



Universidad de Jaén  
*Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación*

## Trabajo Fin de Grado

# **Estrés y alcoholismo en adolescentes: neurotransmisores implicados.**

**Alumno: Moraga Cidoncha, Paloma**

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

Dpto: Psicología

**Septiembre, 2016**

## Índice

<b>1. Resumen/Abstrac</b> .....	1
<b>2. Introducción</b> .....	2
<b>3. Alcoholismo</b> .....	4
3.1. Definición .....	4
3.2. Prevalencia en adolescentes .....	5
3.3. Mecanismo de acción en el sistema nervioso y neurotransmisores implicados.....	6
3.3.1. Gaba.....	6
3.3.2. Glutamato .....	7
3.3.3. Dopamina .....	8
3.4. Vía de recompensa: neurotransmisores implicados .....	8
<b>4. Estrés</b> .....	10
4.1. Definición .....	10
4.2. Mecanismo de acción en el sistema nervioso y neurotransmisores implicados.....	11
4.2.1. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal .....	11
4.2.2. Catecolaminas y cortisol .....	12
<b>5. Relación entre alcohol y estrés: neurotransmisores implicados</b> .....	13
<b>6. Conclusiones</b> .....	18
<b>7. Referencias bibliográficas</b> .....	19
<b>8. Glosario</b> .....	25

## **1. RESUMEN/ABSTRACT**

### **Resumen**

El consumo de alcohol durante la adolescencia es una práctica muy extendida entre los jóvenes. En esta práctica el patrón de consumo que abunda en actualmente es el llamado "Binge Drinking" o atracón de fin de semana que consiste en la ingesta de cuatro copas en las mujeres y cinco en los hombres. Esta forma de beber conlleva unas consecuencias que se pueden observar en cambios a nivel neurológico en diferentes regiones cerebrales en desarrollo así como en la expresión de neurotransmisores como el glutamato, GABA, catecolaminas o la serotonina. Un factor involucrado en este consumo es la exposición al estrés en etapas tempranas de la vida que puede aumentar el riesgo en el desarrollo de trastornos de ansiedad y de adicción en el futuro. Esta revisión tratara la relación que guarda el estrés y el consumo de alcohol y sus consecuencias en los cambios ocurridos en los neurotransmisores.

***Palabras claves:** alcohol, estrés, adolescentes, neurotransmisores.*

### **Abstract**

Drinking alcohol during adolescence is an increasingly widespread practice among youth. In this practice the pattern of consume that abounds today is called "Binge Drinking" or weekend binge eating which involves intake of four cups women and five men. This form of drinking has a lot of consequences that can be observed on a neurological level changes in different regions in developing brain as well as the expression of neurotransmitters such as glutamate, GABA, the catecholamines or serotonin. One factor related to this consume is early exposure to stress in life which may increase the risk in development of anxiety disorders and addiction in the future. This review study the relation between stress and alcohol ant their consequences on changes in the neurotransmitters involved.

***Key words:** alcohol, stress, teenagers, neurotransmitters.*

## 2. INTRODUCCIÓN

La adolescencia es una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta que según la OMS (2016) se puede definir como un periodo que conlleva el desarrollo y crecimiento de la persona entre la edad comprendida entre los 10 y los 19 años. Este desarrollo viene determinado por cambios biológicos, los cuales son afectados tanto por variables cognitivas, afectivas como psicosociales entre otras. Además, se producen importantes cambios a nivel neurológico que dan lugar al desarrollo de importantes áreas cerebrales que alcanzarán su madurez en este periodo (Cadaveira, 2009).

Esta etapa se caracteriza por la búsqueda de la independencia y por la formación de la propia identidad. El adolescente deja de estar tan apegado a sus padres para unirse más al grupo de iguales (OMS, 2016). Las relaciones sociales, el rol desempeñado en ellas y las relaciones íntimas se convierten en lo más importante para él (La Greca y Harrison, 2005; Pellegrini y Long, 2002).

Todos estos cambios a nivel físico, neurológico y comportamental llevan asociados una serie de riesgos. Uno de los más importantes y en el que más están incidiendo los estudios es el relacionado con el consumo de drogas. Normalmente este consumo puede venir derivado bien por el deseo de la persona de tener experiencias nuevas, bien por establecer una oposición a la autoridad, todo esto unido al hecho de la facilidad con la que cuenta el adolescente para obtener aquellas sustancias cuya principal consecuencia es la intoxicación (Colombia. Ministerio de la Protección Social. Fundación FES, 2005 citado en Gil, González y Perdomo, 2010).

Según la ESTUDES (2013) las drogas más consumidas por los adolescentes son el alcohol, el tabaco y el cannabis. Destacando un mayor consumo de las dos primeras en las mujeres mientras que es mayor el consumo de esta última entre los hombres.

Centrándonos en el consumo de alcohol entre los adolescentes hoy en día la forma de consumo puesta en práctica es la llamada Binge Drinking o atracón de fin de semana. Se define este tipo de consumo como la ingesta de cinco copas en los hombres y de cuatro en las mujeres (Wechsler, Davenport, Dowdall, Moeykens, & Castillo, 1994). Esta conducta conlleva grandes riesgos para la salud de los adolescentes. Destacamos a nivel social problemas académicos y familiares así como prácticas de riesgo en las relaciones sexuales y ponen en peligro su integridad física en cuanto a la carretera (Jennison, 2004). A nivel biológico se ha demostrado que produce cambios a largo plazo a nivel neuroquímico y

neuroanatómico favoreciendo el riesgo a una posible adicción. También hay que resaltar que el inicio temprano en el consumo de alcohol tiene como consecuencia una mayor vulnerabilidad a la dependencia en la edad adulta (Treutlein, Kissling, Frank, Wiemann, Dong et al., 2006; Grant & Dawson, 1997).

Una posible causa que ha sido relacionada con este consumo masivo durante esta etapa es el estrés (Blomeyer, Treutlein, Esser, Schmidt, Schumann cols., 2008; Treutlein, Kissling, Frank, Wiemann, Dong *et al.*, 2006 citado en Gilpin, Karanikas y Richardson, 2012). Así en el estudio de Esther Calvete y Ana Estévez (2008) se corroborar que los eventos estresantes son una causa directa con el consumo de alcohol.

El estrés se puede desencadenar por los cambios físicos y biológicos que tienen lugar en esta etapa, por el desarrollo de la identidad personal y de variables emocionales y cognitivas y por las presiones académicas o la integración en el grupo de iguales (Windle y Windle, 1996).

Como se ha mencionado anteriormente la relación entre estrés y consumo de alcohol en adolescentes viene determinado por unos cambios biológicos a nivel neuronal. Estos cambios tienen que ver con alteraciones que se producen en los distintos neurotransmisores implicados tanto en el consumo de alcohol como en el mecanismo del estrés, entre ellos podemos destacar el GABA, el glutamato, la dopamina, la norepinefrina, la noradrenalina o la serotonina y el factor liberador de corticotropina. De esta manera, se han llevado a cabo investigaciones realizadas en animales en las cuales se relacionan eventos estresantes como puede ser el aislamiento social o la separación de la madre en la infancia con el posterior consumo de alcohol durante la adolescencia comprobando los cambios que se producen en estos neurotransmisores en distintas regiones del cerebro (Skelly, Chappell, Carter y Weiner, 2015; Karkhanis, Alexander, Mccool, Weiner y Jones, 2015; Alexander *et al.*, 2012). Pero no solo el estrés involucrado en el consumo de alcohol provoca cambios en el cerebro, también, la forma de beber produce cambios en estos neurotransmisores, en concreto el patrón de consumo "binge drinking" o también conocido como atracón de fin de semana, conducta cada vez más habitual en los adolescentes (McClintick *et al.*, 2015).

Sin embargo, al igual que el estrés es un factor precipitante del consumo de alcohol también tiene un sentido bidireccional puesto que se han hallado en estudios pruebas de que el consumo crónico de alcohol y los periodos de abstinencia tienen como consecuencia elevados niveles de estrés activando de esta manera el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y

alterando la actividad del factor liberador de corticotropina (CRF). Además provoca a largo plazo un déficit en la regulación de la respuesta neuroendocrina al estrés (Becker, 2012).

### **3. ALCOHOLISMO**

#### **3.1. DEFINICIÓN**

Se considera el alcohol como una sustancia psicoactiva que actúa en el cerebro con un efecto sedante disminuyendo su actividad. Además es la segunda sustancia más consumida por la población estando la primera la cafeína. Su consumo prolongado, en exceso, puede provocar la necesidad imperiosa de seguir ingiriendo grandes cantidades de alcohol a pesar de los efectos perjudiciales que puede tener lugar en la salud de la persona (Rengifo, Tapiero y Spinel, 2005).

Esta situación de abuso se conoce hoy en día como síndrome de dependencia al alcohol o como socialmente se denomina alcoholismo. Según la OMS (2008), el término alcoholismo, puede definirse como “el consumo crónico y continuado o el consumo periódico de alcohol que se caracteriza por un deterioro del control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol y su consumo a pesar de sus consecuencias adversas”.

El consumo de alcohol está apegado de forma cultural a las relaciones sociales y a las celebraciones. A pesar de que el consumo de alcohol está extendido a toda la población el comienzo de esta práctica se da durante la adolescencia. La cuál está caracterizada tanto por cambios biológicos como psicológicos (Rodríguez, Ruiz y Bisquerra, 2014). La forma de beber que se ha desarrollado entre los jóvenes es el consumo intensivo de fin de semana conocido como binge drinking el cuál se puede definir como el consumo de grandes cantidades de alcohol, 4 bebidas en mujeres y 5 en hombres, en un periodo de tiempo muy corto generalmente dos horas. (NIAAA, 2004; Miller, Naimi, Brewer y Jones, 2007 citado en Gilpin, Karanikas, Richardson, 2012).

Este patrón de consumo tiene una serie de consecuencias a nivel neuroquímico en el cerebro adolescente en desarrollo. Por ejemplo en regiones como el núcleo dorsal del rafe se ha encontrado una menor expresión de receptores tanto de serotonina como de GABA A (McClintick *et al.*, 2015) así como una disminución en la sensibilidad de los receptores NMDA de glutamato (McClintick, McBride, Bell, Ding, Liu, Xuei y Edenberg, 2014).

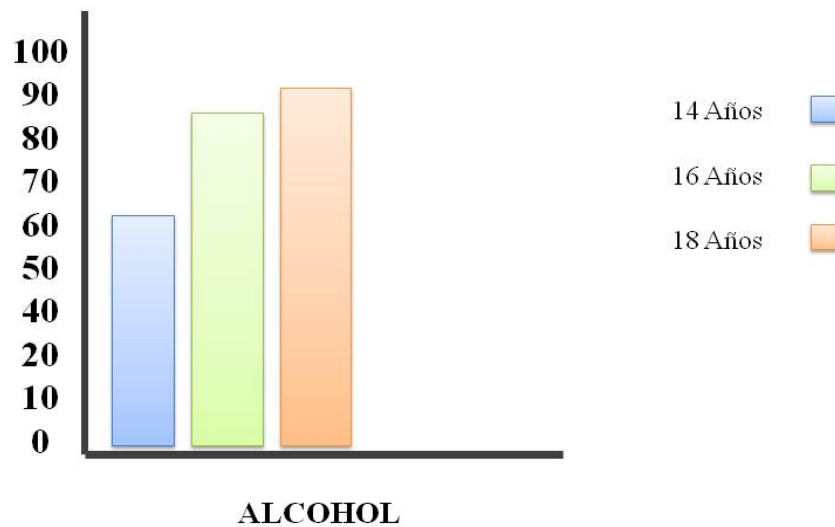
Además los adolescentes que comienzan su consumo durante esta etapa tienen más probabilidad de generar una dependencia al alcohol cuando son adultos así como que su ingesta incrementa con el paso de los años, y en algunos casos desarrollar una adicción (Treutlein , Kissling , Frank , Wiemann , Dong , *et al.*, 2006; Grant y Dawson , 1997 citado en Gilpin *et al.*, 2012). También se ha relacionado con el estrés y con problemas de salud mental (Blomeyer, Treutlein, Esser, Schmidt, Schumann, *et al.*, 2008; Courtney y Polich, 2009 citado en Gilpin *et al.*, 2012).

### **3.2. PREVALENCIA EN ADOLESCENTES**

Según el Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (Ministerio de sanidad. Servicio sociales e igualdad, 2015) el alcohol sigue siendo la droga psicoactiva más consumida en España cuya edad de inicio se encuentra entre los 13 y los 16, sin cambiar el rango de edad de los últimos años.

En cuanto al sexo, entre las mujeres se tiende a consumir más drogas legales tales como el alcohol y el tabaco y entre los hombres el consumo se centra en las drogas ilegales entre las que destaca el cánnabis. Además conforme va aumentando la edad se va incrementado el patrón de consumo, así según la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanza Secundarias (2012/2013) a los 14 años el porcentaje rondaría en torno al 63,1 %, a los 16 aumentaría en 84,2% y por último en adolescentes de 18 años se mantendría alrededor de un 91,3% viéndose por tanto un claro aumento. Ver figura 1.

El *bringe drinking* es típico de la adolescencia aunque su práctica también es mayor conforme la edad aumenta siendo el sexo femenino el que destaca en esta forma de beber por encima del sexo masculino entre los 14 y 15 años. Posteriormente los datos cambian a favor de los hombres. Así mismo las borracheras entre los jóvenes también son comunes en esta etapa y al igual que en el consumo de atracón el porcentaje de consumo es mayor en las mujeres durante los 14, 15 y 16 años (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2015).



**Figura 1.** Variación de la frecuencia del consumo de alcohol en función de la edad durante la adolescencia.

### 3.3. MECANISMO DE ACCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO Y NEUROTRANSMISORES

#### IMPLICADOS

##### 3.3.1. GABA

El Gaba es considerado como el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central. Se compone de tres receptores principales Gaba A, Gaba B y Gaba C (Lackie, 2010).

Nos centraremos en el primer receptor mencionado, el receptor Gaba A. Según León, González, León, De Armas, Urquiza y Rodríguez (2014) "El complejo receptor GABAA - ionóforo Cl<sup>-</sup> (Cloro) es una proteína constituida por cinco subunidades ensambladas formando un canal en su interior, que atraviesa la membrana neuronal. La activación del receptor da lugar a la apertura del canal, lo que permite la entrada de Cl<sup>-</sup>, y se produce una hiperpolarización de la membrana, que conlleva una disminución de la excitabilidad de la neurona y, consecuentemente, de su actividad funcional".



Además, también tiene lugares concretos de actuación para determinadas sustancias entre las que podemos encontrar el GABA en sí mismo, las benzodiazepinas o los barbitúricos. No hay un lugar específico para la acción del alcohol si no que su función es potenciar el efecto de estas sustancias dando lugar así a la apertura del canal y por tanto de la entrada de cloro (León *et al.*, 2014). También se ha relacionado al receptor GABA A como elemento implicado en los efectos reforzadores del alcohol participando en la vía de recompensa (Gil-Verona, 2002; Guyton, 2006 citado en (León *et al.*, 2014).

La manera en la que el alcohol actúa en este neurotransmisor varía según la forma de consumo. Así si el consumo es agudo dará lugar a una activación del receptor Gaba A lo que se traduce en un efecto de somnolencia o relajación en el sistema nervioso. Sin embargo durante el periodo de dependencia, que es cuando tiene lugar el consumo crónico, se observa una disminución de la actividad inhibitoria del GABA A (Rengifo, Tapiero, Spinel, 2005) y una menor sensibilidad de los receptores GABA A, dando lugar a posibles estados de ansiedad (Cagetti, Liang, Spigelman and Olsen, 2003). Además se ha encontrado que el receptor GABA A ejerce su acción tanto en el sistema mesolímbico como en el circuito del estrés de modo que actúa como factor de vulnerabilidad para padecer trastornos de ansiedad (Enoch *et al.*, 2003; Enoch, 2007 citado en Enoch, M.A, 2008).

### **3.3.2. GLUTAMATO**

El glutamato está dentro de la clasificación de aminoácido y tiene una función excitatoria, convirtiéndose en el neurotransmisor más importante del sistema nervioso. En cuanto a sus receptores se pueden clasificar tanto en ionotrópicos como en metabotrópico. En la primera familia se encontraría el AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), el NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) y el kainato. Y en la segunda estaría los receptores acoplados la proteína G. Nos centraremos en los receptores ionotrópicos ya que son los que se han encontrado directamente relacionados con el consumo de alcohol y su acción en el sistema nervioso (Rubio, 2009).

Sin embargo, la forma en que el alcohol actúa sobre el glutamato durante su administración varía en función de si el consumo es agudo o crónico. De esta manera durante los periodos de consumo agudo el efecto que tiene el alcohol sobre este neurotransmisor es de inhibición, más concretamente, ejerciendo su acción en el receptor NMDA. Pero durante el consumo crónico actúa de manera contraria, es decir, aumenta la activación del glutamato

en el sistema nervioso (Lorenzo, Ladero, Leza, Lizasoain, 2003), esto tiene lugar durante la etapa de abstinencia teniendo lugar un aumento de los receptores NMDA que como hemos dicho anteriormente se encuentran en un estado de hiperexcitabilidad llevando a un aumento de la tasa de disparo en las neuronas del hipocampo (Carpenter-Hyland, Woodward y Chandler, 2004). Las consecuencias de esta sobreactivación son los síntomas que pueden aparecer debido al consumo de alcohol tales como afectación a la memoria, convulsiones o delirium tremens entre otras (León et al., 2014) debido al cambio ocasionado en el mecanismo neuronal del hipocampo (Sánchez-Turet, 1997 citado en Arias, 2005).

### **3.3.3. DOPAMINA**

La vía dopaminérgica comienza sus síntesis en el área tegmental ventral (ATV) para continuar en el núcleo accumbens (NAc) (Ikemoto y Panksepp 1999; Koob, 1996 citado en Morganstern et al, 2010) y en la corteza prefrontal (CP) (de Abril et al, 2009). Además el sistema dopaminérgico participa en la regulación de proceso como la cognición, la ansiedad o la motivación (Gambarana, Masi, Leggio, 2003; Spanagel y Weiss, 1999 citado en Morganstern et al, 2010).

La actuación de la dopamina en el consumo de alcohol es diferente según si este consumo es agudo o crónico. Así, en el primer caso, tiene lugar un aumento de los niveles de dopamina en el núcleo estriado ventral (NAc) este aumento se relaciona con los efectos reforzantes en el cerebro mientras que si el consumo es crónico se produce una neuroadaptación dando lugar a una liberación de dopamina por debajo de los niveles normales en las regiones del estriado ventral y del lóbulo frontal (Bobes, Casas y Gutiérrez, 2011).

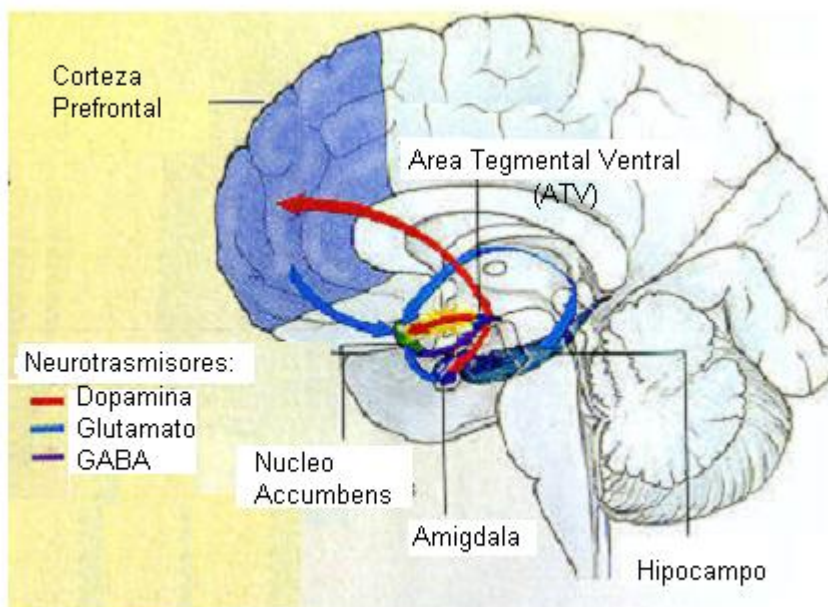
Por último, la dopamina es el neurotransmisor que se ha relacionado principalmente con los efectos de recompensa en el cerebro por parte de las drogas de abuso (Chiara, Acquas y Carboni, 1992; Koob, 1992 citado Morganstern y Tejani-Butt, 2010).

### **3.4. VÍA DE RECOMPENSA: NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS**

El consumo de drogas da lugar a que se active una vía en el cerebro llamado circuito de recompensa. Este circuito no solo se activa con las drogas sino que también es activado por los reforzadores naturales tales como la comida, el agua o la conducta sexual sin embargo

en este caso se produce una rápida tolerancia cosa que no ocurre si el mecanismo es activado por las drogas (Bobes, Casas y Gutiérrez, 2011).

El funcionamiento de esta vía tiene lugar en el área tegmental ventral (ATV), en el núcleo accumbens (NAc) y en la amígdala (AMG), estas tres regiones se encontrarían dentro del sistema mesolímbico y el sistema dopaminérgico, considerado este último como el responsables del abuso de drogas (Dichiara, 1988 citado en Rengifo *et al*, 2005). Se obtiene el efecto reforzador debido a que el ATV libera dopamina en el NAc aumentando los niveles en esta región, toda esta activación tiene lugar como consecuencia de la droga consumida (Méndez, Ruiz, Prieto, Romano, Caynas y Próspero, 2010). Además del sistema dopaminérgico intervienen otros neurotransmisores que favorecen la liberación de DA en esta vía como el GABA ya que cuando este es inhibido da como consecuencia la elevación de dopamina en el NAc mencionado anteriormente produciendo un efecto positivo en el organismo. Las endorfinas ejercen su papel en este mecanismo aumentando también los niveles de dopamina sobre todo en el consumo de alcohol (León, González, León, de Armas Urquiza y Rodríguez, 2016) ver figura 2.



**Figura 2.** Circuito de recompensa que participa en el consumo de alcohol: áreas cerebrales y neurotransmisores implicados. Extraído de Síndrome Clínicas Universitarias.

## 4. ESTRÉS

### 4.1. DEFINICIÓN

La palabra estrés ha tenido muchas definiciones desde la primera vez que comenzó a usarse por Selye quien especificaba su significado como tensión o presión (Bértola, 2010). Selye hacía mención con la palabra estrés a la respuesta biológica que se expresa en el organismo. Esta respuesta consiste en la activación de un circuito que empieza en el hipotálamo activando a la hipófisis y esta a su vez a la glándula suprarrenal la cual produce adrenalina y noradrenalina encargadas, en parte, de la activación del estrés en el cuerpo (Orlandini, 2009).

Este autor concluyó que esta respuesta al estrés por parte del cuerpo ayudaba a resistir los eventos estresantes a la cuál denominó síndrome de adaptación general. Este concepto se dividía en tres fases, en primer lugar la fase de alarma que se corresponde con la activación biológica de la respuesta al estrés, en segundo lugar la fase de resistencia en la cual el organismo elige la vía más rápida y eficaz para hacer frente a los eventos estresantes y por último la de agotamiento que tendría lugar si el estrés se prolonga en el tiempo y que tendría como consecuencia síntomas de desgaste (Mattson, 2015).

Según los estudios sobre los efectos del estrés se ha demostrado que es un factor que interviene en ciertas enfermedades. Así como que guarda relación con el desarrollo de trastornos de abuso de sustancias como por ejemplo el alcohol, además según datos epidemiológicos se ha relacionado como un factor de riesgo que duplica los niveles de consumo en exceso (Binge drinking) de alcohol (Keyes, Hatzenbuehler, Grant y Hasin, 2012; Spanagel, Noori y Heiling, 2014 citado en Perreau-Lenz y Spanagel, 2015). El estrés como factor de riesgo afecta tanto a la población adulta como a adolescentes, puesto que durante esta etapa tienen lugar eventos estresantes como la necesidad de pertenencia en un grupo, el estatus social y las relaciones sociales entre los iguales (Bakker, Ormel, Verhulst, y Oldehinkel, 2010). Una prueba de cómo el estrés influye en el consumo de alcohol se refleja en un estudio sobre adolescentes en Sudáfrica, el cuál concluye que determinados estímulos estresantes como la violencia, la victimización o la privación económica predicen el consumo de alcohol durante la adolescencia (Kalichman *et al.*, 2006; Thomas *et al.*, 1999 citado en Brook, Rubenstone, Zhang, Morojele, Brook, 2011). Además se halló que la percepción de un estado de bienestar bajo por parte de los adolescentes también se consideraba un evento estresante y guardaba relación con el consumo de alcohol en esta etapa. Los resultados

encontrados afirman que las situaciones estresantes pueden provocar una desregulación emocional a nivel psicológico (McEwan, 2008; Murali and Chen, 2005 citado en Brook, Rubenstone, Zhang, Morojele, Brook, 2011) lo que llevaría al consumo de alcohol para disminuir esta experiencia estresante por parte de los adolescentes (Brook *et al.*, 2011).

## **4.2. MECANISMO DE ACCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO Y NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS**

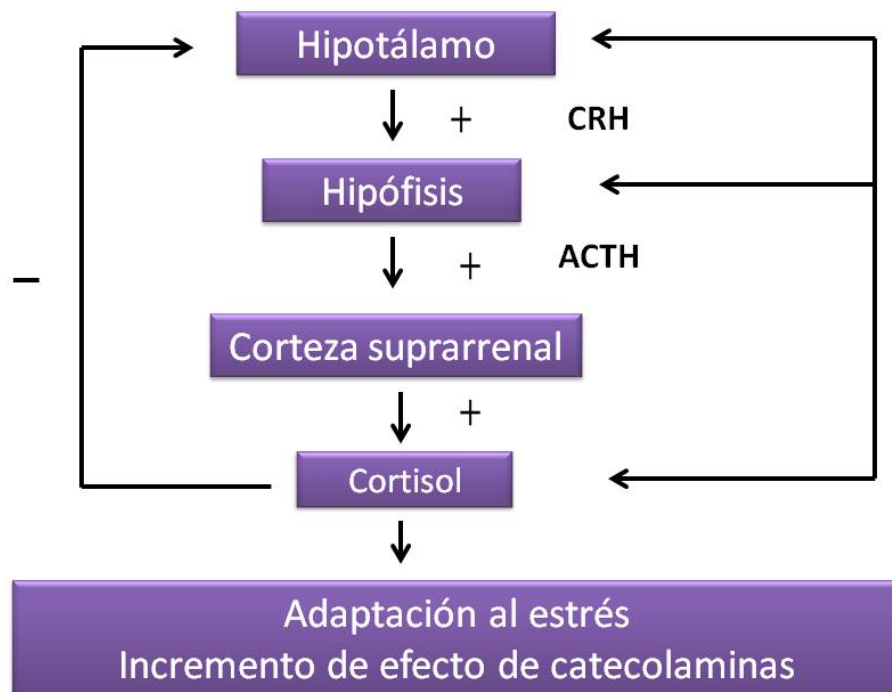
### **4.2.1. EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL**

Es conocido que el estrés desencadena una activación en el organismo a través de la participación de dos sistemas. En primer lugar, estaría el sistema que da lugar a la respuesta más rápida que sería el sistema nervioso autónomo y en segundo lugar se encontraría el eje hipotálamo-hipofisario-corteza adrenal cuya respuesta es más lenta si lo comparamos con la del sistema autónomo. Nos centraremos en este último mecanismo (Kalat, 2004).

Tras haber experimentado una situación estresante ya sea de tipo emocional, física o metabólica ocurre una activación de las neuronas del núcleo paraventricular situado en el hipotálamo dando lugar a una liberación del factor liberador de corticotropina (CRF), el cuál será transportado a la hipófisis. Así una vez haya ocurrido esto en la hipófisis tendrá lugar la secreción de la hormona adrenocorticotropina en el torrente sanguíneo. Esta hormona actuará en la corteza adrenal dando lugar a la liberación de glucocorticoides.

La activación del factor de liberación de corticotropina (CRF) está modulada por varios sistemas de neurotransmisores los cuales se pueden clasificar en función de su capacidad para inhibir o para excitar. En cuanto al primer grupo tendríamos el sistema GABAérgico y opioide y en el segundo se encontraría los neurotransmisores como el glutamato, la serotonina y la norepinefrina (Stephens, McCaula & Wanda, 2014).

Según la literatura este eje guarda relación con la adicción a las drogas, ya que los glucocorticoides liberados en respuesta al estrés producen una estimulación en el sistema dopaminérgico en el núcleo acumbes muy similar a como lo hacen las drogas. Se sabe que en esta activación de dopamina en esta región del cerebro mantiene una relación con el efecto gratificante que provocan las drogas de abuso durante su consumo (Berridge y Robinson, 1998 citado en Zimmermann, Blomeyer, Laucht, Mann, 2007) ver figura 3.



**Figura 3.** Gráfico simplificado del funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal generador de la respuesta del estrés (áreas cerebrales y neurotransmisores implicados).

#### 4.2.2. CATECOLAMINAS Y CORTISOL

Entre las hormonas glucocorticoides implicadas en la respuesta al estrés podemos encontrar el cortisol. La función de estas hormonas en el organismo es la regulación metabólica, es decir, incrementan los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo. Así una situación de amenaza, como por ejemplo un depredador, estas hormonas son liberadas en grandes cantidades aportando glucosa al organismo para poder responder de manera eficaz y lo más rápido posible (del Abril, Ambrosio, de Blas, Caminero, García y de Pablo, 2009). Además el cortisol actúa en las neuronas que liberan CRF teniendo una acción inhibitoria de estas (Orlandini, 2000). Actualmente las situaciones de amenaza que nos genera un estado de estrés mayoritariamente no son de origen físico, es decir, no son situaciones de las cuales dependen nuestra supervivencia sino que son más de tipo psicológico como por ejemplo un situación social, pero seguimos activando nuestro mecanismo de estrés de la misma forma y liberando las mismas cantidades de glucocorticoides, esto a largo plazo, puede provocar

alteraciones en distintas partes del cuerpo como pueden ser el corazón o el aparato digestivo además de también afectar a regiones del cerebro como el hipotálamo (del Abril *et al.*, 2009).

Además según la literatura los glucocorticoides han sido relacionados con la vulnerabilidad a la adicción de ciertas sustancias psicoactivas ya que según Marinelli & Piazza, 2002 existe una relación entre el sistema de recompensa dopaminérgico y los glucocorticoides y el estrés (citado en Stephens *et al.*, 2014).

Además del cortisol también se liberan en regiones como la corteza cerebral, el hipotálamo o el lóbulo límbico catecolaminas como la noradrenalina debido a la activación del locus coeruleus (Orlandini, 2000), ya que las neuronas noradrenérgicas liberada por este núcleo poseen receptores para el factor liberador de corticotropina (Mitchell, Li, Thalabard y O'Byrne, 2005) También aparece implicada la adrenalina liberada a partir de la activación de la médula suprarrenal. Estas dos catecolaminas tienen como consecuencias en el organismo conductas de alerta y ansiedad (Orlandini, 2000).

## **5. RELACIÓN ENTRE ALCOHOL Y ESTRÉS: NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS**

Durante varias décadas ha habido investigaciones sobre el estrés y sobre el alcohol pero en cuanto a estudios dedicados a la interacción entre el estrés y el alcohol quizás hay menos debido a que se ha empezado a estudiar solo recientemente. Para comprobar esta relación entre la exposición a situaciones estresante y el consumo de alcohol y como esta asociación tiene un efecto en la función de los neurotransmisores las investigaciones han utilizado animales como ratas o monos a los cuales han expuesto a situaciones generadoras de estrés tales como aislamiento social o separación maternal (Manjoch, Vainer, Matar, Ifergane, Zohar, Kaplan y Cohen, 2016).

El estrés experimentado durante la infancia está relacionado con cambios en el sistema mesolímbico teniendo una conexión con trastornos de ansiedad y de adicción (Dillon *et al.*, 2009; Oswald *et al.*, 2014 citado en Karkhanis, Alexander, Mccool, Weiner & Jones, 2015).

Según la literatura el sistema noradrenérgico está relacionado con el desarrollo de los trastornos de uso de alcohol y ansiedad puesto que este sistema participa en la respuesta al estrés estando presente en varias regiones del cerebro tales como el locus coeruleus (LC), el hipotálamo o la amígdala basolateral (ABL). El consumo de alcohol provoca alteraciones del

sistema noradrenérgico en estas regiones (Skelly, Chappell, Carter & Weiner 2015). Karkhanis, Alexander, McCool, Weiner & Jones (2015) comprobaron cómo las alteraciones neurales en las catecolaminas como la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE) en la amígdala basolateral (ABL) a través del modelo de aislamiento social (AS) pueden contribuir al trastorno de adicción al alcohol.

Los resultados obtenidos fueron que el aislamiento social en adolescentes provoca en la ABL una disminución en la línea base de los niveles extracelulares de DA y un aumento de los transportadores de dopamina (TAD) y cuando esta región es estimulada por el consumo de etanol ocasiona un aumento en los niveles de DA.

Por tanto, este aumento en TAD, que contribuye a que los niveles de DA estén disminuidos, unido con la administración de etanol crónico puede dar lugar a un estado de hipodopaminergia y por tanto a una mayor excitabilidad de la ABL favoreciendo la aparición de conductas de adicción al alcohol. Ya que según Jiao *et al.*, (2006) en su estudio comprobaron que tras la exposición a etanol crónico se produce en el BLA un aumento de TAD dando lugar a comportamientos de ansiedad en animales AS.

Sin embargo, la exposición a etanol agudo provoca en animales AS una mayor señalización del neurotransmisor glutamato y de su receptor NMDA en las neuronas de DA en el ATV (Whitaker *et al.*, 2013 citado en Karkhanis *et al.*, 2015), cuya proyección a BLA explica que haya una mayor liberación de DA en esta región. Esto unido a que el aislamiento social provoca la activación del receptor D3, cuya función ocasiona que la amígdala esté más excitada a través de la inhibición de la transmisión GABAérgica (Diaz, Chappell, Christian, Anderson & McCool, 2011) se relaciona con que esta administración de etanol agudo provoque que haya más nivel de DA en la amígdala y por tanto esté con mayor excitabilidad. Todo ello da lugar a que se incremente la búsqueda del alcohol.

En cuanto al neurotransmisor NE apenas hay cambios en la línea base ni en el transportador de norepinefrina (TEN) en ratas AS. Pero si cambió cuando la administración de alcohol fue crónica después del aislamiento social en ratas (AS) en comparación con el grupo que no había sido aislado. Estos datos pueden sugerir que el estrés crónico causa una sensibilización en el sistema noradrenergico dando lugar a la excitabilidad de ABL y como consecuencia a la búsqueda de recompensa.



Esta búsqueda de recompensa conlleva un incremento en el consumo de alcohol causado por el estrés crónico que provoca el aumento de actividad de NE en ABL dando lugar a la excitabilidad de esta región (Chappell *et al.*, 2013; McCool y Chappell, 2009; Wolfgramm y Heyne, 1991 citado en Karkhanis *et al.*, 2015).

Estos cambios en ambos neurotransmisores, en esta región, causada por la situación de estrés, por aislamiento social en la primera etapa de la vida, facilita la vulnerabilidad de la adicción al alcohol. Así probablemente las alteraciones en las respuestas de DA y NE debidas al etanol tendrán como consecuencia un mayor consumo de alcohol, efecto que se observa en las rata AS.

Puesto que las catecolaminas guardan relación con el consumo de alcohol tras el aislamiento social en el estudio de Skelly *et al.*, (2015) comprobaron como fármacos ansiolíticos que ejercen su función en el sistema noradrenérgico disminuye el consumo de alcohol en ratas adolescentes criadas de forma aisladas, sin embargo este efecto no se muestra en el grupo en el que las ratas viven en conjunto. Entre los fármacos estudiados se encuentran el Prazosin (antagonista de  $\alpha 1$ -AR), el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) duloxetina y el Propanolol (antagonista  $\beta 1/ 2$ -AR) siendo los dos primeros fármacos más efectivos en la reducción del consumo de alcohol (Skelly y Weiner, 2014 citado en Skelly *et al.*, 2015). El Prazosin reduce tanto el consumo de etanol como la ansiedad provocada por el craving (Fox *et al.*, 2012; Simpson *et al.*, 2009 citado en Skelly *et al.*, 2015) y el SRNI disminuye la ansiedad y el anhelo del alcohol durante la abstinencia (Kim *et al.*, 2005; Liappas *et al.*, 2005; Petrakis *et al.*, 2012 citado en Skelly *et al.*, 2015).

Otro neurotransmisor que parece estar implicado en la adicción al etanol y la ansiedad es la serotonina (5-HT). Así el estudio de Spinelli *et al.* (2010) confirma que los monos reshus que han vivido experiencias de estrés durante las primeras etapas de la vida tienen una menor expresión del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en el cerebro. Este efecto se observa en personas expuestas a un consumo de alcohol crónico, en la que su sistema serotoninérgico está alterado (Heinz *et al.*, 2004; López-Figueroa *et al.*, 2004 citado en Alexander *et al.*, 2012).

En concreto este tipo de consumo provoca alteraciones en la expresión del receptor 5-HT<sub>1A</sub> (Kelai *et al.*, 2008; Nevo *et al.*, 1995; Storvik *et al.*, 2009 citado en Alexander *et al.*, 2012). Alexander *et al.*, (2012) se centraron en el cortex insular anterior (CIA), puesto que es una región que se ha relacionado con la adicción, (Goldstein *et al.*, 2009; Naqvi y Bechara,

2009 citado en Alexander *et al.*, 2012) para comprobar cómo el circuito de la serotonina está alterado por eventos estresante durante la infancia y por el consumo crónico de alcohol a través de una situación estresante como es la separación de la madre al nacer.

Los resultados obtenidos fueron que los monos que habían vivido en condiciones estresantes por la separación maternal consumían más alcohol posteriormente. Esto tenía como consecuencia una mejor expresión del ARN mensajero del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en CIA dando lugar a una regulación a la alza de hetero-receptores presinápticos 5-HT<sub>1A</sub>. Es decir que la hiperactividad de la CIA causada por eventos estresante ocurridos en etapas primarias de la vida puede dar lugar a una reorganización de las redes neuronales que se relacionan con el consumo de alcohol y la ansiedad.

Debido a este aumento en la expresión de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, los cuales provocan una menor secreción de serotonina, tuvo lugar un aumento compensatorio de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

Este consumo crónico dio lugar también a una liberación de glutamato en CIA lo cual se demostró por una mayor frecuencia de potenciales excitatorios posinápticos. Esta liberación de glutamato esta también relaciona con la búsqueda de alcohol lo cual es apoyado por otros estudios anteriores (Goldstein y Volkow, 2002; Hyman *et al.*, 2006; Jentsch y Taylor, 1999 citado en Alexander *et al.*, 2012).

Además de estudios basados en situaciones estresantes tales como, el aislamiento social o la separación maternal para explicar la relación que guarda el estrés y el consumo de alcohol en edades tempranas también hay que tener en cuenta que la forma de beber afecta a esta asociación entre estrés y alcohol.

Por ello, McClintick *et al.*, (2015) encontraron una relación entre la alteración en la expresión genética de varios neurotransmisores en la región de la sustancia gris periacueductal (GPA), implicada en situaciones de dolor, miedo y ansiedad (Behbehani, 1995 citado en McClintick *et al.*, 2015), y la conducta de binge drinking en ratas adolescentes.

Entre los cambio hallados podemos observar como en el glutamato se encuentra un cambio en la constitución de sus receptores, ocurriendo que solo el gen Grin2c, el cuál es el que tiene una mayor expresión en este receptor, es el único que aumenta su expresión. Por otro lado los genes Grin2b, Grin3a y Grin2d presentan una expresión reducida. Teniendo en cuenta que el alcohol tiene una función alostérica en los receptores NMDA, esto puede

conllevar a una disminución del tiempo en la apertura del canal de glutamato y por tanto dar lugar a una menor actuación del neurotransmisor (Zhao *et al.*, 2015 citado en McClintick *et al.*, 2015).

Al igual que en el receptor NMDA, también hubo cambios en el receptor AMPA. En este caso los genes Gria 4 y Grid 2 tuvieron mayor expresión en la GPA, teniendo el alcohol una función inhibitoria en el receptor AMPA.

En el receptor GABA A, cuya función principal en GPA es de inhibición tónica (Behbehani, 1995 citado en McClintick *et al.*, 2015), las consecuencias fueron que el trasportador de GABA, el cuál es el que tiene una expresión mayor, (Slc6a11, GAT2) tuvo una expresión menor en esta región teniendo como resultado una mayor liberación de GABA en el espacio extracelular dando lugar a una posible activación fásica de este neurotransmisor.

En referencia a la serotonina, la expresión de sus subunidades de receptores estás disminuidas en relación con la conducta de binge drinking. En concreto el receptor Htr1a cuya acción tiene un efecto inhibitorio de la actividad simpática provocada por el estrés en el lateral dorsal de GPA.

Y por último, el neurotransmisor norepinefrina tiene como función actuar como efecto ansiolítico en el GPA ya que según los datos hallados en el estudio de Pelosi *et al.*, 2009 NA aumenta la exploración en los brazos abiertos del laberinto lo que sugiere un efecto ansiolítico. Por tanto, su subunidad Adra1a al estar con una menor expresión podría dar lugar a que las ratas adolescentes tuviesen más riesgo de padecer ansiedad en situaciones estresantes. En conclusión se puede decir que todos los cambios en estos neurotransmisores se dieron por el consumo de alcohol en ratas adolescentes que siguiendo el patrón binge drinking. Esto ocasionó como consecuencia una mayor susceptibilidad al estrés y a la ansiedad pudiendo solventar estos estados a través de recaídas en el consumo de alcohol (McClintick *et al.*, 2015).

Así se puede decir que tanto situaciones estresantes durante las primeras etapas de la vida como el patrón de consumo de alcohol provoca alteraciones en neurotransmisores tales como el glutamato, el GABA, las catecolaminas o la serotonina en distintas regiones del cerebro adolescente desembocando la facilitación de posibles conductas adictivas en etapas posteriores.

## 6. CONCLUSIONES

En esta revisión se analizó la relación que guarda la exposición a estímulos estresantes en las primeras etapas de la vida con el consumo de alcohol durante la adolescencia desde una perspectiva neurológica. De esta forma se observó como esta asociación entre estrés y alcohol afecta al funcionamiento de los neurotransmisores que intervienen tanto en el consumo como en el desarrollo del estrés.

En primer lugar se indagó el tipo de patrón de consumo que predomina en los adolescentes y los principales neurotransmisores que interviene en la ingesta de alcohol. Según la literatura actualmente la forma de beber más común entre la población joven es el binge drinking también conocido como atracón de fin de semana (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2015).

En cuanto a los neurotransmisores que participan en el comportamiento de beber se estudiaron el GABA cuyo efecto en el organismo es de tipo inhibitorio (León *et al.*, 2014) y el glutamato (Rubio, 2009) y la dopamina (Chiara, Acquis y Carboni, 1992; Koob, 1992 citado Morganstern y Tejani-Butt, 2010) cuya acción es excitatoria. Estos neurotransmisores aparecían alterado según si el consumo de alcohol era agudo o crónico.

Además, se examinó la vía de recompensa en la cual el sistema dopaminérgico es el principal implicado en el efecto reforzador del consumo de drogas (Méndez *et al.*, 2010).

En segundo lugar se observó el mecanismo de acción del estrés y los neurotransmisores que participan en esta respuesta. Se halló de este modo que el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es el sistema que está implicado. De esta forma ante una situación de estrés, se activan las neuronas del núcleo paraventricular situado en el hipotálamo dando lugar a una liberación del factor liberador de corticotropina (CRF), el cuál será transportado a la hipófisis. Así una vez haya ocurrido esto en la hipófisis tendrá lugar la secreción de la hormona adrenocorticotropina en el torrente sanguíneo. Esta hormona actuará en la corteza adrenal dando lugar a la liberación de glucocorticoides (Stephens *et al.*, 2014).

Entre los glucocorticoides implicados nos centramos en el cortisol que actúa en las neuronas que liberan CRF inhibiendo su función (Orlandini, 2000) y se han relacionado con el sistema de recompensa de dopamina y el estrés (Marinelli y Piazza, 2002). Además el cortisol también libera catecolaminas como la noradrenalina las cuales poseen receptores para el CRF (Mitchell *et al.*, 2005)

Una vez revisado estos datos y vista la relación que guardan los neurotransmisores implicados tanto en el consumo de alcohol como en el mecanismo del estrés podemos comprobar como la exposición a situaciones de estrés en las primeras etapas de la vida ejercen un efecto motivador para el consumo de alcohol en la adolescencia y como está alterado el funcionamiento de estos neurotransmisores. Así, según la literatura, las catecolaminas como la noradrenalina, la dopamina o la norepinefrina se ven afectados por la exposición a situaciones estresantes como el aislamiento social, dando como consecuencia comportamiento de consumo de alcohol en estos modelos animales en etapas adolescentes (Karkhanis *et al.*, 2015). Así también hay estudios que corroboran que el tratamiento con fármacos ansiolíticos como el Propanolol, la Duloxetina o el Prazosin cuya acción tiene lugar en el sistema noradrenergico conlleva a que el comportamiento de consumo de alcohol disminuya (Skelly *et al.*, 2015).

También se ha demostrado que eventos estresantes como la separación maternal altera el circuito de la serotonina en la en concreto en los receptores 5HT1A contribuyendo al consumo de alcohol en animales durante su etapa adolescente (Alexander *et al.*, 2012).

Por último, también se tuvo en cuenta el patrón de consumo binge drinking el cual tiene como efecto en la sustancia gris periacueductual la alteración de la expresión genética de varios neurotransmisores como el glutamato en el cual aparecían alterado sus receptores NMDA y AMPA, el receptor GABA A, la serotonina y la norepinefrina. Esta alteración tenía como consecuencia una mayor susceptibilidad al estrés y a la ansiedad llevando a un consumo de alcohol para resolver este estado de excitabilidad (McClintick *et al.*, 2015).

Se puede concluir diciendo que según la literatura existe una relación fuerte entre el estrés y el consumo de alcohol en adolescentes la cual se ve reflejada en los cambios ocurridos en los neurotransmisores implicados en ambas dimensiones.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Alexander, G.M., Graef, J.D., Hammarback, J.A., Nordskog, B.K., Burnett, E.J., Daunais, J.B., Bennett, A.J., Friedman, D.P., Suomie, S.J y Godwinc, W. (2012). Disruptions in serotonergic regulation of cortical glutamate release in primate insular cortex in response to chronic ethanol and nursery rearing. *Neuroscience*, 207, 167-181.

- Arias, R. (2005). Reacciones fisiológicas y neuroquímicas del alcoholismo. *Diversitas*, 1, 138-147.
- Bakker, M.P., Ormel, J., Verhulst, F.C y Oldehinkel AJ. (2010). Peer stressors and gender differences in adolescents' mental health: the TRAILS study. *Journal of Adolescent Health*, 46, 444-450.
- Becker, H.C. (2012). Effects of Alcohol Dependence and Withdrawal on Stress Responsiveness and Alcohol Consumption. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34, 448-458).
- Bértola, D. (2010). Hans Selye y sus ratas estresadas. *Medicina universitaria*, 12 , 142-143.
- Brook, D.W., Rubenstone, E., Zhang, C., Morojele, N.K y Brook, J.S. (2011). Environmental stressors, low well-being, smoking, and alcohol use among South African adolescents. *Social Science & Medicine*, 72, 1447-1453.
- Cadaveira, F. (2009). Alcohol y cerebro adoelscente. *Adicciones*, 21, 9-14.
- Cagetti E, Liang J, Spigelman I, y Olsen R.W. (2003). Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol*, 63, 53-64.
- Calvete, E y Estévez, A. (2008). Consumo de drogas en adolescentes: El papel del estrés, la impulsividad y los esquemas relacionados con la falta de límites. *Adicciones*, 21, 49-56.
- Carpenter-Hyland, E.P., Woodward, J.J y Chandler, L.J. (2004). Chronic ethanol induces synaptic but not extrasynaptic targeting of NMDA receptors. *The Journal of neuroscience*, 24, 7859-7868.
- Courtney, K.E y Polich, J. (2009). Binge Drinking in Young Adults: Data, Definitions, and Determinants. *Psychological Bulletin*, 135, 142-156.
- Del Abril, A., Ambrosio, E., De Blas, M.R., Caminero, A.A., García, C y de Pablo, J.M. (2009). *Fundamentos de psicobiología*. Madrid: Sanz y Torres, S.L.

- Diaz, M.R., Chappell, A.M., Christian, D.T., Anderson, N.J y McCool, B.A. (2011). Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behavior and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1090-1103.
- Enoch, M.A. (2008). The Role of GABA<sub>A</sub> Receptors in the Development of Alcoholism. *The Role of GABA<sub>A</sub> Receptors in the Development of Alcoholism*, 90, 95-104.
- Gil, A.A., González, D.M y Perdomo, I.C. (2010). Consumo de alcohol en adolescentes de una institución educativa oficial. *Fundación universitaria del área andina*, 4, 26-33.
- Gilpin, N.W., Karanikas, C.A, y Richardson, H.N. (2012). Adolescent Binge Drinking Leads to Changes in Alcohol Drinking, Anxiety, and Amygdalar Corticotropin Releasing Factor Cells in Adulthood in Male Rats. *PLoS ONE*, 7, 1-12.
- Grant, B.F y Dawson, D.A. (1997). Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of substance abuse*, 9, 103–110.
- Guardia J., Surkov, S., y Cardús M. (2011). *Bases Neurobiológicas de la Adicción*. España: Enfoque Editorial.
- Jennison, K. M. (2004). The short-term effects and unintended long-term consequences of binge drinking in college: a 10-year follow-up study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 30, 659-684.
- Kalat, J. (2004). *Psicología biológica*. Madrid: Paraninfo S.A.
- Karkhanis, A.N., Alexander, N.J., Mccool, B.A., Weiner, J.I y Jones, S.R. (2015). Chronic Social Isolation During Adolescence Augments Catecholamine Response to Acute Ethanol in the Basolateral Amygdala. *SYNAPSE*, 69, 385-395.
- La Greca, A.D y Harrison, M. (2005). Adolescent peer relations, friendships, and romantic relationships: Do they predict social anxiety and depression?. *Journal Clinical Child and Adolescent Psychol*, 34, 49-61.
- Lackie, J. (2010) *A Dictionary of Biomedicine*. Oxford University Press. Published Online: Oxford Reference 2010.

- León, M. L., González, L.H., González, Z.A., de Armas, J. O., Urquiza, A y Rodríguez, G. (2016). Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares. *Revista Finlay*, 3, 241-254.
- Manjoch, H., Vainer, E., Matar, M., Ifergane, G., Zohar, J., Kaplan, Z y Cohen, Z. (2016). Predator-scent stress, ethanol consumption and the opioid system in an animal model of PTSD. *Behavioural Brain Research*, 306, 91-105.
- McClintick, J. N., McBride, W. J., Bell, R. L., Ding, Zheng-Ming., Liu, Y., Xuei, X y Edenberg, H. J. Gene Expression Changes in Glutamate and GABA-A Receptors, Neuropeptides, Ion Channels, and Cholesterol Synthesis in the Periaqueductal Gray Following Binge-Like Alcohol Drinking by Adolescent Alcohol-Preferring (P) Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40, 955-968.
- Méndez, M., Ruiz, A., Prieto, B., Romano, A., Caynas, S y Próspero, O. (2010). El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. *Salud mental*, 33, 451-456.
- Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad, (2015). Estadísticas 2015: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Observatorio español de la droga y las toxicomanías. Documento digital: Recuperado el 12 del Abril de 2016, de [http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS\\_2015.pdf](http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS_2015.pdf).
- Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad, (2012/2013). Encuesta estatal sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES). Documento digital: Recuperado el 12 de Abril de 2016, de [file:///C:/Users/Paloma/Downloads/estudes%202012-2013%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Paloma/Downloads/estudes%202012-2013%20(1).pdf).
- Mitchell, J.C., Li, X.F., Thalabard, J.C y O'Byrne, K.T. (2005) The role of the locus coeruleus in corticotropin-releasing hormone and stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the female rat. *Endocrinology*, 146, 323-331.
- Morganstern, I y Tejani-Butt, S. (2010). Differential patterns of alcohol consumption and dopamine-2 receptor binding in Wistar-Kyoto and Wistar rats. *Neurochemical Research*, 35, 1708–1715.



- Organización mundial de la salud, (2016). Salud de los adolescentes. Documento digital: Recuperado el 11 de Julio de 2016, de [http://www.who.int/topics/adolescent\\_health/es/](http://www.who.int/topics/adolescent_health/es/). Organización mundial de la salud, (2008). Glosario de términos de alcohol y drogas. Documento digital: Recuperado el 11 de Julio de 2016, de [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/lexicon\\_alcohol\\_drugs\\_spanish.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf).
- Orlandini, A. (2000). *El estrés: qué es y cómo evitarlo*. México: S.L. Fondo de cultura económica.
- Pellegrini, A.D y Long, J.D. (2002). A longitudinal study of bullying, dominance and victimization during the transition from primary school through secondary school. *Br J Dev Psychol*, 20, 529-80.
- Pelosi, G.G., Resstel, L.L.B.M., Soares, V.P., Zangrossi, H., Guimarães F.S y Correâ, F.M.A. (2009). Anxiolytic-like effect of noradrenaline microinjection into the dorsal periaqueductal gray of rats. *Behavioural Pharmacology*, 20, 252-259.
- Pérez-rial, S., Ortiz, S. y Manzanares, J. (2003). Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastornos adictivos*, 5, 4-12.
- Perreau, S y Spanagel, R. (2015). Clock genes  $\times$  stress  $\times$  reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol*, 49, 351-357.
- Rengifo, A., Tapiero, C., y Spinel, C. (2005). Receptores GABAA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol. *Ingeniería y Ciencia*, 1, 77-96.
- Rodríguez , F.D., Sanchiz, M.L y Bisquerra, R. (2014). Alcohol consumption during adolescence. Medical considerations and educational counseling. *Salud Mental*, 37, 247-252.
- Rubio Gómez, Marina. (2009). *Papel del sistema cannabinoide endógeno en el alcoholismo: implicaciones fisiológicas y terapéuticas*. (Memoria para optar al grado de doctor). Departamento de Bioquímica y Biología. Universidad complutense de Madrid facultad de ciencias biológicas.

- Skelly, M.J., Chappell, E., Carter, J.L y Weiner. (2015). Adolescent social isolation increases anxiety-like behavior and ethanol intake and impairs fear extinction in adulthood: Possible role of disrupted noradrenergic signaling. *Neuropharmacology*, 97, 149-159.
- Spinelli, S., Chefer, S., Carson, R.E., Jagoda, E., Lang, L., Heilig, M., Barr, C.S., Suomi, S.J., Higley, J.D y Stein, E.A. (2010). Effects of Early-Life Stress on 5-HT1A Receptors in Juvenile Rhesus Monkeys Measured by PET. *Biology Psychiatry*, 67, 1146-1153.
- Stephensa, M.A., McCaula, E y Wand, G. (2014). The Potential Role of Glucocorticoids and the HPA Axis in Alcohol Dependence. En A. Noronha, C. Cui, R. Adron Harris and J.C. Crabbe (Elsevier), *Neurobiology of Alcohol Dependence* (429-450). San Diego: Elsevier.
- Treutlein, J., Kissling, C., Frank, J., Wiemann, S., Dong, L., Depner, M., Saam, C., Lascorz, J., Soyka, M., Preuss, U.W., Rujescu, D., Skowronek, M.H., Rietschel, M., Spanagel, R., Heinz, A., Laucht, M., Mann, K y Schumann, G. (2006). Genetic association of the human corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge drinking and alcohol intake patterns in two independent samples. *Mol Psychiatry*, 11, 549-602.
- Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B y Castillo, S. (1994). Health and behavioral consequences of binge drinking in college: A national survey of students at 140 campuses. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1672-1677.
- Windle, M. y Windle, R. C. (1996). Coping strategies, drinking motives, and stressful life events among middle adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 551-560.
- Zimmermann, U.S., Blomeyer, D., Laucht, M y Mann, K.F. (2007). How gene-stress-behavior interactions can promote adolescent alcohol use: the roles of predrinking allostatic load and childhood behavior disorders., *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 246-262.

## 8. GLOSARIO

(ABL) Amígdala basolateral

(AMG) Amígdala

(AMPA)  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

(AS) Aislamiento social

(ATV) Area tegmental ventral

(BD) Binge Drinking

(CIA) Cortex insular anterior

(CP) Corteza prefrontal

(CRF) Factor liberador de corticotropina

(DA) Dopamina

(GABA) Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

(GPA) Sustancia gris periacueductual

(LC) Locus coeruleus

(NAc) Núcleo accumbens

(NEv) Núcleo estriado ventral

(NMDA) *N-metil-D-aspartato*

(NE) Norepinefrina

(TAD) Transportador de dopamina

(TEN) Transportado de norepinefrina

(5-HT) 5-hidroxitriptamina