



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
*Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación*

# **“Relaciones en la adicción al alcohol y al tabaco. Bases neurales”**

**Manuel Vivas Fernández**

Prof<sup>a</sup>. D<sup>a</sup>. Ángeles Agüero Zapata

Departamento de Psicología

Junio, 2016

# ÍNDICE

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. RESUMEN.....</b>                                                                            | <b>1</b>  |
| <b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>                                                                      | <b>2</b>  |
| <b>3. DESARROLLO.....</b>                                                                         | <b>6</b>  |
| 3.1. <i>La adicción a la nicotina.Bases neurales.....</i>                                         | <b>6</b>  |
| 3.2. <i>La adicción al alcohol. Bases neurales.....</i>                                           | <b>11</b> |
| 3.3. <i>Bases neurales que relacionan la adicción al alcohol y la adicción a la nicotina.....</i> | <b>17</b> |
| <b>4. CONCLUSIONES.....</b>                                                                       | <b>21</b> |
| <b>5. REFERENCIAS.....</b>                                                                        | <b>23</b> |
| <b>6. ANEXOS.....</b>                                                                             | <b>28</b> |
| Tabla 1. Guía de abreviaturas utilizadas en el texto.....                                         | <b>28</b> |
| Figura 8. Estructuras cerebrales de interés.....                                                  | <b>29</b> |

## 1. RESUMEN

El alcohol y el tabaco son dos de las drogas más consumidas en el mundo. Ambas acarrear grandes problemas sociales y económicos que son objeto de preocupación mundial, por lo que entender cómo funcionan en el organismo es de gran interés. Se encuentra una gran prevalencia en alcohólicos y adictos al tabaco en los que se da un consumo conjunto de ambas sustancias.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es el de dar una explicación a nivel neural de las relaciones en el proceso de la adicción entre el consumo de alcohol y de tabaco. Realizaremos una búsqueda exhaustiva entre los estudios y artículos publicados sobre este tema en los últimos años, ahondando sobre qué ocurre en nuestro cerebro cuando nos exponemos al alcohol y al tabaco para, posteriormente, señalar qué tienen en común ambas sustancias y por qué el consumo de una suele conllevar al consumo de la otra.

*Palabras clave:* adicción, alcohol, nicotina, mecanismos, dopamina.

Alcohol and tobacco are two of the most consumed drugs in the world. Both carry great social and economic problems that are subject of global concern, so understanding how they work in our body is of great interest. It can be found that a high prevalence in alcoholics are also smokers, and vice versa, if they are given a set of both substances.

The objective of this bibliographic review is to explain, at the neuronal level, the relationships in the process of addiction between the consumption of alcohol and tobacco. We will conduct an exhaustive search between articles and studies published about this topic in the last few years, delving into what happens in our brain when we are exposed to alcohol and tobacco and retrospectively indicate what both substances have in common and why the consumption of one leads to the other.

*Key words:* addiction, alcohol, nicotine, mechanisms, dopamine

## 2. INTRODUCCIÓN

El alcohol y el tabaco son las dos drogas que más abuso presentan en la sociedad. Es alarmante encontrar que aproximadamente el 90% de alcohólicos consumen a su vez tabaco y que alrededor del 60% de los grandes fumadores consumen cantidades de alcohol que podríamos nombrar como fuera de lo normal (Dawson, 2000). El proceso de recuperación de las personas con una historia de abuso de alcohol es muy dificultoso, pues hay una gran probabilidad de sufrir una recaída en el consumo durante la abstinencia. Se estima que entre el 50%-90% del total de personas que se encuentran en tratamiento sufre al menos una recaída en los 4 años siguientes al mismo, siendo más probable aún que se recaiga en los 2 primeros meses desde el inicio del tratamiento (Zywiak, Stout, Longabaugh, Dyck, Connors y Maisto, 2006). Por otro lado, en Estados Unidos aproximadamente el 80% de personas que intentan dejar de fumar por su propia cuenta suelen recaer en el primer mes de abstinencia, y sólo un 3% se mantiene sin fumar a los seis meses. Esto refleja la poderosa fuerza de adicción de la nicotina, así como el carácter crónico de su adicción.

Se ha encontrado que cuando se da un consumo conjunto de estas dos drogas, la cantidad de alcohol y nicotina que se consume es sensiblemente mayor que el que se daría con cada una de ellas de forma individual. Esto se ha concluido tras una investigación con una población de ratas (Clark, Lindgren, Brooks, Watson y Little, 2001). Cuando a los animales se les pre-exponía a la nicotina, éstas voluntariamente incrementaban la auto-administración de alcohol. En una siguiente fase, se les daba acceso al alcohol mientras se les seguía administrando nicotina, para luego volver a presentárselo. En esa segunda auto-administración de alcohol se observaban respuestas aun mayores que antes del periodo de retirada de alcohol. Las dos sustancias, por tanto, parecen tener mecanismos compartidos, influenciándose la una a la otra.

Este abuso conjunto (o co-abuso), cuando se produce de forma crónica, puede suponer consecuencias dramáticas en la salud del sujeto. Son numerosos en estas personas los casos de cáncer cerebral, en el cuello y en el esófago, además de úlceras estomacales o en el duodeno (Ko y Cho, 2000; Johnson y Jennison, 1992) De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, más de 7 millones de muertes al año pueden ser atribuidas al alcohol y a la nicotina (WHO 2008, 2013). Estas cifras hacen que las investigaciones y estudios en este campo sean

una prioridad a fin de encontrar soluciones o posibles tratamientos para prevenir el consumo o revertir las consecuencias perjudiciales asociadas al mismo.

El grado de dependencia al alcohol, así como la cantidad que se toma, están positivamente relacionados a la cantidad de tabaco consumido. (Barrett, Tichauer, Leyton y Pihl, 2006). Estudios epidemiológicos han encontrado una prevalencia de alcoholismo diez veces mayor en fumadores que en sujetos no fumadores (Weitzman y Chen, 2005). Por otro lado, se han realizado investigaciones utilizando vareniclina, un medicamento utilizado para tratamientos contra la adicción al tabaco, encontrando que el uso de este medicamento no se relaciona sólo con menor tasa de tabaco consumido, sino que también era eficaz para tratar el abuso de alcohol, haciendo disminuir su consumo (Mitchell, Teague, Kayser, Bartlett, y Fields, 2012).

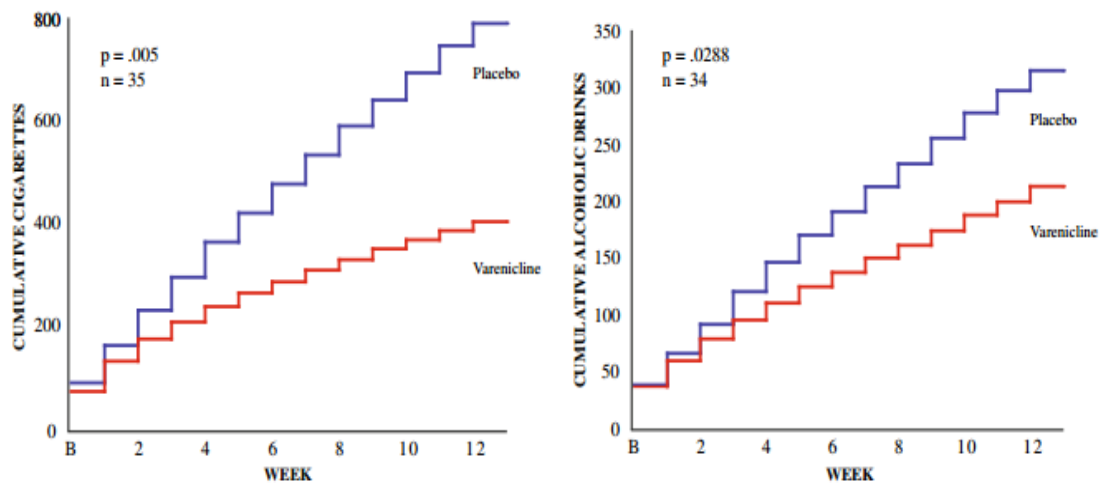


Figura 1. Diferencias en el consumo de cigarrillos y alcohol unido a un tratamiento con vareniclina (Rojo) y un placebo (Azul) (Extraído de Mitchell et al., 2012)

Recientemente, Koob y Volkow (2010) propusieron un modelo de tres fases para la adicción a las drogas: atracón/intoxicación, abstinencia/afecto negativo, y preocupación/anticipación. Estas tres fases interactúan entre sí llevando a la adicción, un trastorno crónico recidivante.

En la primera etapa, la administración de la droga provoca una intoxicación y activación en el cerebro del sistema de recompensa dopaminérgico, dando lugar a sensaciones placenteras.

En la segunda fase, la exposición crónica a la droga debilita la activación de la dopamina, mientras que la ausencia de droga da lugar al llamado síndrome de abstinencia, caracterizado por disforia, ansiedad, temblores y agitación.

En la tercera fase aparece el llamado “craving”, donde el adicto se da cuenta de la ausencia de efectos de la droga y realiza la búsqueda ansiosa de la misma para calmar el deseo y prevenir los síntomas de la abstinencia y los estados emocionales negativos.

Las estructuras implicadas en este mecanismo de tres fases aparecen representadas en la Figura 1 de forma esquematizada, dividiendo las estructuras implicadas en cada fase por colores. Así, la fase de atracón/intoxicación aparece codificada en color azul, la abstinencia/afecto negativo en rojo y la preocupación/anticipación en verde. Las estructuras neurales relevantes para cada fase también están codificadas por colores dependiendo de en qué fase cobra más protagonismo. Así, tenemos que las estructuras implicadas en la fase de atracón/intoxicación son sobre todo los ganglios basales, abarcando el núcleo accumbens (nAcc), el cuerpo estriado (CE), el globo pálido (GP) y el tálamo (Thal). Las principales estructuras que median el estado de abstinencia/afecto negativo son la amígdala (Amg), el núcleo del lecho de la estría terminal (NLET) y una pequeña área de transición en el nAcc. Por último, el córtex prefrontal (CPF), el córtex orbitofrontal (COF), el hipocampo (Hipo) y la ínsula (Ins) desencadenan el estado de preocupación/anticipación.

Con el consumo continuo se dan una serie de neuroadaptaciones en el funcionamiento de estas estructuras, modificándose los circuitos neurales, moleculares y sinápticos que dan lugar a los cuatro elementos centrales que convierten un consumo normal y responsable en adicción: el aumento de la saliencia de los incentivos de los estímulos adictivos, la disminución de las funciones ejecutivas, sensación de menor recompensa recibida por dosis y el aumento de estrés. (Véase figura 2)

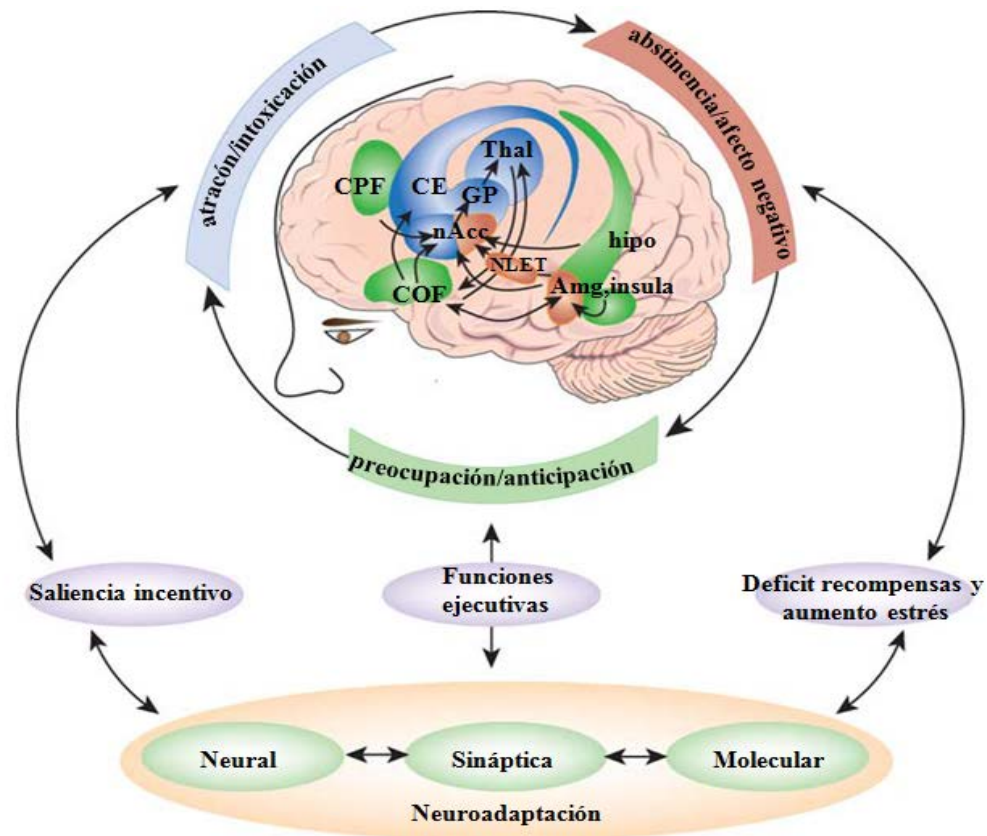


Figura 2. Mecanismo de la adicción y estructuras implicadas. (Modificado de Wise y Koob, 2014)

Estudios con animales concluyen que el efecto reforzante derivado del consumo de las drogas de abuso, incluidas entre ellas el alcohol y la nicotina, está mediado por la liberación de dopamina en el nAcc, que recibe gran cantidad de conexiones del Área Tegmental Ventral (ATV). Estas dos áreas forman parte importante del sistema de recompensa mesolímbico (Di Chiara, 1999), como podremos comprobar a lo largo del documento.

A continuación daremos respuesta a qué ocurre en nuestro cerebro cuando nos exponemos al alcohol y al tabaco y, posteriormente, señalar qué tienen en común ambas sustancias y por qué el consumo de una suele conllevar al consumo de la otra.

### 3. DESARROLLO

#### 3.1. *La adicción a la nicotina. Bases neurales.*

La hoja de tabaco posee nicotina, un compuesto orgánico de la familia de los alcaloides con un gran poder adictivo. Cuando una persona fuma un cigarrillo absorbe humo que contiene partículas de nicotina, yendo hasta los pulmones donde rápidamente se absorbe y entra en el riego sanguíneo, llegando al cerebro. Todo ello, en un tiempo de entre 10-20 segundos. Una vez en el cerebro, la nicotina se distribuye por el tejido cerebral hasta que llega a su blanco: los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), necesarios para que la nicotina realice su acción. Los nAChRs se encuentran de forma abundante por prácticamente todo el encéfalo. Cuando esta unión entre la nicotina y los nAChRs se produce, estos receptores estimulan canales de calcio, que se abren activando eléctricamente las células a las que van unidos y provocando reacciones en cadena que van a estimular la liberación de neurotransmisores como dopamina, serotonina, acetilcolina o noradrenalina en distintas estructuras cerebrales que, a su vez, van a facilitar la puesta en marcha de diferentes procesos, dependiendo de la estructura a la que nos refiramos y en las que nos centraremos a continuación. (Benowitz, 2009).

Los nAChRs cuentan con diferentes subtipos y se encuentran por todo el sistema nervioso central y periférico. Destacamos por su mayor importancia en el proceso de la adicción a la nicotina el subtipo  $\alpha 4\beta 2$ , que se encuentra en mayor cantidad en el encéfalo humano y el que se cree que es el receptor principal en la mediación de la dependencia a la nicotina (Gotti, Zoli y Clementi, 2006).

En ratones knock-out en los que se impedía la expresión de la subunidad  $\beta 2$  se eliminaba el efecto adictivo de la nicotina, no dándose la liberación de dopamina en el cerebro y, por tanto, no dándose auto-administración de la nicotina. Reinsertando subunidades  $\beta 2$  en el ATV de los ratones knock-out se recupera la respuesta a la nicotina (Maskos et al., 2005).

Por otro lado, la subunidad  $\alpha 4$  parece tener un importante papel en la sensibilidad hacia la nicotina. Mutaciones realizadas en ratones para reforzar la expresión de esta subunidad daban como resultado que los ratones se volvían mucho más sensibles a los efectos de la nicotina, así como a los efectos de la tolerancia y la sensibilización (Tapper et al., 2004).



El mecanismo principal implicado en el desarrollo de la adicción con respecto a la nicotina y la mayor parte de drogas de abuso es el llamado sistema de la recompensa. Cuando realizamos una acción o serie de acciones que finalmente tienen como resultado un estímulo gratificante se activa el sistema dopaminérgico. Este mecanismo crea una relación entre las acciones realizadas y la recompensa recibida, aumentando la probabilidad en un futuro de que esa conducta se repita con el fin de volver a experimentar un estado de gratificación. Las principales fuentes de estas señales de reforzamiento son las neuronas dopaminérgicas localizadas en el ATV y la sustancia negra, que al activarse por mediación de los nAChRs en contacto con la nicotina fomentan la liberación de dopamina en diversas estructuras cerebrales (Schultz, 1997). Algunas de estas estructuras implicadas en el proceso de adicción que reciben conexiones desde el ATV incluyen el nAcc, que desempeña un gran papel en el proceso de la adicción, elicitando la liberación de una mayor cantidad de dopamina cuando se da una exposición a un estímulo gratificante o placentero; el hipocampo, encargado de funciones como el procesamiento de la información espacial, la memoria de trabajo, la ordenación temporal de eventos o el procesamiento sobre el contexto, función en la que nos centraremos más adelante; la amígdala, cuya relación con la memoria y las emociones positivas y negativas ha sido ampliamente investigada y que tiene un gran papel en las adicciones, mediando el afecto asociado a los estímulos; y, por último, la corteza prefrontal, que envía proyecciones hacia el nAcc con información motora y ejecutiva. (Schultz, 2010; Montague, Dayan, Sejnowski, 1996)

Tenemos que profundizar en una de las estructuras clave que recibe grandes dosis de dopamina desde el ATV cuando la nicotina entra en el sistema, el nAcc. Esta estructura está muy relacionada con procesos relacionados con la adicción, la recompensa o la alimentación y ha sido señalada como la encargada de trasladar la motivación a la acción (Mogenson, Jones y Yim, 1980). Es una estructura muy asociada con el desarrollo de conductas relacionadas con la gratificación, el desagrado o las recompensas. Toma parte también en las respuestas al estrés, funciones sensoriomotoras y en el aprendizaje instrumental (Goto y Grace, 2008). Todas las grandes drogas adictivas, incluyendo la nicotina, una vez que entran al organismo, provocan una activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV que mandan eferencias hacia el nAcc. Esta activación del nAcc hace que se libere dopamina en el mismo, mediado por neuronas del ATV (Balfour, 2015). La retirada de tabaco causaría

una disminución en la cantidad de dopamina liberada en el nAcc, provocando el llamado síndrome de abstinencia, vivido con ansiedad, dificultades para concentrarse o insomnio.

La primera activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV se produce gracias a la acción de los nAChRs. Cuando la nicotina llega al Sistema Nervioso Central se une a los citados receptores en el ATV, que abren canales iónicos en las células, fomentando la activación eléctrica de las mismas gracias a la entrada de calcio en las células y causando así el “disparo eléctrico” en las neuronas dopaminérgicas con eferencias hacia estructuras entre las que se incluye en nAcc. Un esquema ilustrativo del proceso sería el siguiente:

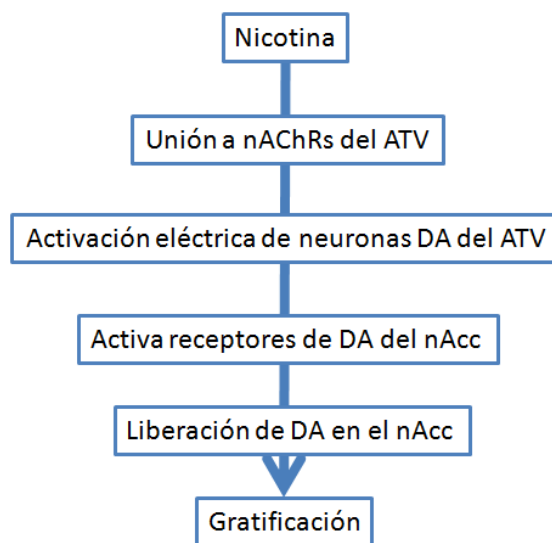


Figura 3. Esquema mecanismo de la nicotina en el nAcc

Se ha respaldado la importancia de esta estructura en experimentación animal. Concretamente, en una investigación con ratas se utilizó 6-hidroxidopamina, un compuesto muy utilizado en el trabajo con animales que sirve para destruir selectivamente neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas del encéfalo. Se estudió el efecto de lesiones con 6-hidroxidopamina en el nAcc en relación a la auto-administración de nicotina en ratas. Se encontró que las ratas lesionadas no adquirirían el comportamiento de auto-administración tras un régimen de aprendizaje de consumo de nicotina, en comparación al grupo control, que sí adquirió la conducta. Esta investigación ejemplifica cómo el funcionamiento normal de esta estructura nos mueve hacia estímulos placenteros, forzando la conducta de acercamiento hacia la nicotina para desencadenar el proceso de liberación de dopamina asociado al placer (Berridge y Robinson, 1998).

El contexto en el cual se consume la nicotina tiene una gran importancia en el mecanismo de la adicción. En muchas ocasiones es el contexto el que sirve como estímulo elicitor de la motivación para la conducta, facilitando el acercamiento hacia la droga. Esto parece deberse a que se produce una asociación entre el contexto y el consumo de la nicotina. El hipocampo parece ser un importante encargado de procesar la información contextual asociada al uso de nicotina. Además, se han clasificado una gran variedad de subtipos de nAChR en el mismo (Dani y Bertrand, 2007), por lo que debe tener un papel importante en la adicción, ya que será una estructura que, al contener tantos receptores, se verá activada irremediamente cuando la nicotina se encuentre en el sistema.

El hipocampo, como hemos dicho, se encarga de asociar el contexto y el consumo de nicotina, pero, ¿cómo actúa para guardar las señales contextuales? Una idea es que el ATV manda eferenciaas dopaminérgicas al hipocampo cuando se realizan conductas importantes con el objetivo de volver a repetir las mismas acciones en el futuro para obtener una experiencia similar (Lisman y Grace, 2005). Esto podría producirse de forma parecida en la asociación contexto-droga si, a la vez que se activa el mecanismo ATV-nAcc, el hipocampo recibe señales dopaminérgicas en el contexto en que se consume la sustancia. Por tanto, cuando la nicotina se encuentra en el organismo se activan neuronas dopaminérgicas en el ATV, que a su vez provocará la liberación de dopamina en el hipocampo, paralelamente a la que se da en el nAcc, extrapolándose la sensación placentera de la nicotina al contexto y reforzándose la información contextual para facilitar su almacenamiento en la memoria y aumentando la probabilidad de repetir la conducta de consumo en el mismo o similar contexto en el futuro.

La abstinencia a la nicotina altera funciones cerebrales relacionadas con las emociones, tales como el llamado “craving”, irritabilidad o ansiedad. La región cerebral más ampliamente relacionada con las emociones es la amígdala, habiendo sido ampliamente estudiada en lo relativo a la percepción de peligro y el miedo (LeDoux, 2007). La amígdala también parece sufrir cambios funcionales con la presencia prolongada de nicotina. Esta estructura, como hemos indicado, está muy relacionada con el miedo y el procesamiento de emociones negativas y positivas, así como la memoria. Recientemente se ha descubierto que hay cierta plasticidad en la

amígdala provocada por la nicotina, que a largo plazo provoca cambios en la percepción (Onur et al. 2012)

En el estudio llevado a cabo para realizar tales afirmaciones se comparó a dos grupos de personas (fumadores por un lado y no fumadores por otro) en una tarea de percepción de caras. Los fumadores fueron evaluados dos veces. Una vez justo después de fumar y una segunda vez a la mañana siguiente tras un periodo de abstinencia de nicotina durante la noche.

Los resultados fueron claros: los fumadores en estado de saciedad, justo después de fumar, fueron idénticos a los no fumadores en cuanto a la respuesta de la amígdala ante los rostros. Sin embargo, los fumadores en abstinencia mostraron una respuesta significativamente menor a las caras que elicitan miedo. Este efecto se dio por un funcionamiento anormal de la amígdala, más concretamente a la región basolateral de la misma.

Los autores sugieren que la alteración a la reactividad al miedo en los fumadores crónicos podría tener implicaciones clínicas. Los fumadores pueden ser menos propensos a responder ante el miedo como un factor de motivación a la hora de cesar el consumo. Esto podría explicar el efecto tan limitado en los esfuerzos de la salud pública y familiares para que el adicto deje de fumar. El poco efecto de los mensajes e imágenes amenazadoras para la salud en las cajetillas de tabaco que se lanzan a la venta podría deberse a esto.

La corteza orbitofrontal parece ser el “almacén” de las asociaciones que lleva a cabo la amígdala. Las dos estructuras se encuentran mutuamente conectadas, trabajando juntas para dar valor a la asociación que se produce entre un estímulo y el resultado de su presentación. Cuando la presentación de un estímulo da lugar a un mismo resultado en diferentes ocasiones, esa información se guarda en las neuronas de la corteza orbitofrontal, facilitando más adelante la experimentación subjetiva de las mismas sensaciones en presencia de la nicotina. (Gottfried, O’Doherty y Dolan, 2003)

Recientemente, un estudio ha descubierto un nuevo mecanismo que podría explicar la adicción a la nicotina. Este estudio coge como idea central la importancia de los nAChRs. Se ha encontrado que estos receptores contienen una subunidad denominada  $\beta_4$  que parece ser de suma importancia para el desarrollo de la adicción a nicotina (Harrington et al., 2015).

El experimento consistió en modificar genéticamente a ratones para que no se codificara la citada subunidad. Estos ratones sin la subunidad  $\beta_4$  de nAChRs mostraban una

reducción del consumo de nicotina, así como un funcionamiento inhibido del sistema dopaminérgico en presencia de la nicotina, no dándose la respuesta gratificante necesaria para la repetición del consumo. Además, activando de nuevo esta subunidad, se daba de nuevo un consumo de nicotina normal, así como las funciones dopaminérgicas. Anteriormente hemos indicado la importancia de las subunidades  $\alpha_4$  y  $\beta_2$ , sin embargo el descubrimiento reciente de la importancia de  $\beta_4$ , abre una nueva puerta a tener en cuenta para llevar a cabo investigaciones futuras.

### 3.2. *La adicción al alcohol. Bases neurales.*

Para explicar cómo actúa el alcohol en nuestro sistema tenemos que hablar de neurotransmisores. Encontramos dos tipos de neurotransmisores que parecen ser de suma importancia en la respuesta al alcohol. Por un lado, los neurotransmisores glutamatérgicos afines a los receptores de la familia NMDA, cuya función principal es la excitación del sistema nervioso central. Por otro lado, tenemos los neurotransmisores GABA, que cuando se unen a sus receptores desencadenan reacciones contrarias al NMDA, inhibiendo la activación del sistema nervioso central (Grant y Colombo, 1993). Estos dos tipos de neurotransmisores con funciones tan contrarias van a ser los mayores protagonistas en el proceso de adicción al alcohol, como veremos.

Otros neurotransmisores de interés en las investigaciones realizadas con respecto al alcohol son la dopamina, la serotonina (5-HT) y los péptidos opioides. Estos neurotransmisores interactúan con sus receptores para modular la actividad de las neuronas donde se encuentran (Gilpin y Koob, 2008).

La dopamina, al igual que en el tabaco, juega un papel de suma importancia en el proceso de la adicción al alcohol. Su función aquí es el de modular la conducta motivacional, es decir, la búsqueda del estímulo recompensante, por medio de la sensación de gratificación. La administración de alcohol causa la liberación de dopamina en el nAcc, cuyas funciones son claves en el desarrollo de la adicción, al igual hemos visto en el apartado anterior con el mecanismo de la nicotina (Weiss, Lorang, Bloom y Koob, 1993).

Los péptidos opioides son una clase de neurotransmisores que producen efectos fisiológicos similares a la morfina o a la heroína. Los opioides interactúan con otros

neurotransmisores influenciando un gran abanico de funciones fisiológicas, incluyendo el control del dolor. Altas tasas en sangre de opioides se han asociado con sensaciones de euforia. El consumo de alcohol afecta a la actividad normal de los opioides, que parecen provocar un incremento en la capacidad de recompensa del alcohol. En un estudio se inhibió la función de los receptores opioides utilizando naloxona, un antagonista de los receptores opioides muy utilizado para tratar intoxicaciones agudas por opiáceos, resultando en un bloqueo en la liberación de dopamina en el nAcc y en la supresión de ingesta de alcohol en los animales (Roberts, McDonald, Heyser, Kieffer, Matthes, Koob y Gold, 2000)

La 5-HT está involucrada en la regulación del sueño, la temperatura corporal, el apetito o el humor. Utilizando ratones genéticamente modificados para suprimir receptores de 5-HT se encontró que estos neurotransmisores tienen una gran importancia en el consumo de alcohol y en las propiedades recompensantes que se le atribuyen, observando que el consumo de alcohol activa receptores 5-HT que estimulan la actividad dopaminérgica en el nAcc, con el efecto recompensante que ello conlleva (Weiss, Parsons, Schulteis, Hyttiä, Lorang, Bloom, y Koob, 1996)

El control conductual no depende sólo de bases cognitivas, sino que depende también de interconexiones entre el sistema de recompensa de los estímulos y el sistema encargado de los procesos inhibitorios. El primero incluye los ganglios basales y el sistema límbico, aportando estados placenteros en presencia del alcohol y motivación para repetir el consumo. El segundo sistema, encargado de la inhibición, por su parte, recoge la corteza prefrontal y las conexiones cortico-estriadas, y regulan la apertura o cierre de vías corticales, anticipación y estrategias conductuales adaptativas, integración de información para actuar y metas personales. El desarrollo de una adicción al alcohol aparece por una disfunción en los circuitos de recompensa y de control inhibitorio, que se encuentran interconectados, los cuales se vuelven cada vez más desvalanceados. Las estructuras más importantes en el proceso de la adicción del alcohol tienen en común una alta densidad de receptores NMDA y GABA, lo que refuerza las afirmaciones realizadas sobre la importancia de estos neurotransmisores.

Destacan por la presencia de gran número de estos receptores los ganglios basales y el sistema límbico, que proporcionan un estado placentero, de gratificación y motivación para actuar en presencia de la droga. Estudios señalan un reforzamiento de la vía mesolímbica de la dopamina asociado al consumo repetido de alcohol, actuando directamente en la gratificación percibida. Más concretamente, parece haber un incremento en la liberación de

dopamina en el núcleo accumbens y en las áreas ventrales asociadas (Koob y Le Moal, 2008) que median el efecto gratificante de la droga y que, por tanto, son capaces de incrementar la saliencia y apetitividad del alcohol de cara a repetir el consumo (Volkow et al. 2008).

El refuerzo positivo relacionado con el alcohol se da en las primeras fases de exposición a la sustancia estimular y parece estar mediado por la activación de receptores GABA que inducen una inhibición de interneuronas GABAérgicas en el ATV, fomentando la activación de neuronas dopaminérgicas. Como habíamos señalado, la función de los receptores GABA es el de inhibir la actividad, por lo que, al estar inactivos, lo que se encuentra es una activación de las neuronas donde se encuentran. Estas neuronas que se activan gracias a la inhibición de las interneuronas GABAérgicas del ATV son neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el ATV hacia el nAcc, fomentándose por tanto la liberación de una mayor cantidad de dopamina en esta estructura y aumentando la gratificación y saliencia del alcohol (Gilpin et al., 2008). Este proceso está representado en la Figura 3 para una mayor comprensión. Más aun, el alcohol promueve la liberación de péptidos opioides endógenos dentro del circuito dopaminérgico mesolímbico (Herz, 1997) dando como resultado la liberación de importantes cantidades de dopamina en el núcleo accumbens (Fields y Margolis, 2015). Este proceso daría como resultado un efecto de reforzamiento positivo de la droga: el consumo de alcohol provoca la liberación de dopamina, unido a una sensación subjetiva de placer que hará que posteriormente aumente la probabilidad de repetición de la acción que provocó el estado hedónico, el consumo de alcohol.

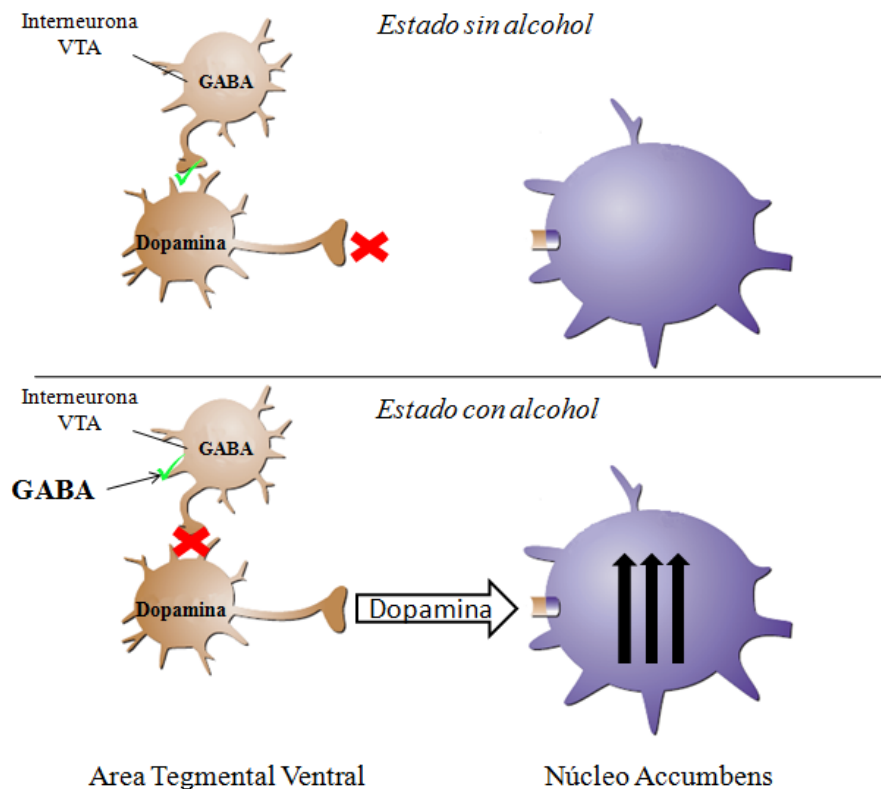


Figura 4. Mecanismo de GABA en relación al nAcc. (Modificado de Gilpin y Koob, 2008)

Con el consumo prolongado de alcohol, al que podríamos llamar crónico, el reforzamiento positivo pasa a un segundo plano, siendo el refuerzo negativo el que gana un mayor protagonismo en la conducta recidivante del alcohol. El funcionamiento normal de los neuroreceptores NMDA y GABA varía debido a que se producen una serie de neuroadaptaciones.

Por un lado, la presencia de alcohol inhibe las funciones de los receptores NMDA, encargados de la excitación cerebral. Por otro, el sistema compensatorio hace esfuerzos por aumentar la función global de los NMDA, para mantener la homeostasis en el sistema nervioso. Cuando el alcohol no se encuentra presente, la regulación a la alza de las transmisiones excitatorias resulta en una hiperexcitabilidad cerebral general, resultando en el llamado síndrome de abstinencia o afecto negativo (Littleton, 1998).



Por otro lado, Devaud, Fritschy, Sieghart y Morrow (1997) encontraron utilizando una población de ratas en las que se había inducido una adicción al etanol, un aumento en las funciones de los receptores GABA. La mayor parte de subunidades de GABA se encontraban en una expresión mayor que en el grupo control, que no había consumido etanol. Recordamos que los receptores GABA tienen funciones inhibitorias. Esto podría relacionarse con el experimento citado anteriormente en el que los niveles de NMDA aumentaban con la exposición crónica al alcohol, con el fin de mantener un equilibrio homeostático en la activación del sistema nervioso en mediación con el sistema de recompensa dopaminérgico. El aumento en la expresión de receptores GABA podría estar a la base de mantener el equilibrio entre NMDA y GABA, relacionándose entre ellos, activándose e inhibiéndose mutuamente para mantener un nivel de activación equilibrado. Al igual que el NMDA, con el consumo prolongado se modificaría la expresión de este neurotransmisor a la alza.

Las consecuencias conductuales de estas adaptaciones neurobiológicas son irritabilidad crónica, hipersensibilidad a angustia emocional, malestar, disforia, alexitimia, pérdida de motivación por recompensas naturales y un aumento de la motivación por el consumo de alcohol (Koob, 2003)

Estas no son las únicas neuroadaptaciones que el alcohol provoca a largo plazo en el organismo.

Es sabido gracias a la experimentación animal que el consumo crónico de alcohol está asociado con un déficit en la actividad de la vía mesolímbica de la dopamina (Diana, Pistis, Carboni, Gessa y Rossetti, 1993). Esto es debido a que se produce un aumento en los umbrales de la recompensa. En el estudio se sometió a una población de ratas a un período de 7 días en los que se les administró diferentes dosis de alcohol cada día. Tras el tiempo de adicción se retiraba el alcohol para evaluar si presentaban síndrome de abstinencia. Para ello se les evaluaba en relación a diferentes comportamientos (movimiento, rigidez, postura, temblores, etc.), obteniendo un porcentaje que representaba el grado de síndrome de abstinencia. Hecho esto, gracias a un aparato estereotáxico, se inmovilizaba al animal y se registraba la actividad eléctrica de neuronas dopaminérgicas del ATV, con el objetivo de medir su respuesta (frecuencia de disparo). Lo que se encontró en la investigación fue que el grupo de ratas que se encontraba en una fase de abstinencia, comparadas con un grupo control,

presentaban una actividad de las neuronas dopaminérgicas muy deficitaria (Véase figura 5). Estos resultados muestran que durante la fase de abstinencia la liberación de dopamina ante estímulos no alcohólicos es muy reducida, ya que hay una menor activación de las neuronas encargadas de la mediación para ello del ATV. Curiosamente, con una nueva administración de alcohol restauraba los patrones normales de funcionamiento electrofisiológico y bioquímico, reforzando la idea de la inhibición del sistema dopaminérgico en el consumo crónico de alcohol.

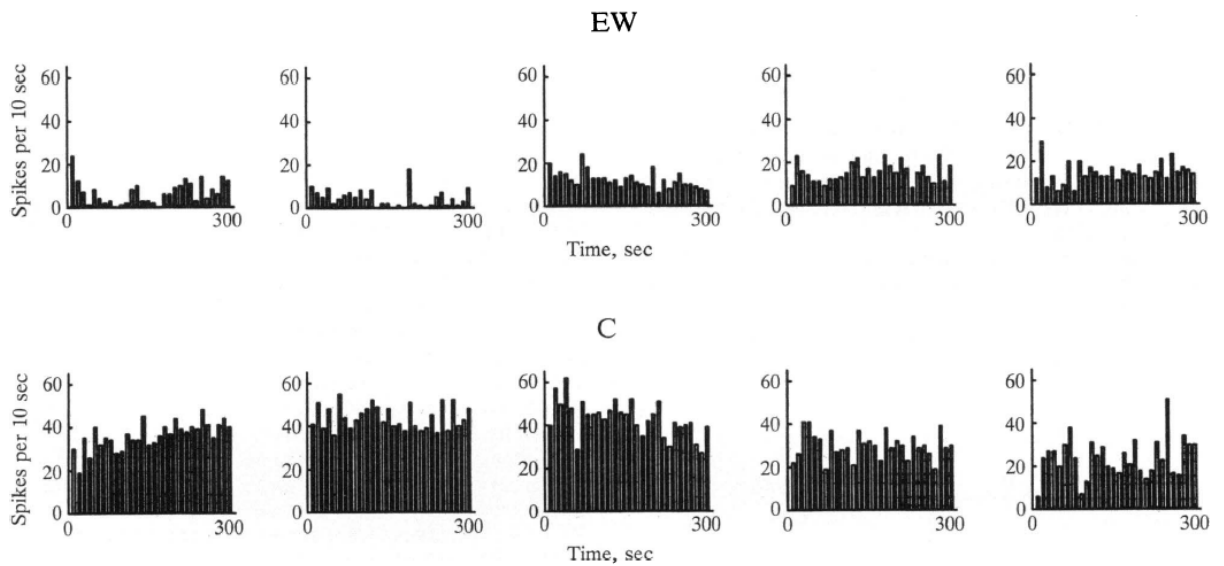


Figura 5: Actividad de neuronas dopaminérgicas en el ATV (Cada barra representa una sólo neurona) en diez sujetos diferentes. Los diagramas de la fila superior se corresponden a cinco sujeto del grupo de abstinencia al etanol (EW), mientras que los cinco de abajo son cinco sujetos del grupo control (Extraído de Diana et al., 1993)

El ATV contiene eferencias hacia la amígdala, activándose en presencia del alcohol. La amígdala, al igual que con el tabaco, parece ser una estructura mediadora en la reacción emocional al alcohol. Concretamente, la parte de más importancia de esta estructura en el proceso de la adicción al alcohol y en el que nos vamos a centrar es el núcleo central de la amígdala. Esta estructura recibe conexiones desde distintos lugares, por ejemplo, el ATV, el sistema límbico y el hipocampo. A su vez, el núcleo central de la amígdala proyecta hacia otros lugares tales como el hipotálamo y el pálido ventral (Heimer, Zahm, Churchill, Kalivas y Wohltmann, 1991). Son muchas las conexiones que llegan hacia este lugar y de las que salen otro gran número. Sin embargo, en el abuso del alcohol parece que la conexión en la que radica mayor importancia es la de la vía dopaminérgica del ATV, que manda gran número de proyecciones al núcleo central de la amígdala (Asan, 1998)

Chang, Patel y Romero (1995) realizaron experimentación basada en inmunohistoquímica con ratas Sprague-Dawley. Midieron la expresión de c-fos en la amígdala en relación al consumo de alcohol. El experimento se llevó a cabo inyectando por vía intraperitoneal una dosis de alcohol de 1.5 o 3.0 g/kg a los animales. Posteriormente, tras 2-4 horas se medía la expresión de c-fos en el NLET, el núcleo central de la amígdala. c-fos es una proteína cuya expresión es medida ampliamente en investigación para determinar la activación neuronal de ciertas áreas o vías en presencia de estimulación (Vilpoux., Warnault, Pierrefiche, Daoust y Naassila, 2009). Se encontró que en el grupo de la dosis baja, la expresión de fos era mucho menor. Sin embargo, a otro grupo se le administró una dosis de 3.0 g/kg durante un periodo mayor de tiempo, resultando en una desensibilización de la inmunoreactividad de Fos. Esto se traduce en que, dosis altas en espacios de tiempo separados dan lugar a una alta reactividad del núcleo central de la amígdala. Sin embargo, con el consumo continuado, esta reactividad se pierde. Sumado a estos descubrimientos, se ha comprobado que la mayor parte de células en las que se encontraba una mayor reactividad de c-fos (y por tanto, se encuentran activadas) eran neuronas GABAérgicas, siendo estas alrededor del 70% del total de células activas. Estas neuronas GABAérgicas activadas en presencia de etanol, son las que producirían déficits motores y sedación en las ratas.

### *3.3. Bases neurales que relacionan la adicción al alcohol y la adicción a la nicotina*

Como hemos señalado en el apartado introductorio, la alta ocurrencia de co-abuso de alcohol y tabaco sugiere que la nicotina y el alcohol comparten mecanismos comunes en relación al proceso de la adicción (Rahman, Engleman y Bell, 2014). Es algo que hemos podido intuir gracias a los apartados anteriores, en los que se nombran mecanismos muy similares cuando se presentan la nicotina o el tabaco de forma independiente. A continuación trataremos de clarificar estos mecanismos comunes entre estas dos sustancias de abuso tan utilizadas en la sociedad, así como su interacción y como los mecanismos de una afectan a los de la otra.

Este co-abuso podría explicarse gracias a la capacidad de la nicotina para aumentar la sensación de recompensa del alcohol, y viceversa. De hecho, la co-exposición simultánea al etanol y la nicotina produce un efecto aditivo de la liberación

de dopamina en el nAcc, liberándose una cantidad sensiblemente mayor que la que se liberaría con el consumo de cada una de estas drogas individualmente y proporcionando por ello una sensación de recompensa adicional en comparación al consumo de alcohol o tabaco de forma aislada. Este proceso está claramente mediado por el ATV, cuyo sistema de neuronas dopaminérgicas cuenta con proyecciones hasta el nAcc, estimulando la liberación de dopamina en presencia de alcohol o nicotina en el sistema (Tizabi, Bay, Copelad y Tailor, 2007). En la investigación que se llevó a cabo para llegar a estas conclusiones, se utilizaron como sujetos a ratas que fueron sometidas a un proceso de microdiálisis para recoger muestras en el nAcc mientras se les facilitaba etanol de forma diluida en agua y nicotina de forma inyectada intraperitonealmente.

Se hacía coincidir el momento en que los sujetos se encontraban consumiendo alcohol para inyectar la nicotina, buscando que llegaran de forma conjunta al organismo. Lo que se encontró fue que cuando se combinaba el consumo de etanol y de nicotina, los niveles de dopamina en el nAcc de los animales aumentaban considerablemente, siendo aun mayor este incremento en grupos experimentales en los que las dosis de ambas sustancias eran mayores. Esto puede observarse muy claramente en la figura 6, donde tras dos horas en las que primeramente se ha consumido alcohol y posteriormente se ha facilitado nicotina, se facilita el consumo conjunto, dándose un aumento de las tasas de dopamina en el nAcc muy evidentes, llegando hasta casi el doble de la que se estaba segregando previamente. De estos resultados extraemos que el alcohol y el tabaco comparten mecanismos conjuntos, siendo el ATV y el nAcc estructuras primordiales, y que este incremento en las sensaciones placenteras percibidas facilitaría el consumo conjunto de ambas drogas, siendo aún mayor con mayores dosis.

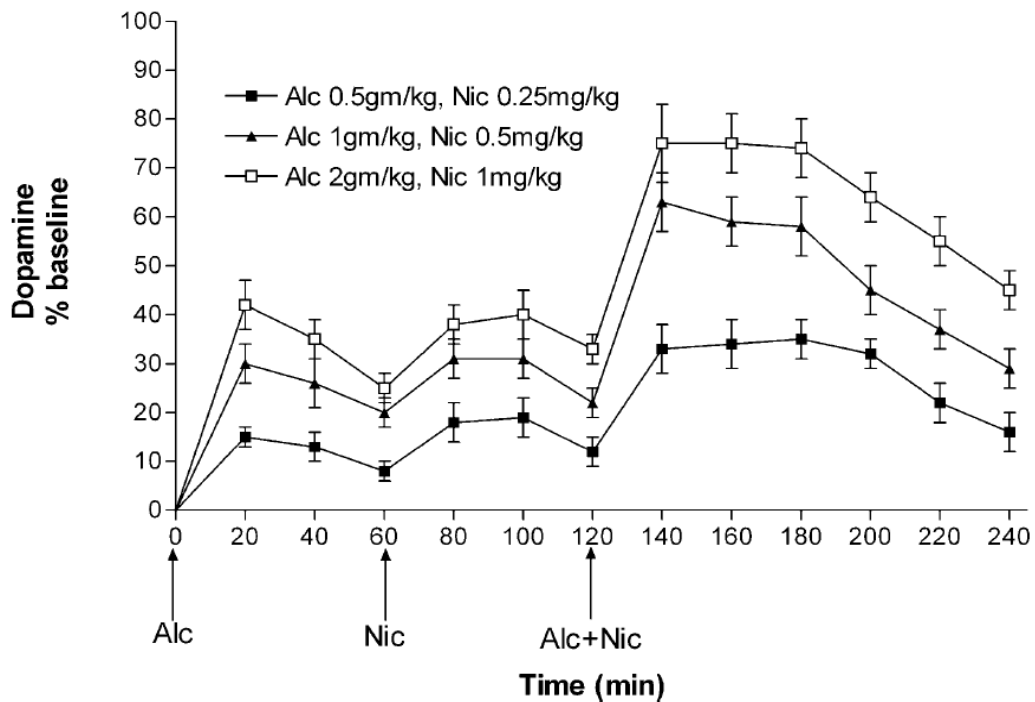


Figura 6. Respuesta en la liberación de dopamina asociada al consumo de alcohol y a la nicotina individualmente y en conjunto. (Extraída de Tizabi et al., 2007)

En una segunda fase de este estudio se experimentó con mecamilamina, un antagonista de nAChR usado normalmente para estudiar los efectos de la retirada de nicotina. Un pretratamiento con este antagonista bloquea la respuesta combinada del co-abuso en el sistema dopaminérgico, encontrándonos con unos niveles de dopamina en el nAcc muy bajos, además de reducir considerablemente la conducta de consumo conjunto. Con el tratamiento de este antagonista, parecen eliminarse la sensación placentera asociada al co-abuso y, al no presentarse gratificación, el consumo sufre un cese muy notable. (Véase figura 7)

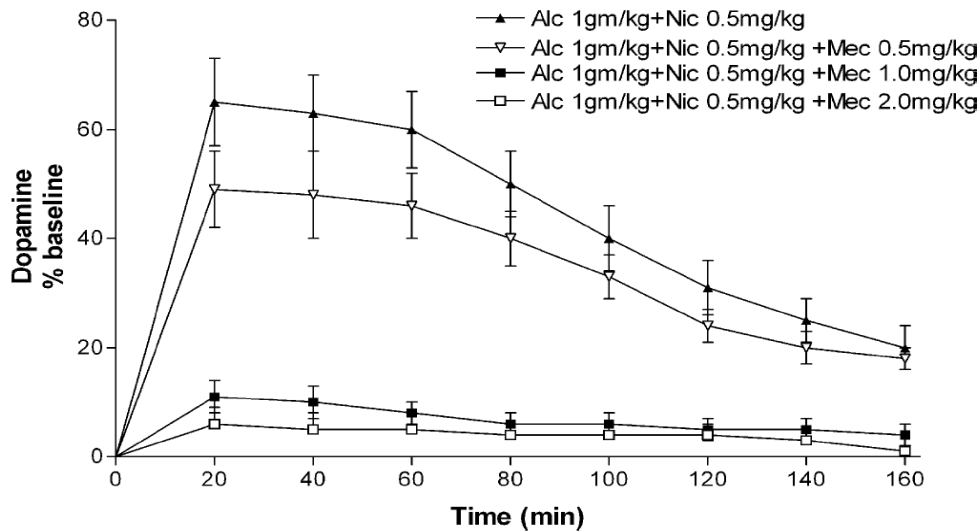


Figura 7. Co-abuso de alcohol y nicotina y la evolución en el consumo en adición a un tratamiento con mecamilamina (Extraída de Tizabi et al., 2007)

Otro estudio utiliza este antagonista de nAChR para analizar las diferencias en la retirada del alcohol y el tabaco. La retirada del etanol tras un consumo prolongado lleva consigo un componente físico aversivo, tal como un déficit cognitivo o insomnio (Economidou et al. 2011). Algunos de los síntomas producidos por el síndrome de abstinencia del alcohol o la nicotina son muy similares (ansiedad, irritabilidad, falta de concentración, insomnio...), algo que sugiere coincidencias en los circuitos neurales implicados en las manifestaciones tras la retirada de la droga (Hughes, Higgins y Bickel, 1994; Saitz, 1998). Estos síntomas podían provocarse en ratones tratados con alcohol tras una inyección de mecamilamina, (Salas, Pieri y De Biasi, 2009). Lo sorprendente del estudio es que los ratones tratados con etanol fueron más sensibles a los efectos de la inyección de mecamilamina que los ratones tratados con nicotina. Estos resultados apuntan a una implicación directa del sistema nicotínico colinérgico en el mecanismo de la retirada del alcohol y sugiere adaptaciones moleculares que pueden coincidir en el mecanismo del abuso de alcohol y nicotina.

Estos descubrimientos subrayan la importancia de los nAChR en la mediación de la adicción al alcohol y la nicotina y a su co-abuso, señalándose como los encargados de activar las neuronas dopaminérgicas

Se ha señalado adicionalmente la importancia del prosencéfalo basal en el desarrollo del co-abuso de alcohol y nicotina (Sharma, Dumontier, DeRoode, Sahota y Thakkar, 2014). Se inyectó nicotina en el prosencéfalo basal a ratas que se encontraban consumiendo alcohol,

haciendo coincidir la llegada al organismo de ambas sustancias. Posteriormente se analizó la expresión de c-Fos en el nAcc con el objetivo de comprobar que la inyección en el prosencéfalo basal había provocado una activación en el mismo. Como se hipotetizaba, la infusión de nicotina en el prosencéfalo basal en combinación con el alcohol, daba como resultado un aumento de la expresión de c-fos en el nAcc, precedido por la activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV. Estos resultados podrían explicarse atendiendo a la función del prosencéfalo basal. Esta estructura es la encargada en el control del sueño/vigilia, la cognición y la atención. Como es sabido, los efectos aversivos del consumo de alcohol más salientes son el déficit en estos componentes, dando lugar a un aumento de la sensación de somnolencia y déficits cognitivos. La nicotina actuaría activando el prosencéfalo basal y mitigando estos efectos aversivos, asegurando la activación cognitiva a la vez que se activa el nAcc, el centro de la recompensa y aumentando por tanto el consumo de las dos drogas.

Este descubrimiento casa con otro estudio donde también se ha encontrado que el mantenimiento del co-abuso de nicotina y alcohol se ve reforzado por la habilidad de ambas drogas de reducir las propiedades aversivas de la otra. Por ejemplo, fumar ocasionalmente disminuye parcialmente los déficits cognitivos causados por el consumo de alcohol. Si un sujeto se encuentra en un estado adormecido a consecuencia del consumo de alcohol, la administración de nicotina volvería a facilitar la activación parcial del organismo. Esto se demostró en humanos gracias a una experimentación con pruebas en las que se midió la precisión y el tiempo de reacción en personas con problemas de alcoholismo. Se encontró que cuando se administraba una dosis alta de nicotina, el desempeño en las pruebas se veía mejorado considerablemente, además de disminuir la urgencia en la conducta de búsqueda de alcohol (Ceballos, 2006).

A pesar de los resultados recogidos de distintos autores, aun no está claro cómo el prosencéfalo basal facilita la activación del núcleo accumbens, por lo que sería preciso ahondar en futuras investigaciones sobre esta estructura.

#### **4. CONCLUSIONES**

Los mecanismos por los cuáles actúan el alcohol y la nicotina comparten estructuras comunes. Llegar a la comprensión de cómo actúa y se complementa cada sustancia la una con la otra puede ser clave de cara a desarrollar medicación y

tratamientos eficaces para la disminución de consecuencias negativas, la prevención del inicio de su consumo y el cese del mismo.

Destacan entre los mecanismos de adicción de cada una de las drogas, la importancia del ATV y el nAcc, que se comunican directamente reforzando su poder adictivo. Una mayor investigación de forma más profunda sobre qué ocurre exactamente en estas estructuras podría arrojar aún más luz cómo se lleva a cabo el proceso de la adicción exactamente. Quizás haya estructuras secundarias que estén mediando de alguna forma en ellas y que pueda ser de gran importancia de cara a nuevos proyectos y en las que aún no se haya reparado.

Estas estructuras poseen grandes densidades de nAChR, que no sólo median la acción de la nicotina, sino que se ha demostrado que tiene gran importancia en la adicción al alcohol y al co-abuso, por lo que el desarrollo de algún tipo de medicación que actúa selectivamente sobre receptores concretos, anulando su efecto, podría arrojar luz al continuo entendimiento de estas adicciones.

Por otro lado, los transmisores NMDA y GABA, parecen jugar un papel clave con respecto a la activación e inhibición del sistema nervioso, reforzando a su vez las capacidades reforzantes de la droga. Mientras que el alcohol inhibe el sistema nervioso, el tabaco lo activa. Esto crea un círculo vicioso en el que el sujeto, ante una sensación de somnolencia o déficit cognitivo, necesita activarse, recurriendo a la nicotina y pudiendo consumir más alcohol a la vez.

También sería interesante ampliar recursos en la investigación del prosencéfalo basal. Encontrar la forma en que el nAcc y éste se comunican podría ser un buen campo al que destinar recursos, ya que en la actualidad no se conoce exactamente de qué manera una estructura influencia a la otra.

El fin último de ahondar en estos temas es la prevención de consecuencias negativas en el ser humano. El destinar mejor equipo, profesionales y recursos para avanzar en este campo podría, en un futuro, hacer que el cese del abuso de sustancias sea mucho más fácil, creándose, por ejemplo, suplementos que palien la sensación de abstinencia para, poco a poco ir retirándolos.

En definitiva, el mecanismo del abuso conjunto de alcohol y tabaco es un mecanismo complejo y muy estudiado, pero en el que aún quedan incógnitas que resolver.



## 5. REFERENCIAS

- Balfour, D.J. (2015). The role of mesoaccumbens dopamine in nicotine dependence. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 24: 55–98.
- Asan E. (1998) The catecholaminergic innervation of the rat amygdala. *Adv Anat Embryol Cell Biol*;142:1 – 118.
- Barrett, S.P., Tichauer, M., Leyton, M. y Pihl, R.O. (2006) Nicotine increases alcohol self-administration in non-dependent male smokers. *Drug Alcohol Depend.* 81, 197–204.
- Benowitz, N.L. (2009) Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 49:57-71.
- Berridge, K. y Robinson, T. (1998). «What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?». *Brain Res Brain Res Rev* 28 (3): 309-69.
- Ceballos, N.A. (2006). Tobacco use, alcohol dependence, and cognitive performance. *J Gen Psychol* 133: 375–388.
- Chang S.L., Patel N.A. y Romero A.A. (1995) Activation and desensitization of Fos immunoreactivity in the rat brain following ethanol administration. *Brain Res*;679:89–98.
- Clark, A., Lindgren, S., Brooks, S.P., Watson, W.P. y Little, H.J., (2001). Chronic infusion of nicotine can increase operant self administration of alcohol. *Neuropharmacology* 41, 108–117.
- Dani, J.A. y Bertrand, D. (2007). Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47: 699–729.
- Dawson, D.A. (2000) Drinking as a risk factor for sustained smoking. *Drug and Alcohol Dependence*; 59:235–249.
- Devaud, L.L., Fritschy, J.M., Sieghart, W. y Morrow, A.L. (1997) Bidirectional alterations of GABAA receptor subunit peptide levels in rat cortex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Neurochem* 69: 126–130.

- Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G.L. y Rossetti, Z.L. (1993) Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci* 90: 7966–7969.
- Di Chiara, G. (1999) Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology* 375, 13–30.
- Economidou, D., Cippitelli, A., Stopponi, S., Braconi, S., Clementi, S., Ubaldi, M., Martin-Fardon, R., Weiss, F., Massi, M. y Ciccocioppo, R (2011). Activation of brain NOP receptors attenuates acute and protracted alcohol withdrawal symptoms in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 35: 747–755.
- Fields, H.L. y Margolis, E.B. (2015) Understanding opioid reward. *Trends Neurosci* 38: 217
- Gilpin, N.W. y Koob, G.F. (2008) Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. *Alcohol Res Health* 31: 185-195.
- Goto, Y. y Grace, A.A. (2008). Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci.* 31: 552–558.
- Gotti C., Zoli M. y Clementi F. (2006). Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol. Sci.*, 27 (2006), pp. 482–491
- Gottfried, J.A., O’Doherty, J., y Dolan, R.J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 301: 1104-1107.
- Grant K.A. y Colombo G. (1993) Substitution of the 5-HT<sub>1</sub> agonist trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) for the discriminative stimulus effects of ethanol: effect of training dose. *Psychopharmacology* 113:26–30.
- Harrington L., Vinals X., Herrera-Solis A., Flores A., Morel C., Tolu S., Faure P., Maldonado R., Maskos U. y Robledo P. (2015) Role of beta4\* Nicotinic Acetylcholine Receptors in the HabenuloInterpeduncular Pathway in Nicotine Reinforcement in Mice. *Neuropsychopharmacology*. November 2015 doi:10.1038/npp.2015.346.
- Heimer L., Zahm D.S., Churchill L., Kalivas P.W. y Wohltmann C.. (1991) Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*;41:89 – 125.

- Herz, A. (1997) Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology* 129: 99-111.
- Hughes, J.R., Higgins, S.T. y Bickel, W.K. (1994). Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction* 89: 1461–1470.
- Johnson, K.A. y Jennison, K. M. (1992) The drinking-smoking syndrome and social context. *International Journal of Addiction* 27, 749–792.
- Ko, J. K. y Cho, C. H. (2000) Alcohol drinking and cigarette smoking: a “partner” for gastric ulceration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 63, 845–854.
- Koob, G.F. (2003) A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 59:11–34.
- Koob, G.F. y Le Moal, M. (2008) Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3113-3123.
- Koob, G.F. y Volkow, N.D. (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 35:217–238.
- LeDoux J. (2007): The amygdala. *Current Biology* 17:R868–R874.
- Lisman, J.E. y Grace, A.A. (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46: 703–713.
- Littleton, J. (1998) Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health y Research W o r l d* 22(1):13–24.
- Maskos U., Molles B.E., Pons S., Besson M., Guiard B.P., Guilloux J.P., Evrard A., Cazala P., Cormier A., Mameli-Engvall M., Dufour N., Cloëz-Tayarani I., Bemelmans A.P., Mallet J., Gardier A.M., David V., Faure P., Granon S. y Changeux J.P. (2005) Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*;436:103–107.
- Mitchell, J.M., Teague, C.H., Kayser, A.S., Bartlett, S.E. y Fields, H.L. (2012) Varenicline decreases alcohol consumption in heavydrinking smokers. *Psychopharmacology*. 223, 299–306.
- Mogenson, G.J., Jones D.L. y Yim. C.Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.* 14:69–97.

- Montague, P.R., Dayan, P. y Sejnowski, T.J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 16:1936–1947.
- Onur, O. A., Patin, A., Mihov, Y., Buecher, B., Stoffel-Wagner, B., Schlaepfer, T.E., Walter, H., Maier, W., y Hurlemann, R. (2012). Overnight deprivation from smoking disrupts amygdala responses to fear. *Human Brain Mapping*, 33, 1407–1416.
- Rahman, S., Engleman, E.A. y Bell, R.L. (2014). Nicotinic receptor modulation to treat alcohol and drug dependence. *Front Neurosci* 8: 426.
- Roberts, A.J.; McDonald, J.S.; Heyser, C.J, Kieffer B.L., Matthes H.W., Koob G.F. y Gold L.H. (2000)  $\mu$ -Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293(3):1002–1008.
- Salas, R., Pieri, F. y De Biasi, M. (2004). Decreased signs of nicotine withdrawal in mice null for the beta4 nicotinic acetylcholine receptor subunit. *J Neurosci* 24: 10035–10039.
- Saitz, R. (1998). Introduction to alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 22: 5–12.
- Sharma, R., Dumontier, S., DeRoode, D., Sahota, P. y Thakkar, M.M. (2014) Nicotine infusion in the wake-promoting basal forebrain enhances alcohol-induced activation of nucleus accumbens. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 38, 2590–2596.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7: 191–197.
- Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav. Brain Funct.* 6: 24.
- Tapper A.R., McKinney S.L., Nashmi R., Schwarz J., Deshpande P., Labarca C., Whiteaker P., Marks M.J., Collins A.C. y Lester H.A. (2004) Nicotine activation of alpha4\* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*;306:1029–1032.
- Tizabi, Y., Bai, L., Copeland, R.L. Jr. y Taylor RE (2007). Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol Alcohol* 42: 413–416.

- Vilpoux, C., Warnault, V., Pierrefiche, O., Daoust, M. y Naassila, M. (2009) Ethanol-sensitive brain regions in rat and mouse: a cartographic review, using immediate early gene expression. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 33(6):945-69.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Telang, F., Fowler, J.S., Logan, J., Childress, A.R., Jayne, M., Ma, Y., y Wong, C. (2008) Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage* 39: 1266-1273.
- Weiss, F., Lorang, M.T., Bloom, F.E., y Koob, G.F. (1993) Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: Genetic and motivational determinants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 267(1):250–258.
- Weiss F., Parsons L.H., Schulteis G., Hyytiä P., Lorang M.T., Bloom F.E. y Koob G.F.(1996) Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *Journal of Neuroscience* 16(10):3474–3485.
- Weitzman, E.R. y Chen, Y.Y. (2005) The co-occurrence of smoking and drinking among young adults in college:national survey results from the United States. *Drug Alcohol Depend*; 80:377–386.
- WHO (2008) WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, pp. 1–342. *World Health Organization*, Geneva.
- WHO (2013) Global Status Report on Alcohol and Health, pp. 1–286. *World Health Organization*, Geneva.
- Zywiak, W. H., Stout, R. L., Longabaugh, R., Dyck, I., Connors, G. J., y Maisto, S. A. (2006). Relapse-onset factors in Project MATCH: The Relapse Questionnaire. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 31, 341–345. doi:10.1016/j.jsat.2006.05.007

## 6. ANEXOS

Tabla 1. Guía de abreviaturas utilizadas en el texto.

---

|   |                                                               |
|---|---------------------------------------------------------------|
| - | 5-HT = Serotonina                                             |
| - | Amg = Amígdala                                                |
| - | ATV = Area Tegmental Ventral                                  |
| - | CE = Cuerpo estriado                                          |
| - | COF = Córtex orbitofrontal                                    |
| - | CPF = Córtex prefrontal                                       |
| - | DA = Dopamina                                                 |
| - | GP = Globo pálido                                             |
| - | Hipo = Hipocampo                                              |
| - | Ins = Ínsula                                                  |
| - | nAcc = Núcleo accumbens                                       |
| - | nAChRs = Receptores nicotínicos de acetilcolina Thal = Tálamo |
| - | NLET = Núcleo del lecho de la estría terminal                 |
| - | Thal = Tálamo                                                 |

---

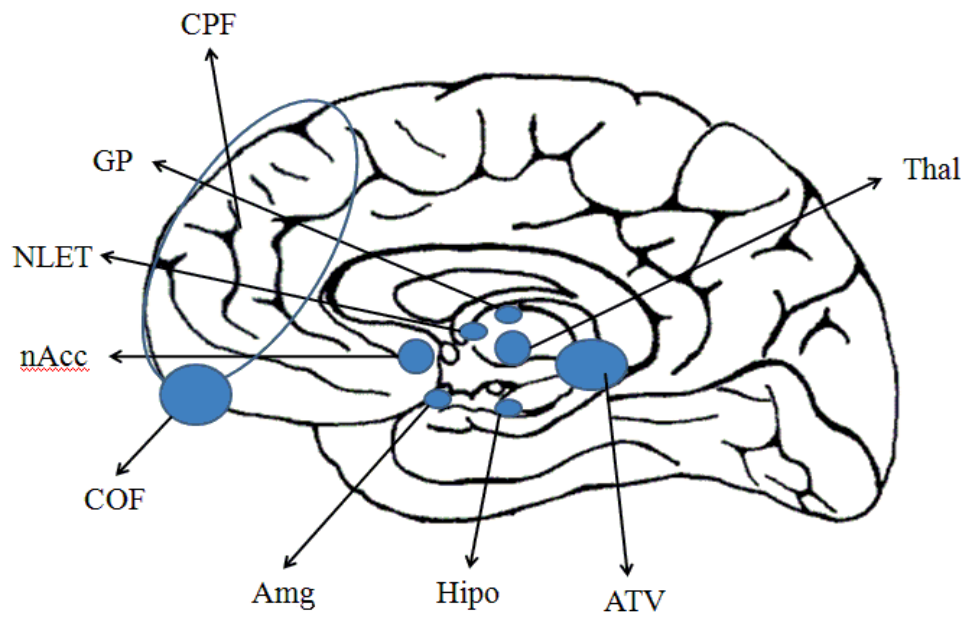


Figura 8. Estructuras cerebrales de interés.