

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral

Alcohol troubles brain neurotransmission.

F. David Rodríguez

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca

Correo electrónico: lario@usal.es

Recibido: 14/2/2011.

Aceptado: 4/3/2011

Citar este artículo:

Rodríguez, F. D. (2011). El alcohol altera la neurotransmisión cerebral. Revista Adicción y Ciencia, 1 (2)

Resumen.

Los neurotransmisores son compuestos de variada estructura química que sostienen la función cerebral mediante la modulación y el control de la actividad neuronal. Cuando el alcohol llega al cerebro establece una compleja y no del todo conocida relación con los sistemas de neurotransmisión. En este trabajo se revisan algunos datos que indican cómo afecta el alcohol a la acción de los neurotransmisores y de qué forma el alcohol, además de ejercer una influencia directa a corto plazo, obliga al cerebro a poner en marcha mecanismos de adaptación que finalmente, si la presencia del alcohol persiste, conducen a daños establecidos que el organismo no es capaz de subsanar. Por otra parte, los sistemas de

neurotransmisión cerebral constituyen un amplio y destacado campo en la investigación de estrategias terapéuticas aplicables a los trastornos derivados del consumo de alcohol.

Palabras clave: Alcohol, neurotransmisor, cerebro, recompensa, adaptación, alostasis, homeostasis

Summary.

Brain neurotransmitters are a heterogeneous group of chemical substances essential for neuronal function. Alcohol interacts with neurotransmitters in a complex and not completely-defined manner. Here, some data related to the effects of alcohol on brain neurotransmission are reviewed. Alcohol exerts a direct effect on brain function but also induces adaptation mechanisms which may lead to permanent damage. Furthermore, the interaction of alcohol with neurotransmitters is a key field for the exploration of new therapies aimed to tackle alcohol-use derived disorders.

Key words: Alcohol, neurotransmitter, brain, reward, adaptation, allostasis, homeostasis.

Introducción.

El cerebro nos identifica y nos señala como individuos singulares. Su complejidad desafía a la ciencia que paso a paso intenta desentrañar las bases de su funcionamiento, su capacidad de procesamiento de la información múltiple y variada que le llega, sus reacciones en circunstancias nuevas y no esperadas y su

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

F. David Rodríguez

plasticidad para evitar el daño o responder de forma adecuada y ventajosa. A pesar de que por lo general los seres humanos tenemos un concepto muy positivo de nuestro cerebro, tal vez debido a que percibimos sus capacidades variadas, a su indudable complejidad de funcionamiento y también a nuestro conocimiento e ignorancia de su modo de acción, es un órgano que en ocasiones sucumbe ante estímulos que no maneja de forma adecuada y finalmente le llevan a su propio daño o destrucción. Un ejemplo es el alcohol, un estímulo muy accesible cuyo consumo es ampliamente aceptado en nuestro entorno, que puede conducir al deterioro del cerebro y de todo el organismo.

El alcoholismo no debe considerarse una entidad nosológica única sino más bien como un proceso que se desarrolla en el tiempo (con varias fases) y que partiendo de un elemento básico, la ingesta, presenta diversas manifestaciones (efectos a corto y largo plazo, síndrome de abstinencia, recaídas... etc.) (1) relacionadas directamente con el patrón y cantidad de alcohol ingeridos y las características de cada paciente (entorno afectivo, psicosocial y laboral, fondo genético...). Hasta hace relativamente pocos años la ciencia establecía que los efectos del alcohol en el organismo, y más concretamente en el cerebro, se debían principalmente a su capacidad para alterar la composición y función de los lípidos componentes de las membranas celulares. Las alteraciones de la fluidez de la membrana serían, pues, responsables de los efectos del alcohol sobre el funcionamiento del cerebro. Sin embargo, en la actualidad, la evidencia experimental ofrece suficientes argumentos que avalan que el etanol ejerce su acción principalmente en dianas moleculares de naturaleza proteica como receptores para neurotransmisores, conductos para iones, etc. (ver 2 y 3 para una revisión más amplia).

Los neurotransmisores forman un amplio grupo de compuestos químicos (aminas, aminoácidos, péptidos, nucleótidos, etc.) que actúan en la sinapsis (conexión entre dos neuronas) y sirven de mensajeros químicos que intervienen en el procesamiento de la información y en las acciones ejecutivas del cerebro. El alcohol no afecta de modo específico a un único sistema de neurotransmisión sino que su influencia llega a muchos neurotransmisores de forma diferente. No es pretensión de este artículo revisar de forma exhaustiva las relaciones entre el alcohol y los neurotransmisores, sino establecer un marco que nos permita comprender la participación de varios neurotransmisores en el desarrollo y establecimiento de las patologías derivadas de la toma de alcohol y la consolidación de mecanismos moleculares perjudiciales que el etanol provoca en las neuronas.

El alcohol es una sustancia de abuso que puede inducir cambios adaptativos en el cerebro. Estos cambios se ponen en marcha en un marco de equilibrio inestable. Es decir, los mecanismos de mantenimiento homeostático (equilibrio en condiciones fisiológicas) de la neurotransmisión pueden verse desbordados por la persistencia del estímulo (el alcohol). Ese equilibrio "patológico" se denomina alostasis (4, 5). De esta forma, se activan procesos moleculares que se encargan de mantener este "nuevo estado de equilibrio" que se ha desplazado desde el equilibrio dinámico y fisiológico que representa la homeostasis.

En la adicción alcohólica, el alcohol se hace imprescindible para que el cerebro mantenga esa adaptación anómala. En esta etapa, el alcohol, que en un principio inducía estados placenteros (euforia, sedación, desinhibición social, locuacidad, bienestar...), se convierte en un elemento que, cuando desaparece, provoca un síndrome de retirada que se manifiesta con mayor o menor intensidad y gravedad dependiendo del individuo y su hábito. La necesidad de la presencia del alcohol para mantener la alostasis indica que se produce una perturbación quasi permanente de los sistemas de neurotransmisión.

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

F. David Rodríguez

La acción concertada que sustenta la homeostasis de la neurotransmisión (que permite una regulación fina de la función neuronal y una capacidad considerable de adaptación a los cambios medioambientales y a las necesidades del organismo) constituye una compleja red de conexiones neuronales que liberan a los espacios sinápticos los neurotransmisores encargados de rentabilizar las capacidades funcionales de las neuronas en su acción coordinada. Resulta difícil estudiar de forma conjunta esa red. Como difícil también es conocer en detalle de qué forma interfiere el alcohol en esa malla de colaboración.

Para entender mejor esos procesos se estudian modelos simplificados (tanto in vivo como in vitro o in silico) que si bien no permiten extrapolar los resultados obtenidos de forma completa, facilitan la construcción de un corpus de conocimientos imprescindibles para la comprensión de la interferencia señalada. Además, este conocimiento nos permitirá abordar con más éxito intervenciones terapéuticas y preventivas.

A pesar de los numerosos estudios disponibles acerca de los efectos del alcohol en el sistema nervioso central aun no podemos responder con precisión a las siguientes preguntas: ¿Qué factores y mecanismos específicos son responsables del inicio y el mantenimiento del consumo de alcohol? Y ¿Qué factores y mecanismos explican el cambio de consumo controlado a consumo abusivo y compulsivo? (6). Repasamos brevemente a continuación algunos sistemas neurotransmisores y su relación con el alcohol.

Dopamina.

La dopamina (DA) (3,4 dihidroxifeniletilamina) es un neurotransmisor sintetizado en diversas regiones del sistema nervioso central a partir del aminoácido tirosina. Se relaciona directamente con funciones motoras del cerebro a cargo, principalmente, de las vías nigro-estriadas que proyectan los axones desde la sustancia negra (neuronas A9), situada en el mesencéfalo, al núcleo estriado. También con otras actividades ligadas a la motivación, la atención y el aprendizaje (7). Los trabajos pioneros de estimulación eléctrica llevados a cabo en diferentes regiones del sistema nervioso central de roedores (8) ayudaron a comprender la implicación en mecanismos de refuerzo y recompensa de algunas estructuras del cerebro. Entre ellas, el sistema dopaminérgico mesolímbico es clave.

Se puede considerar que la actividad dopaminérgica elevada de ciertas regiones como el núcleo accumbens (NAC), que forma parte del denominado sistema límbico, o del área ventral tegmental (VTA) (9), situada en el tronco del encéfalo (conocida también como región A10), con la cual se conecta, y que, a su vez, es regulada por la actividad de otros neurotransmisores como el GABA (ácido gamma-amino butírico), la serotonina o los opioides, ostenta un papel cardinal en el efecto de refuerzo del alcohol. Además, regula la participación de ciertos estímulos externos, asociados al consumo, que colaboran en mecanismos de aprendizaje necesarios para reforzar y mantener la conducta bebedora.

El grupo de Gessa (10) demostró por primera vez que el alcohol, a bajas dosis, induce una activación de las neuronas dopaminérgicas residentes en el VTA. No está muy claro que la neurobiología del refuerzo positivo inducido por el alcohol sea la misma que la que explica el efecto hedónico y placentero que el alcohol genera. Probablemente, son los opioides endógenos y los endocannabinoides los responsables principales de las percepciones placenteras o estados de ánimo agradables asociados a la ingesta de alcohol (11,12).

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

Serotonina.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor que se sintetiza a partir del aminoácido triptófano. Las neuronas serotoninérgicas se distribuyen por diferentes regiones del cerebro que intervienen en funciones esenciales como la regulación del estado de ánimo, los ciclos de sueño/vigilia o la conducta emocional. Al ser liberada al espacio sináptico activa receptores específicos situados en la membrana plasmática de las neuronas. Se han descrito diferentes tipos de receptores para la serotonina. Entre ellos, se destaca el receptor 5HT₃ que participa en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica en áreas mesolímbicas (13) y se asocia a algunos de los efectos que el alcohol causa en el sistema nervioso central.

Por ejemplo, con el empleo de receptores recombinantes, se ha observado en cultivos de células de mamíferos, que el etanol potencia los efectos de la serotonina sobre el receptor 5HT₃ (14). Por otro lado, los fármacos antagonistas de estos receptores serotoninérgicos anulan el consumo voluntario de alcohol en ratas P (ratas que prefieren el alcohol al agua en un modelo de elección libre) (15). Los sistemas DA y 5-HT tienen un papel relevante en los mecanismos iniciales de preferencia por el alcohol que más tarde conducen al establecimiento y mantenimiento de la adicción.

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) es el primer neurotransmisor descubierto. Se encuentra en diferentes regiones del sistema nervioso central y periférico (principalmente, la placa neuromuscular). Su acción se desarrolla a través de dos tipos de receptores, denominados muscarínico y nicotínico, respectivamente. (16). El curare, un veneno con el que se impregnaban las flechas utilizadas por tribus indígenas de Sudamérica es capaz de bloquear la acción de la acetilcolina en el receptor nicotínico e inducir una relajación muscular que conduce a la muerte de la presa, atravesada por el dardo, a causa de una parálisis respiratoria aguda.

Los receptores nicotínicos (NACH) constituyen también una diana de la acción del etanol (17). Además, la acetilcolina, por medio de los receptores NACH regula la liberación de DA estimulada por el alcohol (18). Se ha indicado que la nicotina (que actúa sobre el receptor NACH) y el etanol ejercen un efecto sinérgico en los procesos de refuerzo relacionados con los hábitos tabáquico y alcohólico (19).

Aminoácidos: Glutamato, GABA y Glicina.

El ácido glutámico actúa en el cerebro como neurotransmisor sobre tres tipos de receptores que funcionan, a su vez, como conductos para el paso de cationes (Na⁺, K⁺, Ca²⁺). Los tres tipos de receptores se denominan a) NMDA (ácido N-metil-D aspartato), b) AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoazolepropiónico) y c) kainato. El glutamato actúa también en otros receptores denominados metabotrópicos (16). Se ha demostrado que el etanol interfiere directamente con la acción del receptor NMDA (20). Además, algunos experimentos de mutagénesis dirigida (síntesis diseñada de proteínas con aminoácidos cambiados en ciertas posiciones de la secuencia) señalan la existencia de lugares específicos de acción del alcohol en la topografía del receptor NMDA (21).

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

El aminoácido GABA (ácido gamma-amino butírico) interviene en diferentes funciones cerebrales al unirse a receptores específicos. El receptor GABA_A se considera una diana directa del etanol y también un sistema modulador de la función dopaminérgica (16). Diversos experimentos llevados a cabo con roedores que prefieren alcohol a agua en una situación de elección libre, así como experimentos con ratones knock out (en los que se ha eliminado la expresión de una proteína específica) para diferentes subunidades del receptor GABA_A, muestran que la ausencia de este receptor o su funcionamiento defectuoso provocan una reducción de consumo de alcohol en los animales de experimentación (2, 22, 23).

El aminoácido glicina se une y activa un conducto para el catión cloro (su receptor). La estricnina, un potente veneno protagonista de dramáticos episodios a lo largo de la historia, bloquea el receptor de la glicina (16). En experimentos in vitro (western blot) y microdiálisis in vivo se ha constatado que los receptores de glicina situados en núcleo accumbens ejercen un control esencial sobre los niveles de DA extracelular en esa ubicación, tanto en la situación control de sobriedad como después de administrar etanol a los animales de experimentación (24).

El consumo crónico de alcohol también influye sobre la función y la densidad de receptores para aminoácidos o la expresión de las diferentes subunidades que componen los complejos proteicos respectivos (ver 2).

Endocannabinoides.

El descubrimiento de los compuestos cannabinoides endógenos (2-araquidonil glicerol y anandamida) y sus receptores en los años 80-90 del siglo XX ha proporcionado información muy valiosa para la comprensión de mecanismos cerebrales implicados en la neurobiología de las dependencias (revisado por 25). Se ha observado que el sistema cannabinoide está implicado en los mecanismos de recompensa relacionados con la ingesta de alcohol y que, a su vez, dependen de la liberación de DA. Pero los sistemas cannabionoides también intervienen en los mecanismos de refuerzo y recompensa por vías alternativas a la dopaminérgica.

El empleo de antagonistas del receptor cannabinoide tipo CB1 indica que el bloqueo de estos receptores suprime en animales de experimentación el mantenimiento de la conducta bebedora o los episodios de toma voluntaria de etanol después de un período de abstinencia (modelo experimental de recaída). Desafortunadamente, algunos antagonistas del receptor CB1 exhiben efectos colaterales que han frenado la exploración de su potencial terapéutico en humanos (26).

Neuropéptidos.

Los neuropéptidos son neurotransmisores de naturaleza química peptídica (un péptido es una secuencia corta de aminoácidos).

El descubrimiento de los primeros compuestos opioides endógenos (los pentapéptidos Leu-encefalia y Met-encefalina) a mediados de los años 70 del pasado siglo (27,28) abrió una nueva y fructífera vía en la investigación del papel de los opioides endógenos y sus receptores en diversas funciones relacionadas con el control de la analgesia o con la neurobiología de las adicciones, entre otras. Posteriormente se han

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

descubiertos otros opioides endógenos. Los principales son las encefalinas, la beta-endorfina, las dinorfinas A y B y la nociceptina (u orfanina FQ).

Estos péptidos actúan a través de diferentes tipos de receptores: μ , delta, kappa y el receptor de la nociceptina (5). Los sistemas opioides participan en el control de la actividad dopaminérgica mediada por el alcohol. Además, el alcohol etílico estimula la liberación de beta-endorfina. De esta forma, los opioides endógenos contribuyen de forma significativa al impacto placentero que el alcohol origina y al establecimiento y consolidación de los mecanismos de refuerzo del hábito alcohólico (29,30).

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es un neuropéptido que se sintetiza en el hipotálamo y estimula la liberación de corticotropina. Sin embargo, también se encuentra en otras localizaciones extrahipotalámicas como la amígdala o la estría terminal. La acción de este neuropéptido sobre los receptores CRH1 regula las respuestas al estrés y ciertos estados emocionales que, además, tienen una estrecha relación con fases avanzadas del alcoholismo (ver 31 para una revisión más extensa acerca de la contribución de CRH en los procesos neuroadaptativos observados después de una larga historia de exposición al alcohol).

El neuropéptido Y (NPY) se distribuye por muchas regiones del sistema nervioso central de mamíferos e interviene en la regulación de la motivación y las emociones. También estimula el apetito y tiene propiedades ansiolíticas (32). En un reciente estudio, llevado a cabo en animales de experimentación, se ha observado que el empleo de un antagonista (JNJ-31020028) de los receptores NPY2 no es capaz de reducir la ingesta de alcohol ni los episodios de recaída; sin embargo disminuye significativamente la ansiedad que aparece asociada al síndrome de abstinencia (32).

La lista de neuropéptidos que pueden tener una participación importante en el alcoholismo no acaba aquí. Por ejemplo, las orexinas (o hipocretinas) son un grupo de péptidos, sintetizados en una región delimitada del hipotálamo, implicados en el complejo proceso de la búsqueda y preferencia por el alcohol (33). No obstante, desconocemos las respuestas a muchas preguntas como cuál es la interacción de las orexinas con otros neurotransmisores, o cuál es su implicación en los procesos neuroadaptativos que acompañan el uso crónico de alcohol, los episodios de abstinencia o las recaídas. Otros neuropéptidos cuya contribución en los mecanismos neurobiológicos del alcoholismo se estudia en la actualidad son, por ejemplo, la galanina y la grelina (34) o la sustancia P y los receptores NK1 (31), entre otros.

Apostilla.

Hemos repasado algunos datos que indican la relación del etanol con diferentes neurotransmisores. Sin embargo, la revisión no es exhaustiva y se remite al lector a los trabajos que aparecen en la lista de referencias para un estudio más detallado. Los sistemas de neurotransmisión están implicados en el efecto y acción que el alcohol ejerce sobre el cerebro a corto, medio y largo plazo. No podemos afirmar en la actualidad que el alcohol sea una sustancia con acción inespecífica sobre el cerebro (aunque sea compleja y no bien conocida). El alcohol ejerce su influencia directa sobre dianas moleculares como los receptores para los neurotransmisores NMDA, GABAA, glicina, serotonina, o acetilcolina, principalmente, y sobre algunos tipos de conducto para el calcio (Ca^{2+}) o para el potasio (K^{+}).

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

F. David Rodríguez

La interacción del alcohol con estas proteínas es responsable de los efectos subjetivos, referidos por el sujeto bebedor, y de la aparición de síntomas observables (sedación, desinhibición, incluso hipnosis) cuyas características e intensidad dependen de la dosis etanol y el patrón de ingesta. En fases posteriores, una compleja mimbre neuroquímica (opioides, endocannabinoides, dopamina, serotonina, acetil-colina...) sustenta el inicio y el mantenimiento del comportamiento bebedor (refuerzo y recompensa) (2). A más largo plazo, si el estímulo persiste, el cerebro desencadena mecanismos de adaptación (31) que son la base de conductas establecidas vinculadas a la búsqueda compulsiva e inevitable (craving), al síndrome de abstinencia (withdrawal) y a las recaídas (relapse), después de abandonar el hábito alcohólico (ver 6 para una revisión más amplia).

El conocimiento de las interacciones moleculares del etanol con los sistemas de neurotransmisión referidos es esencial para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas, selectivas y adaptadas, que permitan controlar o evitar el daño, minimizando los efectos secundarios, y sirvan de apoyo y refuerzo a otras estrategias preventivas y terapéuticas.

Referencias bibliográficas.

(1) Biggio G, Concas A, Follesa P, Sanna E, Serra M. Stress, ethanol, and neuroactive steroids. *Pharmacol Ther* 2007; 116(1):140-171.

(2) Spanagel R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiol Rev* 2009; 89(2):649-705.

(3) Peoples RW, Li C, Weight FF. Lipid vs protein theories of alcohol action in the nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:185-201.

(4) Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(2):97-129.

(5) Terenius L, Johansson B. The opioid systems--panacea and nemesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(1):140-142.

(6) Vengeliene V, Celerier E, Chaskiel L, Penzo F, Spanagel R. Compulsive alcohol drinking in rodents. *Addict Biol* 2009; 14(4):384-396.

(7) Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(6):483-494.

(8) Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47(6):419-427.

(9) Rodd ZA, Bell RL, Melendez RI, Kuc KA, Lumeng L, Li TK, et al. Comparison of intracranial self-administration of ethanol within the posterior ventral tegmental area between alcohol-preferring and Wistar rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(8):1212-1219.

(10) Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* 1985; 348(1):201-203.

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

F. David Rodríguez

- (11) Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol* 2008; 154(2):299-315.
- (12) Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22(11):521-527.
- (13) Engleman EA, Rodd ZA, Bell RL, Murphy JM. The role of 5-HT₃ receptors in drug abuse and as a target for pharmacotherapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7(5):454-467.
- (14) Lovinger DM, Zhou Q. Alcohols potentiate ion current mediated by recombinant 5-HT₃RA receptors expressed in a mammalian cell line. *Neuropharmacology* 1994; 33(12):1567-1572.
- (15) Rodd-Henricks ZA, McKinzie DL, Crile RS, Murphy JM, McBride WJ. Regional heterogeneity for the intracranial self-administration of ethanol within the ventral tegmental area of female Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149(3):217-224.
- (16) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York; London: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006.
- (17) Narahashi T, Aistrup GL, Marszalec W, Nagata K. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a new target site of ethanol. *Neurochem Int* 1999; 35(2):131-141.
- (18) Blomqvist O, Engel JA, Nissbrandt H, Soderpalm B. The mesolimbic dopamine-activating properties of ethanol are antagonized by mecamylamine. *Eur J Pharmacol* 1993; 249(2):207-213.
- (19) Clark A, Little HJ. Interactions between low concentrations of ethanol and nicotine on firing rate of ventral tegmental dopamine neurones. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75(2):199-206.
- (20) Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989; 243(4899):1721-1724.
- (21) Ronald KM, Mirshahi T, Woodward JJ. Ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors is reduced by site-directed mutagenesis of a transmembrane domain phenylalanine residue. *J Biol Chem* 2001; 276(48):44729-44735.
- (22) Carr LG, Spence JP, Peter Eriksson CJ, Lumeng L, Li TK. AA and ANA rats exhibit the R100Q mutation in the GABA_A receptor alpha 6 subunit. *Alcohol* 2003; 31(1-2):93-97.
- (23) Saba L, Porcella A, Congeddu E, Colombo G, Peis M, Pistis M, et al. The R100Q mutation of the GABA(A) alpha(6) receptor subunit may contribute to voluntary aversion to ethanol in the sNP rat line. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 87(2):263-270.
- (24) Molander A, Soderpalm B. Accumbal strychnine-sensitive glycine receptors: an access point for ethanol to the brain reward system. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(1):27-37.
- (25) Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003; 83(3):1017-1066.

El alcohol altera la neurotransmisión cerebral.

F. David Rodríguez

(26) Maccioni P, Colombo G, Carai MA. Blockade of the cannabinoid CB1 receptor and alcohol dependence: preclinical evidence and preliminary clinical data. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(1):55-59.

(27) Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258(5536):577-580.

(28) Simantov R, Snyder SH. Morphine-like peptides in mammalian brain: isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73(7):2515-2519.

(29) Barrios de Tomasi E, Juarez-Gonzalez J. Opioid antagonists and alcohol consumption. *Rev Neurol* 2007; 45(3):155-162.

(30) Sauriyal DS, Jaggi AS, Singh N. Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: Multifunctional aspects in different pathophysiological states. *Neuropeptides* 2011 Jan 3. doi:10.1016/j.npep.2010.12.004

(31) Heilig M, Thorsell A, Sommer WH, Hansson AC, Ramchandani VA, George DT, et al. Translating the neuroscience of alcoholism into clinical treatments: from blocking the buzz to curing the blues. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35(2):334-344.

(32) Cippitelli A, Rezvani AH, Robinson JE, Eisenberg L, Levin ED, Bonaventure P, et al. The novel, selective, brain-penetrant neuropeptide Y Y2 receptor antagonist, JNJ-31020028, tested in animal models of alcohol consumption, relapse, and anxiety. *Alcohol* 2010 Dec 10. doi:10.1016/j.alcohol.2010.09.003

(33) Lawrence AJ. Regulation of alcohol-seeking by orexin (hypocretin) neurons. *Brain Res* 2010; 1314:124-129.

(34). Schneider E. R, Rada P., Darby R D, Leibowitz S F and Hoebel B G. Orexigenic Peptides and Alcohol Intake: Differential Effects of Orexin, Galanin, and Ghrelin 2007 *Alcohol Clin Exp Res*; 31 (11): 1858-1865.