



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**Efectos neurofisiológicos y conductuales derivados de la  
sensibilización al alcohol: una Revisión Sistemática**

Trabajo Fin de Grado

Micaela Bisso Arias

Título de Graduado/a en Psicología

Facultad de Psicología y Logopedia

Universidad de Málaga

Tutor: Eduardo Blanco Calvo

Junio, 2024

## Índice de contenido

|                    |    |
|--------------------|----|
| Resumen.....       | 4  |
| Abstract.....      | 5  |
| Introducción ..... | 6  |
| Metodología .....  | 17 |
| Resultados.....    | 18 |
| Discusión .....    | 41 |
| Referencias.....   | 52 |

## Resumen

Actualmente, la ingesta de alcohol figura entre las prácticas de consumo más extendidas a nivel global; no obstante, la literatura existente aún deja un vacío importante en cuanto a uno de los fenómenos que puede desarrollarse por el consumo crónico del mismo, la sensibilización conductual al alcohol. El presente trabajo de fin de grado tiene como objetivo llevar a cabo una revisión sistemática de las investigaciones dedicadas al análisis de este fenómeno en animales de experimentación con el fin de comprender las bases neurobiológicas que determinan la sensibilización al alcohol. Mediante el empleo de las bases de datos Scopus y Pubmed se ha efectuado un riguroso cribado de los artículos existentes hasta concluir con una selección final de 13 estudios. Todos ellos han empleado un diseño experimental de tipo no contingente con inyecciones repetidas de etanol con el propósito de inducir la sensibilización en roedores, a excepción de uno que se administra de manera gástrica. Para verificar la inducción de la sensibilización conductual, se registró su actividad locomotora y, además, se exploraron los cambios cerebrales inducidos por este fenómeno mediante una variedad de técnicas, desde electrofisiología hasta análisis de expresión génica. Los resultados revelan cómo el alcohol provoca alteraciones significativas en el organismo, afectando las sinapsis, la expresión génica e incluso los mecanismos transcripcionales. La sensibilización al alcohol emerge como un fenómeno complejo, cuyo desarrollo varía entre sexos, edades e incluso entre cepas de ratones, lo que a veces conduce a resultados contradictorios entre los diversos estudios. Esta revisión busca, por tanto, esclarecer estas disparidades en la literatura científica al recabar y analizar los datos obtenidos hasta la fecha sobre este fenómeno adictivo que constituye la sensibilización al alcohol.

**Palabras clave:** sensibilización, etanol, alcohol, actividad locomotora, administración crónica, alcoholismo.

### **Abstract**

Nowadays, alcohol intake ranks among the most widespread consumption practices globally; however, existing literature still leaves a significant gap regarding one of the phenomenon that can be induced by chronic consumption of alcohol, behavioural sensitization. This Final Degree Project aims to conduct a meticulous systematic review of studies dedicated to the deepening and study of this phenomenon in animal populations in order to resolve the uncertainties underlying its expression. Through the use of Scopus and Pubmed databases, a rigorous screening of existing articles has been carried out to finally select 13 studies. All of these articles designed non-contingent experiments, administering repeated doses of ethanol to induce sensitization in rodents, with the exception of one that opted for gastric administration. To verify the induction of behavioural sensitization, rodent's locomotor activity was analyzed. Additionally, the brain changes induced by this phenomenon were explored using a variety of techniques, from electrophysiology to gene expression analysis. The results reveal how alcohol causes significant alterations in the organism, affecting synapses, gene expression, and even transcriptional mechanisms. Alcohol sensitization emerges as a complex phenomenon, the development of which varies between sexes, ages, and even among strains of mice, sometimes leading to contradictory results among different studies. This review seeks, therefore, to clarify these disparities in scientific literature by gathering and analyzing the existing data on this addictive phenomenon that constitutes alcohol sensitization.

**Keywords:** sensitization, ethanol, alcohol, locomotor activity, chronic administration, alcoholism.

## Introducción

El alcohol se ha convertido en la droga de abuso más extendida en las sociedades humanas desde que los hombres primitivos notaron los efectos embriagadores de la fermentación de ciertos alimentos, como frutas, miel o granos. Hoy en día, esta sustancia psicoactiva, ejerce una influencia poderosa y compleja que va más allá de su mera ingesta. Con el paso de los años, el consumo de alcohol ha evolucionado, cobrado un protagonismo indiscutible en diferentes aspectos de la vida social y cultural de las sociedades modernas, convirtiéndose en el anfitrión de las festividades y principales eventos sociales.

A nivel mundial, el consumo de bebidas alcohólicas es un fenómeno profundamente arraigado en el paisaje social de muchas sociedades, y según estima la Organización Mundial de la Salud (OMS) su abuso se relaciona con más de 200 enfermedades, y cada año resulta en aproximadamente 3 millones de muertes a nivel mundial, representando un 5,3% del total de defunciones (OMS, 2022). En España, el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) ha encontrado que aproximadamente un 93,2% de los españoles de entre 15 y 64 años afirma haber consumido alguna bebida alcohólica en su vida, y un 64,5% reporta haberlo hecho en los últimos 30 días según la encuesta EDADES contenida en el último informe del Plan Nacional de Drogas (EDADES, 2023). Es evidente que esta sustancia es altamente accesible para la sociedad española y su uso parece estar popularizándose entre la población, mostrando una tendencia al alza en los últimos meses.

El consumo de bebidas alcohólicas representa un factor significativo en la aparición y progresión de enfermedades tanto físicas como psicológicas, además de contribuir al aumento de accidentes y pérdidas prematuras de vidas humanas (Rehm et al., 2010). A nivel biológico, el uso crónico de alcohol se ha asociado a numerosas enfermedades inflamatorias y degenerativas entre las que destaca la cirrosis hepática, una afectación del hígado que

ocasiona su funcionamiento deficiente (MedlinePlus, 2022). No obstante, no se pueden obviar los efectos adversos del consumo de alcohol en otros sistemas corporales, incluyendo el cardiovascular (que puede resultar en miocardiopatía alcohólica), el pancreático (pudiendo causar pancreatitis tanto aguda como crónica), el sistema nervioso central (con posibles consecuencias como atrofia cerebral y cerebelosa, así como encefalopatías), el sistema músculo-esquelético (donde se pueden presentar condiciones como osteoporosis y miopatía alcohólica), y en el caso de mujeres embarazadas, los riesgos para el feto incluyen el temido síndrome alcohólico fetal. Además, no se deben ignorar las enfermedades neurológicas, como la amnesia lacunar y la demencia alcohólica, ni otras condiciones psiquiátricas como la ansiedad y la depresión, que pueden ser desencadenadas o exacerbadas por el consumo de alcohol (Estruch, 2002).

Por otro lado, además de los efectos directos del alcohol sobre la fisiología humana, se suman los efectos de esta sustancia relacionados con determinadas conductas de riesgo que indudablemente aumentan los ingresos hospitalarios y la mortalidad y morbilidad asociada a dicho consumo. En nuestro país, en el año 2019, un total de 27.209 personas han sido admitidas a un tratamiento de drogodependencia y durante el periodo comprendido entre el año 2010 y 2017 se produjeron en España una media de 15.489 muertes al año atribuibles al consumo de alcohol (OEDA, 2021). Con respecto a las conductas de riesgo, por ejemplo, en el 2017, un promedio de 2,7% de los estudiantes españoles reconocieron haber conducido un vehículo estando bajo los efectos del alcohol y el 17,2% admite haber viajado como pasajero en un vehículo conducido por alguien emborrachado. Sumado a eso, destaca el hecho de que el 16,9% del alumnado afirma haberse visto directa o indirectamente implicado en una pelea por encontrarse en un estado de embriaguez y el 30,6% confiesa haber mantenido relaciones sexuales sin protección (OEDA, 2021). Estas conductas se ven favorecidas, en parte, por la

alta disponibilidad de alcohol en nuestra sociedad, incluso para los menores de edad. En promedio, un 94,9% de los estudiantes afirma no encontrarse demasiados obstáculos a la hora de acceder a bebidas alcohólicas. A este hecho se suma la inminente baja percepción de riesgo que existe sobre el consumo de esta sustancia (OEDA, 2021).

A pesar de la basta cantidad de personas que ingieren alcohol diariamente, no todas ellas llegan a desarrollar una dependencia extrema de dicha sustancia, sino que es relativamente pequeño el porcentaje de estos que llega al desarrollo de un trastorno de adicción al alcohol. Por ejemplo, en Estados Unidos el último censo realizado por el US Census Bureau fue el de 2020, donde se contabilizó una población de 331.8 millones de habitantes. De estos, un total de 29.5 millones de habitantes presentaba un trastorno de adicción al alcohol diagnosticado según la National Survey on Drug Use and Health (NSDUH, 2022), lo que representa apenas el 8.89% del total. Es por ello, que es conveniente esclarecer en qué consiste este trastorno y presentar los criterios diagnósticos propuestos por los principales manuales diagnósticos.

El trastorno por consumo de alcohol (AUD, por sus siglas en inglés) es una afección médica resultante de la compleja interacción entre variables de distinta naturaleza, como pueden ser factores biológicos, sociales y culturales (Carvalho et al., 2019). Es un trastorno que limita considerablemente la capacidad de detener o controlar el consumo del alcohol a pesar de las consecuencias que genera sobre la salud y a nivel social tal como señala el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAA). Existen una inmensidad de sinónimos que hacen referencia al AUD; entre ellos: abuso del alcohol, dependencia del alcohol, adicción al alcohol y el término coloquial, alcoholismo.

La conceptualización de este trastorno puede variar significativamente dependiendo del sistema de diagnóstico utilizado. Tanto el DSM-5-TR (*Diagnostic and Statistical Manual*

*of Mental Disorders, 5th edition, Text Revision*) como el CIE-11 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem, 11th edition*) ofrecen marcos conceptuales para comprender y diagnosticar esta afectación, pero difieren en sus enfoques, criterios diagnósticos y terminología. Por un lado, el DSM-5-TR hace hincapié en criterios operacionales derivados de un uso del alcohol prolongado en el tiempo (mínimo 12 meses), intentos fallidos por abandonar el hábito, síntomas de tolerancia o abstinencia, deseos intensos por consumir la bebida, excesiva cantidad de tiempo y esfuerzo dedicado a la búsqueda y consumo de la sustancia, entre otros (APA, 2022). Por otro lado, el CIE-11 reserva el diagnóstico de alcoholismo a aquellos casos donde la dependencia es la manifestación más grave. Presenta este trastorno como un continuo, desde el uso nocivo hasta la dependencia, y, además de tener en cuenta los síntomas físicos, también considera los factores sociales y psicológicos (OMS, 2019).

La exposición prolongada al alcohol puede fomentar en el organismo un proceso de tolerancia hacia los efectos de dicha sustancia, ocasionando una necesidad excesiva de incrementar sustancialmente el consumo con el fin de alcanzar el mismo efecto que se obtenía con dosis anteriores (APA, 2013). Una mayor resistencia a los efectos fisiológicos del alcohol se asocia significativamente con una progresión más rápida y una mayor gravedad del AUD (Schuckit, 1994). Cabe destacar que, hasta hace relativamente poco tiempo, se asumía que los pilares fundamentales sobre los que se asentaba el proceso adictivo eran la dependencia (física o psicológica) y la tolerancia. Sin embargo, hoy en día, se defiende que no se puede entender el proceso adictivo sin considerar que en esta afección también tiene lugar otro proceso esencial, la **sensibilización** en sus dos vertientes: **neuroquímica** y **conductual**.

A la vista de las innumerables consecuencias que acarrea el consumo de alcohol, junto con la imperante tendencia a subestimar los riesgos inherentes a su consumo, es esencial investigar a fondo el fenómeno de la sensibilización al alcohol, o a su principal componente, el etanol. Últimamente, la comunidad científica ha volcado su atención en dilucidar las bases y mecanismos subyacentes de este fenómeno el cual se ha observado y documentado tanto en animales (Grahame et al., 2000; Lessov et al., 2001) como en seres humanos (Newlin y Thomson, 1999) mediante una gran diversidad de métodos, entre ellos: estimulación intensa de alta frecuencia (Nona et al., 2015), exposición a bajas dosis, pero prolongada en el tiempo (Tran y Gerlai, 2013), exposición intermitente, pero a dosis más altas (Blaser et al., 2010), entre otros, evidenciando la robustez de este fenómeno.

La repetida exposición a diversas sustancias adictivas conduce a una intensificación de sus efectos con el paso del tiempo. El uso prolongado de una determinada droga psicoactiva tiene el potencial de hacer que una persona experimente respuestas más intensas a los efectos de dicha sustancia incluso ante dosis menores. Este fenómeno recibe el nombre de sensibilización conductual y ha sido ampliamente demostrada con numerosas drogas como la amfetamina (Hirabayashi et al., 1991; Vezina, 2004), cocaína (Hirabayashi et al., 1991; Phillips y Di Ciano, 1996), nicotina (Mao y McGehee, 2010) y el cannabis (Macatee et al., 2023). Con respecto a los alucinógenos como el LSD o la psilocibina, aunque estos inducen cambios en la percepción sensorial y en la conciencia, no se ha demostrado ampliamente que causen sensibilización conductual como lo hacen las drogas estimulantes debido a que, tal como señala el National Institute of Drug Abuse (NIDA), a nivel cerebral, los alucinógenos no actúan sobre los mismos circuitos de recompensa que las demás drogas de abuso.

La sensibilización al alcohol es un fenómeno en el que una persona experimenta respuestas más intensas a los efectos del alcohol con el tiempo, incluso con el consumo de

cantidades menores de sustancia. Esto puede manifestarse como una mayor embriaguez o mayor susceptibilidad a los efectos adversos del alcohol, como la intoxicación. Es un proceso complejo que propicia cambios neuroadaptativos en el cerebro y en el sistema nervioso central como resultado del consumo repetido de alcohol a lo largo del tiempo (Robinson y Berridge., 1993). El fenómeno de la sensibilización se ha demostrado satisfactoriamente con un elevado número de drogas psicoactivas, sin embargo, el abordaje de este fenómeno, pero centrado en el alcohol, sorprendentemente es relativamente escaso a pesar de los efectos nocivos y perjudiciales de dicha droga.

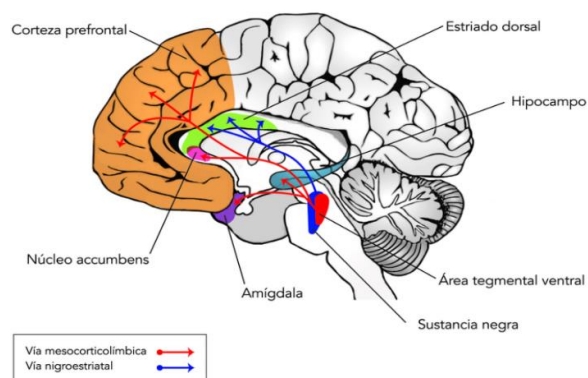
El fenómeno de la sensibilización conductual se describió por primera vez para las drogas psicoestimulantes clásicas no siendo hasta 1980 cuando finalmente se demuestra, que dicho fenómeno, también es susceptible de producirse ante los efectos del alcohol gracias al estudio de Masur y Boerngen (1980). En este estudio, un grupo de ratones hembra recibieron tratamiento diario con etanol (0.0, 1.0, 2.5 o 3.5 g/kg) durante 30 días, siendo la actividad motora evaluada inmediatamente tras la administración de la sustancia por un periodo de 60 minutos. Se encontró que, al cabo de un mes, estos animales evidenciaban una respuesta motora tres veces mayor que la manifestada por el grupo control tratado con solución salina. Dicho estudio, aunque contaba con múltiples limitaciones, fundamentó las bases de lo que sería la posterior profundización en el estudio de este fenómeno.

A pesar de la basta cantidad de personas que ingieren alcohol diariamente, no todas ellas llegan a desarrollar una dependencia extrema de dicha sustancia, sino que el paso del uso recreativo al abuso y posterior dependencia suele estar regido e influenciado por multitud de variables, entre ellas la sensibilización conductual, ya que se estima que este fenómeno está en parte gestado por las mismas neuroadaptaciones que se observan en individuos con un patrón de uso compulsivo de dicha sustancia (Kalivas y Volkow, 2005). Una de estas

neuroadaptaciones más ampliamente investigadas es la alteración del *sistema dopaminérgico mesocorticolímbico*, un sistema crucial para el procesamiento de la recompensa.

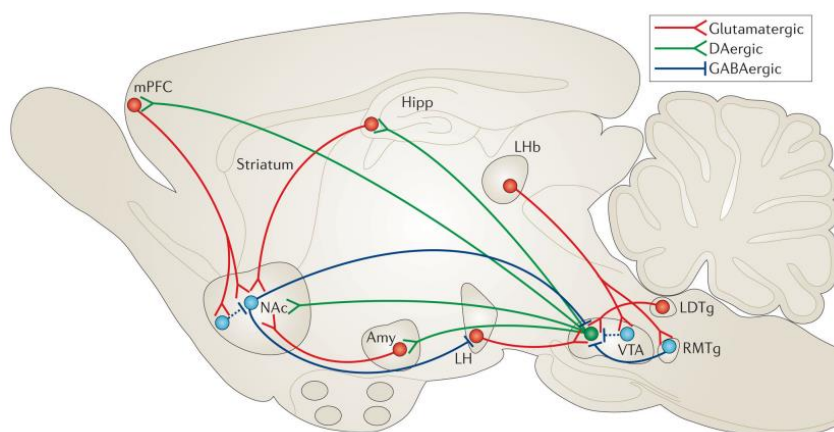
La circuitería subyacente al sistema de la recompensa cerebral está compuesta por cinco principales regiones: núcleo accumbens (NAc), corteza prefrontal (CPF), amígdala, hipocampo y área tegmental ventral (ATV), que están interconectadas por vías dopaminérgicas, vías excitatorias glutamatérgicas y vías inhibitorias GABAérgicas.

El alcohol actúa como refuerzo positivo induciendo la liberación de dopamina en las regiones de proyección. Las principales proyecciones de este sistema se extienden desde el ATV hasta las regiones prefrontales encargadas del control de los impulsos, y el sistema límbico (NAc, putamen, caudado, amígdala, hipocampo), encargado de la gestión motivacional y emocional. Se ha encontrado que, tanto la ingesta aguda de alcohol como la crónica, incrementan la neurotransmisión dopaminérgica (Koob y Volkow, 2016). El procesamiento de los estímulos de recompensa se lleva a cabo mediante dos vías principales: La vía mesocorticolímbica, la cual contempla las proyecciones dopaminérgicas desde el ATV mesencefálica hacia el NAc, CPF, amígdala e hipocampo y la vía nigroestriatal quien controla las proyecciones dopaminérgicas desde la sustancia negra hacia el estriado dorsal (Figura 1) (Vindas-Smith et al., 2022).



**Figura 1.** *Vías dopaminérgicas involucradas en el procesamiento de los estímulos de recompensa.* Tomado de Vindas-Smith et al., 2022.

Tal como se ha mencionado previamente, la vía dopaminérgica mesocorticolímbica, posee neuronas dopaminérgicas en el ATV que proyectan hacia las neuronas del prosencéfalo límbico, especialmente el NAc, aumentando la liberación de DA en dicha región. El sistema dopaminérgico mantiene conexiones claves con estructuras glutamatérgicas. El ATV y la región terminal del NAc reciben proyecciones glutamatérgicas provenientes de la corteza prefrontal, amígdala e hipocampo, entre otras regiones (Deehan et al., 2016). Cuando el ATV recibe un aporte glutamatérgico, se activan las células dopaminérgicas con la consiguiente liberación de DA en el NAc. Del mismo modo, en el NAc, las aferencias glutamatérgicas también activan las neuronas dopaminérgicas, con su consecuente liberación de DA. Así, el aumento de glutamato eleva los niveles de dopamina.



**Figura 2.** Principales neurotransmisores implicados en el procesamiento de la recompensa (dopamina= verde; glutamato= rojo; gaba= azul) en el cerebro de un roedor. Tomado de Russo y Nestler, 2013. Proyecciones dopaminérgicas son liberadas desde el ATV hacia el NAc pero a su vez el NAc libera GABA hacia el ATV. Además, el NAc recibe proyecciones glutamatérgicas provenientes de diversas áreas entre ellas el cortex prefrontal medial (mPFC), hipocampo (Hipp) y la amígdala (Amy). Por su parte el ATV recibe proyecciones glutamatérgicas desde el tegmento dorsal lateral (LDTg), habénula lateral (LHb) e hipotálamo lateral (LH), entre otros.

Por su parte, el consumo agudo de alcohol tiene la capacidad de disminuir la actividad del receptor NMDA, aumentando la disponibilidad de glutamato a nivel celular. Sin embargo, el abuso de alcohol también afecta al sistema glutamatérgico de manera crónica, llevando a cabo una serie de neuroadaptaciones cuyo fin es restaurar la homeostasis pero que terminan por desencadenar una actividad potenciada del sistema glutamatérgico a largo plazo (Goodwani et al., 2017). Esta hiperexcitación del sistema no desaparece tras la retirada de la sustancia, sino que se producirían los síntomas característicos de la abstinencia, que suelen conducir a nuevas recaídas (Becker, 2008).

Se han observado marcadas disparidades individuales en la susceptibilidad a desarrollar sensibilización al alcohol. Esta vulnerabilidad está fuertemente influenciada por correlatos biológicos y factores genéticos propios de cada individuo. A lo largo de los años, la experimentación con animales ha servido como medio para intentar esclarecer las bases de este fenómeno. Sin embargo, se ha observado que no todas las especies de animales son proclives al desarrollo de este fenómeno y, además, dentro de la misma especie, existirán notorias diferencias individuales. Por ejemplo, los ratones de la cepa DBA/2J tienden a manifestar una sensibilización conductual más notoria que los de la cepa C57BL/6 (Phillips et al., 1994). Esta diferencia en la propensión a desarrollar este fenómeno también se observa con los ratones suizos albinos de la cepa Swiss (Abraham et al., 2011; Souza-Formigoni et al., 1999). Esta diferencia en su locomoción podría estar motivada por ciertas diferencias en la densidad de receptores D2 y NMDA en el estriado, estableciendo así diferentes perfiles de vulnerabilidad ante los efectos estimulantes del etanol. En concreto, los ratones resistentes poseen una mayor densidad de receptores NMDA (Quadros et al., 2002a; Quadros et al., 2002b) y una menor cantidad de receptores D2 (Souza-Formigoni et al., 1999) en las

principales áreas cerebrales implicadas en el proceso de recompensa, como el NAc, la CPF o el estriado, en comparación con ratones sensibilizados.

Por otro lado, la administración tanto, aguda como crónica, de etanol da como resultado un aumento en la concentración de dopamina en el NAc (Franklin et al., 2009) la cual ejerce sus efectos sobre dos clases de receptores dopaminérgicos: receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) y receptores de la familia D2 (subtipos D2, D3 y D4) (Vallone et al., 2000). La familia de los **receptores D2** están ampliamente expresados en el cerebro (Mei et al., 2009) y, además, los subtipos D2 se han asociado con la susceptibilidad al alcoholismo (Engleman et al., 2003), dado que se encuentran implicados en la sensibilidad a los efectos motivacionales y estimulantes del etanol ya que, en modelos animales, una carencia de estos receptores D2 es suficiente para ocasionar en el roedor una insensibilidad a los efectos depresores del etanol (Phillips et al., 1998). Se ha demostrado como la administración aguda de antagonistas de los receptores D2 disminuye considerablemente la estimulación locomotora inducida por el alcohol en ratones adultos (Cohen et al., 1997); sin embargo, pocos estudios han abordado la adaptación de los receptores D2 tras la exposición crónica al etanol.

Con respecto a los **receptores de la familia D1**, en concreto el subtipo D1, se ha demostrado como el efecto estimulante producido por la administración aguda de alcohol, puede verse interferido por la administración de un antagonista del receptor D1 (Cohen et al., 1997) atenuando el desarrollo de una posterior sensibilización (Gevaerd y Takahashi, 1999). Abrahao y sus colaboradores (2011), sospechan que la administración crónica de agonistas D1 podría inducir cambios funcionales significativos en regiones específicas del cerebro, como lo es el NAc.

Por otro lado, también se ha buscado profundizar en los efectos que tiene la administración de distintas drogas de abuso sobre los **receptores D3**, encontrándose importantes diferencias en función del tipo de sustancia administrada. Por ejemplo, la sensibilización inducida por cocaína y anfetamina regulaba a la baja dicho receptor (Chen et al., 2007), mientras que la administración de nicotina o morfina resultaba en una regulación al alza del receptor (Spangler et al., 2003). Con respecto a sensibilización inducida por etanol, han descubierto que esta no altera la unión de los ligandos específicos al receptor D3 y tampoco altera la expresión del ARNm del D3 (Harrison y Nobrega, 2009). Sin embargo, no se descarta una posible alteración en dicho receptor ya que, en este mismo estudio, se encontró que los ratones resistentes eran aquellos que carecían de receptores D3.

Tal como se ha reflejado, la sensibilización al alcohol no se da de manera uniforme en las diferentes cepas de animales experimentales; sino que, diversos estudios han destacado las diferencias individuales en el desarrollo de dicho fenómeno. Además, se han abordado las bases neurobiológicas de dicho fenómeno, y, a pesar de haber arrojado datos esclarecedores, aún se siguen encontrando ciertas contradicciones entre los distintos estudios. El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una exploración exhaustiva de la literatura centrada en la sensibilización al alcohol, analizando: los procedimientos experimentales por los que se induce sensibilización cerebral y conductual de forma efectiva (animal/cepa, tipo/procedimiento de administración pasiva/contingente, variables de medida, etc.) y los mecanismos neurofisiológicos (regiones cerebrales, neurotransmisores, cambios funcionales y estructurales, etc.) que permiten el desarrollo de esta conducta asociada al fenómeno adictivo.

## Metodología

Esta revisión sigue los criterios especificados para la elaboración de revisiones sistemáticas de la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Page et al., 2021). La búsqueda de publicaciones se llevó a cabo a través de las bases de datos Pubmed y Scopus accediendo a través de la Universidad de Málaga. Con objeto de recopilar artículos centrados en el fenómeno de sensibilización, tanto neuroquímica como conductual, se introdujeron los términos “sensitization”, “behavioral sensitization” y “behavioural sensitization”. Dentro de un mismo paréntesis, estas palabras fueron dispuestas y separadas entre ellas por el operador booleano “OR” en mayúscula. Posteriormente, en un nuevo paréntesis, se introdujeron los términos que hacían alusión al alcohol: “alcohol/ethanol”, “ethanol-induced”, “alcohol-induced”, “alcohol addiction”, “ethanol addiction”, “alcoholic” y “ethyl alcohol”. Al igual que lo realizado previamente, dentro de un mismo paréntesis, estas palabras fueron dispuestas y separadas entre ellas por el operador booleano “OR”, también en mayúscula.

Posteriormente, con objeto de construir la ecuación de búsqueda, los términos relativos a la sensibilización, por un lado, y las palabras asociadas al alcohol, por el otro, se combinaron mediante el operador booleano “AND” en mayúscula con el fin de obtener los artículos científicos que abordaran ambos temas. Se limitó la búsqueda a que los términos mencionados aparecieran en el título del documento, el resumen o las palabras clave.

Antes de proceder a la selección de artículos, se definieron los **criterios de inclusión** y **exclusión**. Los estudios fueron incluidos si 1) se trataba de investigaciones empíricas y no de revisiones, estudios de caso único, libros o manuales, 2) las publicaciones estaban escritas en inglés; 3) los artículos habían sido publicados desde 2016 hasta la actualidad, 4) que los estudios experimentales contaran con un grupo tratado y un grupo control/placebo que

permita contrastar fielmente los resultados obtenidos, 5) muestras compuestas únicamente por animales de experimentación (roedores), excluyendo la raza humana y otras razas de animales que no sean roedores. Los estudios fueron excluidos si 1) se trataba de revisiones bibliográficas o sistemáticas, metaanálisis, actas de congreso, libros, editoriales o cartas al editor, Tesis o Trabajos de Fin de Grado o Fin de Máster; 2) no se consiguió el acceso al texto completo; 3) tamaño muestral demasiado pequeño ( $n < 10$ ), 4) investigaban la sensibilización, pero a otro tipo de drogas que no fueran el alcohol.

### **Resultados**

Los resultados de la búsqueda sistemática dieron lugar a un total de 162 artículos entre ambas bases de datos. De estos artículos iniciales, 32 estaban duplicados apareciendo tanto en Scopus como en Pubmed, quedando así un total de 130 documentos. A continuación, se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes y se eliminaron un total de 102 artículos, por los motivos siguientes: (1) empleaban muestras compuestas por humanos o animales no roedores como peces o primates, (2) evaluaban la vulnerabilidad al desarrollo de sensibilización al etanol en población enferma dado que las muestras estaban compuestas por roedores previamente sometidos a un paradigma de estrés para inducirles trastorno de estrés postraumático, (3) se trataba de revisiones bibliográficas o sistemáticas, (4) evaluaban la sensibilización cruzada al etanol junto con otras drogas como la cocaína, nicotina, morfina, entre otras, (5) no estaban relacionados con el tema de estudio expuesto en esta revisión.

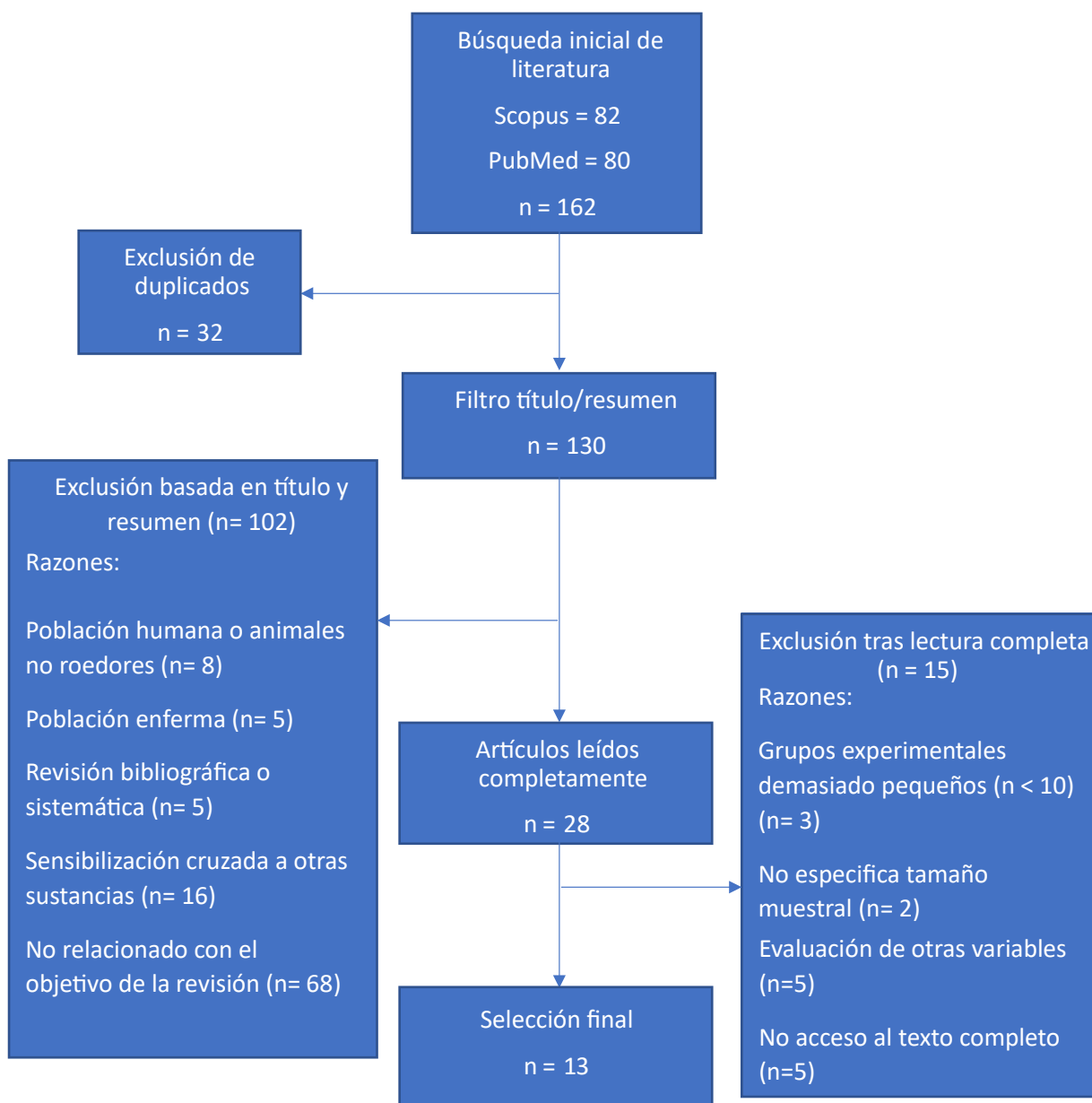
A continuación, se llevó a cabo una lectura completa y análisis minucioso de los 28 documentos restantes, aplicando nuevamente los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. Como resultado, la cifra de 28 artículos descendió a 13, que constituyó la selección final de investigaciones que componen esta revisión. De los 28 trabajos, 15 estudios fueron descartados por las siguientes razones: (1) las muestras experimentales

contenían menos de 10 sujetos, (2) no se especificaba el número de sujetos que componían la muestra, (3) se evaluaban otras variables no relacionadas directamente con la sensibilización al etanol, (4) no se pudo acceder al texto completo.

En la Figura 3 se observa un esquema del proceso de búsqueda y selección de la bibliografía (diagrama de flujo).

### Figura 3

*Diagrama de flujo de la búsqueda y del proceso de selección*



De los 13 estudios finalmente seleccionados, todos emplearon una metodología experimental con roedores y la evaluación de la inducción de sensibilización conductual al alcohol se realizó mediante la cuantificación de la AL (actividad locomotora) horizontal recorrida en centímetros, con excepción del estudio de Niculescu y Dunnick (2022) quienes evaluaron dicha actividad mediante el empleo de una rueda de correr. La AL fue registrada y analizada mediante sistemas de seguimiento de video y análisis de comportamiento, los cuales permitían la grabación y el seguimiento de la ubicación y los movimientos de los animales en un entorno controlado. Entre estos sistemas destacan Any-Maze, View Point, cámaras locomotoras Med Associates, entre otras.

Para la inducción de sensibilización al etanol los 13 estudios seleccionados han empleado un diseño experimental no contingente, 12 de ellos con inyecciones intraperitoneales y uno de ellos mediante administración vía gástrica (Bent et al., 2022). Además, se evaluaron las diferencias entre animales adolescentes y adultos, entre sexos y entre las distintas cepas de animales (Ratón DBA/2J, Ratón Swiss, Ratón Swiss-Webster, Ratón C57/S129 y Ratón CD1) en la sensibilización al etanol. En cuanto a la dosis de etanol administrada variaba sutilmente entre los distintos estudios según los objetivos que perseguían, pero en promedio rondaba los 1.8 y 3.0 g/kg por inyección. Los 13 estudios seleccionados para la presente revisión han logrado inducir sensibilización conductual en los roedores sometidos a tratamiento, dejando evidencias de la robustez de este fenómeno. También debemos señalar que, en uno de ellos (Niculescu y Dunnick, 2022) lograron el desarrollo de este fenómeno, pero con dosis significativamente menores en comparación con los demás estudios (administración de 0.5 g/kg durante cinco días consecutivos).

El efecto psicofisiológico y farmacodinámico del alcohol sobre el SNC es fundamentalmente depresivo, semejante al producido por anestésicos generales. En dosis elevadas, disminuye la actividad neuronal y la transmisión sináptica; sin embargo, en dosis moderadas a bajas puede favorecer una acción estimuladora. Este efecto estimulante del alcohol a nivel neuroquímico se explica por un incremento en la liberación de DA en el ATV y NAc. Las dosis empleadas por los distintos estudios de la presente revisión se eligieron con el propósito de evitar el efecto depresor del etanol y potenciar, en todo momento, su efecto activador. El estudio de Nicolescu y Dunnick (2022) evaluó agudamente los efectos del etanol en tres dosis distintas: 0.5, 1 y 2 g/kg. Encontraron que los ratones que recibieron 0.5 g/kg de etanol mostraron significativamente más actividad de correr en la rueda que los ratones que recibieron 2.0 g/kg. Por lo que esta dosis se seleccionó para el estudio crónico que perseguía la inducción de sensibilización. Por otro lado, dos estudios han empleado una dosis de 1.8 g/kg para inducir SC. Brandão et al. (2022) potenció los efectos activadores del etanol en sus roedores mediante el empleo crónico del fármaco Zolpidiem, mientras que Libarino-Santos et al. (2020) lo previno tratando crónicamente a sus roedores con el fármaco Aripiprazol. Una limitación de estos dos estudios es que no llevaron a cabo un análisis cerebral de los efectos del etanol a una dosis de 1.8 g/kg, siendo esta información muy relevante y necesaria para comparar sus efectos con los producidos con dosis más elevadas.

Por otro lado, tres estudios emplearon una dosis de 2.0 g/kg. Por su parte, el estudio de Nicolescu y Dunnick (2022) había encontrado que agudamente esta dosis deprimía la AL de los roedores y es por ello que eligieron la dosis de 0.5 g/kg para inducir SC y en apenas 5 días de tratamiento lo lograron. Sin embargo, los tres estudios que emplearon la dosis de 2.0 g/kg para inducir SC también lo lograron, pero con un tratamiento más prolongado. Es decir, se necesitaron más sesiones de tratamiento para que el organismo supere el efecto depresor

del etanol y experimente su efecto activador. Uno de estos estudios, encontró que los adolescentes muestran una menor sensibilidad al desarrollo de sensibilización en comparación con los adultos encontrándose a nivel neuroquímico menores niveles de DA tras la exposición crónica al etanol (Carrara-Nascimento et al., 2020). Otro estudio que también evaluó la SC diferencial en adolescentes y adultos y encontró los mismos resultados fue el de Bent et al. (2022) quienes indujeron SC, pero de manera gástrica a una dosis de 4 g/kg. Sin embargo, este estudio evaluó la SC con una inyección intraperitoneal de 2.0 g/kg, al igual que el estudio de Carrara-Nascimento et al. (2020). Sería muy interesante evaluar si los adolescentes son igual de resistentes a la inducción de SC con dosis menores, ya que en ambos estudios donde se emplearon dosis de 2.0 g/kg para su evaluación, los adolescentes eran aparentemente resistentes a los efectos activadores del etanol. Los otros dos estudios que emplearon etanol a una dosis de 2.0 g/kg fueron los de Nashed et al. (2019) y Hartog et al. (2017). La inducción de SC en los roedores de Nashed et al. (2019) provocó la diferenciación de dos perfiles a nivel cerebral en cuanto al contenido de neurotransmisores entre ratones sensibilizados y no sensibilizados. Los sensibilizados mostraron un significativo aumento de glutamato y niveles atenuados de GABA, glicina y taurina. Estos correlatos neuroquímicos podrían explicar la elevada AL de estos roedores. Por su parte, Hartog et al. (2017) evaluó dos dosis distintas: en el 1º estudio utilizó 8 inyecciones de etanol (3,0 g/kg, i.p.) cada 2 días, siendo la amígdala basolateral y el NAc las estructuras más receptivas a los cambios en la expresión y, de las tres subunidades del receptor NMDA examinadas, las subunidades GluN2A y GluN2B parecían estar más afectadas. En el 2º estudio que utilizó inyecciones 2 veces al día durante 10 días a una dosis de 2,0 g/kg, se encontraron cambios en las tres subunidades y se observaron en el estriado dorsal, CPFm y NAc. Esto es especialmente relevante ya que deja entrever que una dosis menor es capaz de inducir mayores cambios a

nivel neuroquímico, ya que la comunicación neuronal no se ve deprimida y, por ende, pueden llevarse a cabo todas estas alteraciones que tienen lugar con dosis de etanol más sutiles.

Otra dosis que emplearon los estudios fue de 2.2 g/kg. Nona et al. (2016) encontró que con 5 inyecciones bi-semanales se elevaba la actividad de la amígdala de los ratones que mostraban baja sensibilización al etanol y es por ello que dicho estudio concluyó que la inhibición de la amígdala central podría potenciar los efectos estimulantes del etanol y fomentar el desarrollo de SC. Por su parte Ferreira et al. (2021) con un tratamiento más prolongado (21 días) con la misma dosis encontró un aumento de la expresión de c-Fos en CPF (cingulada y prefrontal). Aquí, la exposición crónica al etanol aumentó la actividad de estas regiones cerebrales. Dado que el estudio de Nona et al. (2016) solo supuso 5 inyecciones de etanol, intuimos que un tratamiento más prolongado podría haber resultado en una hiperactividad amigdalina; esto estaría más en consonancia con lo encontrado por el estudio de Ferreira et al. (2021), quienes empleando la misma dosis y encontraron una elevada actividad de la CPF (cingulada y prefrontal) las cuales mantienen conexiones recíprocas con la amígdala. Estas regiones cerebrales están interconectadas y forman parte de un circuito neural más amplio que regula las respuestas emocionales y motivacionales al alcohol.

La última dosis empleada fue de 2.5 g/kg y fue seleccionada por 4 de los 13 artículos. O'Brien et al. (2016) encontraron que tras sólo 10 inyecciones de etanol se producían alteraciones en el transcriptoma sináptico que contribuían a los mecanismos que subyacen a los aumentos posteriores en la AL observada en sus roedores. Por su parte Didone et al. (2016) cuantificaron los cambios inducidos por la sensibilización al etanol en la tasa de disparo de las neuronas DA del ATV descubriendo como tras sólo 7 días de administración, se incrementaba notoriamente la actividad de estas neuronas y con ello la AL de los roedores.

Asimismo, Didone et al. (2019) llevaron a cabo un estudio similar años más tarde empleando la misma cepa de ratones y misma dosis, pero prolongada en el tiempo (Ratón Swiss hembra; 2.5 g/kg durante 45 días). Encontraron que estos ratones alcanzan su pico de AL a los 35-45 días. Desafortunadamente, esta vez no llevaron a cabo un registro de los cambios cerebrales, pero intuimos que lo encontrado años antes (Didone et al., 2016) podría explicar el porqué de esta AL aumentada transcurridos varios días de exposición. Posiblemente, esta dosis de etanol prolongada en el tiempo tiene la capacidad de aumentar notoriamente la actividad de las neuronas DA del ATV y así contribuir a la SC. Por lo tanto, en cuanto a las dosis de etanol suministradas, podemos concluir que dosis más allá de 3 g/kg limitarían la inducción de SC tal como se vio en el estudio de Hartog et al. (2017) donde el grupo tratado con 2.0 g/kg experimentaba mayores alteraciones y en un rango más amplio de zonas cerebrales que el tratado con 3 g/kg. Por lo que parece que las dosis de 2.0 a 2.5 g/kg resultan idóneas para observar fielmente los efectos activadores y cambios inducidos por una exposición crónica al etanol sin llegar al efecto depresivo del mismo.

En cuanto a las características de las muestras de los estudios seleccionados, los 13 han seleccionado muestras compuestas por población animal, en concreto roedores, variando ligeramente en las cepas seleccionadas; 7 de ellos emplearon ratones Swiss, 5 de ellos Ratón DBA/2J, 1 estudio empleó la cepa de ratón C57/S129 y otro estudio la cepa de roedor CD1. Destacar que el estudio de Didone et al. (2019) llevó a cabo un estudio comparativo de los efectos de la sensibilización al etanol en dos cepas de ratones: Swiss y DBA/2J, por ende, su muestra experimental incluía ambas cepas de roedores. En la Tabla 1 se ofrece una descripción detallada de las características de los estudios.

En lo que concierne a los efectos a nivel neurobiológico inducidos por la sensibilización al etanol, de los 13 artículos seleccionados para la presente revisión, 9 de ellos llevaron a cabo medidas neuroquímicas de estas alteraciones en el cerebro. Tres de los estudios han evaluado la concentración de determinados neurotransmisores y la actividad neuronal post inducción de sensibilización al etanol. Dos de ellos, se centraron prioritariamente en las alteraciones de la dopamina. Por un lado, Didone et al. (2016) buscaron comprender la actividad alterada de las neuronas DA del ATV utilizando electrodos que registraban los cambios en la actividad neuronal intracerebral (software Spike 2). Carrara-Nascimento et al. (2020) optaron por la medición de las concentraciones de DA y sus metabolitos en muestras de tejido de la corteza prefrontal (CPF), el núcleo accumbens (NAc) y el estriado mediante análisis de HPLC (del inglés, *High-Performance Liquid Chromatography*). Por su parte Nashed et al. (2019) también emplearon HPLC, pero además realizaron, con anterioridad, un análisis de microdiálisis *in vivo* con el objeto de evaluar las concentraciones de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, concretamente en el NAc. Por otro lado, también se ha prestado atención a los cambios en la expresión génica inducidos por la sensibilización al etanol y para ello dos de los estudios emplearon la técnica de qRT-PCR (del inglés, *Quantitative polymerase chain reaction*). Así, Bent et al. (2022) y O'Brien et al. (2018) se centraron en el estudio de posibles alteraciones en la expresión génica, concretamente en la CPF.

Además, se ha evaluado y cuantificado la expresión de determinadas proteínas con objeto de esclarecer la actividad neuroquímica de determinadas zonas cerebrales tras la exposición crónica al etanol. Dos de los estudios han llevado a cabo un recuento de las subunidades del receptor NMDA. Hartog et al. (2017) lo hicieron a nivel más general, centrándose en múltiples zonas cerebrales, entre ellas: COF (corteza orbitofrontal), CPFm

(corteza prefrontal medial), ED (estriado dorsal), NAc, (núcleo accumbens), HC (hipocampo) y AMbl (amígdala basolateral); mientras que Coune y su equipo (2016) se centraron concretamente en el área CA1 del hipocampo dorsal. Ambos estudios emplearon la técnica de Western Blot. Por otro lado, dos de los estudios analizaron la expresión IHQ de c-Fos; uno de ellos concretamente en el hipocampo dorsal (Coune et al., 2017), mientras que el equipo de Ferreira (2021) se centró en la CPFm (cingulada, prelímbica e infralímbica) y en el NAc (corteza y núcleo). Este último estudio también ha llevado a cabo un recuento mediante Western Blot de la proteína ARC (del inglés, *Activity-regulated cytoskeleton-associated protein*) y PSD-95 (proteína sináptica de densidad postsináptica 95) en CPFm y NAc. La cuantificación de ARC también ha servido para dilucidar la actividad neuronal alterada en todo el encéfalo post sensibilización mediante la técnica de hibridación *in situ* por parte del equipo de Nona (2016).

Con respecto a la actividad neuronal post inducción de sensibilización al etanol, Didone et al. (2016) encontraron con la medición de la actividad de neuronas dopaminérgicas del ATV que la administración crónica de etanol alteraba drásticamente la tasa de disparo de estas células nerviosas en comparación con el grupo control. Con objeto de identificar el mecanismo subyacente a esta tasa de disparo aumentada llevaron a cabo otro experimento en el que a un grupo de ratones sensibilizados se les administraba Sulpirida, un antagonista de los autorreceptores D2 del ATV, mientras que a otro grupo de ratones sensibilizados se les administraba Sulpirida junto con un cóctel de antagonistas de los receptores GABAB, GABAA, AMPA-kainato y NMDA con el propósito de bloquear las principales entradas GABAérgicas y glutamatérgicas de las neuronas DA del ATV. Los resultados del presente estudio dejaron en evidencia como la administración de Sulpirida exacerbaba la ya notoria tasa de disparo de las neuronas DA del ATV, mientras que la administración de Sulpirida

junto al cóctel de antagonistas aumentaba la tasa de disparo, pero de manera similar a como lo hacía la administración de Sulpirida por sí sola. Estos resultados permiten intuir que las alteraciones inducidas por las inyecciones repetidas de etanol están localizadas principalmente en las neuronas DA en lugar de las señales sinápticas de GABA o glutamato hacia estas neuronas. Esto sugiere que las alteraciones inducidas por el etanol no se localizan en las vías glutamatérgicas o GABAérgicas que se proyectan hacia estas neuronas, sino más bien en las propias neuronas dopaminérgicas.

Estos niveles elevados de DA tras la exposición prolongada al etanol también se encontraron en el estudio de Carrara-Nascimento et al. (2020). Este grupo de autores cuantificó los niveles de DA y sus principales metabolitos tras 15 días de exposición a la sustancia buscando evaluar las respuestas conductuales en ratones adolescentes y adultos. Encontraron niveles aumentados de DA en la CPF en el grupo de adultos tratado y desafiado con etanol, resultado consistente con el estudio de Didone et al. (2016). Sin embargo, en ratones adolescentes tratados y desafiados con etanol, encontraron niveles significativamente menores de DA en el CPF y el NAc, lo que sugiere una respuesta diferencial entre ratones adolescentes y adultos ante la exposición crónica al etanol.

Una posible explicación podría ser la maduración tardía del sistema dopaminérgico durante la adolescencia. Bent y sus colaboradores (2022) obtuvieron los mismos hallazgos observando como la administración crónica de etanol en ratones adolescentes resultó en una disminución locomotora, mientras que en el grupo de adultos expuestos crónicamente a etanol se observó una persistente locomoción. Estas diferencias observadas en la susceptibilidad diferencial al desarrollo de sensibilización al etanol entre adultos y adolescentes podrían estar en la base de alteraciones en los niveles de mielina. Bent y su equipo (2022) compararon los niveles de los principales genes relacionados con la mielina

(entre ellos: Mag, Mal, Mbp, Mobp, Plp), tras la exposición crónica al etanol en adolescentes y adultos concretamente en la CPF. Se encontró que en adultos solo un gen relacionado con la mielina fue afectado por el etanol: la expresión de Mal; mientras que en adolescentes los niveles de estos genes se veían drásticamente alterados.

Continuando con la observación de los cambios en los niveles de neurotransmisores, Nashed et al. (2019) evaluaron las concentraciones de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios concretamente en el NAc encontrándose perfiles biológicamente distintos entre ratones sensibilizados y no sensibilizados. En los altamente sensibilizados se encontraron niveles aumentados de glutamato, mientras que en los ratones que mostraban una baja sensibilización se observaban niveles elevados de neurotransmisores inhibitorios como el GABA, glicina y taurina. La falta de neurotransmisores inhibitorios en roedores sensibilizados podría explicar los aumentos de la transmisión dopaminérgica en el ATV encontrado por Carrara-Nascimento et al. (2020) y Didone et al. (2016). Además, el presente estudio (Nashed et al., 2019), buscó verificar si el bloqueo de los receptores GlyR mediante la administración del antagonista Brucina atenuaría el desarrollo de SC en ratones sometidos al paradigma de sensibilización. Se hipotetizaba que el antagonismo de los GlyR disminuiría la liberación de DA previniendo así la conducta locomotora aumentada típica de los ratones sensibilizados. Sin embargo, se descubrió que la administración de Brucina sólo atenuaba la AL a corto plazo, no sirviendo como un factor protector frente al desarrollo de SC. Estos hallazgos respaldan la premisa planteada por Didone et al. (2016), quienes sugerían que las alteraciones inducidas por el etanol no se localizan en las vías glutamatérgicas o GABAérgicas que se proyectan hacia las neuronas dopaminérgicas, sino más bien en las propias neuronas DA.

Con respecto a las alteraciones génicas inducidas por la sensibilización al etanol, se mostró como en los adultos los niveles de mielina permanecían prácticamente estables a pesar de la exposición crónica a la sustancia (Bent et al., 2022). El estudio de O'Brien et al. (2018) analizó la presencia de posibles alteraciones en el transcriptoma sináptico post exposición repetida al etanol. Se encontró que los procesos biológicos sinápticos que resultaron principalmente perturbados por la sensibilización al etanol incluyeron el plegamiento y modificación de proteínas, así como la función respiratoria mitocondrial, sugiriendo que la exposición repetida al etanol altera la producción de energía sináptica y el procesamiento de proteínas recién traducidas. Además, se observaron cambios en genes asociados con funciones sinápticas, lo que indica eventos de empalme diferencial a la hora de ensamblar los exones que conformarían los ARNm que podrían contribuir a las alteraciones en la transmisión sináptica inducidas por la sensibilización al alcohol observadas en los estudios previamente mencionados (O'Brien, 2018).

Por otro lado, buscando la comprensión de porqué unos individuos muestran una mayor vulnerabilidad al desarrollo de sensibilización al etanol frente a otros, el estudio de Hartog et al. (2017) ha evaluado roedores con receptores NMDA resistentes al etanol (ratón F639A). La composición específica de subunidades del receptor NMDA puede influir en sus propiedades funcionales y para identificar las claves que hacen a estos receptores intrínsecamente resistentes, se ha cuantificado las subunidades (o proteínas) de los mismos. Lo que hace a los receptores NDMA de los roedores F639A resistentes al etanol es una mayor expresión de la subunidad GluN1. Se hipotetizaba que, al ser resistentes a los efectos del alcohol, estos ratones también serían resistentes al desarrollo de sensibilización. Sorprendentemente, se descubrió exactamente lo contrario, encontrándose una AL significativamente elevada en los mismos. El análisis de WB reveló una expresión aumentada

de las subunidades (o proteínas) GluN2A y GluN2B en la amígdala basolateral y NAc de estos roedores sensibilizados, sin cambios significativos en la expresión de GluN1. Por lo que se concluyó que la mutación F639A que induce receptores NDMA resistentes a los efectos del alcohol no protege frente al desarrollo de sensibilización a la sustancia, sino que la facilita (Hartog et al., 2017).

Por otro lado, aunque la mayor parte de la literatura sobre la SC inducida por etanol se dedicó al circuito mesolímbico, el equipo de Coune et al. (2016) ha estudiado las alteraciones inducidas específicamente en el hipocampo dorsal, región que cuenta con una alta densidad de receptores NMDA. Las técnicas de electrofisiología revelaron que la LTD (depresión sináptica de largo plazo) se encontraba reducida en ratones resistentes. Asimismo, esta falta de LTD estuvo asociada con un aumento en el nivel de la proteína GluN2A en el hipocampo dorsal, evidenciado por el recuento de proteínas mediante WB. Estos resultados difieren considerablemente del estudio anterior (Hartog et al., 2017) quienes habían reportado niveles elevados de esta subunidad GluN2A en ratones sensibilizados; sin embargo, estos niveles se encontraron en AML y NAc. Podría decirse que los ratones resistentes y sensibilizados mostraron adaptaciones neurobiológicas diferenciales según la estructura cerebral estudiada. La LTD es un proceso mediante el cual las conexiones sinápticas se debilitan, lo que implica una reducción en la eficacia de la transmisión de señales entre las neuronas. Por lo tanto, si se observa una falta de LTD en el hipocampo, significa que las conexiones sinápticas en esa región no se debilitaron después de la administración repetida de etanol. Esto sugiere que la resistencia a la sensibilización al etanol puede estar asociada con la preservación de la fuerza de las conexiones sinápticas en el hipocampo en lugar de su debilitamiento (Coune et al., 2016).

Además de examinar las alteraciones en la expresión de las proteínas del receptor NMDA, se investigaron los cambios inducidos en la expresión de la proteína Arc. El término Arc hace referencia a la abreviatura del inglés "*activity-regulated cytoskeleton-associated protein*" (proteína asociada al citoesqueleto regulada por la actividad). Es una proteína que forma parte de la familia de genes de expresión temprana, la cual se activa rápidamente en respuesta a la actividad neuronal. Su expresión aumenta en áreas del cerebro debido a la actividad sináptica, por lo que su medición y cuantificación, permitirá entrever los cambios inducidos a nivel cerebral ante la exposición al etanol.

Destaca el trabajo de Nona et al. (2016) quienes examinaron las diferencias en la expresión de ARNm de Arc en ratones que manifestaban alta sensibilidad (AS), baja sensibilidad (BS) y tratados con solución salina (SAL) después de la exposición al etanol. El objetivo era identificar las áreas cerebrales más alteradas post tratamiento donde los cambios neuroplásticos acontecidos en ellas podrían servir como factores explicativos de la expresión de la sensibilización al etanol. Sorprendentemente, se encontró que los ratones altamente sensibilizados al etanol manifestaban niveles reducidos de Arc prácticamente en todo el cerebro (CPF, NAc, AM, ATV, entre otras). Esto difiere considerablemente de lo encontrado por otros estudios (Coune et al., 2016; Didone et al., 2016; Hartog et al., 2017) que encontraban hiperactividad en estas zonas cerebrales. Por otro lado, en ratones que manifestaban una baja sensibilidad se encontró una reducción de Arc en zonas más concretas como la neocorteza (prelímica y cingulada) e hipocampo y un sorprendente aumento de la expresión de Arc en núcleos amigdalinos, por eso estos autores defienden que la elevada expresión de Arc en la amígdala en ratones BS podría servir como factor protector ante el desarrollo de sensibilización al etanol. Sin embargo, hay que destacar que los bajos niveles de Arc encontrados en el hipocampo en el grupo BS contrasta con lo defendido por Coune et al.

(2016). Estos autores defendían que una correcta actividad del hipocampo modularía los efectos del etanol, actuando como factor protector ante el desarrollo de sensibilización. Sin embargo, Nona et al. (2016), encontraron que, a pesar de contar con una baja expresión de Arc en el hipocampo, los ratones BS eran menos vulnerables a los efectos del etanol; así que el papel protector del hipocampo debe interpretarse con cautela.

Otro estudio llevó a cabo el recuento de proteínas nucleares de expresión temprana de la familia Fos tras el protocolo de sensibilización al etanol. Ferreira et al. (2022) evaluaron si la SC correlacionaba con alteraciones de los núcleos inmunorreactivos de la proteína c-Fos en la CPFm (cingulada, prelímbica e infralímbica) y el NAc (corteza y núcleo). Además, se evaluó si estos aumentos en la locomoción pudiesen deberse a cambios en los niveles de Arc y PSD-95 en estas regiones cerebrales. Los recuentos de proteína c-Fos en los animales sensibilizados indicaron un aumento en las células inmunorreactivas en la CPFm (cingulada y prelímbica) y en la corteza del NAc. Asimismo, se encontró una disminución en los niveles de las proteínas PSD-95 y Arc en el NAc y CPFm. Esta sobreexpresión de c-Fos en dichas áreas coincide con lo encontrado por Carrara-Nascimento et al. (2020). Por otro lado, en cuanto a las proteínas PSD-95 y Arc los hallazgos del presente estudio coinciden parcialmente con lo encontrado por Nona et al. (2016). Este estudio había obtenido un recuento significativamente bajo de Arc a nivel general en ratones altamente sensibilizados, mientras que la expresión de esta proteína en ratones escasamente sensibilizados era baja únicamente en la neocorteza e hipocampo. Este último aspecto difiere con lo encontrado por Ferreira et al. (2022); ambos estudios difieren en los resultados obtenidos del recuento de Arc en la neocorteza. El estudio de Ferreira et al. (2022) concluye que la sensibilización locomotora al etanol se asoció con la activación neuronal de la corteza del NAc, una conclusión compartida con el estudio de Hartog et al. (2017) y su descubrimiento de la

sobreexpresión de receptores NMDA particularmente en el NAc. Teniendo en cuenta que se utilizó la cuantificación de las proteínas Arc, c-Fos y PSD-95 como marcadores de la actividad neuronal para identificar áreas cerebrales alteradas tras el protocolo de sensibilización al etanol, se esperaba que sus niveles se elevaran después de la exposición en ratones sensibilizados. La sorprendente baja expresión, sobre todo de Arc y PSD-95, puede estar relacionada con una aparente capacidad de la exposición crónica al etanol de desensibilizar la expresión de los productos de genes inmediatos tempranos, como lo son Arc y PSD-95.

Por otro lado, también se ha investigado el papel de ciertos fármacos en la facilitación o, por el contrario, la protección ante el desarrollo de sensibilización al etanol. Brandão et al. (2022) investigó la facilitación inducida por el Zolpidem, Didone et al. (2016) la inducida por Sulpirida, mientras que Libarino-Santos et al. (2020) se centraron en la protección aportada por el Aripiprazol. El agonismo de los receptores GABAérgicos por parte del Zolpidem indujo sensibilización conductual en ratones que junto a las administraciones de etanol se les había administrado una dosis adicional de Zolpidem (Brandão et al., 2022). Sin embargo, estos resultados difieren sutilmente de lo encontrado por Didone y su equipo (2016) quienes al administrar un cóctel de antagonistas de receptores GABA (entre otros), se aumentó la tasa de disparo de las neuronas DA del ATV. En este estudio el antagonismo de los receptores GABAérgicos potenció la sensibilización, mientras que Brandão et al. (2022) defiende que es el agonismo de estos receptores el que estaría fomentando la sensibilización. Este último estudio también difiere de los hallazgos de Nashed et al. (2019) con sus roedores poco sensibilizados mostrando tasas elevadas de GABA. Un aspecto que pudiese estar explicando las discrepancias entre estos resultados es que en el estudio de Didone et al. (2016) no fue únicamente la perfusión de un antagonista gabaérgico lo que potenció la sensibilización, sino

la combinación de múltiples antagonistas, entre ellos también glutamatérgicos. Por ende, el aumento en la tasa de disparo de las neuronas DA del ATV no dependió enteramente de la inhibición del receptor GABA.

Por otro lado, en cuanto a la prevención del desarrollo de sensibilización al etanol, se mencionó que Libarino-Santos et al. (2020) estudiaron el papel protector del Aripiprazol, un agonista parcial de los receptores D2, en diferentes contextos de administración. Finalmente, encontraron que los roedores sensibilizados con etanol y tratados con Aripiprazol, independientemente del entorno de tratamiento, mostraron una AL significativamente menor en comparación con los animales tratados con solución salina también sensibilizados con etanol, lo que indica que el tratamiento con Aripiprazol previene el desarrollo de sensibilización inducida por etanol independientemente del entorno de condicionamiento (Libarino-Santos et al., 2020). Este descubrimiento iría en consonancia con lo obtenido por Didone et al. (2016) quienes al administrar un antagonista de los autorreceptores D2, lograron incrementar la tasa de disparo de las neuronas DA del ATV. Por su parte, la administración del Aripiprazol logró atenuar la respuesta locomotora de los animales, posiblemente gracias a su acción como agonista parcial de los receptores de dopamina D2. En roedores sensibilizados al etanol se observa un aumento en la liberación de DA. El Aripiprazol puede ayudar a normalizar esta actividad dopaminérgica al actuar como un modulador parcial de los receptores de DA (Libarino-Santos et al., 2020).

Por último, mencionar que la mayoría de los estudios citados estudian el fenómeno de la sensibilización al etanol, pero con exposiciones relativamente cortas (10-20 inyecciones). Por su parte, el estudio de Didone et al. (2019) se centró en la evaluación de este fenómeno, pero prolongado en el tiempo, con un total de 45 inyecciones. El propósito de este estudio era dejar entrever como ratones categorizados como “resistentes” o “de baja sensibilización”,

necesitaban más tiempo para la completa inducción del fenómeno, lo que sin duda alguna cambiaría la interpretación de los resultados obtenidos en la mayoría de los artículos. El presente estudio ha empleado las dos cepas de ratones más ampliamente utilizadas por los artículos de la presente revisión: ratones Swiss y ratones DBA/2J. Se encontró que los ratones DBA/2J expresaban su máxima AL inducida por sensibilización al etanol antes que los ratones Swiss (al veintiunavo día frente a los casi cuarenta días que tardaban los Swiss en alcanzar su pico máximo de actividad). Los hallazgos proporcionados por este estudio permiten una doble interpretación del estudio de Carrara-Nascimento et al. (2020), cuyos ratones Swiss adolescentes aparentemente no mostraban sensibilización conductual al etanol trascurridos quince días de exposición, mientras que los adultos sí. Esta aparente falta de sensibilización en los adolescentes podría resultar de la interacción entre las características genéticas de esta cepa, junto con la ya mencionada maduración tardía de los mecanismos cerebrales de los adolescentes. De igual manera, el aparente factor protector proporcionado por el hipocampo en el estudio de Coune et al. (2016) y sus ratones Swiss podría deberse meramente a que en esos 10 días de exposición sumado a los 17 de abstinencia no fueron suficientes para la completa inducción de sensibilización. El estudio de Libarino-Santos et al. (2020) quienes defendían que la administración de Aripiprazol previene el desarrollo de sensibilización inducida por etanol, también debería ser interpretado con cautela. Siete inyecciones sumado a 7 días de abstinencia podrían meramente haber retrasado el desarrollo de sensibilización, más que prevenirlo completamente. El trabajo de Didone et al. (2019) deja en evidencia como el desarrollo de la sensibilización al etanol no sigue un desarrollo lineal en el tiempo, sino que lo que primeramente se interpretaría como una resistencia, sería en realidad una sensibilización latente.

Tabla 1

Características de los estudios incluidos

| Autor/es<br>y<br>Año                   | Muestra:<br>Especie y<br>cepa/Sexo/Edad/<br>Grupos (n=X)  | Sensibilización al<br>Alcohol:<br>Dosis (duración)/Test<br>(período de<br>abstinencia)  | Pruebas/Medid<br>a de<br>sensibilización<br>conductual/soft<br>ware | Técnica de<br>análisis cerebral<br>(región) | Resultados   | Conclusiones  |
|--|---|---|---|---|--|---|
| Bent et al., 2022                      | Ratón DBA/2J/ M y H<br>Adol.: 29 DPN<br>Adul.: 64 DPN<br>MC vs ME vs HC vs HE<br>(n= 220)   | 4 g/kg (gástrica, 8d)<br>(14d ABS)<br>Test: (2g/kg, i.p.)   | AL<br>(Horizontal)<br>Open-Field Test                               | qRT-PCR<br>(CPF)                            | ↓ AL en Adol<br>↓ genes Mag,<br>Mbp, Mel,<br>Mobp, y Plp en<br>Adol<br>↓gen Mel en<br>Adul | Adolescentes son<br>menos sensibles al<br>desarrollo de<br>sensibilización<br>conductual que los<br>adultos                 |
| Brandão et al.,<br>2022                | Ratón Swiss/M<br>Adul.: 90 DPN<br>1° fase: GE (Et) vs GC<br>(Sal)<br>2° fase: Sal-Veh vs Et-<br>Veh vs Sal-Zol vs Et-Zol<br>(n=40)                  | 1.8 g/kg, i.p. (1<br>inyección cada 2d<br>durante 15d)<br>(6d ABS)<br>Test: (1.8/kg, i.p.)  | AL<br>(Horizontal)<br>Any-Maze<br>Open-Field Test                   | No  | ↑ AL del grupo<br>Et-Zol<br>Solo se indujo<br>SC al etanol en<br>el grupo Et-Zol           | Zolpidem potencia<br>los efectos<br>locomotores agudos<br>del etanol y<br>promueve la SC<br>inducida por etanol             |
| Carrara-<br>Nascimento et<br>al., 2020 | Ratón Swiss/M<br>Adol.: 28 DPN<br>Adul.: 68 DPN<br>Inducción SC:<br>GE (Et) vs GC (Sal)<br>Adol-Sal vs Adol-Et vs<br>Adul-Sal vs Adul-Et<br>(n= 80) | 2.0 g/kg/d, i.p. (15d)<br>(5d ABS)<br>Test SC: (2.0 g/kg, i.p.)<br>Adol-Sal/Sal vs Adol-<br>Sal/Et vs Adol-Et/Sal<br>vs Adol-Et/Et vs Adul-<br>Sal/Sal vs Adul-Sal/Et<br>vs Adul-Et/Sal vs Adul-<br>Et/Et | AL<br>(Horizontal)<br>Open-Field Test                               | HPLC<br>de DA<br>(CPFm, NAc y<br>estriado)  | ↑ AL Adul-<br>Et/Et<br>↓ DA en CPFm<br>y NAc de<br>Adol-Et/Et                              | Adolescentes son<br>menos sensibles a la<br>expresión de la<br>sensibilización<br>inducida por el etanol<br>que los adultos |

|                        |  |  |   |   |  |   |
|------------------------|--|--|---|---|--|---|
| Coune et al.,<br>2016  | Ratón Swiss-Webster/H<br>GE vs GC<br>1° fase: GE (Et) vs GC<br>(Sal)<br>2° fase: Sen vs Res vs<br>GC<br>(n=18)   | 2.5 g/kg/d, i.p. (10d)<br>Test: diferencia AL<br>entre D1 y D10<br>(coeficiente de varianza<br>GC)   | AL<br>(Horizontal)<br>Any-Maze<br>Open-Field Test       | Electrofisiología,<br>Inmunohistoquímica<br>y Western Blot<br>(HC dorsal) | ↓ LTD en G<br>Res<br>↑ GluN2A en G<br>Res  | Falta de LTD en el<br>HC actúa como factor<br>de protección frente<br>al desarrollo de SC al<br>Et  |
| Didone et al.,<br>2016 | Ratón Swiss/H<br>GE (Et) vs GC (Sal)<br>(n = 94)   | 2.5 g/kg/d, i.p. (7d)<br>(1d ABS)<br>Test: (2.5 g/kg, i.p.)  | AL<br>(Horizontal)<br>View-Point<br>Open-Field Test     | Electrofisiología<br>'Spike 2'<br>(ATV)                                   | ↑ DA en ATV<br>de GE → SC  | El aumento de la<br>actividad de las<br>neuronas DA del ATV<br>podría ser uno de los<br>mecanismos<br>subyacentes a la SC<br>inducida por el etanol   |
| Didone et al.,<br>2019 | Ratón Swiss/H y Ratón<br>DBA/2J/H<br>Adul.: 60 DPN<br>GE <sub>Swiss</sub> (Et) vs GC <sub>Swiss</sub><br>(Sal) vs GE <sub>DBA</sub> (Et) vs<br>GC <sub>DBA</sub> (Sal)<br>(n= 160) | GE <sub>Swiss</sub> : 2.5 g/kg/d, i.p.<br>(45d)<br>GE <sub>DBA</sub> : 2.0 g/kg/d, i.p.<br>(45d)<br>(1d ABS)<br>Test: 2.5 g/kg, i.p. para<br>Swiss y 2.0 g/kg, i.p.<br>para DBA/2J | AL<br>(Horizontal)<br>Videotracking1<br>Open-Field Test | No  | Ratón Swiss<br>AL máxima<br>entre los días<br>35-45<br>Ratón DBA/2J<br>AL máxima día<br>21 | La SC al etanol<br>continúa<br>desarrollándose con<br>el tiempo por lo que<br>el término<br>"sensibilización<br>tardía" podría<br>caracterizar mejor a<br>los llamados "ratones<br>no sensibilizados" |

|                                 |  |  |   |  |  |   |
|---------------------------------|--|--|---|--|--|---|
| Ferreira et al.,<br>2021        | Ratón Swiss/M<br>GE (Et) vs GC (Sal)<br>(n=60)   | 2,2 g/kg/d, i.p. (21d)<br>(9d ABS)<br>Test: (2.2 g/kg, i.p.)   | AL<br>(Horizontal)<br>Any-Maze<br>Open-Field Test | Inmunohistoquímica y Western blot<br>(CPFm y NAc)  | ↑ c-Fos en CPF<br>(cingulada y<br>prelímica)<br>↑ c-Fos en NAc<br>(Núcleo)<br>↓ PSD-95 y<br>Arc en NAc y<br>CPFm                       | Administración<br>crónica de Et indujo<br>alteraciones en la<br>CPFm y NAc.<br>Niveles reducidos de<br>PSD-95 y Arc<br>podrían inducir SC al<br>Et. |
| Hartog et al.,<br>2017          | Ratón C57/S129/M<br>Mutación F639A<br>(RNMDA resistente)<br>Adul.: 60 DPN<br>Exp1: WT vs F639A<br>Exp2: WT(Et) vs<br>WT(Sal) vs F639A(Et)<br>vs F639A(Sal)<br>Exp3: WT(Et) vs<br>WT(Sal) vs F639A(Et)<br>vs F639A(Sal) | Exp1: acceso libre<br>(85d)<br>Exp2: 3 g/kg, i.p. (1X2<br>días por 16d)<br>Exp3: 2 g/kg o 3.5<br>g/kg, i.p. (2Xdía por<br>10d)<br>Test: (1.5 g/kg, i.p.)                     | AL<br>(Horizontal)<br>Any-Maze<br>Open-Field Test | Western-Blot<br>(COF, CPFm, ED,<br>NAc, HC y AMbl) | ↑ consumo Et<br>en prueba<br>acceso libre en<br>F639A<br>↑ SC en<br>F639A(Et)<br>↑ GluN2A y<br>GluN2B en<br>AMbl y NAc<br>de F639A(Et) | Receptores NMDA<br>resistentes al etanol<br>pueden favorecer la<br>sensibilización<br>locomotora  |
| Libarino-Santos<br>et al., 2020 | Ratón Swiss/H<br>1º fase: GE (Et) vs GC<br>(Sal)<br>2º fase: GE (Arip) vs<br>GC (Sal)<br>(n= 80)   | 1º fase: 1.8 g/kg de<br>etanol, i.p. días alternos<br>(15 d) (2d ABS)<br>2º fase: 0,1 mg/kg de<br>aripiprazol, i.p. días<br>alternos (7d) (7d ABS)<br>Test: (1.8 g/kg, i.p.) | AL<br>(Horizontal)<br>Open-Field Test             | No   | ↑ AL Grupo Et-<br>Sal<br>↓ AL Grupo Et-<br>Arip  | Tratamiento con<br>Aripiprazol previene<br>el desarrollo de SC<br>inducida por etanol<br>independientemente<br>del entorno                          |

|                              |   |  |   |  |  |  |
|------------------------------|---|--|---|--|--|--|
| Nashed et al.,<br>2019       | Ratón DBA/2J/M<br>Adol.: 28 DPN<br>Exp1= GE (Et) vs GC<br>(Sal)<br>(n= 94)<br>Exp2= GE (Et + BRU)<br>vs GC (Sal)<br>(n= 14)                               | Exp1: 2 g/kg (5 i.p.<br>cada 2-3d)<br>(14d ABS)<br>Test: (1.8 g/kg, i.p.)<br>AS vs BS vs GC<br>Exp2: 15 mg/kg BRU +<br>2 g/kg Et (5 i.p. cada 2-<br>3d)<br>(14d ABS)<br>Test: (1.8 g/kg, i.p.)<br>Et+BRU vs GC | AL<br>(Horizontal)<br>Open-Field Test   | Microdiálisis<br>y<br>HPLC<br>Glu, Gli, Tau,<br>GABA, Cis<br>(NAc) | ↑ Glu en AS<br>↑ GABA, Tau,<br>Gli en BS<br>↑ 40% AL del<br>grupo (Et-No<br>BRU)   | SC reduce liberación<br>de GABA, gli y tau, y<br>aumenta excitación<br>glutamatérgica en<br>NAc<br>La inhibición de<br>GlyRs por<br>inyecciones crónicas<br>de BRU sólo suprime<br>agudamente la AL<br>inducida por SC al Et |
| Nona et al., 2016            | Ratón DBA/2J/M<br>Adul.: 35 DPN<br>Exp1: GE (Et) vs GC<br>(Sal)<br>(n=37)<br>Exp2: AS vs BS vs Sal<br>(n= 48)   | Exp1: 2.2 g/kg (5 i.p.<br>bi-semanales)<br>Test: (1.8 g/kg, i.p.)<br>Exp2: 2.2 g/kg (5 i.p.<br>bi-semanales)<br>(14d ABS)<br>Test: (1.8 g/kg, i.p.)  | AL<br>(Horizontal)<br>Cámaras<br>locomotoras<br>Med Associates<br>Open-Field Test | Hibridación <i>in situ</i><br>para la expresión<br>de ARNm de Arc  | ↓ Arc general<br>en ratones AS<br>↓ Arc en<br>neocorteza<br>(cingulada y<br>prelímica) e<br>HC y ↑ Arc en<br>AM de ratones<br>BS | Inhibición de la<br>amígdala central<br>podría potenciar los<br>efectos estimulantes<br>del etanol y fomentar<br>el desarrollo de SC   |
| Niculescu y<br>Dunnick, 2022 | Ratón CD1/M<br>1° fase: GC (Sal) vs<br>G1(0.5 g/kg) vs G2 (1.0<br>g/kg) vs G3 (2.0 g/kg)<br>(n=24)<br>2° fase: GC (Sal) vs GE<br>(Et 0.5 g/kg)<br>(n= 12) | 0.5 g/kg, i.p. (5d)<br>(5d ABS)<br>Test: (0.5 g/kg, i.p.)  | AL<br>(Rueda de<br>correr)<br>Rotarod Test  | No   | ↑ AL Et agudo<br>a 0.5 g/kg<br>↓ AL Et agudo<br>a 0.5 g/kg<br>↑ SC a 0.5 g/kg  | SC es dependiente de<br>la dosis (activación<br>conductual a 0.5 g/kg<br>e inhibición motora a<br>2.0 g/kg)  |

---

|                         |  |  |   |   |  |  |
|-------------------------|--|--|---|---|--|--|
| O'Brien et al.,<br>2018 | Ratón DBA/2J/M<br>Adul.: 60 DPN<br>Sal-Sal vs Sal-Et vs Et-<br>Et<br>(n= 48) | 2.5 g/kg/d (Et-Et<br>recibió 1 i.p. diaria por<br>10d)<br>(1d ABS)<br>Test: (2.0 g/kg, i.p.) | AL<br>(Horizontal)<br>Cámaras<br>locomotoras<br>Med Associates<br>Open-Field Test | Análisis<br>sinaptoneurosomas<br>qRT-PCR<br>(córtex prefrontal) | ↑ AL en Et-Et<br>Exposición<br>crónica al<br>etanol induce<br>empalme<br>diferencial | La sensibilización<br>inducida por el etanol<br>puede resultar, al<br>menos en parte, de<br>alteraciones en el<br>transcriptoma<br>sináptico |
|-------------------------|--|--|---|---|--|--|

---

*Nota.* Abreviaturas:

ABS: Abstinencia; AL= Actividad Locomotora; AS= Alta Sensibilidad; BS= Baja Sensibilidad; H= Hembras; M= Machos; MC= Machos Control; ME= Machos Experimental; HC= Hembras Control; HE= Hembras Experimental; i.p.= inyección intraperitoneal; HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución; GE= Grupo Experimental; GC= Grupo control; Adol= Adolescente; Adul= Adulto; DPN= Días postnatal; qRT-PCR= reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; DA= dopamina; CPF= Corteza Prefrontal; CPFm= Corteza Prefrontal medial; NAc= Núcleo Accumbens; Veh= Vehículo; d= días; Et= Etanol; Sal= Solución Salina; vs= versus; Zol= Zolpidem; SC= Sensibilización Conductual; Res= Resistente; ATV= Área Tegmental Ventral; HC= Hipocampo; PSD-95= proteína sináptica de densidad postsináptica 95; Arc= Activity-regulated cytoskeleton-associated protein; LTD= depresión sináptica de largo plazo; COF= Corteza Orbitofrontal; ED= Estriado Dorsal; AMbl= Amígdala basolateral; WT= Wild Type; Exp= Experimento; Arip= Aripiprazol; BRU= Brucina; Asp= aspartato; Cis= cistina; Glu= glutamato; GABA= ácido gamma-aminobutírico; Tau= Taurina; Gli= glicina; GlyR= receptores de glicina; ARNm= ácido ribonucleico mensajero; NMDA= receptor de N-metil-D-aspartato; GluN2A= subunidad A del receptor NMDA; GluN2B= subunidad B del receptor NMDA.

## Discusión

La presente revisión sistemática se diseñó con el objetivo de profundizar en los conocimientos de la compleja maquinaria biológica subyacente al fenómeno de la sensibilización conductual al etanol. En esta revisión sistemática, se han sintetizado y analizado los hallazgos de 13 estudios que abordan diferentes aspectos de la sensibilización al etanol, incluyendo sus mecanismos neurobiológicos, los cambios en la expresión génica y proteica asociados, así como la influencia de factores como la cepa de ratón, la edad, la dosis y la duración de la exposición en la manifestación de este fenómeno. Todos los artículos estudiados han logrado la inducción de este fenómeno adictivo, lo que destaca la robustez del mismo. Incluso se evidencia como se puede inducir sensibilización a los efectos de esta sustancia con dosis prácticamente ínfimas. El estudio de Nicolescu y Dunnick. (2022) logró la aparente inducción de este fenómeno con tan solo 0.5 g/kg. Sin embargo, una limitación del presente estudio es que estos investigadores evaluaron la AL de los roedores mediante su rendimiento en una rueda de correr y esto puede no estar representando fielmente cambios motores inducidos por la sensibilización al etanol, ya que dicha actividad puede ser gratificante *per se* (Richter et al., 2014).

A nivel neuronal, se han reportado diversos cambios tras la sensibilización al etanol. Didone et al. (2016) y su medición de la actividad de neuronas dopaminérgicas del ATV encontraron que la administración crónica de etanol alteraba drásticamente la tasa de disparo de estas neuronas. Diversos estudios han reportado un aumento en la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas en ratas que mostraban una preferencia por el alcohol después de ser expuestas crónicamente al mismo (Thielen et al., 2004; Morzorati et al., 2010). Se plantea la posibilidad de que el aumento en la tasa de disparo de las neuronas DA esté relacionado con una reducción en la retroalimentación de los autoreceptores D2, que normalmente inhiben la liberación de dopamina (Engleman et al. 2003). Estudios previos han demostrado

que el antagonista D2 Sulpirida altera la adquisición y expresión de la sensibilización al etanol (Abraham et al., 2012). Sin embargo, los resultados de Didone et al. (2016) no respaldan esta hipótesis, ya que el antagonismo de los autoreceptores D2 no hizo más que aumentar la hiperactividad dopaminérgica. Esto sugiere que las neuronas DA podrían aumentar su autoinhibición mediada por el receptor D2 en un intento de regular el aumento crónico de la tasa de disparo inducido por el etanol, aunque sin lograrlo por completo (Didone et al., 2016). Esta hipótesis parece más acertada ya que se encontraron resultados similares en el estudio de Perra et al. (2011), quienes también reportaron aumentos en la autoinhibición mediada por receptores D2 después de la exposición crónica al etanol.

Debido a los reconocidos efectos de las sustancias de abuso sobre el sistema dopaminérgico, se han propuesto estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la DA para su tratamiento cobrando especial relevancia los fármacos de tercera generación. Destaca el Aripiprazol, un agonista parcial de los receptores de dopamina D2 (Sonnenschein et al., 2019). En el tratamiento de la cocaína, estudios previos han evidenciado como una dosis baja de Aripiprazol (0.1 mg/kg) previno la hiperlocomoción típicamente inducida por sensibilización a dicha sustancia (Marinho et al., 2014; Oliveira-Lima et al., 2017). Teniendo en cuenta los niveles elevados de DA que se encuentran en ratones sensibilizados al etanol, el estudio de Libarino-Santos et al. (2020) buscó poner a prueba el poder preventivo del Aripiprazol. Para ello, sometieron a dos grupos de roedores a un protocolo de inducción de sensibilización al etanol, pero a uno de los grupos recibía una dosis de Aripiprazol. Finalmente, encontraron que los roedores tratados con este fármaco manifestaban una AL disminuida. El Aripiprazol podría contribuir a restablecer una correcta actividad dopaminérgica al funcionar como un regulador parcial de los receptores de DA (Libarino-Santos et al., 2020). Además de su capacidad para interactuar con los receptores D2, el Aripiprazol también actúa como un potente antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y como un

agonista en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Uzun et al., 2005). Se ha demostrado que el tratamiento con un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> o un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub> disminuye la sensibilización conductual inducida por etanol (Lê et al., 1997).

La presente revisión también ha dejado en evidencia la influencia de la edad en la susceptibilidad al desarrollo de este fenómeno, siendo los adolescentes menos propensos a sensibilizarse a los efectos del etanol que los adultos (Carrara-Nascimento et al., 2020; Bent et al., 2022), resultados consistentes con lo encontrado por otros estudios (Soares-Simi et al., 2013; Carrara-Nascimento et al., 2017). Los ratones adolescentes son menos sensibles a la expresión de la sensibilización inducida por el etanol y esto puede explicarse por los bajos niveles dopaminérgicos encontrados a esta edad (Carrara-Nascimento et al., 2020) y tal como dejó claro Didone y su equipo (2016), los niveles aumentados de DA son un importante factor perpetuador de sensibilización inducida por etanol. Por ende, la falta de DA tras la exposición crónica a etanol en roedores adolescentes podría estar contribuyendo a que los mismos no sean sensibles al desarrollo de sensibilización.

Estas diferencias observadas en la susceptibilidad diferencial al desarrollo de sensibilización al etanol entre adultos y adolescentes podrían estar en la base de alteraciones en los niveles de mielina. Cuando existen alteraciones en la mielina, como una disminución en la expresión de genes relacionados con la mielinización (por ejemplo, Mag, Mal, Mbp, Mobp, Plp), la transmisión de señales neuronales puede volverse menos eficiente. El cerebro de los adolescentes atraviesa numerosos cambios en su camino a la completa maduración y durante este periodo es especialmente sensible a factores externos (Giedd et al., 1999). Durante este período, el volumen cerebral y la materia blanca aumentan linealmente con la edad (Sowell et al., 2002) hasta su completo desarrollo aproximadamente a los 20 años. El abuso de bebidas alcohólicas en adolescentes humanos está asociado con una disminución del volumen (Marroun et al., 2021) y cambios estructurales en la materia blanca (McQueeney et

al., 2009). En adolescentes roedores, Wolstenholme et al. (2017) han encontrado una disminución en la expresión de genes relacionados con la producción de mielina seguido de una disminución en la densidad de mielina en machos.

La falta de alteraciones en la mielina en adultos puede ser un factor que contribuya a la sensibilización conductual al etanol debido a la estabilidad relativa del cerebro adulto en comparación con el cerebro en desarrollo de los adolescentes. En los adultos, la mielina intacta y la estructura neuronal estable pueden facilitar la transmisión eficiente de señales neuronales, lo que podría permitir una mayor excitabilidad neuronal en respuesta al etanol. Esta mayor excitabilidad puede favorecer la sensibilización conductual, ya que el cerebro adulto puede responder más vigorosamente a los efectos del etanol tras su administración crónica. Por otro lado, en los adolescentes en quienes se observan alteraciones en la mielina tras la repetida administración de etanol, la transmisión de señales neuronales puede volverse menos eficiente. Esto podría interferir con la capacidad del cerebro adolescente para procesar y responder a los efectos del etanol de manera adaptativa, lo que podría limitar la sensibilización conductual en este grupo de edad (Bent et al., 2022).

Siguiendo con los análisis génicos post inducción de sensibilización, los resultados del equipo de O'Brien et al. (2018) van en la misma línea que lo obtenido por estudios previos como los de Most et al. (2015) quienes, disponiendo a los roedores a una exposición crónica al etanol, encontraron alteraciones significativas en los sinaptoneurosomas (preparación bioquímica utilizada para aislar y estudiar componentes específicos de las sinapsis neuronales) en comparación con el grupo control. Ambas investigaciones resaltan la marcada respuesta al etanol en el transcriptoma sináptico.

La presente revisión también incluye un artículo centrado en la evaluación de posibles fenotipos resistentes al desarrollo de sensibilización al etanol (Hartog et al., 2017). El papel de la neurotransmisión dopaminérgica en la sensibilización conductual ha sido ampliamente

explorado y confirmado (Kai et al., 2015), evidenciándose una vez más por los estudios de la presente revisión (Carrara-Nascimento et al., 2020; Didone et al., 2016). Sin embargo, también se ha defendido que la neurotransmisión glutamatérgica juega un importante papel en la inducción de sensibilización al etanol. Diversos estudios han encontrado que la inhibición del receptor NMDA mediante un antagonista bloqueaba la inducción de sensibilización al etanol (Broadbent et al., 2003; Nona y Nobrega, 2018). El estudio de Hartog et al. (2017) empleó una muestra compuesta por roedores con receptores NMDA resistentes a los efectos del etanol y se hipotetizaba que, gracias a dicha resistencia, también serían resistentes al desarrollo de sensibilización locomotora. Sin embargo, los resultados arrojaron resultados sorprendentes, hallándose una elevada actividad locomotora en dichos animales. Por lo tanto, este grupo de autores señala que la mutación que induce receptores NMDA resistentes a los efectos del alcohol no protege frente al desarrollo de sensibilización a la sustancia, sino que la facilita (Hartog et al., 2017) por lo que resaltan la implicación del papel de los receptores NMDA en el desarrollo de sensibilización al etanol.

Por otro lado, aunque poco explorada, la neurotransmisión  $\gamma$ -aminobutírica (GABA) también ha sido estudiada como un potencial factor explicativo de la inducción de sensibilización al etanol. Se ha demostrado como el agonismo de GABA ha resultado en una menor propensión al desarrollo de sensibilización conductual (Broadbent y Harless, 1999). Datos que van en línea con lo encontrado por Nashed et al. (2019) donde los roedores poco sensibilizados contaban con niveles elevados de GABA, glicina y taurina. La glicina es conocida por su acción como agonista en los receptores GlyR, mientras que la taurina puede interactuar con receptores GABA-A y otros receptores glutamatérgicos. Estos receptores pueden estar presentes en las neuronas dopaminérgicas del ATV y su activación puede modular la liberación de DA. La hiperactividad inducida por el etanol de las neuronas dopaminérgicas en el ATV parece explicarse, en parte, por la disminución inducida por el

etanol en la actividad de las interneuronas GABAérgicas del ATV (Gallegos et al., 1999). Sin embargo, otros estudios señalan que niveles elevados de GABA se asocian con una mayor propensión al desarrollo de sensibilización al etanol y esto es justamente lo que demostró Brandão et al. (2022) al administrar Zolpidem, un modulador alostérico positivo preferente por la subunidad  $\alpha 1$  en los receptores GABA (Crestani et al., 2000) junto con las correspondientes dosis de etanol. La capacidad del Zolpidem para exacerbar los efectos típicamente observados tras la sensibilización al etanol ya ha sido demostrada por otro estudio (Shibasaki et al., 2014) donde un tratamiento de una semana de duración supuso cambios en la función y la estructura de las células nerviosas del sistema mesolímbico dopaminérgico. Sin embargo, es de vital importancia que otro estudio no observó estos efectos estimulantes en la locomoción de Zolpidem en animales sometidos a un protocolo de inducción de sensibilización al etanol (Linsenhardt y Boehm, 2010). Por lo tanto, aún queda mucho camino por esclarecer el papel del Zolpidem y, más concretamente, de GABA en la sensibilización al etanol.

Las exposiciones crónicas a etanol tienen el peligro de inducir alteraciones permanentes en las concentraciones basales de DA extracelular debido a la sensibilización inducida en la respuesta de las neuronas dopaminérgicas en el ATV en roedores (Morzorati et al., 2010). La mayoría de los estudios seleccionados para la presente revisión han estudiado la sensibilización al etanol en periodos de tiempo relativamente cortos, por lo que quedaría por esclarecer cómo progresa el fenómeno de la sensibilización al etanol a lo largo del tiempo. Por este mismo motivo, para completar la revisión de la literatura centrada en la sensibilización al etanol, se ha seleccionado un artículo que investigó dicho fenómeno, pero de manera prolongada. Didone y su equipo (2019) ha estudiado la sensibilización al etanol a lo largo de 45 días encontrándose que no se produce tolerancia a los efectos estimulantes del etanol incluso después de un período prolongado de exposición a la sustancia. Es decir, los

efectos estimulantes del etanol continuaron sensibilizando al organismo a medida que el número de inyecciones se acumulaban. Esto deja en evidencia como el fenómeno de la sensibilización al etanol tiende a la cronificación con el paso del tiempo.

Por otro lado, la vulnerabilidad a desarrollar sensibilización al etanol puede variar según el sexo debido a diferencias biológicas y neurobiológicas entre machos y hembras. La literatura muestra consistentemente que las hembras tienden a consumir más etanol y manifiestan una mayor sensibilidad a las neuroadaptaciones provocadas por un consumo crónico de la sustancia en comparación con los machos (Yoneyama et al., 2008). Esta diferencia en la respuesta al etanol puede influir en la susceptibilidad a desarrollar sensibilización sugiriéndose que las hembras pueden ser menos sensibles a los efectos aversivos del etanol, lo que podría llevar a un consumo más prolongado y, por lo tanto, a una mayor vulnerabilidad de desarrollar sensibilización (Schramm-Sapyta et al., 2014; Sherrill et al., 2011). Otra posible explicación a este consumo aumentado de etanol en el sexo femenino podrían ser sutiles variaciones en la percepción del gusto de esta sustancia (Martin y Sollars, 2017) que fomentaría, en última instancia, un consumo aumentado del etanol resultando en una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de sensibilización al mismo.

Un reciente estudio (Irizarry et al., 2024) ha examinado los efectos de los estrógenos en la actividad neuronal y la excitabilidad de las neuronas 5-HTDRN (neuronas del núcleo dorsal del rafe que liberan serotonina) en presencia de alcohol. Se ha encontrado que los estrógenos (grupo de hormonas esteroides que son predominantemente producidas en los ovarios en las mujeres y en menor cantidad en los testículos en los hombres) pueden inhibir la excitación aguda inducida por la administración de etanol en las neuronas 5-HTDRN, que son importantes para regular el consumo de alcohol. Esta inhibición podría tener un impacto en el desarrollo de la sensibilización al etanol ya que, si los estrógenos reducen la excitación neuronal en presencia de etanol, esto podría afectar la forma en que el cerebro responde a la

droga con el tiempo. Sin embargo, se requiere investigación adicional para abordar completamente el papel que las diferencias sexuales juegan en la vulnerabilidad al desarrollo de sensibilización al etanol.

Por otro lado, la sensibilización al etanol se ha estudiado típicamente con modelos animales empleando principalmente roedores; también se ha investigado este fenómeno en otras especies, como ratas, peces y primates. Das et al. (2015) demostraron como la administración crónica de etanol induce una hiperactivación del sistema glutamatérgico en la CPF y en el estriado de ratas. Un reciente estudio (Xu y Kang., 2024) evaluó la sensibilización cruzada entre etanol y cocaína en ratas Sprague-Dawley macho encontrándose que, tras la fase de inducción de sensibilización al etanol, la AL de los animales se encontraba notoriamente elevada. Dado que los receptores NMDA son una de las dianas principales de estas sustancias, este grupo de autores buscó determinar si las alteraciones inducidas por una administración crónica de estas sustancias sobre los receptores NMDA estarían asociadas con la observada sensibilización conductual a las mismas. Este grupo de autores encontró una importante fosforilación de la subunidad GluN1 y un aumento en la expresión de las subunidades GluN2A y GluN2B tanto en la CPF como en el estriado dorsal (Xu y Kang., 2024). Resultado que coincide con lo encontrado por Hartog et al. (2017) quien cuantificó, en ratones C57/S129 un aumento en la expresión de las subunidades GluN2A y GluN2B del receptor NMDA tras una exposición crónica al etanol, defendiendo que este mecanismo aumenta a sensibilidad conductual al etanol. Por ende, observamos como a pesar de contar con una neurobiología ligeramente distinta entre ambas especies de animales, la sensibilización al etanol suele conllevar alteraciones similares y puede explicarse, en parte, por lo mismos mecanismos en ambos grupos de mamíferos.

Por otro lado, también se ha estudiado la inducción de sensibilización en otras especies de animales. Por ejemplo, los invertebrados peces cebra (*Danio rerio*) suponen un

modelo animal apropiado para el estudio de los efectos del etanol dado que cuentan con características psicofarmacológicas similares a las halladas en especies de roedores e incluso humanas (Kily et al., 2008; Rico et al., 2011). Blaser et al. (2010) expusieron a un grupo de peces cebra a 8 días consecutivos de concentraciones de alcohol de 0.50 o 1.00 % v/v durante 1 hora (fase de inducción). Después del período de inducción, los individuos fueron desafiados con la misma dosis utilizada anteriormente para examinar la sensibilización (fase de expresión). Los resultados demostraron que la sensibilización al alcohol fue más robusta cuando se empleó la concentración más alta, encontrándose una AL más intensa en este grupo de peces. El empleo del pez cebra como animal de experimentación está emergiendo como un fructífero modelo animal para investigar la farmacología conductual, en parte debido a varias ventajas sobre los modelos de roedores. Los peces cebra son más pequeños, baratos y más fáciles de alojar que los roedores debido a su naturaleza inminentemente social que permite alojarlos en alta densidad, y se reproducen de manera prolífica, lo que es útil para las técnicas genéticas avanzadas (Guo, 2004). Por otro lado, también se ha recurrido a primates como modelo animal en la investigación de la sensibilización al etanol, aprovechando sus similitudes fisiológicas y comportamentales con los humanos. Schwandt et al. (2008) informaron de una marcada sensibilización conductual al etanol en primates hembra pero no en primates macho durante la adolescencia resaltando la influencia de las hormonas gonadales principalmente en la función dopaminérgica durante la pubertad.

Estos hallazgos en modelos animales proporcionan una base crucial para comprender los mecanismos subyacentes a la sensibilización al etanol. A través de la extrapolación de estos resultados a estudios en humanos, se puede avanzar en la comprensión y el tratamiento de este fenómeno muy poco estudiado en modelos humanos dado las consideraciones éticas. Tal así, que la literatura almacenada hasta la fecha en cuanto al estudio de la sensibilización al etanol en humanos es significativamente reducida. Destacan dos estudios clásicos realizados

por Newlin y Thomson en 1991 y 1999. En ellos se administraron tres dosis orales de alcohol (0.5 g/kg) durante un periodo de dos semanas. Los participantes fueron divididos en grupos según el historial de consumo de alcohol de sus padres: aquellos con historial negativo (FH-) tenían padres con un consumo ocasional o bajo, mientras que los del grupo con historial positivo (FH+) tenían padres con problemas de consumo o consumidores frecuentes. Se realizaron mediciones de la actividad autonómica, como la frecuencia cardíaca, la amplitud del pulso digital, la temperatura digital y de la mejilla, la conductancia de la piel, la actividad motora general y el equilibrio corporal, durante un período de 45 minutos. Los resultados indicaron que los participantes FH+ mostraron aumentos significativos en la amplitud del pulso y la temperatura digital en comparación con los participantes FH- a lo largo de las sesiones. Además, se observaron aumentos no significativos en otras medidas de la actividad autonómica. Estos experimentos evidencian la posibilidad de inducir sensibilización al etanol en humanos, siendo posible su cuantificación y estudio. Sin embargo, estos estudios iniciales no estuvieron exentos de limitaciones, como puede ser el empleo de una sola dosis de alcohol y una muestra experimental relativamente pequeña y poco representativa de la población general, ya que los sujetos eran exclusivamente hombres adultos bebedores sociales. Por ende, hoy en día se sigue abogando por la necesidad de llevar a cabo más estudios con población humana. Estas limitaciones se atribuyen en gran medida a la falta de un protocolo fiable para producir y/o medir la sensibilización en humanos y a la escasez de individuos sin experiencia con el etanol (Camarini y Pautassi, 2016).

En síntesis, mediante la elaboración de esta revisión sistemática, buscamos analizar la literatura existente sobre la sensibilización al alcohol con el objetivo de clarificar los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la misma. La sensibilización al etanol es un fenómeno adictivo en el cual la respuesta de un individuo, tanto física como neurobiológica, se intensifica con la acumulación progresiva de exposiciones a la sustancia. En otras palabras,

una persona sensibilizada al etanol experimenta efectos más pronunciados con dosis de alcohol que anteriormente no habían provocado una respuesta tan marcada. Esto puede manifestarse en un aumento de la respuesta locomotora, una mayor motivación, deseo (craving), búsqueda y consumo de alcohol.

La sensibilización al etanol puede jugar un papel importante en el desarrollo y la persistencia de la dependencia del alcohol y en la vulnerabilidad a recaídas en personas abstinentes. En la respuesta al etanol, al igual que la gran mayoría de drogas, juega un papel fundamental los sistemas dopaminérgicos, los cuales, a lo largo del tiempo han sido ampliamente investigados y han recibido un sólido respaldo por su implicación en el procesamiento de los estímulos placenteros. En la sensibilización al etanol, el postulado más ampliamente defendido es que este fenómeno se debe a cambios duraderos en la transmisión dopaminérgica mesoaccumbal. Sin embargo, no se deben ignorar las proyecciones que implican otras vías y neurotransmisores que interactúan con el sistema dopaminérgico. Además, la compleja interacción entre la edad, dosis de administración y la variabilidad en la cepa de los animales de experimentación demuestra un nivel adicional de complejidad en el estudio de este fenómeno adictivo.

Por último, la importancia de continuar estudiando el fenómeno de la sensibilización al etanol radica en su relevancia tanto para la comprensión de los mecanismos subyacentes a la adicción al alcohol como para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. Este fenómeno ofrece una ventana única para explorar cómo el cerebro se adapta y responde a la exposición repetida al alcohol, lo que puede tener implicaciones significativas para la prevención y el tratamiento de trastornos por consumo compulsivo. En última instancia, el estudio continuo de este fenómeno tiene el potencial de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por el consumo excesivo de alcohol y reducir la carga global de enfermedades relacionadas con el alcoholismo.

## Referencias

- Abrahao, K. P., & De Souza Formigoni, M. L. O. (2012). Behavioral sensitization to ethanol results in cross-sensitization to MK-801 but not to NMDA administered intra-accumbens. *Behavioural Brain Research*, 235(2), 218-224.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.034>
- Abrahao, K. P., Quadros, I. M., & De Souza Formigoni, M. L. O. (2011). Nucleus accumbens dopamine D1 receptors regulate the expression of ethanol-induced behavioural sensitization. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(02), 175-185. <https://doi.org/10.1017/s1461145710000441>
- Abrahao, K. P., Quadros, I. M., Andrade, A. L. M., & De Souza Formigoni, M. L. O. (2012). Accumbal dopamine D2 receptor function is associated with individual variability in ethanol behavioral sensitization. *Neuropharmacology*, 62(2), 882-889. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.09.017>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Becker, H. C. (2008). Alcohol dependence, withdrawal, and relapse. *Alcohol Research & Health*, 31(4), 348. PMID: 23584009
- Bent, M. A. M., Pais, A. C., & Wolstenholme, J. T. (2022b). Comparing behavior following binge ethanol in adolescent and adult DBA/2 J mice. *Behavioural Brain Research*, 419, 113703. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113703>
- Blaser, R., Koid, A., & Poliner, R. M. (2010). Context-dependent sensitization to ethanol in zebrafish (*Danio rerio*). *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 95(3), 278-284.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.02.002>
- Brandão, N., Libarino-Santos, M., Marinho, E., Oliveira, T. S., Borges, A., Oliveira, Á., Oliveira-Campos, D., Azevedo-Souza, N., Santos, V. F. L. D., Berro, L., & Oliveira-

- Lima, A. (2020). Treatment with zolpidem after ethanol administration potentiates the expression of ethanol-induced behavioral sensitization in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(8). <https://doi.org/10.1590/1414-431x202010034>
- Broadbent, J., & Harless, W. E. (1999). Differential effects of GABA A and GABA B agonists on sensitization to the locomotor stimulant effects of ethanol in DBA/2 J mice. *Psychopharmacology*, 141(2), 197-205. <https://doi.org/10.1007/s002130050825>
- Broadbent, J., Kampmueller, K. M., & Koonse, S. A. (2003). Expression of behavioral sensitization to ethanol by DBA/2J mice: the role of NMDA and non-NMDA glutamate receptors. *Psychopharmacology*, 167(3), 225-234. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1404-3>
- Camarini, R., & Pautassi, R. M. (2016). Behavioral sensitization to ethanol: Neural basis and factors that influence its acquisition and expression. *Brain research bulletin*, 125, 53–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.006>
- Carrara-Nascimento, P. F., Hoffmann, L. B., Contó, M. B., Marcourakis, T., & Camarini, R. (2017). Ethanol Sensitization during Adolescence or Adulthood Induces Different Patterns of Ethanol Consumption without Affecting Ethanol Metabolism. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00046>
- Carrara-Nascimento, P. F., Hoffmann, L. B., Flório, J. C., Da Silva Planeta, C., & Camarini, R. (2020). Effects of Ethanol Exposure During Adolescence or Adulthood on Locomotor Sensitization and Dopamine Levels in the Reward System. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.1590/1414-431x202010034>
- Carvalho, A. F., Heilig, M., Perez, A., Probst, C., & Rehm, J. (2019). Alcohol use disorders. *The Lancet*, 394(10200), 781-792. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31775-1)

- Chen, P. C., Lao, C. L., & Chen, J. (2006). Dual alteration of limbic dopamine D1 receptor-mediated signalling and the Akt/GSK3 pathway in dopamine D3 receptor mutants during the development of methamphetamine sensitization. *Journal of Neurochemistry*, *100*(1), 225-241. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04203.x>
- Cohen, C., Perrault, G., & Sanger, D. J. (1997). Evidence for the involvement of dopamine receptors in ethanol-induced hyperactivity in mice. *Neuropharmacology*, *36*(8), 1099-1108. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(97)00100-7)
- Coune, F., De Ferron, B. S., González-Marín, M. C., Antol, J., Naassila, M., & Pierrefiche, O. (2016). Resistance to ethanol sensitization is associated with a loss of synaptic plasticity in the hippocampus. *Synapse*, *71*(2) <https://doi.org/10.1002/syn.21899>
- Crestani, F., Martin, J. R., Möhler, H., & Rudolph, U. (2000). Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *British Journal of Pharmacology*, *131*(7), 1251-1254. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703717>
- Das, S. C., Yamamoto, B. K., Hristov, A. M., & Sari, Y. (2015). Ceftriaxone attenuates ethanol drinking and restores extracellular glutamate concentration through normalization of GLT-1 in nucleus accumbens of male alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology*, *97*, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.009>
- De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., & Borrelli, E. (2009). Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Current Opinion in Pharmacology*, *9*(1), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.002>
- Deehan, G. A., Knight, C. P., Waeiss, R. A., Engleman, E. A., Toalston, J. E., McBride, W. J., Hauser, S. R., & Rodd, Z. A. (2016). *Alcohol and Alcoholism*, *51*(5), 535-540. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agw037>
- Didone, V., Masson, S., Quoilin, C., Seutin, V., & Quertemont, É. (2016). Correlation between ethanol behavioral sensitization and midbrain dopamine neuron reactivity to

ethanol. *Addiction Biology*, 21(2), 387-396. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05324-x>

Didone, V., Van Ingelgom, T., Tirelli, E., & Quertemont, É. (2019). Long-term exposure to daily ethanol injections in DBA/2J and Swiss mice: Lessons for the interpretation of ethanol sensitization. *Plos One*, 14(11), e0214696.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214696>

Engleman, E. A., McBride, W. J., Li, T., Lumeng, L., & Murphy, J. M. (2003). Ethanol Drinking Experience Attenuates (-) Sulpiride-Induced Increases in Extracellular Dopamine Levels in the Nucleus Accumbens of Alcohol-Preferring (P) Rats. *Alcohol: Clinical & Experimental Research*, 27(3), 424-431.

<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000056618.57931.A5>

Estruch, R. (2002). Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones*, 14(5).

<http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.519>

Ferreira, S. E. M., Soares, L. M., Lira, C. R., Yokoyama, T. S., Engi, S. A., Cruz, F. C., & Leão, R. M. (2021). Ethanol-induced locomotor sensitization: Neuronal activation in the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 749, 135745.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135745>

Franklin, K. M., Engleman, E. A., Ingraham, C., McClaren, J. A., Keith, C. M., McBride, W. J., & Murphy, J. M. (2009). A Single, Moderate Ethanol Exposure Alters Extracellular Dopamine Levels and Dopamine D2 Receptor Function in the Nucleus Accumbens of Wistar Rats. *Alcohol: Clinical & Experimental Research*, 33(10), 1721-1730.

<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01009.x>

Gallegos, R. A., Lee, R. S., Criado, J. R., Henriksen, S. J., & Steffensen, S. C. (1999).

Adaptive responses of gamma-aminobutyric acid neurons in the ventral tegmental

area to chronic ethanol. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 291(3), 1045–1053.

Gevaerd, M.D., & Takahashi, R.N. (1999). Involvement of Dopamine Receptors on Locomotor Stimulation and Sensitization Elicited by the Interaction of Ethanol and Mazindol in Mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 63, 395-399.

[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00011-8](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00011-8)

Giedd, J. N., Blumenthal, J. D., Jeffries, N., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2 (10), 861-863.

<https://doi.org/10.1038/13158>

Goodwani, S., Saternos, H., Alasmari, F., & Sari, Y. (2017). Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 14-31.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.024>

Grahame, N. J., Rodd-Henricks, K., Li, T., & Lumeng, L. (2000). Ethanol locomotor sensitization, but not tolerance correlates with selection for alcohol preference in high- and low-alcohol preferring mice. *Psychopharmacology*, 151(2-3), 252-

260 <https://doi.org/10.1007/s002130000388>

Guo, S. (2003). Linking genes to brain, behavior and neurological diseases: ¿what can we learn from zebrafish? *Genes, Brain and Behavior*, 3(2), 63-74.

<https://doi.org/10.1046/j.1601-183X.2003.00053.x>

Harrison, S. J., & Nóbrega, J. N. (2008). Differential susceptibility to ethanol and amphetamine sensitization in dopamine D3 receptor-deficient mice. *Psychopharmacology*, 204(1), 49-59. [https://doi.org/10.1007/s00213-008-1435-](https://doi.org/10.1007/s00213-008-1435-x)

[x](#)

- Hartog, C. R. D., Gilstrap, M. J., Eaton, B., Lench, D. H., Mulholland, P. J., Homanics, G. E., & Woodward, J. J. (2017b). Effects of Repeated Ethanol Exposures on NMDA Receptor Expression and Locomotor Sensitization in Mice Expressing Ethanol Resistant NMDA Receptors. *Frontiers in Neuroscience, 11*.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113703>
- Hirabayashi, M., Okada, S., & Tadokoro, S. (1991). Comparison of Sensitization to Ambulation-increasing Effects of Cocaine and Methamphetamine after Repeated Administration in Mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology, 43*(12), 827-830.  
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb03188.x>
- Irizarry, V. C. T., Feng, B., Yang, X., Patel, N., Schaul, S., Ibrahimi, L., Ye, H., Luo, P., Carrillo-Sáenz, L., Lai, P., Kota, M., Dixit, D., Wang, C., Lasek, A. W., He, Y., & Xu, P. (2024). Estrogen signaling in the dorsal raphe regulates binge-like drinking in mice. *Translational Psychiatry, 14*(1) <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02821-2>
- Kai, N., Nishizawa, K., Tsutsui, Y., Ueda, S., & Kobayashi, K. (2015). Differential roles of dopamine D1 and D2 receptor-containing neurons of the nucleus accumbens shell in behavioral sensitization. *Journal of Neurochemistry, 135*(6), 1232-1241.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.13380>
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *American Journal of Psychiatry, 162*(8), 1403-1413  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Kily, L. J., Cowe, Y. C., Hussain, O., Patel, S., McElwaine, S., Cotter, F. E., & Brennan, C. H. (2008). Gene expression changes in a zebrafish model of drug dependency suggest conservation of neuro-adaptation pathways. *The Journal of experimental biology, 211*, 1623–1634. <https://doi.org/10.1242/jeb.014399>

- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Lê, A. D., Tomkins, D., Higgins, G. A., Quan, B., & Sellers, E. M. (1997). Effects of 5-HT<sub>3</sub>, D1 and D2 Receptor Antagonists on Ethanol- and Cocaine-Induced Locomotion. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 57(1-2), 325-332. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00333-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00333-4)
- Lessov, C. N., Risinger, F. O., & Phillips, T. J. (2001). Attenuation of ethanol-induced conditioned taste aversion in mice sensitized to the locomotor stimulant effects of ethanol. *Behavioral Neuroscience*, 115(1), 146–153. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.1.146>
- Libarino-Santos, M., De Santana Santos, A. C. G., Cata-Preta, E. G., Barros-Santos, T., Brandão, N., Borges, A., Santos-Baldaia, R., Hollais, A., Baldaia, M., Berro, L., Marinho, E., Frussa-Filho, R., & Oliveira-Lima, A. J. (2020a). Role of the treatment environment in the effects of aripiprazole on ethanol-induced behavioral sensitization and conditioned place preference in female mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 208, 107856. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107856>
- Linsenbardt, D. N., & Boehm, S. L. (2010). Ethanol-induced locomotor sensitization in DBA/2J mice is associated with alterations in GABAA subunit gene expression and behavioral sensitivity to GABAA acting drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 95(3), 359-366. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.02.014>
- Macatee, R. J., Preston, T. J., Afshar, K., Blaine, S. K., & Schermitzler, B. (2023). Temporal stability of neurophysiological drug cue reactivity before and after acute stress in cannabis users: A test of incentive sensitization. *Drug and Alcohol Dependence*, 247, 109862. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109862>

- Mao, D., & McGehee, D. S. (2010). Nicotine and Behavioral Sensitization. *Journal of Molecular Neuroscience*, 40(1-2), 154-163. <https://doi.org/10.1007%2Fs12031-009-9230-7>
- Marinho, E., Oliveira-Lima, A. J., Wuo-Silva, R., Santos, R. F., Baldaia, M., Hollais, A., Longo, B. M., Berro, L. F., & Frussa-Filho, R. (2014). Selective action of an atypical neuroleptic on the mechanisms related to the development of cocaine addiction: a pre-clinical behavioural study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(04), 613-623. <https://doi.org/10.1017/s1461145713001430>
- Marroun, H. E., Klapwijk, E. T., Koevoets, M. G., Brouwer, R. M., Peters, S., Van 'T Ent, D., Boomsma, D. I., Muetzel, R. L., Crone, E. A., Pol, H. E. H., & Franken, I. H. A. (2021). Alcohol use and brain morphology in adolescence: A longitudinal study in three different cohorts. *European Journal of Neuroscience*, 54(6), 6012-6026. <https://doi.org/10.1111/ejn.15411>
- Martin, L. J., & Sollars, S. I. (2017). Contributory role of sex differences in the variations of gustatory function. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 594–603. <https://doi.org/10.1002/jnr.23819>
- Masur, J., & Boerngen, R. (1980). The excitatory component of ethanol in mice: A chronic study. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 13(6), 777-780. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(80\)90206-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(80)90206-3)
- McQueeney, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R., & Tapert, S. F. (2009). Altered White Matter Integrity in Adolescent Binge Drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(7), 1278-1285. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1530-0277.2009.00953.x>
- MedlinePlus (2022). *Alcoholismo y abuso del alcohol*. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000255.htm>

Morzorati, S. L., Marunde, R. L., & Downey, D. (2010b). Limited access to ethanol increases the number of spontaneously active dopamine neurons in the posterior ventral tegmental area of nondependent P rats. *Alcohol*, 44(3), 257-264.

<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.02.009>

Most, D., Ferguson, L. B., Blednov, Y. A., Mayfield, R. D., & Harris, R. A. (2014). The synaptoneurosome transcriptome: a model for profiling the emolecular effects of alcohol. *The Pharmacogenomics Journal*, 15(2), 177-188.

<https://doi.org/10.1038%2Ftpj.2014.43>

Nashed, M. G., Chatterjee, D., Nguyen, D., Oleinichenko, D., Diwan, M., & Nóbrega, J. N. (2019). Ethanol-induced changes in synaptic amino acid neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of differentially sensitized mice. *Psychopharmacology*, 236(12), 3541-3556. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05324-x>

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (s. f.). *Comprensión del trastorno por abuso de alcohol*. Disponible en:

<https://www.niaaa.nih.gov/publications/compression-del-trastorno-por-consumo-de-alcohol>

National Institute on Drug Abuse (NIDA). *Alucinógenos y drogas disociativas* (s. f.)

Disponible en: <https://nida.nih.gov/sites/default/files/1113-alucingenos-y-drogas-disociativas.pdf>

National Survey on Drug Use and Health (2022). Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Alcohol use disorder in past year: among people aged 12 or older*. Disponible

en: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt42731/2022-nsduh-main-highlights.pdf>

- Newlin, D. B., & Thomson, J. B. (1991). Chronic tolerance and sensitization to alcohol in sons of alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 15(3), 399–405. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb00537.x>
- Newlin, D. B., & Thomson, J. B. (1999). Chronic tolerance and sensitization to alcohol in sons of alcoholics: II. Replication and reanalysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7(3), 234–243. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.7.3.234>
- Niculescu, M., & Dunnick, J. (2022b). Acute and chronic ethanol administration: A potential model of behavioral sensitization using wheel-running in male CD1 mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 213, 173336. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173336>
- Nona, C. N., & Nóbrega, J. N. (2018). A role for nucleus accumbens glutamate in the expression but not the induction of behavioural sensitization to ethanol. *Behavioural Brain Research*, 336, 269-281. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.024>
- Nona, C. N., Creed, M. C., Hamani, C., & Nóbrega, J. N. (2015). Effects of high-frequency stimulation of the nucleus accumbens on the development and expression of ethanol sensitization in mice. *Behavioural Pharmacology*, 26 (1 and 2-Special Issue), 184-192. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000033>
- Nona, C. N., Lam, M., & Nóbrega, J. N. (2016). Localized brain differences in Arc expression between mice showing low vs. high propensity to ethanol sensitization. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 142, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.12.006>
- O'Brien, M. A., Weston, R. M., Sheth, N. U., Bradley, S., Bigbee, J. W., Pandey, A. K., Williams, R. W., Wolstenholme, J. T., & Miles, M. F. (2018c). Ethanol-Induced Behavioral Sensitization Alters the Synaptic Transcriptome and Exon Utilization in DBA/2J Mice. *Frontiers in genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00402>

- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2023. *Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 270 p. Disponible en:  
<https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2023OEDA-INFORME.pdf>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Monografía alcohol 2021. *Consumo y consecuencias*. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 109 p. Disponible en:  
[https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/2021\\_Monografia\\_Alcohol\\_consumos\\_y\\_consecuencias.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/2021_Monografia_Alcohol_consumos_y_consecuencias.pdf)
- Oliveira-Lima, A., Marinho, E., Santos-Baldaia, R., Hollais, A., Baldaia, M., Talhati, F., Ribeiro, L., Wuo-Silva, R., Berro, L., & Frussa-Filho, R. (2017). Context-dependent efficacy of a counter-conditioning strategy with atypical neuroleptic drugs in mice previously sensitized to cocaine. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 73(49-55). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.10.004>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11)*, 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Alcohol*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* (Vol. 372).  
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Perra, S., Clements, M. A., Bernier, B. E., & Morikawa, H. (2011). In Vivo Ethanol Experience Increases D2 Autoinhibition in the Ventral Tegmental Area. *Neuropharmacology*, 36(5), 993-1002. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.237>
- Phillips, A. G., & Di Ciano, P. (1996). Behavioral sensitization is induced by intravenous self-administration of cocaine by rats. *Psychopharmacology*, 124(3), 279-281. <https://doi.org/10.1007/bf02246669>
- Phillips, T. J., Brown, K., Burkhart-Kasch, S., Wenger, C. D., Kelly, M. A., Rubinstein, M., Grandy, D. K., & Low, M. J. (1998). Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature Neuroscience*, 1(7), 610-615. <https://doi.org/10.1038/2843>
- Phillips, T. J., Dickinson, S. D., & Burkhart-Kasch, S. (1994). Behavioral sensitization to drug stimulant effects in C57BL/6J and DBA/2J inbred mice. *Behavioral Neuroscience*, 108(4), 789-803. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.4.789>
- Quadros, I. M., Hipólido, D. C., Frussa-Filho, R., De Lucca, E. M., Nóbrega, J. N., & De Souza Formigoni, M. L. O. (2002a). Resistance to ethanol sensitization is associated with increased NMDA receptor binding in specific brain areas. *European Journal of Pharmacology*, 442(1-2), 55-61. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)01503-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01503-0)
- Quadros, I. M., Nóbrega, J. N., Hipólido, D. C., De Lucca, E. M., & De Souza Formigoni, M. L. O. (2002b). Differential propensity to ethanol sensitization is not associated with altered binding to D1 receptors or dopamine transporters in mouse brain. *Addiction Biology*, 7(3), 291-299. <https://doi.org/10.1080/13556210220139505>
- Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G., Graham, K., Irving, H., Kehoe, T., Parry, C. D. H., Patra, J., Popova, S., Poznyak, V., Roerecke, M., Room, R., Samokhvalov, A. V., & Taylor, B. J. (2010b). The relation between different dimensions of alcohol consumption and

- burden of disease: an overview. *Addiction*. 105(5), 817-843. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.2.184>
- Richter, S. H., Gass, P., & Fuss, J. (2014). Resting Is Rusting: A Critical View on Rodent Wheel-Running Behavior. *Neuroscientist* 20, 313-325. <https://doi.org/10.1177/1073858413516798>
- Rico, E. P., Rosemberg, D. B., Langoni, A.daS., Souto, A. A., Dias, R. D., Bogo, M. R., Bonan, C. D., & Souza, D. O. (2011). Chronic ethanol treatment alters purine nucleotide hydrolysis and nucleotidase gene expression pattern in zebrafish brain. *Neurotoxicology*, 32(6), 871–878. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.05.010>
- Robinson TE, Berridge KC (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247-291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-p](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-p)
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 609-625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Schramm-Sapyta, N. L., Francis, R., MacDonald, A., Keistler, C., O'Neill, L., & Kuhn, C. M. (2013). Effect of sex on ethanol consumption and conditioned taste aversion in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology*, 231(8), 1831-1839  
DOI:[10.1007/s00213-013-3319-y](https://doi.org/10.1007/s00213-013-3319-y)
- Schuckit, M. A. (1994). Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 151(2), 184-189. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.2.184>
- Schwandt, M. L., Higley, J. D., Suomi, S. J., Heilig, M., & Barr, C. S. (2008). Rapid Tolerance and Locomotor Sensitization in Ethanol-Naïve Adolescent Rhesus Macaques. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1217-1228. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00676.x>

- Sherrill, L. K., Berthold, C., Koss, W. A., Juraska, J. M., & Gulley, J. M. (2011). Sex differences in the effects of ethanol pre-exposure during adolescence on ethanol-induced conditioned taste aversion in adult rats. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 104-109.
- Shibasaki, M., Tsuyuki, T., Ando, K., Otokozawa, A., Udagawa, Y., Watanabe, K., Shibasaki, Y., Mori, T., & Suzuki, T. (2013). Implication of KCC2 in the sensitization to morphine by chronic ethanol treatment in mice. *Synapse*, 68(1), 39-43.  
<https://doi.org/10.1002/syn.21688>
- Soares-Simi, S. L., Pastrello, D. M., Ferreira, Z. S., Yonamine, M., Marcourakis, T., Scavone, C., & Camarini, R. (2013). Changes in CREB activation in the prefrontal cortex and hippocampus blunt ethanol-induced behavioral sensitization in adolescent mice. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7.  
<https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00094>
- Sonnenschein, S. F., Gill, K., & Grace, A. A. (2019). State-dependent effects of the D2 partial agonist aripiprazole on dopamine neuron activity in the MAM neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 44 (3), 572-580. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0219-1>
- Souza Formigoni, M. L., De Lucca, E. M., Hipólido, D. C., Enns, S. C., Oliveira, M. G. M., & Nóbrega, J. N. (1999). Sensitization to ethanol's stimulant effect is associated with region-specific increases in brain D2 receptor binding. *Psychopharmacology*, 146(3), 262-267. <https://doi.org/10.1007/s002130051115>
- Sowell, E. R., Trauner, D. A., Gamst, A., & Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Development Medicine and Child Neurology*, 44(1), 4-16 <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00253.x>

Spangler, R., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G., & Leibowitz, S. F. (2003).

Elevated D3 dopamine receptor mRNA in dopaminergic and dopaminoceptive regions of the rat brain in response to morphine. *Molecular Brain Research*, *111*(1-2), 74-83.

[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(02\)00671-x](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(02)00671-x)

Thielen, R. J., Engleman, E. A., Rodd, Z. A., Murphy, J. M., Lumeng, L., Li, T. K., &

McBride, W. J. (2004). Ethanol Drinking and Deprivation Alter Dopaminergic and Serotonergic Function in the Nucleus Accumbens of Alcohol-Preferring Rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *209*(1), 216-

225. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.059790>

Tran, S., & Gerlai, R. (2013). Time-course of behavioural changes induced by ethanol in zebrafish (*Danio rerio*). *Behavioural Brain Research*, *252*, 204-213.

<https://doi.org/10.1016%2Fj.bbr.2013.05.065>

U.S. Census Bureau. (2020). Disponible en:

<https://www.census.gov/data/tables/2023/dec/2020-census-demographic-profile.html#data>

Uzun, S., Kozumplik, O., Mimica, N., & Folnegović-Smalc, V. (2005). Aripiprazole: an overview of a novel antipsychotic. *Psychiatria Danubina*, *17*(1-2), 67–75. [PMID:](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395846/)

[16395846.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395846/)

Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*(1), 125-132.

[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00063-9](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00063-9)

Vezina, P. (2004). Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(8), 827-839. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.001>

Vindas-Smith, Rebeca, Vargas-Sanabria, Dayana, & Brenes, Juan C. (2022). Consumo de alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad y su relación con el sobrepeso y la obesidad. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2), 355-379.

<https://dx.doi.org/10.15517/psm.v0i19.48097>

Wolstenholme, J. T., Mahmood, T., Harris, G. M., Abbas, S., & Miles, M. F. (2017). Intermittent Ethanol during Adolescence Leads to Lasting Behavioral Changes in Adulthood and Alters Gene Expression and Histone Methylation in the PFC. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10.

<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00307>

Xu, S., & Kang, U. G. (2024). Region-specific alterations in the expression and phosphorylation of NMDA receptor subunits in the rat prefrontal cortex and dorsal striatum accompanying behavioral sensitization induced by cocaine and ethanol. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 236, 173711.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173711>

Yoneyama, N., Crabbe, J. C., Ford, M. M., Murillo, A., & Finn, D. A. (2008). Voluntary ethanol consumption in 22 inbred mouse strains. *Alcohol*, 42(3), 149–160.

<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.12.006>