

Utilización de modelos animales en la investigación sobre alcoholismo.

Kamenetzky, Giselle, Bentosela, Mariana y Mustaca, Alba.

Cita:

Kamenetzky, Giselle, Bentosela, Mariana y Mustaca, Alba (2005).
Utilización de modelos animales en la investigación sobre alcoholismo.
XII Jornadas de Investigación y Primer Encuentro de Investigadores en Psicología del Mercosur. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-051/252>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/ewYf/4bv>

UTILIZACIÓN DE MODELOS ANIMALES EN LA INVESTIGACIÓN SOBRE ALCOHOLISMO

Kamenetzky, Giselle; Bentosela, Mariana; Mustaca, Alba
Universidad de Buenos Aires - CONICET

Resumen

Los modelos animales ofrecen ventajas en la investigación sobre alcoholismo, aunque los resultados no pueden generalizarse sin tener en cuenta la multicausalidad de los comportamientos humanos. Se desarrollaron modelos de autoadministración, de condicionamiento operante, condicionamiento de lugar y de sabor, y para diversos estadios del consumo. Las investigaciones hallaron relaciones entre el consumo de alcohol y estrés. Los resultados están supeditados a múltiples factores, tales como el tipo de estresor, modo de administración e historia previa con la droga. Existen evidencias sobre las propiedades ansiolíticas del alcohol. El Contraste Sucesivo Negativo consumatorio ocurre cuando a un animal se le disminuye sorpresivamente un reforzador apetitivo esperado, desencadenándose respuestas típicas de estrés. El etanol produce una reversión del Efecto de Reforzamiento Parcial en el contraste, suprimiendo la persistencia de la respuesta de consumo, luego del cambio de solución azucarada. Además se mostró que la administración de etanol previa a los ensayos no reforzados, reduce el efecto de contraste en ratas expuestas a un esquema de reforzamiento parcial. Estos experimentos dan cuenta de los efectos ansiolíticos producidos por el etanol.

Palabras Clave

alcohol modelos administración estrés

Abstract

UTILIZATION OF ANIMAL MODELS IN ALCOHOLISM RESEARCH

The animal models offer advantages on alcoholism research, although it must be considered the multicausality of human behavior in order to be generalized. Self-administration models, operant conditioning, place and taste conditioning, and several consumption states models were developed. In several studies it was found relationships between alcohol and stress. The results depended on multiple factors, like the class of stressor, the administration route, and previous experiences with the drug. There is evidence of the anxiolytic properties of alcohol. The Consummatory Successive Negative Contrast occurs when an animal suffers an unexpected downshift of an appetitive reinforcer, developing typical stress responses. The ethanol produces a reversion of the contrast Partial Reinforcement Effect, eliminating the persistence on intake response, in the post-shift phase. Besides it was demonstrated that ethanol administration previous to the non-reinforced trials reduce the contrast effect in rats exposed to a partial reinforcement schedule. These experiments contribute to add evidence to the anxiolytic effects of alcohol.

Key words

alcohol models administration stress

Ventajas en el uso de modelos animales

La utilización de modelos animales ofrece numerosas ventajas en la investigación sobre alcoholismo. Por ejemplo, se pueden obtener poblaciones que sean genéticamente uniformes así como varias generaciones en un período de tiempo relativamente breve. Además, teniendo en cuenta la amplia variabilidad por la preferencia hacia el alcohol entre los animales, se han desarrollado diversas líneas de ratas y ratones basándose en la alta o baja preferencia, obteniéndose animales con altos y bajos niveles de consumo de alcohol. Se han desarrollado cepas endocriadas de este tipo en Finlandia, Estados Unidos y Sardinia, utilizando diversos criterios para la selección. Estos modelos animales también han sido una invaluable herramienta para estudiar las implicancias comportamentales, neuroquímicas y moleculares en el consumo y preferencia por el alcohol (Spanagel, 2000).

Las investigaciones con ratas y ratones, constituyen un instrumento sumamente valioso si tenemos en cuenta que tanto humanos como roedores evolucionaron de ancestros mamíferos comunes. Ya que el refuerzo del alcohol está mediado por estructuras cerebrales que han sido conservadas durante la evolución (estructuras subcorticales), los estudios con roedores son utilizados para elucidar las bases neurobiológicas del consumo de alcohol y los procesos de refuerzo del alcohol en humanos. En este sentido, se han hallado numerosas analogías con comportamientos humanos complejos; por ejemplo, el deseo compulsivo por el consumo, la recaída y la pérdida de control (Spanagel, 2000).

Por otra parte, utilizando modelos animales no humanos es posible realizar un mayor control de factores, tales como las condiciones de alojamiento, dieta y experiencia previa con la droga, entre otros.

Sin embargo, no es posible generalizar directamente a humanos los resultados obtenidos con este tipo de investigaciones. Es necesario realizar estudios acordes a la complejidad y a la multiplicidad de factores que afectan el comportamiento humano.

Investigación sobre los efectos motivacionales del alcohol

El consumo excesivo de alcohol responde a causas complejas, interactuando factores genéticos, ambientales y socioculturales. Los efectos motivacionales positivos del alcohol pueden generar estados placenteros, por ejemplo, un estado de euforia, así como el alivio de estados displacenteros producidos por estrés, ansiedad o dependencia física y abstinencia. Los efectos motivacionales negativos producidos por el alcohol pueden incluir estados displacenteros como disforia, malestar y resaca, o bien disminución de estados placenteros, como una reducción de la euforia. Posiblemente, las diferencias individuales en cuanto a la sensibilidad a dichos efectos motivacionales pueden facilitar o inhibir el desarrollo de patrones de alcoholismo (Cunningham, Fidler y Hill, 2000).

Mencionaremos algunos modelos animales que serán divididos en función de la exposición al alcohol controlada por el animal, o bien por el experimentador. Dentro de la primera categoría se encuentran los modelos de auto-administración de caja hogar o de condicionamiento operante. En ambos el animal controla la ingesta de alcohol, la dosis y los patrones temporales de la ingesta, pero se diferencian en el comportamiento requerido

para obtener el alcohol y la ruta de administración. En los modelos de caja hogar se ofrece al animal la opción de consumir agua o alcohol, durante 24 hs. o bien por periodos delimitados de tiempo. Habitualmente se toma como medida dependiente el volumen consumido de cada botella y la proporción de alcohol, en relación al volumen total de líquido consumido (preferencia). Los experimentos de caja hogar se centran en los procesos de consumo; para evaluar los procesos apetitivos relacionados al comportamiento del animal se utilizan modelos de *condicionamiento operante*, en los cuales el acceso a alcohol es contingente al comportamiento del animal bajo el requerimiento de una respuesta. Por ejemplo, el experimentador puede variar la complejidad de la respuesta que debe realizar el animal para obtener alcohol mediante un trabajo de presión de palanca, aumentando progresivamente el requerimiento (Samson, 1985).

Los modelos de autoadministración resultarían útiles para analizar el comportamiento humano ya que los bebedores habitualmente consumen alcohol en circunstancias en las cuales pueden controlar la cantidad, así como los patrones de consumo. Estos modelos ofrecen la posibilidad de comprender la naturaleza de los efectos motivacionales que influyen en la autoadministración de alcohol, así como de sus efectos farmacológicos, tales como el incremento del placer y la disminución del estrés y la ansiedad (Cunningham et al, 2000).

Entre los procedimientos en que el experimentador controla la exposición al alcohol, mencionaremos dos modelos: el condicionamiento de lugar y el condicionamiento al sabor. Los mismos están basados en la premisa que los individuos pueden aprender asociaciones entre los efectos de las drogas, o *Estímulos Incondicionados* (EI) tales como los efectos farmacológicos (por ejemplo, sedativos, térmicos y cardiovasculares), así como los efectos motivacionales (por ejemplo, reducción de ansiedad y euforia), y los estímulos que predicen la administración de la droga o *estímulos condicionados* (EC), tales como el sabor y el olor del alcohol, así como claves externas visuales y auditivas (Cunningham, 1993).

En un experimento típico de condicionamiento de lugar, ratas o ratones son entrenados en un aparato que permite la presentación de diversos estímulos visuales, táctiles, olfatorios o auditivos en compartimentos diferentes. Los animales son expuestos a una serie de estímulos que son pareados con la administración de alcohol, y un segundo set de estímulos no pareados con la droga. En el ensayo de prueba los animales son colocados en el aparato sin ser administrados con la droga y con libre acceso a ambos compartimentos. Se mide el tiempo que el animal permanece en presencia de cada set de estímulos, lo cual se toma como medida de preferencia o aversión hacia la droga.

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

Los modelos de condicionamiento son utilizados para la comprensión de los comportamientos de recaída y el desarrollo de tratamientos de exposición a claves para el alcoholismo.

Modelos animales para diversos estadios de consumo

Los patrones de consumo de alcohol generalmente se desarrollan en diversos estadios, de acuerdo al tiempo que el animal ha sido expuesto a la droga. Una primera fase de adquisición del consumo de alcohol generalmente se desarrolla durante las primeras dos semanas de exposición. Durante esta etapa el consumo es controlado y la ingesta parece ser de tipo exploratorio. Los patrones de consumo y la dosis diaria son inestables e impredecibles en este estadio en que los animales aprenden a evaluar los efectos psicotrópicos del alcohol y a

ajustar su comportamiento de consumo.

En esta etapa se suele inducir el consumo y evaluar la preferencia de etanol ofreciendo a los animales una botella con etanol y otra con agua, o bien tres botellas con etanol a diferentes concentraciones (por ejemplo, 5, 10 y 20% v/v) y otra botella con agua (Wolffgramm y Heyne, 1995).

A partir de la segunda semana y durante los primeros meses, cada animal desarrolla patrones individuales estables de consumo de alcohol (Wolffgramm, 1990). En esta fase, el consumo es controlado por la interacción de factores externos (por ejemplo, estrés) y el estado interno del animal y parecería estar relacionado con los efectos psicotrópicos del alcohol (Spanagel, 2000).

Spanagel y Holter (1999) desarrollaron un modelo de autoadministración de alcohol con fases repetidas de privación. Se utilizaron ratas Wistar con libre acceso a agua, comida y tres soluciones de etanol al 5, 10 y 20% (v/v) en sus cajas. Luego de dos meses de acceso continuo, las ratas eran privadas de alcohol por algunos días y luego eran nuevamente expuestas a la droga. Durante el siguiente año, se repitió este procedimiento todos los meses. Cuando los animales eran reexpuestos a las soluciones de alcohol, se observó un fenómeno denominado *efecto de privación de alcohol* (ADE), y que consistía en un aumento pronunciado y temporario del consumo y la preferencia por el alcohol. Se produjeron también cambios en los patrones de consumo, prefiriendo concentraciones más altas de alcohol y bebiendo en horarios inusuales durante el ciclo de luz. Este modelo ha sido utilizado para estudiar el comportamiento de recaída en el consumo y se observó también en ratones, monos y humanos bebedores sociales (Sinclair, 1971).

A partir de aproximadamente 6 meses de acceso continuo a alcohol, las ratas cambian gradualmente su comportamiento de consumo, aún cuando las condiciones ambientales permanecen constantes. Los animales que son reexpuestos a la droga luego de largos períodos de abstinencia exhiben un alto consumo y preferencia por el etanol durante varias semanas (Wolffgramm y Heyne, 1991), a diferencia del ADE, que dura solo unos días. El comportamiento adictivo se define por una *pérdida de control*, y no por un alto consumo de alcohol. En esta fase, los factores externos e internos ya no influyen en el consumo de alcohol como en la fase de consumo controlado. Los datos empíricos muestran que la transición del consumo controlado al no controlado parecería ser irreversible en las ratas, sugiriendo la existencia de un *punto de no retorno* (Spanagel, 2000).

Estrés y alcohol

Utilizando modelos animales (fundamentalmente en ratas y ratones) se estudiaron los efectos de diferentes estresores físicos y psicológicos sobre la ingesta y la búsqueda voluntaria de alcohol, así como del efecto de la administración involuntaria de etanol sobre la reacción ante diversos estresores. Los resultados están supeditados al tipo de estresor (ej. descargas eléctricas, natación forzada, estrés social), modo de administración (ej., agudo o crónico, voluntario o involuntario, intraperitoneal, intragástrica, etc.), procedimiento empleado para el consumo voluntario (ej. paradigma de dos botellas), edad de los animales y su historia prenatal o postnatal, privación del sueño, status social, mecanismos de afrontamiento, etc. La literatura muestra que el nivel de ingesta puede incrementarse, disminuir o permanecer inalterable después de la exposición al estresor (ej. Vangelina et al., 2003).

Alcohol y Contraste Sucesivo Negativo

El estrés puede estar producido no solo por la presentación de estímulos aversivos, como los ejemplos citados en el apartado anterior, sino por la desaparición o disminución sorpresiva de un reforzador esperado, en función de las experiencias previas. En estos casos se produce una respuesta de frustración frente al refuerzo devaluado. El Contraste Sucesivo Negativo consu-

matorio (CSNc) es un protocolo sencillo que permite estudiar la frustración. Por ejemplo, cuando un animal pasa de recibir agua azucarada al 32% a agua azucarada al 4%, su consumo disminuye a un nivel significativamente inferior del de los animales controles que siempre recibieron la solución de 4%. Se considera que este estado de frustración desencadena reacciones similares a las respuestas de estrés (Flaherty, 1996). Los antecedentes sobre frustración y alcohol muestran que la administración de etanol reduce el CSNc de manera dosis-dependiente, cuando se administra vía intraperitoneal antes del segundo ensayo de devaluación del reforzador. Becker y Flaherty (1982) hallaron que administrándoles a las ratas 0.75 g/kg o 1 g/kg de etanol, diez minutos antes del segundo ensayo de la fase de post-cambio de solución, se reducía el CSNc en forma significativa con relación a los grupos controles que siempre recibieron la solución devaluada o que se les redujo sorpresivamente el reforzador, pero se le administró solución salina antes de dicho ensayo.

El Efecto de Reforzamiento Parcial es un término utilizado para explicar la mayor persistencia de las respuestas en la etapa de post-cambio de solución, si previamente el entrenamiento se realizó bajo un esquema de reforzamiento parcial o intermitente (Domjan, 1999). Datos obtenidos en nuestro laboratorio muestran que el etanol produce una reversión del Efecto de Reforzamiento Parcial en el contraste (ERPc), suprimiendo la persistencia de la respuesta de consumo, luego del cambio de solución azucarada (Kamenetzky, Gómez, Mustaca y Papini, en preparación). En otro experimento con un diseño intrasujeto se halló que la administración de etanol previa a los ensayos no reforzados, reduce el efecto de contraste en ratas expuestas a un esquema de reforzamiento parcial. Los mismos animales mostraron el efecto de contraste con respecto a sus controles que siempre recibieron la solución devaluada, cuando de les administró vehículo previo a los ensayos no reforzados (Kamenetzky, Mustaca y Papini, en preparación). Estos experimentos dan cuenta de los efectos ansiolíticos producidos por el etanol.

REFERENCIAS

- Becker, H. C. & Flaherty, C. F. (1982). Influence of ethanol on contrast in consummatory behavior. *Psychopharmacology*, 77, 253-258.
- Cunningham, C., L. (1993). Pavlovian drug conditioning. In: van Haaren, F., ed. *Methods in behavioral pharmacology*. Amsterdam: Elsevier, 349-381.
- Cunningham, C., L., Fidler, T., L. y Hill, K., G. (2000). Animal models of alcohol's motivational effects. *Alcohol Research and Health*, 24, 85-91.
- Domjan, M. (1999). *Principios de aprendizaje y conducta*. International Thompson Ed.
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive Relativity*. New York: Cambridge University Press.
- Samson, H., H. Y Doyle, T., F. (1985). Oral ethanol self-administration in the rat: Effect of naloxone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22, 91-99.
- Sinclair, J. D. (1971). The alcohol deprivation effect in monkeys. *Psychonomical Science*, 25, 21-24.
- Spanagel, R. y Holter, S. M. (1999). Long-term alcohol self administration with repeated alcohol deprivation phases: An animal model of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 231-243.
- Spanagel, R. (2000). Recent animal models of alcoholism. *Alcohol Research & Health*, 24, 124-131.
- Vangelina V. Sigmund, S., Singer, M., Sinclair, J., D., Li, T. Y Spanagel, R., (2003). A comparative study on alcohol-preferring rat lines: effects of deprivation and stress phases on voluntary alcohol intake. *Alcoholism: clinical and experimental research*. Vol 27, 7, 1048-1054.
- Wolffgramm, J. (1990). Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology (Berlin)*, 101, 233-239.
- Wolffgramm, J y Heyne, A. (1991). Social behavior, dominance and social deprivation of rats determine drug choice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 389-399.
- Wolffgramm, J. y Heyne, A. (1995). From controlled drug intake to loss of control: The irreversible development of drug addiction in the rat. *Behavioral Brain Research*, 70, 77-94.