



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Automedicación emocional y conducta adictiva

Alumno: García Fernández, María Jesús

Tutor: Prof. Dña. Carmen Torres Bares
Dpto: Psicología

Julio, 2016

ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	3
2.- ABSTRACT.....	3
3.- INTRODUCCIÓN.....	5
4.- MÉTODO.....	12
4.1.- SUJETOS.....	12
4.2.- APARATOS.....	13
4.3.- PROCEDIMIENTO.....	13
4.3.1.- TEST DE PREFERENCIA.....	13
4.3.2.- TAREA CONSUMATORIA.....	14
4.3.3.- VARIABLES DEPENDIENTES.....	14
4.3.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	15
5.- RESULTADOS.....	15
6.- DISCUSIÓN.....	17
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	20

1. RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue analizar en animales el efecto del consumo voluntario de ansiolíticos sobre respuestas de frustración inducidas por una experiencia de pérdida de recompensa (contraste sucesivo negativo consumatorio, CSNc). Los animales, ratas Wistar macho, fueron expuestos durante 15 sesiones a una prueba de preferencia (2 horas) donde podían elegir entre consumir etanol, clordiazepóxido (CDP) o agua, respectivamente. Después de esta prueba los sujetos tenían acceso a una solución de sacarosa al 32% o al 4% (10 sesiones de 5 min), dependiendo de la condición experimental. En la sesión 11 la solución al 32% fue devaluada al 4%, una manipulación que produce un marcado descenso en el consumo de la solución en estos animales, frente a los no devaluados (CSNc). Se esperaba que los sujetos que consumieron alcohol o CDP en la prueba de preferencia mostraran una atenuación del efecto de CSNc, de acuerdo con los efectos atenuadores de la frustración que muestran estas sustancias. Los resultados indicaron que los animales mostraron preferencia por alcohol, pero no por CDP, frente a agua. Sin embargo, sólo el grupo expuesto a este ansiolítico mostró una reducción en la duración del CSNc, en comparación con los grupos que tuvieron acceso a alcohol o a agua. Estos resultados sugieren que el consumo voluntario de CDP tiene un efecto ansiolítico observable en pruebas de frustración, un resultado que se discute en el contexto teórico de la hipótesis de la automedicación emocional.

PALABRAS CLAVE

Automedicación emocional; estrés; ansiedad; pérdida de recompensa; frustración; contraste sucesivo negativo; etanol; clordiazepóxido.

2. ABSTRACT

The goal of the present study was to analyze the effect of voluntary consumption of anxiolytics (alcohol or chlordiazepoxide –CDP-) on frustration responses induced by reward loss. The animals were exposed to a preference test in which they could choose between consuming ethanol, CDP or water, respectively. Immediately after this preference task, rats had access to a sucrose solution of 32% or 4% for 10 sessions (5 min). On session 11, the 32% sucrose solution was downshifted to 4% (consummatory successive negative contrast, cSNC); this experimental manipulation induces frustration and the rejection of the 4% solution in the downshifted group as compared to the unshifted control group. It was expected that rats with access to alcohol or CDP would show an attenuation of the cSNC as compared

to the group with access to water. It was found that, although rats with access to ethanol showed preference for this drug (in comparison to CDP), the voluntary consumption of CDP reduced the duration of the cSNC effect. These results suggest that, according to its anxiolytic properties, the voluntary consumption of CDP reduced frustration responses induced by reward loss. Present data are discussed in the context of the self-medication hypothesis of addiction.

KEYWORDS

Emotional self-medication; stress; anxiety; reward loss; frustration; successive negative contrast; ethanol; chlordiazepoxide;

3. INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del ser humano, la búsqueda de plantas medicinales curativas, el deseo de modificar el nivel de conciencia y la necesidad de obtener sustancias enteógenas para los ritos iniciáticos, debieron ser los principales factores que contribuyeron a que se experimentara con una gran variedad de sustancias psicoactivas. Este hábito forma parte de un claro reflejo de las ideas y creencias de cada época referentes a la salud, a la enfermedad o a las causas de las diversas patologías corporales y mentales (Torres y Escarabajal, 2005). Al margen de su uso terapéutico, sustancias como el opio o ciertas bebidas alcohólicas se han empleado desde tiempos remotos con propósitos recreativos y enteogénicos, lo que desvela el carácter curativo, adictivo o tóxico que pueden tener estas sustancias dependiendo del uso que cada individuo quiera hacer de ellas (Escohotado, 1999). En la actualidad, la adicción a sustancias psicoactivas es un problema de salud pública con un gran impacto en la sociedad y que tiene grandes implicaciones tanto a nivel médico como social, judicial o político (Ellenbroek, Van der Kam, Van der Elst y Cools, 2005). Por este motivo, día a día se hacen grandes trabajos y esfuerzos para poder llegar a comprender desde el punto de vista científico cuáles son las causas y las consecuencias de este trastorno comportamental.

Se considera sustancia psicoactiva con capacidad adictiva o, coloquialmente “droga”, a toda sustancia farmacológicamente activa sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) que, introducida en un organismo vivo, puede llegar a producir alteraciones indeseables y dañinas del nivel de conciencia, de las funciones psíquicas básicas, de la construcción y curso del pensamiento, de los procesos senso-perceptivos y, como resultado de todo ello, del comportamiento. Esta definición incluye no sólo lo que habitualmente se conoce por “drogas ilegales”, sino también sustancias de uso legal como el tabaco o las bebidas alcohólicas, determinados psicofármacos y sustancias de uso doméstico o laboral (Casas, Duro y Pinet, 2006). En 1981, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el término “dependencia” de sustancias activas sobre el SNC como un conjunto de fenómenos cognitivos, comportamentales y fisiológicos que se describen ateniendo a criterios diagnósticos como: (1) la evidencia subjetiva de conductas compulsivas dirigidas a consumir la droga mientras se hacen intentos de interrumpir o moderar su uso, (2) el deseo de cesar el consumo, (3) la presencia de conductas de administración muy estereotipadas, (4) la evidencia de neuroadaptación con fenómenos de tolerancia y abstinencia y (5) la gran facilidad para la reinstauración del consumo compulsivo después de un período de abstinencia (Casas, Duro y Pinet, 2006).

Si revisamos la literatura sobre las adicciones, casi todos los trabajos coinciden en referirse a este trastorno incluyendo alguno de estos aspectos, o ambos:

- a) La adicción, según el psicólogo británico Jim Orford (2001), consiste en una conducta apetitiva excesiva: “La adicción es la palabra adecuada y comúnmente entendida para usar con respecto a las conductas apetitivas excesivas”.
- b) La adicción, en términos de Stephanie Brown (2002), es un proceso organizado sobre la falta de control, reflejada en la incapacidad de parar el uso de una sustancia o de una actividad una vez que se ha comenzado.

Más recientemente, se define la adicción a las drogas como una enfermedad crónica de origen neurobiológico, caracterizada por (1) la compulsión a buscar y tomar la droga, (2) la pérdida de control en la limitación de la ingesta y (3) la aparición de un estado emocional negativo (por ejemplo, disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando la droga no se encuentra disponible (Koob et al., 2014).

En la actualidad, el trastorno por consumo de sustancias se incorpora en el DSM-V para agrupar los trastornos por abuso de sustancias y la dependencia de sustancias del anterior DSM-IV-TR. Para establecer el diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias en el DSM-V debemos de encontrar dos o más criterios de los siguientes en un período de 12 meses (Hasin et al., 2013):

- 1- Uso peligroso
- 2- Problemas sociales/interpersonales relacionados con el consumo
- 3- Incumplimiento de los principales roles por su consumo
- 4- Síndrome de abstinencia
- 5- Tolerancia
- 6- Usar mayor cantidad / más tiempo
- 7- Intentos repetidos de dejarlo / controlar el consumo
- 8- Problemas físicos / psicológicos relacionados con el consumo
- 9- Craving

Muchas aproximaciones teóricas han intentado identificar cuáles son las motivaciones que llevan a un individuo a consumir sustancias de abuso. Por un lado, algunas teorías defienden que el valor reforzante de estas sustancias constituye el factor crítico que determina la conducta de consumo, siendo el refuerzo positivo asociado con esta experiencia el

componente fundamental que determina, que con el tiempo, esta experiencia pueda desembocar en un trastorno por abuso de sustancias (Conway et al., 2003). En los años 60 del siglo veinte se tendió a explicar la conducta adictiva mediante estos procesos de refuerzo positivo, definiéndose tal refuerzo como el estímulo que incrementa la probabilidad de una respuesta (Koob y Volkow, 2010). Los estudios realizados por Guardia, Surkov y Cardús (2010) observaron una serie de hallazgos obtenidos en animales de laboratorio, los cuales demostraron que las diferentes sustancias adictivas pueden actuar a través de determinadas estructuras del sistema límbico (sistema amígdala-accumbens e hipocampo), de forma similar a otros reforzadores naturales como el agua, la comida y/o la conducta sexual, y mantener la conducta de auto-administración en ausencia de síntomas de abstinencia. El deseo de obtener placer y bienestar con el uso de una sustancia puede actuar como un reforzador positivo que aumente la frecuencia de administración e incremente progresivamente la dosis consumida. La base de estos efectos de reforzamiento positivo radica en que las drogas de abuso activan el circuito de la recompensa cerebral. Así, el punto de partida para el circuito de recompensa cerebral fue el haz medial del cerebro anterior, compuesto de fibras mielinizadas que conectan bidireccionalmente el sistema olfativo y el núcleo accumbens con el hipotálamo y el área tegmental ventral (ATV) según Nauta y Haymaker (1969). Para Guardia, Surkov y Cardús (2010) este sistema se compone de estructuras relacionadas con el sistema dopaminérgico mesolímbico, en conexión directa con otros sistemas de neurotransmisión, como son el sistema opioide endógeno, serotoninérgico y GABAérgico, entre otros.

Por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas activan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la amígdala a través de acciones directas en los terminales de dopamina. Los opioides activan los receptores opioides en el ATV, núcleo accumbens, y la amígdala, a través de acciones directas o indirectas sobre las interneuronas, liberando dopamina en el núcleo accumbens. El alcohol activa el sistema γ -aminobutírico-A (GABA) o libera los receptores GABA en el ATV, el núcleo accumbens y la amígdala, ya sea por acción directa en el receptor GABA o indirectamente a través de la liberación de GABA. Por otra parte, el alcohol facilita la liberación de péptidos opioides en el ATV, núcleo accumbens y el núcleo central de la amígdala. En el caso de la nicotina, se activan los receptores nicotínicos de la acetilcolina en el ATV, núcleo accumbens y la amígdala, ya sea directa o indirectamente, a través de acciones sobre las interneuronas. Por último, el consumo de cannabinoides activa los receptores CB1 en el ATV, la amígdala y núcleo accumbens, facilitando la liberación de dopamina en este último (Koob y Volkow, 2010).

Por otro lado, cuando el proceso adictivo se encuentra en fases avanzadas, los efectos reforzadores positivos de la droga son cada vez menos habituales, ya que los cambios neuroadaptativos debidos al abuso crónico de la droga conducen a una cierta “insensibilidad” del circuito de recompensa a los efectos de dichas sustancia (Guardia, Surkov y Cardús, 2010), promoviendo estados afectivos negativos cuando la persona no consume. Así, el desarrollo de un estado emocional aversivo o negativo constituye una fuente de reforzamiento negativo que mantiene la conducta adictiva, definido éste mecanismo como “dark side”, o lado oscuro de la adicción (Koob et al., 2014). De este modo, el intento de evitar un síndrome de abstinencia o *craving* puede actuar como un mecanismo de reforzamiento que genere, a su vez, un aumento en la frecuencia de consumo o un incremento de la dosis. Koob et al. (2014) se refieren al reforzamiento negativo como un proceso por el cual la eliminación de un estímulo aversivo (o estado aversivo en el caso de la adicción) aumenta la probabilidad de emitir una respuesta.

Por consiguiente, la drogadicción progresa desde una fuente de reforzamiento positivo (relacionada con la activación de los sistemas de recompensa cerebral), a la sensibilización de los sistemas de estrés y anti-recompensa del cerebro, provocando un cambio en el estado funcional del sistema nervioso que se conoce como “alostasis hedónica” y que se ha propuesto como el mecanismo neuroadaptativo responsable del ciclo de la adicción (Koob, Arenns y LeMoal, 2014).

Además del síndrome de abstinencia y los estados de *craving*, es sabido que otros estados afectivos negativos no vinculados directamente con la adicción pueden constituir también factores desencadenantes del consumo de drogas de abuso, siguiendo un mecanismo de reforzamiento negativo similar al previamente comentado. Así, algunas personas que sufren trastornos mentales o estados de dolor intenso (abusos sexuales, catástrofes naturales, conflictos familiares, pérdidas de un ser querido, etc.) pueden obtener también poderosos efectos de alivio de sus síntomas desagradables mediante la administración de opioides, alcohol o benzodiacepinas (Briand y Blendy, 2009; Gordon, 2002; Hassanbeigi, Askari, Hassanbeigi y Pourmovahed, 2013; Konopka, Wysiecka, Grzywacz y Samochowiec, 2013; Manzo et al., 2015). Estas sustancias pueden aliviar de manera rápida, aunque transitoria, los estados emocionales desagradables de ansiedad, estrés postraumático, insomnio, fobias, mal humor, angustia, preocupación, culpabilidad, depresión, inseguridad, etc. (Torres y Papini, 2016).

Una teoría que intenta explicar estos fenómenos es la hipótesis de la automedicación (Khantzian 1974, 1999), la cual se centró originalmente en el hallazgo de la alta comorbilidad entre el abuso de sustancias psicoactivas y los trastornos de salud mental. Basado en las teorías psicodinámicas, la hipótesis de la automedicación postula que la incapacidad de una persona para tolerar los estados negativos es el causante principal para consumir sustancias. Así, las personas que consumen drogas utilizan su droga elegida como una forma externa para modificar sus emociones. Estos individuos tienen una incapacidad para tolerar los fuertes estados aversivos que puede ser debido a la falta de mecanismos de adaptación interna (Khantzian, 1977). Según sus investigaciones, la ira es un sentimiento negativo que podría estar relacionado con el uso de sustancias ilícitas, especialmente con los opiáceos. Además, otros estados afectivos negativos, como la depresión y la ansiedad, se han explorado en relación con el consumo de sustancias y la hipótesis de la automedicación (Khantzian, 1999).

Para poner a prueba la hipótesis de la automedicación, la mayoría de los estudios se han centrado en el abuso de alcohol, por lo que centraremos nuestra revisión en estas investigaciones (véase Torres y Papini, 2016). En general, los hallazgos encontrados arrojan resultados contradictorios con respecto al apoyo empírico de la hipótesis de la automedicación. Así, algunos estudios han encontrado que el consumo de drogas se asocia a veces con empeoramiento de los síntomas psiquiátricos, en lugar de con su mejoría (Castaneda, Galanter y Franco, 1989). Además, sólo un bajo porcentaje de individuos con trastornos de ansiedad afirma automedicarse con el consumo de alcohol, por lo que es difícil constatar si la ingesta de alcohol obedece al principio de la automedicación en estos consumidores (Menary, Kushner, Maurer y Thuras, 2011). Por el contrario, a menudo se observa que los pacientes con ciertos trastornos psiquiátricos usan sustancias consistentes con la reducción de sus síntomas (Serper et al., 1995). En consonancia con esto, varios estudios sugieren que las experiencias emocionalmente dolorosas se asocian con el uso inicial, la pérdida de control y las recaídas en el consumo de alcohol (Briand y Blendy, 2009). Además, una parte significativa de las personas que experimentan fobia social consumen alcohol para hacer frente a la angustia derivada de las situaciones sociales (Carrigan y Randall, 2003). De manera parecida, las personas expuestas a acontecimientos adversos en la vida, como la muerte de un familiar, abusos sexuales, pobreza o familia conflictiva, muestran tasas más altas de consumo de alcohol y otras sustancias de abuso (Duffing, Greiner, Mathias, y Dougherty, 2014). En su conjunto, estos hallazgos sugieren que tanto las experiencias de estrés a lo largo de la vida, como determinados trastornos mentales, podrían ser los desencadenantes del inicio en el

consumo de alcohol, debido al “alivio emocional” que esta droga puede aportar a las personas afectadas (de acuerdo con la hipótesis de la automedicación).

El estudio científico de esta cuestión en seres humanos está limitado, sin embargo, por evidentes limitaciones éticas, que afectan especialmente a la población más relevante, es decir, la de los sujetos dependientes del alcohol en búsqueda de tratamiento. Por lo tanto, los estudios con animales no humanos pueden ser útiles en la identificación de los determinantes y las características del consumo de alcohol inducido por estados emocionales negativos (Stephens y Wand, 2012).

La mayoría de los modelos animales desarrollados en este ámbito consisten en exponer a los sujetos a situaciones de estrés agudo o crónico, teniendo al mismo tiempo (o inmediatamente después) acceso a alcohol para su consumo voluntario (Becker, López y Doremus-Fitzwater, 2011). Por ejemplo, Anisman y Waller (1974) administraron descargas eléctricas inescapables a ratas con acceso simultáneo a una solución de etanol al 10%. Los animales estresados mostraron un aumento en el consumo de etanol en relación con los animales controles que recibieron acceso a agua. Además, estudios adicionales sugieren que el impacto de las descargas eléctricas en la ingesta de etanol depende de varios factores, incluyendo el control por parte del animal de la administración de la descarga eléctrica, la preferencia de línea base para el etanol frente al agua, o la disponibilidad de unos lugares seguros con acceso a etanol (Becker et al., 2011; Manzo et al., 2014).

A pesar de esta evidencia, existen numerosas limitaciones en los modelos animales actualmente en uso (Manzo, 2012; Torres y Papini, 2016). En primer lugar, algunas pruebas no proporcionan una evaluación objetiva del estado aversivo/negativo del animal, y del grado en que este estado se relaciona con el consumo de drogas. En segundo lugar, muchos estudios no tienen en cuenta las diferencias individuales en la propensión a consumir drogas, lo que podría modular la influencia de las experiencias emocionalmente estresantes sobre dicho consumo. Asimismo, no hay estudios que aborden esta cuestión en relación con sustancias de prescripción médica, como las benzodiacepinas, que a menudo se consumen de forma abusiva en situaciones de estrés emocional o patología mental en seres humanos. Por último, hay cuestiones de validez ecológica relacionadas con el uso de ciertos estímulos nocivos (por ejemplo, descargas eléctricas) y vías de administración (por ejemplo, autoadministración intravenosa). En este sentido, es evidente que estas situaciones no se asemejan a los acontecimientos vitales que, en seres humanos, se asocian con patologías relacionadas con

abuso de drogas (Clark et al., 2001; Hyman y Sinha, 2009). En este contexto podrían tener una relevancia especial los llamados “modelos animales de frustración o pérdida”, basados en la pérdida inesperada de fuentes de reforzamiento significativas para el sujeto, una experiencia vital de “dolor psicológico” relativamente común en seres humanos. En efecto, cuando éstos informan de cuáles consideran los acontecimientos de su vida diaria como más estresantes, tales acontecimientos están directamente relacionados con la pérdida de recompensas, por ejemplo, divorcio, muerte de una persona querida, catástrofes naturales, exclusión social etc. (Papini, Wood, Daniel y Norris, 2006). Estos modelos animales consisten en situaciones experimentales en las que los animales son expuestos a la devaluación u omisión súbita e inesperada en la calidad o cantidad de un reforzador apetitivo, en presencia de señales previamente asociadas con un reforzador de mayor magnitud (Amsel, 1992, 1994; Papini, 2006). El contraste sucesivo negativo, por ejemplo, es un fenómeno que aparece en animales sometidos a la devaluación en la magnitud de un reforzador previamente presentado. Dicha devaluación produce reacciones emocionales negativas (frustración) que se manifiestan, por ejemplo, en un rechazo del reforzador devaluado que no se observa en sujetos expuestos al mismo durante todo el entrenamiento, es decir, sin experiencia previa con el reforzador de valor superior (Flaherty, 1996). Esta tarea ha sido recientemente utilizada como prueba inductora de frustración, analizando su impacto en el consumo posterior de alcohol o de clordiazepóxido (CDP, un ansiolítico perteneciente a la familia de las benzodiazepinas), ambos administrados en una prueba de preferencia, es decir, una situación en la que los animales pueden elegir entre consumir una de estas sustancias o agua (Manzo et al., 2015). Los resultados indicaron que cuando una solución de sacarosa fue devaluada del 32% al 4%, los animales expuestos a la misma aumentaron su consumo de alcohol y de CDP en la prueba de preferencia posterior. Este aumento no se observó en animales expuestos a la solución del 4% durante todo el entrenamiento, es decir, no devaluados. Resultados similares han sido obtenidos cuando, en lugar de devaluar, el reforzador es completamente omitido (extinción), observándose un aumento en el consumo de alcohol en animales especialmente reactivos a este tipo de experiencias (Manzo et al., 2014). En ambos estudios, los resultados podrían explicarse sobre la base de la hipótesis de la automedicación, que postula que la experiencia de pérdida pudo inducir a los animales a aumentar su consumo de los ansiolíticos con el fin de reducir el estado de frustración inducido por tal experiencia (Torres y Papini, 2016). Por lo tanto, experiencias de pérdida como el contraste sucesivo negativo y la extinción podrían ser situaciones experimentales de utilidad para evaluar algunos de los factores ambientales que determinan el inicio del consumo de ansiolíticos, incluyendo alcohol y benzodiazepinas.

El presente TFG se enmarca en este contexto teórico-experimental, y tuvo como objetivo general recabar evidencia adicional en favor de la hipótesis de la automedicación emocional en situaciones de pérdida. En efecto, para corroborar esta hipótesis explicativa sería útil demostrar que los animales que han consumido ansiolíticos de forma voluntaria realmente muestran cambios comportamentales indicativos de tal efecto ansiolítico, razón por la cual se realizó el experimento que se presenta en este trabajo. En concreto, su objetivo específico fue analizar si la exposición a una prueba de preferencia por ansiolíticos (alcohol, CDP) afecta a las reacciones de frustración inducidas en una prueba de contraste sucesivo negativo administrada inmediatamente después del test de preferencia. Es decir, a diferencia de los estudios comentados previamente (Manzo et al., 2014, 2015), donde la tarea inductora de frustración se presentaba antes del test de preferencia, en el presente experimento el orden de las pruebas conductuales fue el inverso. Sobre la base de los estudios previos y de la revisión de la literatura especializada, se establecieron las siguientes hipótesis y sus correspondientes predicciones (Manzo, 2012; Manzo et al., 2014, 2015): (a) Los animales consumen de forma espontánea alcohol y CDP, por lo que en el test de preferencia mostrarán un consumo mayor de estas sustancias en comparación con el agua; (b) El consumo voluntario de estas drogas tendrá un efecto ansiolítico; (c) La reducción en la magnitud de una recompensa esperada (contraste sucesivo negativo) constituye un acontecimiento emocional frustrante que será atenuado en los animales que hayan tenido acceso previo a alcohol o a CDP, pero no a agua.

4. MÉTODO

4.1 SUJETOS

Los sujetos utilizados en el presente experimento fueron 48 ratas Wistar macho de 3 meses de edad, procedentes del laboratorio Harlan (Barcelona, España). Las ratas fueron alojadas individualmente con agua continuamente disponible, con una temperatura constante de habitación de unos 20 grados y una humedad en torno al 50%. El ciclo de luz-oscuridad fue de 12 horas, encendiéndose las luces a las 7:00 h gradualmente y apagándose a las 19:00 h gradualmente también. Al principio del experimento los animales tenían un peso medio de 377 gramos. Los animales fueron privados de comida y mantenidos entre el 82-85% de su peso *ad libitum*. Los animales se alimentaron 30 minutos después de la tarea conductual. Este experimento siguió las guías de la UE para el uso de animales en investigación (2010/63/EU) y ley española (6/2013; R.D. 53/2003), estando los protocolos conductuales aprobados por el comité de bioética de la Universidad de Jaén.

4.2 APARATOS

La prueba de preferencia se llevó a cabo en las jaulas hogar, con unas dimensiones de 30 cm de largo y ancho y 15 cm de alto. Cada jaula contenía el suelo cubierto de serrín y el techo fue una rejilla metálica, sobre la cual se colocaron botellas que contenían los líquidos, y los pellets. Las botellas utilizadas para suministrarles agua tenían una capacidad de 500 ml, mientras que las botellas usadas para la prueba de preferencia fueron de 150 ml cada una. El consumo de las botellas fue medido pesando las mismas en una báscula (Cobos-CB-Compleat Digital Scale, Barcelona, España) antes y después del test de preferencia.

El CDP, (chlordiazepoxide hydrochloride, Sigma Aldrich, Madrid, Spain) y el etanol (96%, Panreac, Castellar del Vallés, Spain) fueron diluidos con agua el grifo. El CDP (administrado en dosis de 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 y 1 mg/kg) fue pesado en una balanza de precisión (Cobos, Precisa 125A, Barcelona, Spain). Las botellas contenían 12 ml de CDP diluido. El volumen de la solución fue seleccionado sobre la base de previos estudios, en los que se registró la cantidad de agua consumida en un periodo de 2 horas (Manzo et al., 2012). La dosis del 2% de etanol fue seleccionada también en función de estos estudios. Los animales fueron pesados diariamente en una báscula (Baxtram, Model BS3, Girona, Spain).

Para la tarea consumatoria se utilizaron 6 cajas de policarbonato de 30cm x 15cm x 30cm (largo x ancho x alto). La pared frontal tenía un agujero en el que se introducía una bureta graduada. La solución de sacarosa fue preparada mezclando azúcar y agua destilada. Para la solución del 32% (o 4%) se mezclaron 32 gramos de azúcar (o 4 gramos) con 68 gramos (o 96 gramos) de agua destilada. Se utilizó un agitador magnético (Nahita Magnetic Stirrer 680-9, Beriain, Spain) para disolver el azúcar. La longitud de la sesión fue medida con un cronómetro manual (Extech, model 365510, Madrid, Spain).

4.3 PROCEDIMIENTO

4.3.1 TEST DE PREFERENCIA

Después de pesar a todos los animales, se retiró la botella de agua de la jaula hogar y se le colocó a cada animal dos botellas, una que contenía agua y otra forrada con cinta aislante negra que contenía el etanol, CDP o agua según el grupo. El orden de las botellas se fue alternando cada día para evitar la preferencia por el lugar. La exposición al CDP se hizo gradual para evitar rechazo a la solución, incrementando las dosis (0.1, 0.2, 0.4, 0.8 y 1 mg/kg), durante las 5 primeras sesiones. Los animales fueron asignados aleatoriamente a uno

de los 6 grupos experimentales (Tabla 1) en función de su peso (n=8). Como en la tarea consumatoria los animales se pasaban en tandas de 6, los grupos experimentales se dividieron en 8 tandas de 6 animales cada una. El orden de pasación de las tandas se alternó cada día.

Tabla 1. Diseño experimental del estudio en animales.

GRUPO	DROGA			CONTRASTE	
	E ¹	W ²	CDP ³	32-4*	4-4**
E-W/32					
CDP-W/32					
W-W/32					
E-W/4					
CDP-W/4					
W-W/4					

¹E: acceso a etanol vs. agua en la jaula-hogar

²W: acceso sólo a agua en la jaula-hogar

³CDP: acceso a CDP vs. agua en la jaula-hogar

*32-4: la solución de sacarosa al 32% durante los 10 primeros días y una devaluación al 4% los 5 días siguientes

**4-4: la solución de sacarosa durante los 15 días del experimento se mantuvo al 4%

4.3.2 TAREA CONSUMATORIA

Los animales fueron expuestos a la tarea consumatoria inmediatamente después de la prueba de preferencia. En ella se colocaron las buretas graduadas que contenían la disolución de sacarosa al 32% o al 4%, dependiendo de la condición experimental. Los animales pasaban la tarea en un tiempo de 5 minutos, que empezaban a contarse desde la primera lametada. Si pasados 8 minutos desde que se introducía al animal en la caja, éste no hubiera consumido nada, se sacaba al animal de la caja de consumo y se anotaba 0 ml en la hoja de registro.

4.3.3 VARIABLES DEPENDIENTES

En la prueba de preferencia se midieron tres variables. En primer lugar, se registró el consumo absoluto de CDP, alcohol o agua (para el grupo control expuesto a agua se promedió el consumo de ambas botellas). En segundo lugar, se incluyó el volumen total de consumo, resultante de la suma del consumo de las dos botellas utilizadas en la prueba de preferencia. Finalmente, se calculó una razón de preferencia dividiendo el consumo de cada botella (CDP, alcohol o agua) por el volumen total de consumo. De este modo, un valor superior a 0.5 indicaría preferencia por CDP o alcohol con respecto a agua; un valor inferior a 0.5 reflejaría

lo contrario; y un valor igual a 0.5 ausencia de preferencia por ninguna de las botellas/soluciones. Esta última medida fue la utilizada como variable dependiente.

En la tarea consumatoria, la variable dependiente fue el consumo (en ml) de la solución de sacarosa durante los 5 minutos de duración de cada sesión.

4.3.4 ANALISIS ESTADISTICOS

Los datos obtenidos en el test de preferencia fueron sometidos a un análisis de varianza con tres factores: Droga (etanol –E-, CDP, agua –W-), Contraste (32 vs. 4) y Sesión (15). En cuanto a los datos referentes al contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc) se realizaron análisis separados para las fases de precambio y postcambio. En la fase de precambio se incluyeron las variables Droga (E, CDP, W), Contraste (32, 4) y Sesión (10). En la fase de postcambio se realizó el análisis estadístico incluyendo como variables Droga (E, CDP, W), Contraste (32, 4) y Sesión (5).

Los análisis a posteriori se realizaron utilizando la prueba estadística DMS. Para todos los análisis estableció un criterio de significación estadística de 0.05. Estos análisis se realizaron utilizando el paquete informático SPSS.19.

5. RESULTADOS

Prueba de preferencia. Los análisis estadísticos realizados con los valores correspondientes a la variable preferencia arrojaron un efecto estadísticamente significativo de las variables Sesión, $F(14, 588) = 2,478$, $p < 0,002$ y Droga, $F(2, 42) = 13,326$, $p < 0,001$. Ningún otro efecto principal ni interacción fue estadísticamente significativo. Los análisis a posteriori realizados con la variable Droga indicaron que los grupos que recibieron etanol (E) durante la prueba de preferencia mostraron valores de preferencia superiores a los registrados en los grupos que recibieron CDP o agua (W), los cuales no mostraron diferencias entre ellos (*Figura 1*).

CSNc. El análisis de los datos de consumo referentes a la prueba de CSNc indicó que, en la fase de precambio, apareció un efecto estadísticamente significativo de la variable Sesión, $F(9, 369) = 51,385$, $p < 0,001$, así como de la interacción Sesión x Contraste, $F(9, 369) = 3,751$, $p < 0,001$. Ningún otro efecto principal o interacción fue estadísticamente significativo. El análisis de esta interacción indicó que los grupos 32 vs. 4 mostraron diferencias de consumo de la solución de sacarosa en la sesión 9 ($p < 0,012$), siendo el grupo expuesto a la solución de

sacarosa al 32% el que consumió más de la misma en comparación con el grupo expuesto al 4%.

Con respecto a la fase de postcambio, se obtuvieron efectos estadísticamente significativos para las variables Sesión, $F(4,168) = 60,010$, $p < 0,001$, y Contraste, $F(1,42) = 87,491$, $p < 0,001$, así como para las interacciones Sesión x Contraste, $F(4,168) = 20,871$, $p < 0,001$, y Sesión x Contraste x Droga, $F(8,168) = 2,041$, $p < 0,044$.

Para analizar la fuente de esta triple interacción, se compararon en primer lugar los grupos 32% expuestos a E, CDP o W en la prueba de preferencia. Este análisis indicó que hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de contraste E y CDP en las sesiones 13 y 15 ($ps < 0,04$); y diferencias marginalmente significativas entre el grupo E y el W en la sesión 13 ($p < 0,055$). Por su parte, en la condición del 4% aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo E y el W en la sesión 13 ($p < 0,042$).

Más interesantes fueron los resultados derivados de las comparaciones entre los grupos 32 vs. 4 para cada condición de droga (E, CDP, W). Así, mientras que los animales expuestos a alcohol (E) o a agua (W) mostraron diferencias estadísticamente significativas en todas las sesiones de postcambio ($ps < 0,003$), evidenciando el CSNc en todas ellas, los animales que recibieron CDP durante la prueba de preferencia tuvieron un efecto de contraste de menor duración, dado que las diferencias entre los grupos 32 y 4 sólo aparecieron durante las 3 primeras sesiones de postcambio ($ps < 0,001$), pero no en las sesiones 14 y 15. Por tanto, mientras que en los grupos E y W el CSNc se mantuvo durante 5 sesiones, en el grupo con acceso a CDP se disipó a partir de la sesión 14, sugiriendo que el consumo voluntario de este ansiolítico atenuó el contraste a través de una reducción en su duración (*Figura 2*).

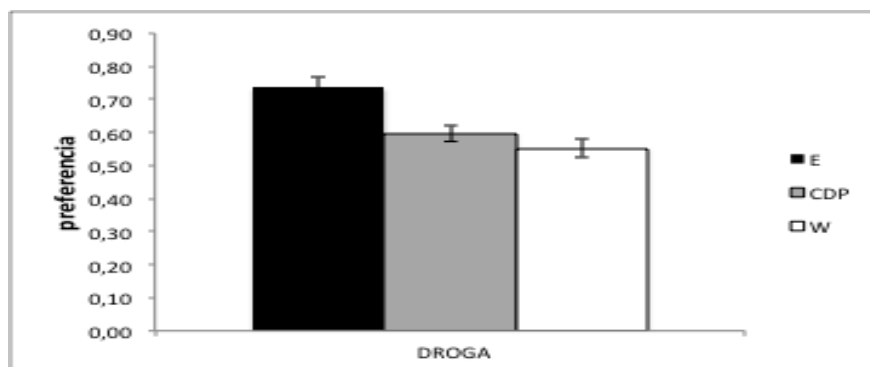


Figura 1. Valores medios de preferencia (± SEM) mostrados por los grupos que recibieron alcohol (E), CDP o agua (W) durante la prueba de preferencia.

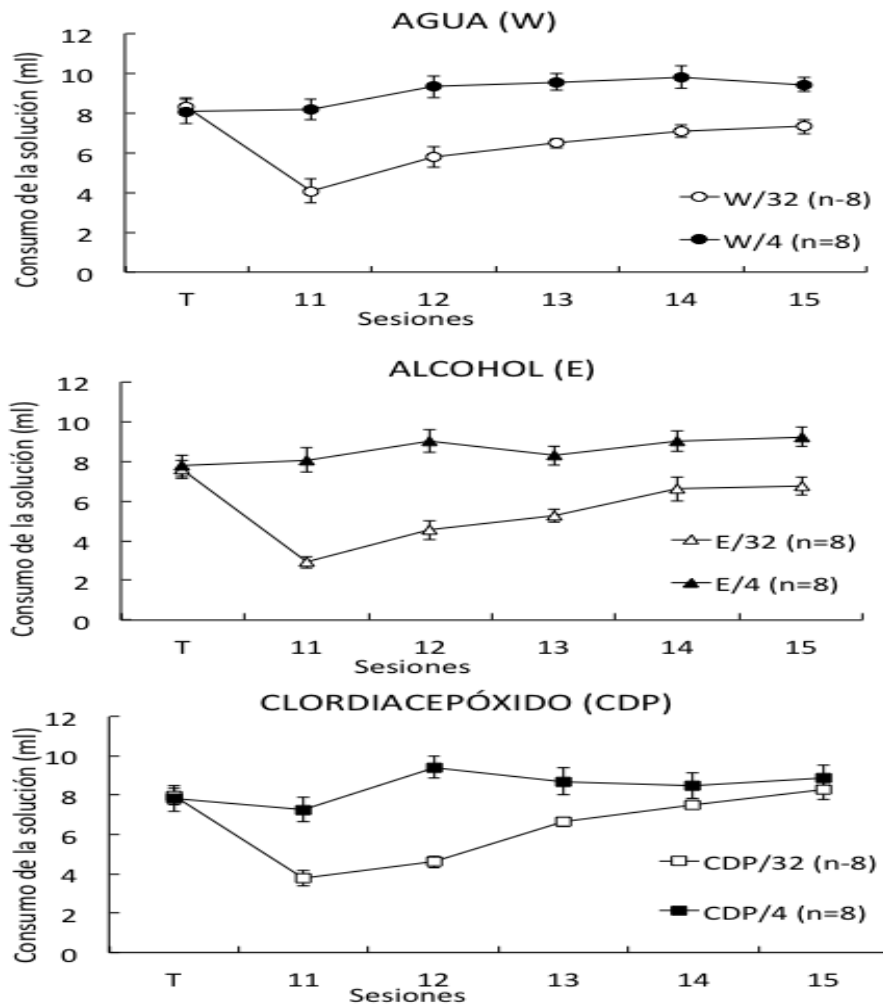


Figura 2. Consumo medio ($\pm$ SEM) de la solución de sacarosa durante la fase de postcambio para los grupos 32% vs. 4% expuestos a agua (W), alcohol (E) o clordiazepóxido (CDP) en el test de preferencia (T: promedio del consumo de la solución en los tres últimos días de la fase de precambio).

6. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el objetivo de analizar, en animales no humanos, el efecto del consumo voluntario de ansiolíticos sobre las respuestas de frustración inducidas en situaciones de pérdida, con el objetivo de recabar evidencia empírica a favor de la hipótesis de la automedicación emocional (Torres y Papini, 2016). Con este objetivo, los animales fueron expuestos a una prueba de preferencia en la que podían elegir libremente entre consumir una sustancia de acción ansiolítica (E, CDP) o agua. Inmediatamente después de esta prueba, los sujetos fueron sometidos a una situación experimental en la que recibieron la devaluación en la magnitud de una recompensa esperada (CSNc), un test de frustración ampliamente utilizado como inductor de dolor psicológico (Papini, Fuchs y Torres, 2015). Se esperaba encontrar que aquellos sujetos que hubieran consumido E o CDP en la prueba de preferencia mostraran una

atenuación del efecto de CSNc, en comparación con sujetos expuestos solo a agua. Los resultados indicaron que en el grupo expuesto a CDP se observó una reducción en la duración de este fenómeno comportamental. Sin embargo, el grupo expuesto a alcohol mostró un contraste de similar magnitud y duración al observado en el grupo control expuesto a agua durante el test de preferencia. Estos resultados suponen un apoyo parcial a nuestras hipótesis de partida, y sugieren que, a diferencia del alcohol, el consumo voluntario de CDP tiene un efecto ansiolítico observable en pruebas de frustración.

Los resultados obtenidos en este experimento pueden ponerse en relación con aquellos hallados en estudios previos. En primer lugar, la preferencia por alcohol en estudios de consumo voluntario es un fenómeno ampliamente observado en estudios con animales no humanos (véase, por ejemplo, Manzo et al., 2012), y se relaciona con los efectos psicoactivos de esta sustancia y su potencial de abuso. En relación con el CDP, sólo conocemos un trabajo anterior que haya utilizado un procedimiento de consumo voluntario con este ansiolítico (Manzo et al., 2015). En este trabajo los animales preferían CDP frente a agua, en contraposición a lo obtenido en el presente experimento. Las razones de estas discrepancias deberán ser analizadas en el futuro, aumentando, por ejemplo, el rango de dosis utilizado para obtener valores de preferencia más consistentes entre estudios.

En segundo lugar, los resultados obtenidos en la prueba de CSNc son comparables a los obtenidos en diversos laboratorios, sugiriendo que la devaluación inesperada en la magnitud de una recompensa produce un deterioro comportamental en comparación con la conducta observada en animales no devaluados. Este hallazgo sugiere: (a) que las recompensas tienen un valor de incentivo relativo que depende de la experiencia previa; y (b) que cuando el valor de un refuerzo recibido es menor del esperado se produce una reacción emocional negativa (frustración, dolor psicológico), la cual se manifiesta, en el caso del CSNc, por un rechazo en el consumo de la solución devaluada (Flaherty, 1996; Papini, Fuchs y Torres, 2015).

En tercer lugar, si bien no existen datos referentes al efecto del consumo voluntario de ansiolíticos sobre respuestas de frustración, existe abundante evidencia experimental que demuestra que la administración aguda y forzada de benzodiazepinas (como el CDP) o de alcohol, tiene un claro efecto ansiolítico en la prueba de CSNc, que suele manifestarse por una recuperación de la respuesta de consumo de la solución devaluada cuando la droga se aplica el segundo día de la fase de postcambio, pero no el primero (Flaherty, 1996). Este resultado es comparable al encontrado en nuestro experimento en relación con el CDP (que anuló el CSNc

en las sesiones 14 y 15), pero no con el alcohol, cuyo consumo no tuvo efecto alguno sobre esta prueba de frustración. Las diferencias encontradas entre los efectos del CDP y los del alcohol constituyen un resultado paradójico que tendrá que ser analizado en estudios futuros, más aún teniendo en cuenta que los animales mostraron una clara preferencia por el alcohol, pero no por el CDP. En cualquier caso, los resultados encontrados en el presente trabajo amplían la caracterización farmacológica del CSNc, indicando que la sensibilidad de este fenómeno al efecto de las benzodiacepinas también se observa en condiciones de consumo voluntario, una forma de administración más cercana al modo en que los seres humanos consumen este tipo de fármacos de prescripción médica.

Los resultados hallados en este trabajo pueden también compararse con otros realizados en nuestro laboratorio, en los cuales la prueba inductora de frustración se realizaba antes del test de preferencia. Manzo et al. (2015), por ejemplo, analizaron si la inducción de frustración (CSNc) podría constituir un acontecimiento emocional negativo capaz de aumentar el consumo de alcohol o CDP, observando que los animales expuestos a la devaluación de la recompensa consumieron más estos ansiolíticos que aquellos que no sufrieron esta experiencia de pérdida. Resultados similares aparecen cuando la recompensa es omitida, en lugar de devaluada, dado que se ha demostrado que la extinción (consumatoria e instrumental) aumenta el consumo de alcohol en animales altamente reactivos a situaciones de pérdida, como son las Ratas Romanas de Baja Evitación o RLA-I (Manzo et al., 2014). En su conjunto, estos datos pueden ser explicados en el marco de la hipótesis de la automedicación, que propone que la reducción de la respuesta de frustración pudo ser el mecanismo de reforzamiento negativo responsable del incremento en el consumo de ansiolíticos observado en los animales. Sin embargo, para demostrar la adecuación de esta hipótesis explicativa era necesario encontrar evidencia objetiva de que los animales que consumen voluntariamente estas sustancias tienen una reducción en sus reacciones emocionales, una evidencia que se aporta en el presente trabajo, al menos en relación con el CDP. Por tanto, nuestros resultados dan un apoyo parcial al modelo de automedicación que sustenta nuestra línea de investigación. Estudios futuros nos permitirán analizar esta cuestión en otras pruebas de ansiedad de uso extendido en la comunidad científica, tales como el laberinto en cruz elevado o el campo abierto, entre otras.

¿Qué implicaciones pueden derivarse de los resultados obtenidos en este TFG en relación con la adicción humana? En la actualidad existe una amplia disponibilidad de drogas (naturales y/o sintéticas, tranquilizantes, somníferos, etc.) que pueden ser conseguidas de

forma sencilla y a veces sin prescripción médica. Las características de las sociedades actuales son a menudo el caldo de cultivo de numerosas dificultades de adaptación para los individuos que las componen, provocando situaciones de estrés agudo y crónico que pueden desembocar en alteraciones emocionales de diversa índole. Es posible que muchas de estas personas se inicien en el consumo de sustancias psicoactivas en un intento de evadirse, escapar o al menos atenuar estos estados negativos, es decir, como forma de automedicación. Dada la problemática actual en torno a la adicción, resultaría de especial relevancia y utilidad analizar de manera sistemática la implicación de la automedicación en el inicio del consumo de sustancias de abuso. Los modelos animales constituyen una aproximación científica de gran utilidad, dado que permiten un control detallado de las variables objeto de estudio, su manipulación experimental y el análisis objetivo del comportamiento inducido por dicha manipulación. El presente TFG se enmarca en este contexto, y pueden resumirse en dos sus principales aportaciones. Por un lado, intenta reproducir en el laboratorio los patrones de consumo humano (oral y voluntario) de fármacos de prescripción médica (benzodiacepinas) y de sustancias de abuso (alcohol). Y por otro, explora la relación entre la conducta de consumo de estas drogas ansiolíticas y las experiencias emocionales de pérdida, que en seres humanos son una importante fuente de sufrimiento psicológico y que se relacionan a menudo con los trastornos por abuso de sustancias (Torres y Papini, 2016). Ahondar en el estudio de esta relación constituye el principal desafío que se deriva del presente trabajo, un desafío que permitirá explorar el papel de la automedicación emocional en la conducta adictiva.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Amsel, A. (1992). Frustration theory-many years later. *Psychology Bulletin*, 112, 396-399.
- Amsel, A. (1994). Précis of Frustration Theory: An analysis of dispositional Learning and Memory. *Psychonomic Bulletin and Review*, 1, 280-296.
- Anisman, H., y Waller, T. G. (1974). Effects of alcohol on discriminative active avoidance behavior in mice. *Quarterly Journals of Studies on Alcohol*, 35, 439-444.
- Becker, H. C., López, M. F., y Doremus-Fitzwater, T. L. (2011). Effects of stress on alcohol drinking: a review of animal studies. *Psychopharmacology*, 218, 131-156.
- Briand, L. A., y Blendy, J. A. (2009). Molecular and genetic substrates linking stress and addiction. *Brain Research*, 1314, 219-234.

- Carrigan, M. H., y Randall, C. L. (2003). Self-medication in social phobia: a review of the alcohol literature. *Addictive Behavior*, 28, 269-284.
- Casas, M., Bruguera, E., Duro, P., y Pinet, C. (2006). Conceptos básicos en trastornos adictivos. En Bobes, J., Casas, M. y Gutiérrez, M. (Eds.). *Manual de Trastornos Adictivos* (pp. 17-25). Barcelona: Edición Masson.
- Castaneda, R., Galanter, M., y Franco, H. (1989). Self-medication among addicts with primary psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 80-83.
- Clark, H. W., Masson, C. L., Delucchi, K. L., Hall, S. M., y Sees, K. L. (2001). Violent traumatic events and drug abuse severity. *Journal Substance Abuse Treatment*, 20, 121-127.
- Conway, K. P., Kane, R. J., Ball, S. A., Poling, J. C., y Rounsaville, B. J. (2003). Personality, substance of choice, and polysubstance involvement among substance dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 71, 65-75.
- Duffin, T. M., Greiner, S. G., Mathias, C. W., y Dougherty, D. M. (2014). Stress, substance abuse, and addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 18, 237-263.
- Ellenbroek, B. A., Van der Kam, E. L., Van der Elst, M. C., y Cools, A. R. (2005). Individual differences in drug dependence in rats: the role of genetic factors and life events. *European Journal of Pharmacology*, 526, 251-258.
- Escohotado, A. (1999). *Historia general de las drogas*. Madrid: Espasa-Calpe.
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive relativity*. Nueva York: Cambridge University press.
- Gordon, H. W. (2002). Early environmental stress and biological vulnerability to drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*. 27, 115-126.
- Gray, M. Y., y Littlefield, M. B. (2002). Black women and addictions. En Straussner, S. L. A. y Brown, S. (Eds.). *The handbook of addiction treatment for women* (pp. 301-322). San Francisco: Jossey Bass.
- Guardia, J., Surkov, S., y Cardús, M. (2010). Bases neurobiológicas de la adicción. En Bobes, J., Casas, M. y Gutiérrez, M. (Eds.). *Manual de Trastornos Adictivos* (pp. 27-35). Barcelona: Edición Masson.

- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., y Grant, B. F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170, 834-851.
- Hassanbeigi, A., Askari, J., Hassanbeigi, D., y Pourmovahed, Z. (2013). The relationship between stress and addiction. *Proceedings of the Society for Behavioral Sciences*, 84, 1333-1340
- Hyman, S. M., y Sinha, R. (2009). Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment. *Journal Substances of Abuse and Treatment*, 36, 400-413.
- Khantzian, E. J. (1974). Opiate addiction: A critique of theory and some implications for treatment. *Journal of American Psychotherapy*, 28, 59-70.
- Khantzian, E. J. (1977). The ego, the self, and opiate addiction: Theoretical and treatment considerations. *International Review of Psychoanalysis*, 5, 189-199.
- Khantzian, E. J. (1999). *Treating Addiction as a Human Process*. Londres: Aronson.
- Konopka, A., Pełka-Wysiecka, J., Grzywacz, A., y Samochowiec, J. (2013). Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 229-235.
- Koob, G. F., Arenns, M. A., y LeMoal, M. (2014). *Drugs, addiction and the brain*. Nueva York: Academic Press.
- Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Schlosburg, J. E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L. F., Wade, C. L., Whitfield, T. W., y George, O. (2014). Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*, 76, 370-382.
- Koob, G. F., y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.
- Manzo, L. (2012). *Factores de riesgo asociados con el consumo de alcohol en Ratas Romanas de Alta (RHA-I) y Baja (RLA-I) Evitación*. Tesis Doctoral. Repositorio Institucional de Producción Científica de la Universidad de Jaén.

- Manzo, L., Donaire, R., Sabariego, M., Papini, M. R., y Torres, C. (2015). Anti-anxiety self-medication in rats: Oral consumption of chlordiazepoxide and ethanol after reward devaluation. *Behavioural brain research*, 278, 90-97.
- Manzo, L., Gómez, M. J., Callejas-Aguilera, J. E., Fernández-Teruel, A., Papini, M. R., y Torres, C. (2012). Oral ethanol self-administration in inbred Roman high- and low-avoidance rats: gradual versus abrupt ethanol presentation. *Physiology and Behavior*, 108, 1-5.
- Manzo, L., Gómez, M. J., Callejas-Aguilera, J. E., Fernández-Teruel, A., Papini, M. R., y Torres, C. (2014). Anti-anxiety self-medication induced by incentive loss in rats. *Physiology and Behavior*, 123, 86-92.
- Menary, K. R., Kushner, M. G., Maurer, E., y Thuras, P. (2011). The prevalence and clinical implications of self-medications among individuals with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 25, 335-339.
- Nauta, W. J., y Haymaker, W. (1969). Hypothalamic nuclei and fiber connections. En Haymaker, W., Anderson, E. y Nauta, J. H. (Eds). *The hypothalamus*, Vol. 136 (pp. 136-209). Charles C. Thomas. Springfield, IL.
- Orford, J. (2001). *Excessive appetites: A psychological view of addictions* (2ª Edición). Chichester: Wiley.
- Papini, M. R. (2006). Role of surprising nonreward in associative learning. *The Japanese Journal of Animal Psychology*, 56, 35-54.
- Papini, M. R., Fuchs, P., y Torres, C. (2015). Behavioral neuroscience of psychological pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 48, 53-69.
- Papini, M. R., Wood, M., Daniel, A. M., y Norris, J. N. (2006). Reward loss as psychological pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 189-213.
- Serper, M. R., Alpert, M., Richardson, N. A., Dickson, S., Allen, M. H., y Werner, A. (1995). Clinical effects of recent cocaine use on patients with acute schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1464-1469.
- Stephens, M. A., y Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Research-Current Reviews*, 34, 468-483.

- Torres, C., y Escarabajal, M. D. (2005). Psicofarmacología: Una aproximación histórica. *Anales de psicología*, 2, 199-212.
- Torres, C., y Papini, M. R. (2016). Emotional self-medication and addiction. En V.R. Preedy (Ed.). *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse, Vol. 1* (pp. 71-81). Amsterdam: Elsevier Inc.