

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## Mecanismos cerebrales de reforzamiento del alcohol. I. Efectos sobre el comportamiento

Milagros Méndez\*  
Carlos Cruz\*

### Summary

The development of animal models and specialized techniques to study brain function, as well as the studies on behavior, physiology, and neurological effects of alcohol in humans, have increased our knowledge of alcohol abuse, tolerance and physical dependence processes.

Alcohol, as other drugs of abuse, exerts its actions through positive and negative reinforcement mechanisms, which are related to a variety of different subjective states, ranging from pleasant sensations to euphoria, or to relaxation effects.

Alcohol positive reinforcement mechanisms have been studied in several experimental models. The development of rodent strains selectively bred for different alcohol preferences have been useful to identify some neural substrates and the neurotransmitter systems involved. The reinforcing properties of alcohol may have a role in the biological events which lead to the initial consumption, continuous alcohol intake, abuse of the substance and eventually, to the development of the physical dependence on the drug. These events have been suggested to occur through the activation of specific neural circuits known as brain reward and positive reinforcement mechanisms. The dopaminergic mesolimbic system plays a key role in these mechanisms. The reinforcing effects of alcohol in this neural pathway have been studied by the experimental procedure known as brain stimulation reward (BSR). Alcohol increases the animal's rate of self-stimulation and diminishes the electrical current threshold, thus facilitating the BSR performance. On the other hand, low doses of alcohol stimulate, while high doses reduce motor spontaneous activity. These effects may occur through a common mechanism related to an increased activity of the dopaminergic mesolimbic system. In addition, some studies show that animals self-administer alcohol in specific brain regions, such as the ventral tegmental area, suggesting that they consume alcohol due to the drug's pharmacological effects at the brain level. In conclusion, alcohol acts as a positive reinforcer in the brain, exerting its actions on the same neural substrates as other drugs of abuse.

**Key words:** Brain reward mechanisms, positive reinforcement, dopaminergic mesolimbic system, drugs of abuse, alcohol.

\* Departamento de Endocrinología y Departamento de Genética Psiquiátrica, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

### Resumen

El desarrollo de modelos animales y de técnicas especializadas para estudiar las funciones neurales, así como los estudios sobre el comportamiento, la fisiología y los efectos neurológicos del uso del alcohol en humanos, han ampliado nuestro conocimiento sobre los procesos del abuso, la tolerancia y la dependencia física del alcohol.

El alcohol, así como otras drogas de abuso, ejerce sus acciones a través de mecanismos de reforzamiento positivo y negativo, las cuales están relacionadas con una variedad de estados subjetivos, que van desde sensaciones placenteras hasta la euforia, o con efectos de relajación.

Los mecanismos de reforzamiento positivo del alcohol han sido estudiados en varios modelos experimentales. El desarrollo de líneas de roedores seleccionadas genéticamente para manifestar diferentes preferencias por la sustancia, ha sido de particular utilidad para identificar algunos de los sustratos neurales y de los sistemas de neurotransmisores implicados. Las propiedades reforzadoras del alcohol pueden contribuir de manera importante en los procesos biológicos que llevan a un consumo inicial, la ingesta continua, al abuso de la sustancia y, eventualmente, al desarrollo de una dependencia de la droga. Se ha sugerido que esto ocurre a través de la activación de circuitos neuronales específicos, conocidos como mecanismos cerebrales de recompensa y reforzamiento positivo. El sistema dopaminérgico mesolímbico juega un papel crucial en estos mecanismos. Los efectos reforzadores del alcohol sobre esta vía neural han sido estudiados mediante el procedimiento experimental conocido como estimulación cerebral de recompensa (ECR). El alcohol aumenta la tasa de auto-estimulación del animal y disminuye el umbral de la corriente eléctrica, facilitando así la ejecución de la ECR. Por otra parte, las dosis bajas de alcohol aumentan la actividad motora espontánea, mientras que las dosis altas la reducen. Estos efectos parecen llevarse a cabo a través de un mecanismo común que está relacionado con una actividad aumentada del sistema dopaminérgico mesolímbico. Además, algunos estudios muestran que los animales se auto-administran alcohol en regiones específicas del cerebro como el área tagmental ventral, lo que sugiere que éstos consumen alcohol debido a los efectos farmacológicos de la droga a nivel cerebral. En conclusión, el alcohol actúa como un reforzador positivo en el cerebro, ejerciendo sus acciones sobre los mismos sustratos neurales que otras drogas de abuso.

**Palabras clave:** Mecanismos cerebrales de recompensa, reforzamiento positivo, sistema dopaminérgico mesolímbico, drogas de abuso, alcohol.

## Introducción

Diversas áreas del conocimiento han contribuido de manera importante a la comprensión de los procesos del abuso, la tolerancia y la dependencia física del alcohol. En particular, las investigaciones realizadas en el área de las neurociencias han proporcionado información valiosa acerca de las interacciones del alcohol con el Sistema Nervioso Central (SNC) y Periférico para producir sus efectos de intoxicación, de neurotoxicidad y sobre el comportamiento. En parte, este conocimiento ha sido obtenido gracias a la utilización de modelos animales y al desarrollo de técnicas especializadas para el estudio de la función neural de grupos de células y de moléculas específicas. Asimismo, los estudios sobre el comportamiento y la fisiología en humanos, así como sobre los efectos neurológicos por el consumo de alcohol, han contribuido también de manera fundamental al conocimiento de aspectos cruciales sobre el abuso y la dependencia de éste.

El conocimiento sobre los mecanismos involucrados en los efectos del alcohol sobre el comportamiento, así como los cambios que ocurren paralelamente en el cerebro después de consumirlo, son aspectos fundamentales de estudio que podrían contribuir a entender la razón por la cual la gente bebe repetidamente a pesar de las consecuencias adversas que esto provoca. El alcohol posee propiedades reforzadoras que pueden contribuir a la ingesta inicial, al consumo continuo, al abuso y, eventualmente, al desarrollo de la dependencia. Los procesos biológicos de reforzamiento que están involucrados en el comportamiento de búsqueda de alcohol han sido materia continua de investigación.

El término *reforzamiento* describe el proceso a través del cual la probabilidad de que se genere una respuesta (por ejemplo, el comportamiento de consumo de drogas), aumenta si ésta produce un efecto particular (44). En este sentido, la sustancia que induce tal respuesta puede ser considerada como un *reforzador*. Existen dos tipos de reforzamiento, el positivo y el negativo. El reforzamiento positivo involucra un reforzador de recompensa y se demuestra en el animal o en el hombre por el hecho de realizar una tarea determinada para obtener una respuesta en particular (i.e., un efecto de recompensa). El reforzamiento negativo involucra la eliminación de una sensación no placentera o desagradable y se caracteriza por el hecho de realizar una tarea para suprimir un efecto aversivo. Circuitos neuronales específicos, que serán descritos más adelante, proporcionan la base fisiológica de los sistemas de reforzamiento. Se ha sugerido que éstos son afectados en forma diferencial por el alcohol y que la variabilidad biológica individual puede tener un papel importante en las respuestas específicas a la sustancia (40). Los efectos reforzadores positivos del alcohol inducen un amplio espectro de estados subjetivos que van desde sensaciones placenteras hasta la euforia. En la presente revisión, nos centraremos sobre los aspectos fundamentales de los mecanismos de reforzamiento positivo del alcohol.

Gran parte de la información con la que se cuenta en relación a este tipo de mecanismos, proviene de estudios realizados en modelos animales, particularmente

en cepas de roedores seleccionadas genéticamente que manifiestan comportamientos relacionados con el consumo de alcohol. Estos estudios han permitido identificar algunos de los sustratos neurales y sistemas de neurotransmisores asociados a estas conductas. En la presente sección revisaremos algunos de los efectos que produce el alcohol sobre el comportamiento. La siguiente se centrará en los sistemas cerebrales que participan en estos mecanismos, en particular, en los que utilizan a la dopamina, a la serotonina y a los péptidos opioides como mensajeros neuroquímicos. Se pondrá especial énfasis en el sistema de péptidos opioides ya que nuestro principal interés es estudiar el papel modulador de estos péptidos sobre las vías neurales de recompensa en respuesta a la administración aguda de alcohol.

## Modelos animales de estudio

La mayoría de los animales, particularmente roedores, mantenidos en cautiverio y a los que se les administra alcohol en el agua de beber, sienten aversión a la sustancia de manera innata. Sin embargo, algunos animales llegan a preferir el alcohol con respecto al agua y consumen grandes cantidades del mismo. La cruce selectiva de roedores con preferencias similares por el alcohol, ha permitido obtener cepas o líneas que prefieren alcohol o que sienten aversión por la sustancia. Los estudios con estas cepas sugieren que existen factores genéticos que pueden estar asociados a comportamientos relacionados con el consumo de alcohol, así como con algunas respuestas que se observan en los humanos, entre ellas la tendencia a la auto-administración, la sensibilidad a la activación locomotora (asociada a los efectos eufóricos de la sustancia), los efectos ansiolíticos, sedantes y analgésicos, la descoordinación motora, la hipotermia, el desarrollo de tolerancia, el metabolismo de la sustancia, y la sensibilidad a la abstinencia de alcohol.

Existen líneas que muestran sensibilidad o insensibilidad a varias acciones del alcohol. Entre las líneas seleccionadas para rasgos que pueden estar asociados con las propiedades reforzadoras positivas del alcohol, se encuentran la de ratas P (*Alcohol-Preferring*), con una alta preferencia por alcohol, y la de ratas NP (*Alcohol Non-Preferring*), con una baja preferencia por éste (28) (cuadro 1). Las líneas AA (*ALKO Alcohol*) y ANA (*ALKO Nonalcohol*) (11), y las líneas sP (*Sardinian Alcohol-Preferring*) y sNP (*Sardinian Alcohol Non-Preferring*) (12), se auto-administran alcohol de manera activa en cantidades muy altas o muy bajas. Las líneas HAD (*High-Alcohol-Drinking*) y LAD (*Low-Alcohol-Drinking*) se caracterizan por un alto y un bajo consumo de alcohol, respectivamente (27) (cuadro 1). Además del estudio de las propiedades reforzadoras del alcohol en una gran variedad de condiciones experimentales (13,23,33), en estas líneas se han examinado también otros procesos, tales como el desarrollo de tolerancia (16,24,34).

Las ratas P presentan características que hacen de esta línea un modelo animal interesante. Por ejemplo, estos animales consumen voluntariamente grandes cantidades de alcohol y alcanzan altas concentraciones

nes de la sustancia en la sangre. Además, realizan tareas para obtener alcohol, aun cuando existan comida y agua disponibles, desarrollan una dependencia física al alcohol y tolerancia a sus efectos depresores, se hacen susceptibles al síndrome de abstinencia, y exhiben una resistencia aumentada a los efectos sedantes del alcohol (43) y una sensibilidad incrementada a las propiedades psicomotoras estimulantes de la sustancia (34). Los estudios realizados con estas ratas sugieren una relación entre las propiedades de recompensa del alcohol y la subsiguiente auto-administración crónica de la sustancia hasta el punto de la intoxicación.

Los ratones FAST y SLOW se han utilizado también para estudiar rasgos asociados a las propiedades reforzadoras del alcohol (cuadro 1). Estos animales exhiben respuestas aumentadas y disminuidas, respectivamente, al efecto estimulador de una dosis baja de alcohol sobre su actividad locomotora en un campo abierto (9,38,39). En ellos se ha demostrado que se desarrolla tolerancia a los efectos depresores del alcohol pero no a las propiedades de la sustancia sobre la actividad locomotora (37).

Otras líneas de roedores han sido seleccionadas por su responsividad a los efectos sedantes o anestésicos del alcohol. Entre ellas destacan las líneas de ratas HAS (de alta sensibilidad al alcohol) y LAS (de baja sensibilidad al alcohol) (5,8), y las líneas de ratones *long-sleep* (LS) y *short-sleep* (SS), seleccionadas por las diferencias características que exhiben en la duración del tiempo de sueño, medido como la pérdida del denominado *reflejo de rectificación*, que se presenta después de la administración de alcohol (31) (cuadro 1).

Por otra parte, las líneas de ratones WSP y WSR, seleccionadas por grado de intensidad de abstinencia, se caracterizan por el desarrollo de convulsiones severas o ligeras, respectivamente, después de la ingesta crónica de alcohol (5,7) (cuadro 1), aunque no difieren entre sí en su sensibilidad a otros efectos de la sustancia, incluyendo el desarrollo de tolerancia (6,39).

### **El alcohol como reforzador: Mecanismos cerebrales de reforzamiento**

La administración inicial de dosis bajas de alcohol o de otro tipo de drogas de abuso en el hombre, puede desencadenar conductas que inducen progresivamente a la ingesta de dosis cada vez mayores, lo que podría conducir al abuso o a la dependencia de la sustancia. Se ha sugerido que esto ocurre a través de la activación de circuitos neuronales específicos, conocidos como mecanismos cerebrales de recompensa y reforzamiento positivo de drogas de abuso (ver más adelante y la sección II). Se piensa que la activación inicial de estos circuitos neuronales de recompensa induce paulatinamente cambios neuroquímicos adaptativos. Esto es evidente, por ejemplo, durante la exposición prolongada al alcohol, lo cual hace al cerebro menos sensible a las acciones agudas de la sustancia, estableciéndose el fenómeno de tolerancia. Se cree que ésta resulta de la capacidad del cerebro para revertir los efectos celulares y moleculares de la exposición aguda al alcohol. Cambios adaptativos de este tipo proporcionarían la base neural que, en conjunto

con otros factores (biológicos y medioambientales). Ileva a la dependencia a la droga, estableciéndose así el fenómeno de adicción. Numerosas evidencias bioquímicas y farmacológicas indican que el sistema dopaminérgico mesolímbico juega un papel crucial en los mecanismos cerebrales de recompensa y reforzamiento positivo de diversas sustancias de abuso (3,20,21,51). El circuito dopaminérgico del tracto medial del cerebro anterior constituye la base neurofisiológica de comportamientos relacionados con varios estados motivacionales, tales como los que se inducen después de la presentación de un reforzador positivo. Estos incluyen la actividad de exploración en animales y las sensaciones de euforia y energía aumentada en humanos (40). La activación de este sistema parece ser intrínsecamente recompensadora. La actividad que sigue a la administración de alcohol u otras drogas de abuso en animales, puede indicar sensibilidad a los efectos de recompensa de las sustancias (50).

El efecto reforzador de las drogas de abuso sobre este circuito dopaminérgico ha sido estudiado particularmente en animales, mediante el uso de diferentes paradigmas experimentales, como la denominada estimulación cerebral de recompensa (ECR) o auto-estimulación intracraneal (35). En este modelo, los animales aprenden a aplicarse bajos niveles de corriente eléctrica en áreas específicas del cerebro para producir estimulación de recompensa.

Las drogas de abuso como los estimulantes psicomotores (anfetaminas y cocaína) y los opiáceos (morfina y heroína), facilitan la ECR. La administración de estas drogas aumenta la tasa de auto-estimulación del animal y disminuye el umbral de la ECR, de manera que se requiere de una menor corriente eléctrica para obtener el mismo comportamiento de auto-estimulación (49). Si la tasa de respuesta se incrementa después de la administración de etanol, puede concluirse que el alcohol aumenta la recompensa o la euforia experimentadas por el animal. Una disminución en la tasa de respuesta indica una recompensa disminuida. Se sugiere que las estructuras neurales relacionadas a la ECR constituyen un sistema especializado responsable del proceso de reforzamiento (36). De esta forma, las drogas de abuso funcionarían como reforzadores a través de la imitación, la facilitación o el bloqueo de varios mensajeros neuroquímicos (neurotransmisores y neuromoduladores) involucrados en este sistema (21,48,49).

### **Efectos del alcohol sobre la estimulación cerebral de recompensa**

Los efectos del alcohol sobre la ECR son menos claros que los producidos por los estimulantes y los opiáceos. Se ha cuestionado si los cambios observados en la tasa de respuesta después de la administración de alcohol derivan de los efectos de la sustancia sobre sistemas motores, más que de una alteración en el valor de recompensa de la estimulación. En consecuencia, para determinar si el alcohol puede facilitar la ejecución de la ECR, se han medido cambios en el umbral de ésta, en lugar de la tasa de respuesta (22,26).

Después del consumo voluntario de alcohol en ratas, se observa tanto un aumento en la tasa de res-

puesta de estimulación (1), como una reducción en el umbral de la corriente eléctrica (32). La reducción del umbral de la ECR se presenta poco después de la administración de la sustancia y coincide con la fase creciente de la curva de concentración de alcohol en la sangre (CAS) a lo largo del tiempo. Durante la fase de disminución de ésta, no se observa el aumento en ECR (25). Así, estos estudios han mostrado de manera inequívoca que el alcohol facilita la ejecución de la ECR. Estudios realizados en humanos concuerdan con los resultados obtenidos en animales. Los reportes de intenso placer o euforia después del consumo de alcohol en humanos se correlacionan con la fase creciente de la curva de CAS (29).

**La acción bifásica del alcohol:  
Efectos sobre la actividad motora**

El alcohol en dosis altas produce alteraciones en la locomoción, sedación y sueño. Sin embargo, poco después de haber administrado dosis bajas de la sustancia y durante la fase de crecimiento de la curva de CAS, se observan efectos estimulatorios similares (aunque menos pronunciados) a los producidos por las drogas estimulantes (anfetaminas). Ya que el alcohol exhibe, primero efectos estimulatorios y después depresores, se dice que sus acciones son bifásicas (41). Dosis bajas aumentan la actividad motora espontánea (AME) en animales, mientras que dosis altas la reducen (14). Como en el caso de la ECR, la estimulación del comportamiento locomotor ocurre cuando la CAS está aumentando (25). Algunos estudios sugieren que el alcohol y las drogas estimulantes como las anfetaminas y la cocaína, inducen estimulación locomotora a través de un mecanismo similar que involucra un aumento en la neurotransmisión dopaminérgica en el área tegmental ventral (ATV), región rica en dopamina que forma parte del sistema cerebral de reforzamiento (17,48).

El hecho de que los cambios inducidos por alcohol en el umbral de la ECR (25) y en la tasa de respuesta de auto-estimulación eléctrica (42) se correlacionen con

los observados en la AME, ha llevado a proponer que el aumento en ésta es una manifestación de los efectos reforzadores de la droga (46,52).

**Modelos de auto-administración de alcohol**

La manera más directa de investigar los mecanismos biológicos que promueven el reforzamiento del alcohol es estudiar la ingesta de la sustancia. Existen dudas acerca de si los roedores consumen alcohol por la misma razón que los humanos, esto es, para obtener los efectos de la droga en el SNC. Además de ser una droga psicoactiva, el alcohol es un nutrimento y proporciona calorías (47). Los animales cuya ingesta de alimento es reducida y su peso corporal es bajo muestran grandes aumentos en la ingesta de alcohol. Sin embargo, no es claro si el aumento en la ingesta de alcohol en animales hambrientos se debe sólo al intento del animal por obtener energía a partir de la sustancia. Esta pregunta se origina en el hecho de que la reducción de peso aumenta el valor reforzador de muchas (si no todas) las drogas de abuso, sin importar si éstas proporcionan o no calorías (4).

El alcohol tiene la propiedad de tener sabor, aparentemente desagradable para los animales (19). En la rata, la administración oral de alcohol produce una serie de respuestas faciales de ingestión y expulsión características, las cuales pueden ser cuantificadas como una medida de qué tanto le gusta o disgusta el sabor, respectivamente (18). Ratas con una experiencia previa de auto-administración de alcohol exhiben más respuestas de ingestión durante las pruebas de sabor que cuando nunca antes habían estado expuestas a la sustancia (2). Esta observación indica que el desarrollo de una preferencia por el sabor del alcohol resulta de haber experimentado los efectos farmacológicos de la droga. Estos resultados han sido confirmados, tanto en monos (10) como en ratas (45), en experimentos en los que el animal se auto-administra la sustancia por vía intravenosa o intragástrica, mediante la presión de una palanca. Por otra parte, es interesante el hecho de

**CUADRO 1**  
**Líneas de animales seleccionadas**  
**para respuestas a alcohol**

<i>Líneas</i>	<i>Rasgo de selección</i>
Ratas que prefieren alcohol (P) y que no prefieren alcohol (NP)	Preferencia para beber alcohol
Ratones FAST/SLOW	Actividad estimulada por alcohol
Ratones <i>long-sleep</i> (LS) y <i>short-sleep</i> (SS)	Efecto anestésico demostrado por la duración de la pérdida del reflejo de rectificación
Ratas con alta sensibilidad al alcohol (HAS) y con baja sensibilidad al alcohol (LAS)	Efecto anestésico demostrado por la duración de la pérdida del reflejo de rectificación
Ratas con alto consumo de alcohol (HAD) y con bajo consumo de alcohol (LAD)	Preferencia para beber alcohol
Ratones sensibles a convulsiones por abstinencia (WSP) y resistentes a convulsiones por abstinencia (WSR)	Severidad de abstinencia después de la administración crónica de alcohol

Adaptado de Crabbe (1989) (5).

que las ratas P son capaces de auto-administrarse alcohol directamente en el ATV (15,30), lo que sugiere que estos animales consumen alcohol por los efectos de la sustancia en el cerebro. Estos resultados confirman también la importancia de esta región en los mecanismos de reforzamiento del alcohol.

## Conclusiones

Los estudios acerca de los efectos del alcohol sobre el comportamiento en animales han mostrado que actúa como un reforzador positivo en el cerebro. Aparentemente, algunas de las acciones del alcohol tienen lugar a nivel del sistema dopaminérgico mesolímbico. Este hecho resulta de especial interés, dado que otras drogas de abuso actúan también sobre este sistema, aun cuando todas ellas sean moléculas químicamente diferentes. Sin embargo, ya que no se ha demostrado la existencia de un receptor específico para el etanol, los mecanismos por medio de los cuales es capaz de modificar la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico probablemente implican la interacción de

la sustancia con diferentes sistemas de neurotransmisores, como se verá en la siguiente sección.

La mayor parte de la información sobre los mecanismos de reforzamiento positivo del alcohol proviene de estudios realizados en líneas de animales seleccionados genéticamente para manifestar conductas asociadas al consumo de la sustancia. Sin embargo, la información obtenida en animales no seleccionados es muy escasa y sería de capital importancia determinar si los mismos sistemas son afectados por el alcohol y en la misma forma en la que se encuentran en los animales seleccionados genéticamente.

Por otra parte, aunque en algunos casos se han podido establecer correlaciones entre las respuestas de las líneas de animales a la administración de alcohol y el desarrollo concomitante de conductas asociadas al consumo de la sustancia, con algunas respuestas y comportamientos en el humano, estos datos deben tomarse con precaución. Sólo la continua investigación en esta área proporcionará la información necesaria para conocer en detalle los mecanismos de reforzamiento del alcohol y el eventual desarrollo de una dependencia a la sustancia.

## REFERENCIAS

- BAIN GT, KORNETSKY C: Ethanol oral self-administration and rewarding brain stimulation. *Alcohol*, 6:499-503, 1989.
- BICE PJ, KIEFER SW: Taste reactivity in alcohol preferring and nonpreferring rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 14:721-727, 1990.
- BOZARTH MA, WISE RA: Neural substrates of opiate reinforcement. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 7:569-575, 1983.
- CARROLL ME, MEISCH RA: Increased drug-reinforced behavior due to food deprivation. En: Thompson T, Dews PB, Barrett JE (eds). *Advances in Behavioral Pharmacology*. Vol. 4, Academic Press, Nueva York, 47-88, 1984.
- CRABBE JC: Genetic animal models in the study of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 13:120-127, 1989.
- CRABBE JC, KOSOBUD A: Sensitivity and tolerance to ethanol in mice bred to be genetically prone or resistant to ethanol withdrawal seizures. *J Pharmacol Exp Ther*, 239:327-333, 1986.
- CRABBE JC, KOSOBUD A, YOUNG ER, TAM BR, MCSWIGAN JD: Bidirectional selection for susceptibility to ethanol withdrawal seizures in *Mus musculus*. *Behav Genet*, 15:521-536, 1985.
- CRABBE JC, PHILLIPS TJ: Genetic animal models. *Alcohol Health Res World*, 4:179-186, 1990.
- CRABBE JC, YOUNG ER, DEUTSCH CM, TAM BR, KOSOBUD A: Mice genetically selected for differences in open-field activity after ethanol. *Pharmacol Biochem Behav*, 27:577-581, 1987.
- DENEAU G, YANAGITA T, SEEVERS MH: Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia*, 16:30-48, 1969.
- ERIKSSON K: Genetic selection for voluntary alcohol consumption in the albino rat. *Science*, 159:739-741, 1968.
- FADDA F, MOSCA E, COLOMBO G, GESSA GL: Alcohol-preferring rats: Genetic sensitivity to alcohol-induced stimulation of dopamine metabolism. *Physiol Behav*, 47:727-729, 1990.
- FILES FJ, ANDREWS CM, SAMSON HH, LUMENG L, LI T-K: Alcohol self-administration in a non-restricted access situation with alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 16:751-756, 1992.
- FRYE GD, BREESE GR: An evaluation of the locomotor stimulating action of ethanol in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 75:372-379, 1981.
- GATTO GJ, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Intra-cranial self-administration of ethanol into the ventral tegmental area of alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 14:291, 1990.
- GATTO GJ, MURPHY JM, WALLER MB, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Persistence of tolerance to a single dose of ethanol in the selectively bred alcohol-preferring P rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 28:105-110, 1987.
- GESSA GL, MUNTONI F, COLLU M, VARGIU L, MEREU G: Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res*, 348:201-203, 1985.
- KIEFER SW, DOPP JM: Taste reactivity to alcohol in rats. *Behav Neurosci*, 103:1318-1326, 1989.
- KIEFER SW, LAWRENCE SJ: The sweet-bitter taste of alcohol: Aversion generalization to various sweet-quinine mixtures in the rat. *Chemical Senses*, 13:633-641, 1988.
- KOOB GF: Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann NY Acad Sci*, 654:171-191, 1992.
- KOOB GF, BLOOM FE: Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242:715-723, 1988.
- KORNETSKY C, ESPOSITO RU, MCLEAN S, JACOBSON JO: Intra-cranial self-stimulation thresholds: a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 36:289-292, 1979.
- LANKFORD MF, ROSCOE AK, PENNINGTON SN, MYERS RD: Drinking of high concentrations of ethanol versus palatable fluids in alcohol-preferring (P) rats: Valid animal model of alcoholism. *Alcohol*, 8:293-299, 1991.
- LÉAD, KIIANMAA K: Characteristics of ethanol tolerance in alcohol-drinking (AA) and alcohol-avoiding (ANA) rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 94:479-483, 1988.
- LEWIS MJ, JUNE HJ: Neurobehavioral studies of ethanol reward and activation. *Alcohol*, 7:213-219, 1990.
- LEWIS MJ, PHELPS RW: A multifunctional on-line brain stimulation system: Investigation of alcohol and aging effects. En: Bozarth MA (ed). *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. Springer-Verlag, Nueva York, 463-478, 1987.
- LI T-K, LUMENG L, DOOLITTLE DP, MCBRIDE WJ, MURPHY JM, FROELICH JC, MORZORATI S: Behavioral and neurochemical associations of alcohol-seeking behavior. En: Kuriyama K, Takada A, Ishii H (eds). *Biomedical and Social Aspects of Alcohol and Alcoholism*. Elsevier, Amsterdam, 435-438, 1988.

28. LI T-K, LUMENG L, MCBRIDE WJ, WALLER MB, HAWKINS T D: Progress toward a voluntary oral consumption model of alcoholism. *Drug Alcohol Depend*, 4:45-60, 1979.
29. LUKAS SE, MENDELSON JH: Electroencephalographic activity and plasma ACTH during ethanol-induced euphoria. *Biol Psychiatry*, 23:141-148, 1988.
30. MCBRIDE WJ, MURPHY JM, GATTO GJ, LEVY AD, LUMENG L, LI T-K: Serotonin and dopamine systems regulating alcohol intake. En: Kalant H, Khanna JM, Israel Y (eds). *Advances in Biomedical Alcohol Research*. Pergamon Press, Oxford, 411-416, 1991.
31. MCCLEARN GE, KAKIHANA R: Selective breeding for ethanol sensitivity: Short-sleep and long-sleep mice. En: McClearn GE, Deitrich RA, Erwin VG (eds). *Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools*. NIAAA Research Monograph No. 6, DHHS Pub. No. (ADM) 81-1133: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., Washington 147-159, 1981.
32. MOOLTEN M, KORNETSKY C: Oral self-administration of ethanol and not experimenter-administered ethanol facilitates rewarding electrical brain stimulation. *Alcohol*, 7:221-225, 1990.
33. MURPHY JM, GATTO GJ, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Operant responding for oral ethanol in the alcohol-preferring P and alcohol-nonpreferring NP lines of rats. *Alcohol*, 6:127-131, 1989.
34. MURPHY JM, GATTO GJ, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Persistence of tolerance in the P line of alcohol-preferring rats does not require performance while intoxicated. *Alcohol*, 7:367-369, 1990.
35. OLDS J, MILNER P: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47:419-427, 1954.
36. OLDS ME, FOBES JL: The central basis of motivation: Intra-cranial self-stimulation studies. *Annu Rev Psychol*, 32:523-574, 1981.
37. PHILLIPS TJ, BURKHART-KASCH S, CRABBE JC: Locomotor activity response to chronic ethanol treatment in selectively bred FAST and SLOW mice. En: Kalant H, Khanna JM, Israel Y (eds): *Advances in Biomedical Research*. Pergamon Press, Oxford, 109-113, 1991.
38. PHILLIPS TJ, BURKHART-KASCH S, TERDAL ES, CRABBE JC: Response to selection for ethanol-induced locomotor activation: Genetic analyses and selection response characterization. *Psychopharmacology* (Berl), 103:557-566, 1991.
39. PHILLIPS TJ, FELLER DJ, CRABBE JC: Selected mouse lines, alcohol, and behavior. *Experientia*, 45:805-827, 1989.
40. PIHL RO, PETERSON JB: Etiology of drug addiction. *Annu Rev Addict Res Treat*, 2, 1992.
41. POHORECKY LA: Biphasic action of ethanol. *Biobehav Rev*, 1:231-240, 1977.
42. SCHAEFER GJ, RICHARDSON WR, BONSALE RW, MICHAEL RP: Brain stimulation, self-locomotor activity and tissue concentrations of ethanol in male rats. *Drug Alcohol Depend*, 21:67-75, 1988.
43. SCHECHTER MD: Locomotor activity but not conditional place preference is differentially affected by a moderate dose of ethanol administered to P and NP rats. *Alcohol*, 9:185-188, 1992.
44. SKINNER BF: *Science and Human Behavior*. McMillan, Nueva York, 1953.
45. SMITH SG, DAVIS M: Intravenous alcohol self-administration in the rat. *Pharmacol Res Commun*, 6:397-402, 1974.
46. WALLER MB, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI T-K: Effect of low dose ethanol on spontaneous motor activity in alcohol-preferring and -nonpreferring lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 24:617-623, 1986.
47. WALLGREN H, BARRY H: III. *Actions of Alcohol*. Elsevier, Nueva York, 1970.
48. WISE RA: Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol Biochem Behav*, 13(Supl. I):213-223, 1980.
49. WISE RA: The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther*, 35:227-263, 1987.
50. WISE RA: Psychomotor stimulant properties of addictive drugs. *Ann NY Acad Sci*, 537:228-234, 1988.
51. WISE RA, BOZARTH MA: Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates. *Pharmacol Biochem Behav*, 17:239-243, 1982.
52. WISE RA, BOZARTH MA: A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94:469-492, 1987.



**CIMAD**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**EN SALUD MENTAL Y ADICCIONES**

---

**Guías Bibliográficas sobre Salud Mental, Adicciones y Alcoholismo**

El Centro de Información en Salud Mental y Adicciones, adscrito a la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del IMP, informa que se encuentran ya a disposición de los interesados las Guías Bibliográficas sobre Salud Mental, Adicciones y Alcoholismo, recientemente publicadas.

Estas Guías Bibliográficas contienen una recopilación de todas las publicaciones producidas por los investigadores de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales desde su fundación hasta 1997, y tienen por objeto ofrecer a los investigadores, estudiantes y público en general, una herramienta para conocer los principales avances de la investigación científica desarrollada en torno a esta temática.

Las Guías pueden ser consultadas y/o adquiridas en las instalaciones del CIMAD, de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs., en Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, México D.F., C.P. 14370. Tels. 655 28 11 Ext. 157, 160, 196. Fax 513 33 09. email: cisma@imp.edu.mx