerimiento de la línea de base, se infiere que están altamente motivados para obtener determinadas sustancias aun cuando el costo de la respuesta sea alto. En una investigación las ratas macho Long-Evans se entrenaron inicialmente para responder a una tarea sencilla para acceder a 20 minutos de una solución azucarada de 3% o etanol al 10%, estableciéndose una línea de base. Luego se sometió a los animales a un procedimiento de punto de corte con diferentes concentraciones de solución azucarada (1%, 3%, 5% y 10%) y etanol (2%, 5%, 10% y 20%). La manipulación de las concentraciones de sucrosa tuvo un mayor impacto en los comportamientos de búsqueda y consumo (reflejado en una correlación entre el punto de corte y la concentración de sucrosa (a mayor concentración de sucrosa mayor era el punto de corte), que la manipulación de la concentración de etanol. Los resultados muestran que los patrones de ingesta de etanol estarían regulados por factores farmacológicos y que cuando cantidades consumidas de alcohol son farmacológicamente detectables, habría una disociación entre los comportamientos de búsqueda y consumo (Czachowski, Legg & Samson, 2003).

Modelos de administración forzada de alcohol

Hay dos procedimientos en los cuales se combinan los procedimientos de administración controlada por el experimentador y de aprendizaje: el *condicionamiento de lugar* y el *condicionamiento al sabor*. Los mismos están basados en la premisa que los individuos pueden aprender mediante condicionamiento clásico asociaciones entre los efectos de las drogas, o *estímulos incondicionados* (EI) tales como los efectos farmacológicos (por ejemplo, sedativos, tóxicos y cardiovasculares), así como los efectos motivacionales (por ejemplo, reducción de ansiedad y euforia), y los estí-

mulos que predicen la administración de la droga o *estímulos condicionados* (EC), tales como el sabor y el olor del alcohol, así como claves externas visuales y auditivas (Cunningham, 1993).

Estos modelos se utilizan para la comprensión de los comportamientos de recaída y para posibles desarrollos de tratamientos de exposición a los estímulos condicionados que predicen la exposición al alcohol sin la presentación del mismo, para lograr su extinción.

Condicionamiento de lugar

En un experimento de condicionamiento de lugar, las ratas o ratones se entrenan en un aparato que permite la presentación de diversos estímulos visuales, táctiles, olfatorios o auditivos en compartimientos diferentes. Los animales se exponen a una serie de estímulos que se aparean con la administración de alcohol (generalmente mediante inyecciones intraperitoneales), y un segundo conjunto de estímulos que no se aparean con la droga. En el ensayo de prueba los animales se colocan en el aparato sin administrarles droga y con libre acceso a ambos compartimientos. Se mide la preferencia o aversión hacia la droga mediante la cantidad de tiempo que el animal permanece en presencia de cada conjunto de estímulos.

La mayoría de las evidencias empíricas muestran que el etanol no produce preferencia condicionada de lugar, es decir que en este modelo no funciona como un reforzador positivo (Kooy, O'Shaughnessy, Mucha & Kalant, 1983, Stewart, Murphy, Mc. Bride, Lumeng & Li, 1996). Por ejemplo, Fidler, Bakner y Cunningham (2004) hallaron que los efectos aversivos postabsortivos del etanol produjeron una aversión condicionada de lugar en ratas no seleccionadas a las cuales se les administró etanol por vía intragástrica (IG). Sin embargo, los resultados obtenidos con este modelo dependen de numerosos factores, incluyendo los genéticos, la vía de administración, el diseño y la experiencia con el etanol.

Condicionamiento al sabor

En los estudios de condicionamiento al sabor, los efectos de las drogas (EI) se aparean con la ingesta de un sabor novedoso de un líquido o comida sólida (EC). Posteriormente se evalúa la ingesta o preferencia del EC en ausencia de la droga. Si la misma produce efectos motivacionales positivos, se incrementará el consumo o preferencia del EC y si produce efectos aversivos, la ingesta o preferencia sufrirá un decremento.

En una investigación se evaluó en qué medida los efectos aversivos del etanol se desarrollaban en ratas genéticamente seleccionadas Sardinian con preferencia al alcohol (sP) y Sardinian sin preferencia al alcohol (sNP). Las dos cepas de ratas fueron expuestas a una solución de

sacarina durante 5 sesiones de 20 minutos diarios, apareada con una inyección de etanol. Posteriormente se les ofreció la solución de sacarina y agua durante 18 días en ensayos de 20 minutos y se midió el consumo de ambas soluciones. Se halló que el etanol produjo una marcada aversión hacia la sacarina en las ratas sNP, mientras que no produjo un efecto aversivo en las ratas sP, a pesar de que el nivel de etanol en sangre fue el mismo en ambos grupos. Los resultados sugieren que existiría un grado diferencial de aversión a los efectos postingestivos del etanol entre las ratas sP y sNP (Brunetti et al., 2002).

La Tabla 1 resume los diferentes modelos presentados en este trabajo.

Conclusiones e implicancias para el tratamiento del alcoholismo

Si bien, como mencionamos anteriormente, el uso de modelos animales en la investigación sobre alcoholismo no es suficiente para abordar esta problemática en humanos, constituye una herramienta invaluable a la hora de elaborar estrategias clínicas eficaces. Los modelos han sido farmacológicamente validados, y a partir de este tipo de investigaciones se han creado drogas que actualmente se utilizan en la clínica para el tratamiento del alcoholismo. Por ejemplo se mostró que el naltrexone, un antagonista del receptor opioide que ha sido estudiado en ratas, reduce la tasa de recaída y consumo de alcohol en humanos (O'Malley et al., 1992). Asimismo, la investigación con animales ha colaborado en dilucidar las bases neuroquímicas y celulares que subyacen al consumo y dependencia al alcohol.

Tabla I. Principales modelos animales para el estudio de la adicción al alcohol

Autoadministración	Diseños de investigación	Procesos bajo estudio	Ej. Referencias
Caja-hogar	Modelos de caja hogar Acceso ilimitado (24 hs.) o limitado	- Procesos de consumo. - Obtención de líneas endocriadas.	-Richte y Campbell, 1940. -Li y Lumeng, 1984.
	Procedimiento de 2 y 4 botellas	- Consumo y preferencia de etanol.	-Wolffgramm y Heyne, 1995.
	Modelo de punto de no retorno	- Pérdida de control en el consumo. - Comportamiento adictivo.	-Wolffgramm, J. y Heyne, A., 1991. -Spanagel, R., 2000.
	Efecto de privación de alcohol (ADE)	- Comportamiento de recaída en el consumo. - Modificaciones en los patrones de consumo.	-Spanagel y Holter, 1999. -Sinclair, 1971. -Serra y cols., 2002.
Condicionamiento operante	Modelo de reinstalación de la respuesta	- Compulsión y recaída en el consumo.	-Spanagel, 2003. -Rodd y cols., 2004. - Bienkowski y cols, 1999.
	Procedimiento de punto de corte	- Procesos apetitivos y consumatorios.	-Samson y cols., 2003.
Administración forzada	Diseños de investigación	Procesos bajo estudio	Referencias
Condicionamiento clásico	Condicionamiento de lugar	- Procesos asociativos entre los efectos del alcohol y los estímulos que predicen la administración de la droga.	-Kooy y cols., 1983. -Stewart, 1996. -Fidler, Bakner y Cunningham C., L., 2004.
	Condicionamiento al sabor	- Procesos asociativos entre los efectos del alcohol y un sabor novedoso.	-Brunetti y cols., 2002.

Debido a que el problema de la adicción al alcohol en humanos involucra un comportamiento voluntario, los modelos animales de consumo voluntario parecen reflejar de un modo más acertado los patrones de ingesta que se van desarrollando cuando se tiene acceso a la bebida. Si bien en los modelos en los cuales es el experimentador quien administra la droga suelen desarrollarse efectos aversivos hacia la bebida (ver modelos de condicionamiento de lugar y de sabor), los mismos nos brindan información acerca del papel del aprendizaje y la memoria de los procesos apetitivos que regulan el consumo de alcohol. Existen evidencias que las ratas pueden desarrollar una memoria de estímulos oro-olfatorios aun dentro del útero. Estos estudios revelaron que las experiencias pre-natales y también las post-natales tempranas pueden tener efectos profundos en la posterior detección, reconocimiento y patrones de aceptación del alcohol (Spear & Molina, 2001). Se encontraron resultados similares con humanos. Por ejemplo, en una investigación se expuso a niños de entre 6 y 13 meses de edad a juguetes que eran idénticos, pero que tenían diferentes olores (vainilla, etanol o sin olor). Se halló que los infantes de madres que tuvieron más consumo de alcohol durante y después del embarazo (inferido por cuestionarios realizados a los padres), tenían movimientos bucales diferentes ante los juguetes que oían a alcohol, comparado con los niños del grupo control (Bachmanov et al., 2003).

Al desarrollarse los modelos animales, se intentó establecer un paralelo con conductas desarrolladas en humanos alcohólicos. En este sentido parece ser que los estímulos que provocan recaída en animales de laboratorio, también lo hacen en humanos. Por ejemplo, el modelo de reinstalación de la respuesta predice que el acceso a una pequeña dosis de alcohol es suficiente como para reinstalar el comportamiento de búsqueda de la bebida (condicionamiento operante, presión de palanca). Esto es consistente con lo que se ha descrito como el fenómeno del «primer trago» en humanos, es decir, la tendencia a volver a comportamientos compulsivos y de recaída hacia la bebida ante un primer sorbo de alcohol, aun luego de prolongados períodos de abstinencia. Algo similar producen en este modelo los estímulos que fueron inicialmente apareados con el consumo del alcohol; en alcohólicos se ha visto que la simple visualización de un bar o el olor a alcohol, pueden provocar un efecto de recaída. Los estudios con animales predicen que la exposición a estos estímulos no reforzada por el alcohol extingue la respuesta de búsqueda. La terapia de exposición a pistas o señales (CET) se basa en esos resultados. Consiste en extinguir y desarrollar estrategias de afrontamiento ante señales externas o internas que provocan el deseo de consumir. Un estudio de Sitharthan, Sitharthan, Hough y Kavanagh (citado por Secades Villa & Fernández Hermida, 2003) comparó un grupo CET con un grupo de terapia cognitivo-conductual (CBT) que mostró que a los 6 meses los sujetos del grupo

CET autoinformaban menor consumo de alcohol que los pacientes CBT. Esta terapia cumple los criterios de “probablemente eficaz” en la lista de terapias con apoyo empírico (Secades Villa & Fernández Hermida, 2003).

El modelo de la formulación biopsicosocial descrito por Pormealeu y Pormealeu (1987) para explicar cómo se inicia y mantiene la respuesta de fumar se puede extender a las adicciones, en general también se inspiró en los estudios con animales. Este modelo tiene en cuenta los factores de *vulnerabilidad* (genética e historia de aprendizaje) y el *contexto* (ambiente externo e interno: estímulos que provocan cambios fisiológicos, bioquímicos, psicológicos y emocionales), que lleva a la *conducta* (autoadministración de la sustancia o su rechazo). Esta respuesta produce *consecuencias* (reforzamiento positivo y negativo o castigo, eventos que provocan cambios fisiológicos, bioquímicos, psicológicos y emocionales). Según las consecuencias que provoca aumentará o disminuirá la repuesta adictiva. Estos factores interactúan entre ellos. El tratamiento consiste en romper la cadena asociativa entre esas variables.

Un análisis de los tratamientos eficaces para el alcoholismo y para las demás adicciones muestra que todos ellos se derivan de los resultados obtenidos con los modelos animales presentados en este trabajo que se adecuaron a los humanos. Este intercambio entre investigación básica y aplicada parece ser el modelo más prometedor para hallar métodos que alivien el sufrimiento humano debido a trastornos psicológicos.

Referencias

- Bachmanov, A., Kiefer, S., W., Molina, J. C., Tordoff, M. G., Duffy, V. B., Bartoshuk, L. M. & Menella, J. A. (2003). Chemosensory factors influencing alcohol perception, preferences and consumption. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 27, 220-231.
- Barnett, S. A. (1963). *The rat: a study in behavior*. Chicago: Aldine.
- Bienkowski, P., Kostowsky, W. & Koros, E. (1999). The role of drug – paired stimuli in extinction and reinstatement of ethanol – seeking behaviour in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 37(4) 315-319.
- Borges, J. L. (1964). Soneto al vino. En: El otro, el mismo. En *Obras completas* (1974). Buenos Aires: Emecé Editores.
- Brunetti, G., Carai, M. A., M., Lobina, C., Melis, S., Serra, S., Vacca, G., Gessa, G., L. & Colombo, G. (2002). *Alcohol*, 26, 167-172.
- Cunningham, C. L. (1993). Pavlovian drug conditioning. In: van Haaren, F., ed. *Methods in behavioral pharmacology*. Amsterdam: Elsevier, 349-381.
- Cunningham, C. L., Fidler, T. L. & Hill, K. G. (2000). Animal models of alcohol's motivational effects. *Alcohol Research and Health*, 24, 85-91.
- Czachowski, C., L., Legg B. H. & Samson, H. H. (2003). Assessment of sucrose and ethanol reinforcement: the across-session breakpoint procedure. *Physiology & Behavior*, 78, 51-59.
- Fernández Tapia, A. M. (2004). Aportes del Darwinismo a la Psicología Clínica: El paradigma de la psicología evolucionista. *Terapia Psicológica*, 22, 33-42.
- Fidler, T., Bakner, L. & Cunningham C. L. (2004). Conditioned place aversion induced by intragastric administration of ethanol in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 77, 731-743.

- Hunziker, Leite & Pérez-Acosta, Andrés (2001). Modelos animales en psicopatología: ¿una contribución o una ilusión? *Avances en Psicología clínica latinoamericana*, 19, 37-50.
- Kooy, D., O'Shaughnessy, M., Mucha, R., F. & Kalant, H. (1983). Motivational properties of ethanol in naïve rats as studied by place conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 19, 441-445.
- Mustaca, A. (2004 a.). Tratamientos psicológicos eficaces y ciencia básica. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 36, 11-20.
- Mustaca, A. (2004 b). El ocaso de las escuelas de psicoterapia. *Revista Mexicana de Psicología*, 21, 105-118.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A. J., Chang, G., Schottenfeld, R. S., Meyer, R. E. & Rounsaville, B. (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 49, 881-887.
- Ortiz, J. & Vera-Villarreal, P. (2003). Investigaciones en psicología clínica basadas en la evidencia en Chile: un análisis bibliométrico de tres revistas de psicología. *Terapia psicológica*, 23(1), 61-66.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford: Oxford University Press.
- Pormeveau O. F. & Pormeveau, C. S. (1987). A biobehavioral view of substance abuse and addiction. *Journal of Drug Issues*, 17, 111-131.
- Rodd, Z. A., Bell, R. L., Sable, H. J. K., Murphy, J. M. & Mc. Bride, W., J. (2004). Recent advances in animal models of alcohol craving and relapse. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 79, 439-450.
- Samson, H. H. & Doyle, T. F. (1985). Oral ethanol self-administration in the rat: Effect of naloxone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22, 91-99.
- Samson, H. H., Czachowski, C. L. & Slawewski, C. J. (2000). A new assessment of the ability of oral ethanol to function as a reinforcing stimulus. *Alcohol: clinical and experimental research*, 24, 766-773.
- Samson, H. H., Czachowski, C. L., Chappell, A. & Legg, B. (2003). Measuring the appetitive strength of ethanol: use of an extinction trial procedure. *Alcohol*, 31, 77-86.
- Samson, H. H., Sharpe, A. L. & Denning, C. (1999). Initiation of ethanol self-administration in the rat using sucrose substitution in a sipper-tube procedure. *Psychopharmacology*, 147, 274-279.
- Secades Villa, R. & Fernández Hermida, J. R. (2003). Guía de Tratamientos eficaces para la drogadicción: alcohol, cocaína y heroína. En: Marino Pérez Álvarez, José Ramón Fernández Hermida, Concepción Fernández Rodríguez & Isaac Amigo Vázquez (compiladores). *Guía de tratamientos psicológicos eficaces I Adultos*. España: Ed. Pirámide cap. 3, 107-132.
- Serra, S., Brunetti, G., Vacca, G., Lobina, C., Carai, M., Gessa, G. & Colombo, G. (2003). Stable preference for high ethanol concentrations after ethanol deprivation in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Alcohol*, 29, 101-108.
- Sinclair, J. D. (1971). The alcohol deprivation effect in monkeys. *Psychonomical Science*, 25, 21-24.
- 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.
- Spanagel, R. & Holter, S. M. (1999). Long-term alcohol self administration with repeated alcohol deprivation phases: An animal model of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 231-243.
- Spear, N. E. & Molina, J. C. (2001). Consequences of early exposure to alcohol: how animal studies reveal later patterns of use and abuse in humans. Animal research and human health. Carroll ME, Overmier JB (Eds), pp 85-99. *American Psychological Association*, Washington, DC.
- Stewart, R. B., Murphy, J. M., Mc. Bride, W. J., Lumeng, L. & Li, T. K. (1996). Place conditioning with alcohol in Alcohol – Preferring and Nonpreferring rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53 (3), 487-491.
- U.S. department of health and human services (1993). *Eight Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health*.
- Vangelina V. Sigmund, S., Singer, M., Sinclair, J. D., Li, T. & 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*. 27(7), 1048-1054.
- Wolffgramm, J. & Heyne, A. (1991). Social behavior, dominance and social deprivation of rats determine drug choice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 389-399.
- Wolffgramm, J. (1990). Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology (Berlin)*, 101, 233-239.
- Wolffgramm, J. & 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.