

Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas

RESUMEN



Organización Mundial de la Salud
Ginebra

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas: resumen.

1. Psicotrópicos - farmacología 2. Trastornos relacionados con sustancias -
fisiopatología 3. Psicofarmacología 4. Cerebro - efectos de drogas
I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 92 4 359124 X

(Clasificación NLM: WM 270)

© **Organización Mundial de la Salud 2004**

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden solicitarse a Comercialización y Difusión, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS –ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales– deben dirigirse a la Oficina de Publicaciones, a la dirección precitada (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: permissions@who.int).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en la presente publicación sea completa y exacta. La Organización no podrá ser considerada responsable de ningún daño causado por la utilización de los datos.

Printed in Switzerland

Índice

Prólogo	5
Agradecimientos	6
Introducción	7
Consumo mundial de sustancias psicoactivas y su carga para la salud	8
Consumo de tabaco	8
Consumo de alcohol	8
Consumo de sustancias ilícitas	9
Carga de morbilidad	10
Consecuencias adversas de las sustancias psicoactivas y sus mecanismos de acción	12
Consumo y dependencia de sustancias en relación con la neurociencia	12
Neuroanatomía, neurobiología y farmacología	12
Mecanismos cerebrales: neurobiología y neuroanatomía	15
Psicofarmacología de la dependencia de diferentes clases de sustancias	16
Bases neurobiológicas y bioconductuales del desarrollo de la dependencia de sustancias	17
La dependencia como proceso de aprendizaje en el que se ven implicadas regiones cerebrales clave	17
Procesos bioconductuales subyacentes a la dependencia	20
Vía dopaminérgica mesolímbica	20
Motivación e incentivo	21
Base genética de las diferencias individuales en la susceptibilidad a la dependencia de sustancias	22
Comorbilidad de la dependencia de sustancias y las enfermedades mentales	25
Tratamiento y prevención: relaciones con la neurociencia y problemas éticos	26
Tipos de tratamientos	26
Problemas éticos de la investigación neurocientífica sobre la dependencia de sustancias	30
Ética y tipos de investigación neurocientífica sobre la dependencia de sustancias	30
Conclusiones y consecuencias para la política de salud pública	32
Referencias	34

Prólogo

El consumo y la dependencia de sustancias suponen una importante carga para los individuos y las sociedades en todo el mundo. El Informe sobre la Salud en el Mundo 2002, señaló que el 8,9% de la carga total de morbilidad se debe al consumo de sustancias psicoactivas. El informe reveló que, en 2000, el tabaco supuso un 4,1% de la carga de morbilidad, el alcohol un 4%, y las drogas ilícitas un 0,8%. Gran parte de la carga de morbilidad atribuible al consumo y a la dependencia de sustancias es el resultado de una amplia gama de problemas sanitarios y sociales, entre ellos el VIH/SIDA, que en muchos países tiene como principal determinante el consumo de drogas inyectables.

Este informe neurocientífico constituye el primer intento de la OMS de proporcionar una síntesis integral de los factores biológicos relacionados con el consumo y la dependencia de sustancias, mediante un resumen de los vastos conocimientos adquiridos en los últimos 20 a 30 años. El informe destaca el estado actual de los conocimientos sobre los mecanismos de acción de diferentes tipos de sustancias psicoactivas, y explica cómo el consumo de esas sustancias puede conducir a la aparición del síndrome de dependencia.

Aunque se centra en los mecanismos cerebrales, el informe también analiza los factores sociales y ambientales que influyen en el consumo y la dependencia de sustancias. Asimismo, trata de los aspectos neurocientíficos de las intervenciones y, en particular, de las implicaciones éticas de las nuevas estrategias de intervención biológica.

Los diversos problemas sanitarios y sociales asociados al consumo y a la dependencia de tabaco, alcohol y sustancias ilícitas requieren una mayor atención por parte de la salud pública, y son necesarias respuestas políticas apropiadas para abordar estos problemas en diferentes sociedades. Quedan muchas lagunas por colmar en nuestra comprensión de los problemas relacionados con el consumo y la dependencia de sustancias, pero este informe revela que ya tenemos amplios conocimientos sobre la naturaleza de estos problemas, los cuales pueden ser utilizados para configurar respuestas políticas.

Se trata de un informe importante que recomiendo a una amplia audiencia de profesionales de la salud, instancias normativas, científicos y estudiantes.



LEE Jong-wook
Director General
Organización Mundial de la Salud

Agradecimientos

Este resumen ha sido preparado por Franco Vaccarino y Susan Rotzinger, del *Centre for Addiction and Mental Health*, Toronto (Canadá), con la colaboración de Isidore Obot y Maristela Monteiro. Vladimir Poznyak y Nina Rehn aportaron consejos y comentarios. Mylene Schreiber y Tess Narciso proporcionaron apoyo logístico a lo largo del proceso de preparación y publicación del resumen.

La Organización Mundial de la Salud también agradece la colaboración de las siguientes personas en la redacción del libro que aquí se resume:

Helena M.T. Barros, Lucy Carter, David Collier, Gaetano Di Chiara, Patricia Erikson, Sofia Gruskin, Wayne Hall, Jack Henningfield, Kathleen M. Kantak, Brigitte Kieffer, Harald Klingemann, Mary Jeanne Kreek, Sture Liljequist, Rafael Maldonado, Athina Markou, Gina Morato, Katherine Morley, Karen Plafker, Robin Room, Andrey Ryabinin, Allison Smith, Rachel Tyndale, Claude Uehlinger, Frank Vocci y David Walsh.

Este informe ha sido elaborado en el marco del Programa de Acción Mundial en Salud Mental (mbGAP) del Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud, dirigido por Benedetto Saraceno.

Introducción

En este informe se describen los conocimientos actuales sobre la neurociencia del consumo y la dependencia de sustancias psicoactivas¹. La neurociencia se ocupa de todas las funciones del sistema nervioso, y en especial del cerebro. Las sustancias psicoactivas tienen la capacidad de cambiar la conciencia, el humor y el pensamiento. Este informe trata del crecimiento explosivo de los conocimientos neurocientíficos en las últimas décadas, que han transformado nuestra forma de entender las acciones de las sustancias psicoactivas y han aportado nuevas ideas de por qué muchas personas las consumen, algunas hasta el punto de hacerse daño o de volverse dependientes.

La necesidad de este informe tiene su origen en estos avances de la investigación neurocientífica, que han revelado que la dependencia de sustancias es un trastorno crónico recidivante, con una base biológica y genética, y que no se debe únicamente a la falta de voluntad o de deseo de abandonar el consumo. Existen intervenciones y tratamientos eficaces, tanto farmacológicos como conductuales, para la dependencia de sustancias. El estigma asociado al consumo y a la dependencia puede hacer que los afectados eviten buscar tratamiento e impedir que se pongan en práctica políticas adecuadas de prevención y tratamiento. Un estudio de la OMS sobre las actitudes hacia 18 discapacidades en 14 países reveló que en la mayoría de las sociedades estudiadas la *drogadicción* se encontraba entre las más reprobadas o estigmatizadas socialmente, seguida, no de muy lejos, por el *alcoholismo* (1). Los conocimientos sobre la dependencia de sustancias basados en la neurociencia proporcionan una oportunidad de aclarar malentendidos y de eliminar estereotipos incorrectos y nocivos.

Este informe aporta información, incluidas estadísticas mundiales, sobre la morbilidad mundial del consumo y la dependencia de sustancias psicoactivas y sobre las consecuencias individuales y sociales del consumo agudo y crónico, e ilustra los efectos generalizados de la dependencia en todo el mundo. Se analizan los efectos de las sustancias psicoactivas en el cerebro y cómo promueven el desarrollo de la dependencia, así como los factores genéticos y ambientales que pueden predisponer o proteger a las personas frente a la aparición de la dependencia. También se analizan los muchos tratamientos biológicos y psicológicos existentes, así como sus implicaciones éticas. El informe concluye con una serie de recomendaciones fundamentales y las repercusiones del conocimiento neurocientífico de la dependencia de sustancias en las políticas de salud pública.

¹ La expresión *consumo de sustancias* se refiere en este documento a cualquier forma de autoadministración de una sustancia psicoactiva, y se usa en vez de *abuso de sustancias*, como expresión más amplia que abarca todos los grados de consumo, desde el ocasional hasta el prolongado.

Consumo mundial de sustancias psicoactivas y su carga para la salud

Consumo de tabaco

El consumo mundial de alcohol, tabaco y otras sustancias controladas está aumentando rápidamente, y contribuye de forma significativa a la carga mundial de morbilidad. En la tabla 1 se muestra la prevalencia del hábito de fumar en adultos y jóvenes de algunos países. El hábito está aumentando rápidamente en los países en desarrollo y en el sexo femenino. Actualmente, el 50% de los hombres y el 9% de las mujeres de los países en desarrollo son fumadores, en comparación con el 35% de los hombres y el 22% de las mujeres de los países desarrollados. China contribuye de forma especial a la epidemia en los países en desarrollo. En efecto, el consumo de cigarrillos per cápita es mayor en Asia y en el Extremo Oriente que en otras partes del mundo; le siguen de cerca las Américas y Europa Oriental (2).

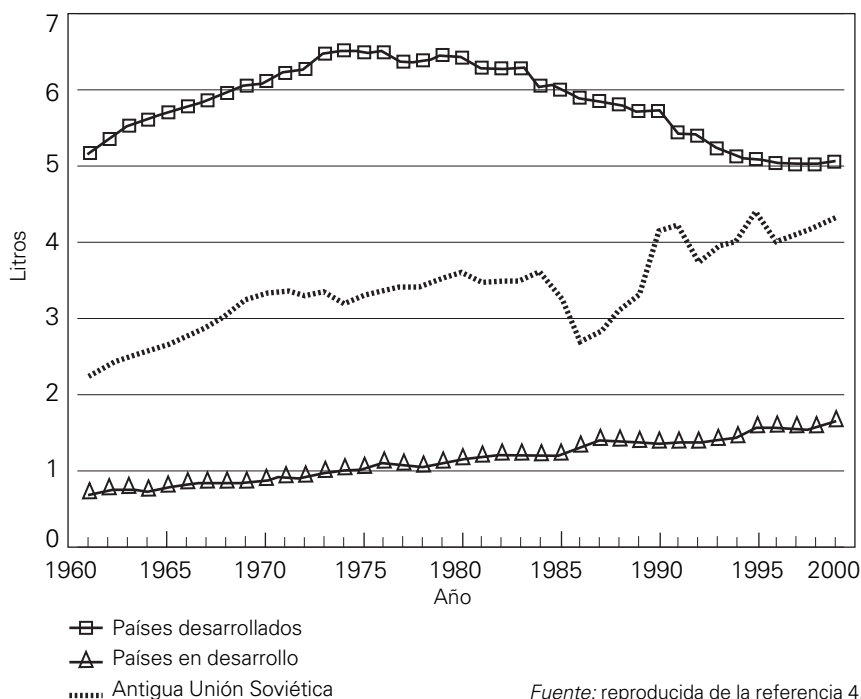
Tabla 1. Prevalencia del hábito de fumar en adultos y jóvenes de algunos países

País	Consumo anual de cigarrillos per cápita	Prevalencia del hábito de fumar (%)			
		Adultos		Jóvenes	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Argentina	1495	46,8	34,4	25,7	30,0
Bolivia	274	42,7	18,1	31,0	22,0
Chile	1202	26,0	18,3	34,0	43,4
China	1791	66,9	4,2	14,0	7,0
EE. UU.	2255	25,7	21,5	27,5	24,2
Ghana	161	28,4	3,5	16,2	17,3
Indonesia	1742	59,0	3,7	38,0	5,3
Jordania	1832	48,0	10,0	27,0	13,4
Kenya	200	66,8	31,9	16,0	10,0
Malawi	123	20,0	9,0	18,0	15,0
México	754	51,2	18,4	27,9	16,0
Nepal	619	48,0	29,0	12,0	6,0
Perú	1849	41,5	15,7	22,0	15,0
Polonia	2061	44,0	25,0	29,0	20,0
Singapur	1230	26,9	3,1	10,5	7,5
Sri Lanka	374	25,7	1,7	13,7	5,8

Fuente: reproducida de la referencia 2.

Consumo de alcohol

Entre el alcohol y el tabaco hay varias semejanzas: ambos son sustancias legales, ambos están ampliamente disponibles en la mayor parte del mundo, y ambos son comercializados activamente por empresas multinacionales que dirigen sus campañas publicitarias y de promoción hacia los jóvenes. Según el *Informe mundial sobre la situación relativa al alcohol* (3), y tal como muestra la figura 1, el

Figura 1. Consumo de alcohol per cápita en adultos (15 años o más), en función del estado de desarrollo

consumo de alcohol ha disminuido durante los últimos 20 años en los países desarrollados, pero está aumentando en los países en desarrollo, especialmente en la Región del Pacífico Occidental, donde el consumo anual per cápita de los adultos oscila entre 5 y 9 litros de alcohol puro, así como en los países de la antigua Unión Soviética (3). El aumento de las tasas de consumo de alcohol en los países en desarrollo es determinado en gran parte por los países asiáticos. El consumo de alcohol es mucho menor en las Regiones de África, Mediterráneo Oriental y Asia Sudoriental.

Consumo de sustancias ilícitas

Los datos de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD) muestran grandes decomisos de cocaína, heroína, cannabis y estimulantes del tipo de las anfetaminas en diferentes partes del mundo. La disponibilidad de la cocaína, la heroína y el cannabis depende de la extensión de su cultivo en los países productores, y del éxito o fracaso de las organizaciones de traficantes. No obstante, incluso con mayores actividades policiales, parece que siempre habrá bastante para suministrar a los consumidores.

Según las estimaciones de la ONUDD (5), hay cerca de 200 millones de personas que consumen alguna sustancia ilícita. En la tabla 2 se muestra que el cannabis es la

Tabla 2. Estimaciones de la prevalencia anual del consumo mundial de sustancias ilícitas, 2000-2001.

	Todas las sustancias ilícitas	Cannabis	Estimulantes del tipo de las anfetaminas			Todos los opioides	Heroína
			Anfeta-minas	Éxtasis	Cocaína		
Número de consumidores (en millones)	200	162,8	34,3	7,7	14,1	14,9	9,5
Proporción de la población mundial (%)	3,4	2,7	0,6	0,1	0,2	0,3	0,16
Proporción de la población de 15 años o más (%)	4,7	3,9	0,8	0,2	0,3	0,4	0,22

Fuente: reproducida de la referencia 5.

sustancia ilícita más consumida, seguida de las anfetaminas, la cocaína y los opioides. El consumo de sustancias ilícitas es una actividad predominantemente masculina, mucho más que el consumo de cigarrillos o alcohol, y también tiene mayor prevalencia entre los jóvenes que en los grupos de más edad. Los datos presentados en la tabla 2 muestran que el 2,7% de la población mundial total y el 3,9% de las personas de 15 años o más han consumido cannabis al menos una vez entre los años 2000 y 2001. En muchos países desarrollados, como Canadá, los Estados Unidos de América (EE.UU.) y los países europeos, más del 2% de los jóvenes referían haber consumido heroína y cerca del 5% referían haber fumado cocaína en algún momento de su vida. En efecto, el 8% de los jóvenes de Europa Occidental y más del 20% de los jóvenes de los EE.UU. refieren haber consumido al menos un tipo de sustancia ilícita distinta del cannabis. Hay pruebas de que el consumo de estimulantes del tipo de las anfetaminas está aumentando rápidamente entre los adolescentes de Asia y Europa. El consumo de sustancias inyectables también está en aumento y tiene repercusiones en la propagación de la infección por VIH en un número cada vez mayor de países (recuadro 1).

Carga de morbilidad

Empieza a ser habitual estimar la contribución del consumo de alcohol, tabaco y sustancias ilícitas a la carga mundial de morbilidad (CMM). El primer intento importante en este sentido fue el proyecto de la OMS sobre la carga mundial de morbilidad y lesiones (6). Se utilizó una medición estándar, los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), para estimar la carga soportada por la sociedad debido a las muertes prematuras y a los años vividos con discapacidad. El proyecto sobre la carga mundial de morbilidad reveló que el tabaco y el alcohol son causas importantes de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados, y que es de esperar que el impacto del tabaco aumente en otras partes del mundo.

En la tabla 3 se aportan pruebas más que suficientes de que existe una considerable carga de morbilidad derivada del consumo de sustancias psicoactivas en su conjunto: 8,9% en términos de AVAD. No obstante, los resultados vuelven a destacar que la mayor parte de carga de morbilidad mundial se debe a las sustancias lícitas, más que a las ilícitas.

Recuadro 1.

Consumo de sustancias inyectables y VIH/SIDA

El porcentaje mundial de personas afectadas por el VIH/SIDA que también se inyectan sustancias psicoactivas es del 5%, esto es, 2,1 millones en más de 100 países.

El porcentaje mundial de adultos afectados por el VIH/SIDA que adquirieron el virus a través de la inyección de sustancias psicoactivas es del 5%, aunque esta cifra es muy variable según la región. En Europa Oriental, Asia Central y Oriental y el Pacífico llega al 50-90%, mientras que en Norteamérica y Europa Occidental es del 25-50%.

El tratamiento y la prevención de la inyección de sustancias psicoactivas puede ayudar a prevenir la propagación de la infección por VIH.

La prevención del VIH/SIDA y la atención a los afectados debería integrarse en el tratamiento de la dependencia de sustancias.

Tabla 3. Porcentajes de la mortalidad mundial total y de AVAD atribuibles al tabaco, al alcohol y a las sustancias ilícitas

Factor de riesgo	Países en desarrollo con alta mortalidad		Países en desarrollo con baja mortalidad		Países desarrollados		Todo el mundo
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Mortalidad							
Tabaco	7,5	1,5	12,2	2,9	26,3	9,3	8,8
Alcohol	2,6	0,6	8,5	1,6	8,0	-0,3	3,2
Drogas ilícitas	0,5	0,1	0,6	0,1	0,6	0,3	0,4
AVAD							
Tabaco	3,4	0,6	6,2	1,3	17,1	6,2	4,1
Alcohol	2,6	0,5	9,8	2,0	14,0	3,3	4,0
Drogas ilícitas	0,8	0,2	1,2	0,3	2,3	1,2	0,8

Fuente: reproducida de la referencia 7.

Entre los diez factores de riesgo principales en términos de carga de morbilidad evitable, en el año 2000 el tabaco era el cuarto, y el alcohol el quinto, y siguen estando arriba en la lista prevista para los años 2010 y 2020. En el año 2000, el tabaco y el alcohol contribuyeron a la carga de morbilidad con un 4,1% y un 4,0%, respectivamente, mientras que las sustancias ilícitas contribuyeron con un 0,8%. Las cargas atribuibles al tabaco y al alcohol son particularmente graves en los varones de los países desarrollados (sobre todo en Europa y Norteamérica). Esto es así porque los varones de los países desarrollados tienen una larga historia de relación con el tabaco y el alcohol, y porque en esos países se vive lo suficiente para que se manifiesten los problemas de salud relacionados con las sustancias.

Consecuencias adversas de las sustancias psicoactivas y sus mecanismos de acción

Generalmente las personas consumen sustancias psicoactivas porque esperan beneficiarse de su consumo, incluido el social, sea obteniendo placer o evitando el dolor. Pero el consumo también es potencialmente nocivo, sea a corto plazo o a largo plazo.

Los principales efectos nocivos del consumo de sustancias pueden dividirse en cuatro categorías (figura 2). En primer lugar, tiene efectos crónicos sobre la salud. En el caso del alcohol, esto incluye la cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas; en el caso del tabaco consumido en forma de cigarrillos, el cáncer de pulmón, el enfisema y otras enfermedades crónicas. Debido al uso compartido de agujas, el consumo de heroína inyectada constituye un importante medio de transmisión de agentes infecciosos, como el VIH (recuadro 1) y en varios países los virus de las hepatitis B y C. En segundo lugar, las sustancias tienen efectos a corto plazo sobre la salud biológica; en el caso de los opioides y el alcohol destacan las sobredosis. También se incluyen en esta categoría las muertes debidas a los efectos sobre la coordinación física, la concentración y el juicio en circunstancias en las que estas cualidades son necesarias, grupo en el que destacan las muertes por conducir bajo los efectos del alcohol o de otras drogas, pero también se incluyen otros accidentes, los suicidios y, al menos en el caso del alcohol, las agresiones. La tercera y cuarta categorías de efectos nocivos comprenden las consecuencias sociales adversas del consumo de sustancias, esto es, problemas sociales agudos, como la ruptura súbita de relaciones o los arrestos, y crónicos, como el incumplimiento de las obligaciones laborales y familiares.

Consumo y dependencia de sustancias en relación con la neurociencia

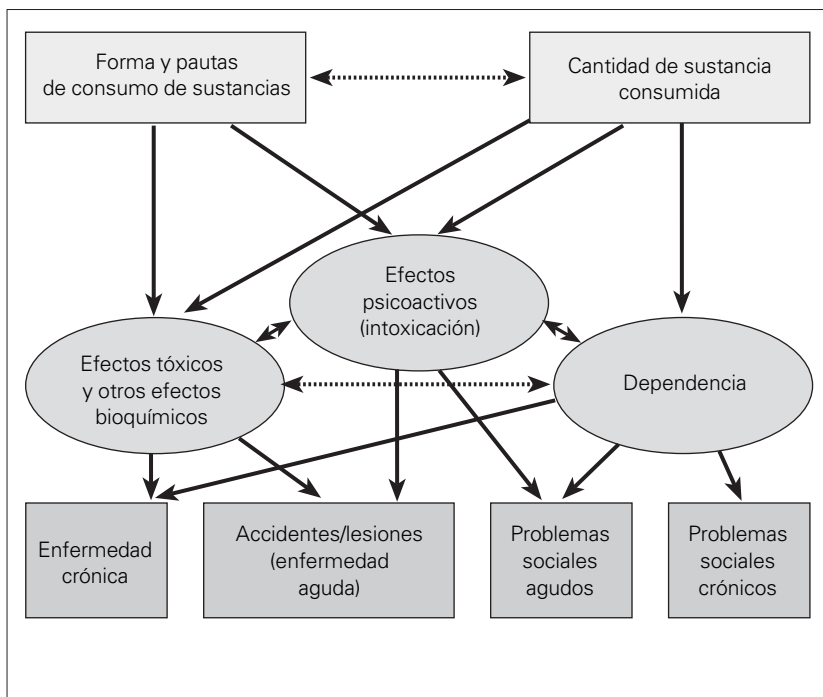
Según la definición de la CIE-10, hay seis criterios de dependencia de sustancias (recuadro 2), y una persona que cumpla al menos tres de ellos puede diagnosticarse como *dependiente*. Los criterios utilizados por la *American Psychiatric Association* son similares.

Como puede verse en el recuadro 2, los dos criterios más fáciles de medir biológicamente son el tercero y el cuarto: el síndrome de abstinencia, esto es, la aparición de síntomas físicos y psicológicos desagradables cuando se reduce o interrumpe el consumo de la sustancia, y la tolerancia, o sea, que cada vez son necesarias mayores cantidades de la sustancia para producir el mismo efecto, o, lo que es lo mismo, que la misma cantidad produce cada vez menos efectos. Los otros cuatro criterios incluyen elementos cognitivos, menos accesibles a la medición biológica, aunque ya está siendo posible medirlos gracias a los avances de las técnicas de neuroimagenología. Tampoco hay que olvidar que los criterios de dependencia incluyen consecuencias sanitarias y sociales.

Neuroanatomía, neurobiología y farmacología

La dependencia es un trastorno causado por el consumo de sustancias psicoactivas, que trastornan los procesos cerebrales perceptuales, emocionales y motivacionales

Figura 2. Mecanismos que relacionan el consumo de sustancias psicoactivas con los problemas de salud y sociales



Fuente: adaptada de la referencia 8.

normales. Sin embargo, como ocurre con cualquier trastorno específico de un órgano o sistema, para comprender la disfunción, antes es necesario entender su funcionamiento normal. Como el producto del cerebro es el comportamiento y el pensamiento, los trastornos cerebrales pueden producir síntomas conductuales muy complejos. El cerebro puede sufrir muchos tipos de enfermedades y traumatismos, desde trastornos neurológicos como los accidentes vasculares cerebrales y la epilepsia hasta enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, además de lesiones traumáticas o infecciosas. En todos estos casos se reconoce que el producto conductual es parte del trastorno.

En la dependencia el producto conductual también es complejo, pero está relacionado principalmente con los efectos cerebrales de las sustancias a corto o a largo plazo. Los temblores de la enfermedad de Parkinson, las convulsiones de la epilepsia, e incluso la melancolía de la depresión, son generalmente reconocidas y aceptadas como síntomas de un trastorno cerebral subyacente. Antes, la dependencia de sustancias no se consideraba como un trastorno cerebral, del mismo modo que las enfermedades psiquiátricas y mentales tampoco se consideraban como tal. No obstante, con los progresos recientes de la neurociencia ha quedado claro que la dependencia de sustancias es un trastorno cerebral, tanto como cualquier otra enfermedad neurológica o psiquiátrica. Las nuevas técnicas e

Recuadro 2.**Criterios diagnósticos de la dependencia del consumo de sustancias en la CIE-10**

Para establecer el diagnóstico es necesario que durante el año anterior hayan estado presentes en algún momento tres o más de los siguientes criterios:

- 1) Deseo intenso o compulsivo de consumir la sustancia.
- 2) Dificultades para controlar el consumo de la sustancia, sea con respecto a su inicio, a su finalización o a su magnitud.
- 3) Estado fisiológico de abstinencia al detener o reducir el consumo de la sustancia, puesto de manifiesto por el síndrome de abstinencia característico de esa sustancia o por el consumo de la misma sustancia (u otra muy parecida), con la intención de evitar o aliviar los síntomas de abstinencia.
- 4) Presencia de tolerancia, que hace que sean necesarias mayores dosis de la sustancia psicoactiva para lograr los efectos producidos originalmente por dosis menores.
- 5) Abandono progresivo de otras fuentes de placer y de diversión a causa del consumo de la sustancia psicoactiva y aumento del tiempo necesario para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos.
- 6) Persistencia en el consumo de la sustancia, pese a la existencia de pruebas evidentes de sus consecuencias manifiestamente perjudiciales, como los daños hepáticos causados por el consumo excesivo de alcohol, los estados de ánimo depresivos consecutivos al gran consumo de una sustancia o el deterioro de la función cognitiva relacionado con el consumo de una sustancia. Debe investigarse si el consumidor es o podría llegar a ser consciente de la naturaleza y gravedad de los perjuicios.

Fuente: traducido de la referencia 9.

investigaciones han proporcionado formas de visualizar y medir los cambios de la función cerebral, desde los niveles molecular y celular hasta los cambios de los procesos cognitivos complejos que se producen con el consumo de sustancias a corto y a largo plazo.

Los principales avances de la investigación neurocientífica sobre la dependencia de sustancias se han derivado del desarrollo y uso de técnicas que permiten visualizar la estructura y la función cerebral *in vivo*, esto es, las llamadas técnicas de neuroimagenología, que permiten ver lo que ocurre desde el nivel de los receptores hasta los cambios globales del metabolismo y del flujo sanguíneo en varias regiones cerebrales. Las imágenes se pueden obtener al administrar las sustancias, para ver cómo actúan en el cerebro, y también tras su consumo prolongado, para observar los efectos sobre las funciones cerebrales normales. Un ejemplo son las imágenes de resonancia magnética (IRM), en las que se utilizan campos magnéticos y ondas de

radio para producir imágenes bidimensionales o tridimensionales de gran calidad de las estructuras cerebrales (10-12). Se pueden obtener imágenes muy detalladas del cerebro. Aunque la IRM sólo proporciona imágenes estáticas de la anatomía cerebral, la IRM funcional (IRMf) puede proporcionar información funcional sobre la actividad cerebral, comparando la sangre oxigenada y desoxigenada.

Otra técnica importante y útil es la tomografía por emisión de positrones (PET) (10-12), que proporciona información sobre la actividad metabólica en una determinada región cerebral. Generalmente se inyecta un compuesto radiactivo que se distribuye con el flujo sanguíneo cerebral. Las imágenes pueden ser bidimensionales o tridimensionales, y los diferentes colores reflejan diferentes niveles de radiactividad (los azules y verdes indican zonas de baja actividad, y los amarillos y rojos, zonas de gran actividad). Utilizando diferentes compuestos, las imágenes de PET permiten visualizar el flujo sanguíneo, el metabolismo del oxígeno y de la glucosa o las concentraciones de fármacos en los tejidos cerebrales *in vivo*.

Mecanismos cerebrales: neurobiología y neuroanatomía

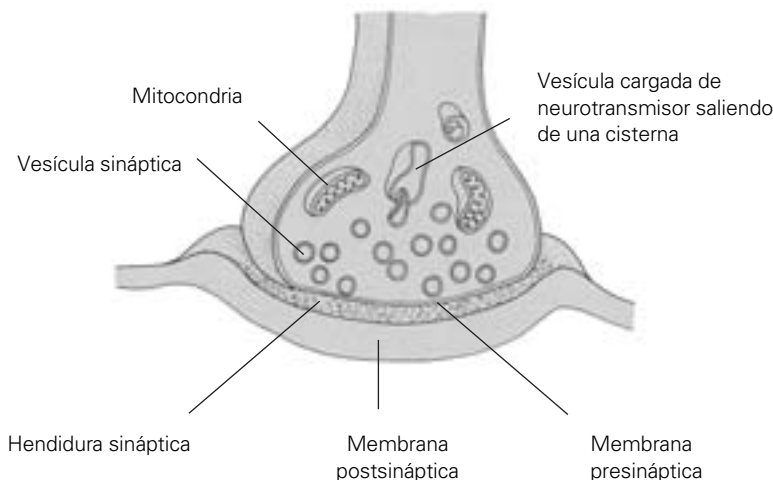
El cerebro está altamente organizado en varias regiones diferentes con funciones especializadas. La región conocida como rombencéfalo contiene estructuras vitales para el mantenimiento de la vida, como los centros que controlan la respiración y la vigilia. El mesencéfalo es una región que contiene muchas zonas importantes para comprender la dependencia de sustancias, pues están implicadas en la motivación y el aprendizaje de importantes estímulos ambientales, así como en los comportamientos reforzadores que tienen consecuencias placenteras y de mantenimiento de la vida, como el comer y el beber. El prosencéfalo es más complejo, y en los seres humanos la corteza cerebral prosencefálica está muy desarrollada para posibilitar la capacidad de pensamiento abstracto y planificación, la asociación de ideas y la memoria. Con las técnicas de visualización del cerebro se han identificado regiones específicas del prosencéfalo que son activadas por estímulos que inducen el deseo compulsivo de consumir la sustancia en personas con dependencia, y otras que funcionan de forma anormal tras el consumo agudo o crónico de sustancias, así como en la dependencia.

En el cerebro la comunicación tiene lugar entre células individuales –las neuronas–, que se comunican entre sí a través de mensajeros químicos liberados en las sinapsis (figura 3). Cuando se excita una neurona, ésta envía una señal eléctrica desde el cuerpo celular, a lo largo de un proceso alargado, llamado axón, que puede ser relativamente corto cuando conecta con neuronas cercanas, o muy largo cuando se comunica con otras regiones cerebrales. Al final del axón se encuentra el botón terminal. Para comunicar el mensaje desde el botón terminal de un axón a la neurona siguiente hay que cruzar un espacio, conocido como sinapsis o hendidura sináptica. La neurona que envía el mensaje, la neurona presináptica, libera mensajeros químicos hacia la neurona receptora, postsináptica. Estas sustancias químicas, llamadas neurotransmisores, tienen estructuras y funciones específicas, y el tipo de neurotransmisor liberado depende del tipo de neurona. Entre los neurotransmisores mejor estudiados que son importantes en lo que respecta a las sustancias psicoactivas se encuentran la dopamina, la serotonina, la noradrenalina, el ácido (-aminobutírico (GABA), el glutamato y los opioides endógenos.

El cerebro contiene docenas de tipos diferentes de mensajeros químicos. Cada neurotransmisor específico se une a un receptor específico, como una llave entra en

Figura 3. Un botón terminal y la sinapsis

Esta figura muestra el funcionamiento normal de la liberación de neurotransmisores



Fuente: Pinel JPJ (1990) *Biopsychology*. Boston, MA Allyn & Bacon.
Con el permiso de la editorial.

su cerradura (figura 4). La unión del neurotransmisor al receptor puede producir varios cambios diferentes en la membrana postsináptica. Los receptores se denominan según el tipo de neurotransmisor al que se unen preferentemente (p.e., los receptores de dopamina y los receptores de serotonina). También hay muchos subtipos de cada tipo de receptor. Las sustancias psicoactivas pueden simular los efectos de los neurotransmisores naturales, o endógenos, o interferir la función cerebral normal, bloqueándola, o alterando el almacenamiento, la liberación y la eliminación de los neurotransmisores. Un mecanismo importante a través del cual actúan las sustancias psicoactivas consiste en el bloqueo de la recaptación del neurotransmisor tras su liberación por la terminación presináptica. La recaptación es un mecanismo normal mediante el cual el transmisor es eliminado de la sinapsis por la membrana presináptica. El bloqueo de la recaptación exagera los efectos normales del neurotransmisor. Las sustancias psicoactivas que se unen a los receptores y aumentan su función se conocen como agonistas, mientras que aquellas cuya unión al receptor bloquea la función normal se conocen como antagonistas.

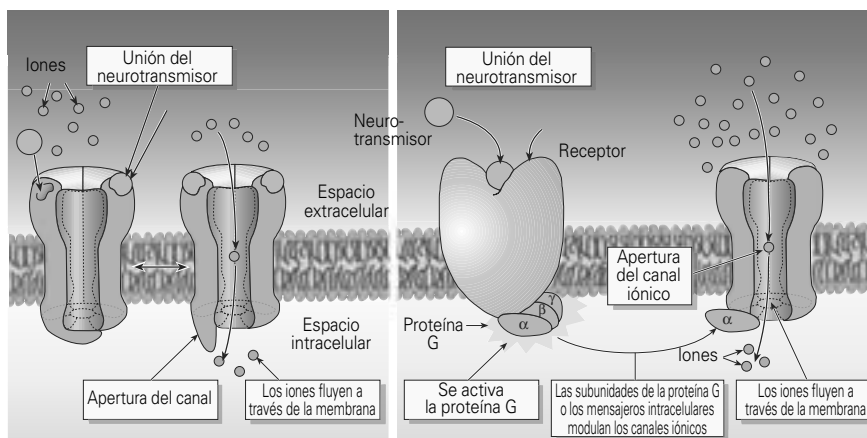
Psicofarmacología de la dependencia de diferentes clases de sustancias

Las sustancias psicoactivas más comunes pueden clasificarse como depresores (p.e.: el alcohol, los sedantes/hipnóticos y los disolventes volátiles), estimulantes (p.e.: la nicotina, la cocaína, las anfetaminas y el éxtasis), opioides (p.e.: la morfina y

Figura 4. Dos tipos de sinapsis químicas.

El primer diagrama muestra la unión y apertura de un canal iónico activado por el ligando.

El segundo muestra la activación de un receptor acoplado a la proteína G, con apertura de un canal iónico a través de un segundo mensajero.



Fuente: Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM (1999) *Biological psychology*, 2ª ed. Sunderland, MA, Sinauer Associates.
Con el permiso de la editorial.

la heroína) y alucinógenos (p.e.: la fenciclidina –PCP–, la dietilamida del ácido lisérgico –LSD– y el cannabis).

Diferentes sustancias psicoactivas tienen diferentes formas de actuar en el cerebro para producir sus efectos. Se unen a diferentes receptores y pueden aumentar o disminuir la actividad de las neuronas a través de varios mecanismos diferentes. En consecuencia, tienen diferentes efectos conductuales, diferentes ritmos de aparición de la tolerancia, diferentes síntomas de abstinencia y diferentes efectos a corto y a largo plazo (tabla 4). No obstante, las sustancias psicoactivas comparten características similares en la forma de alterar regiones cerebrales implicadas en la motivación, y esta es una característica trascendente en las teorías sobre el desarrollo de la dependencia.

Bases neurobiológicas y bioconductuales del desarrollo de la dependencia de sustancias

La dependencia como proceso de aprendizaje en el que se ven implicadas regiones cerebrales clave

El desarrollo de la dependencia puede considerarse como parte de un proceso de aprendizaje, en el sentido de que las interacciones entre las sustancias psicoactivas y los entornos asociados a ellas producen cambios de conducta perdurables. Una persona toma una sustancia y experimenta un efecto psicoactivo que es muy

Tabla 4. Resumen de los efectos de las sustancias psicoactivas

Sustancia	Mecanismo de acción principal	Tolerancia y síndrome de abstinencia	Consumo prolongado
Etanol	Aumenta los efectos inhibidores del GABA y reduce los efectos excitadores del glutamato. Los efectos reforzantes probablemente estén relacionados con el aumento de la actividad de la vía dopaminérgica mesolímbica.	Aparece tolerancia debido al aumento del metabolismo hepático y a los cambios de los receptores cerebrales. El síndrome de abstinencia del consumo crónico puede incluir temblores, sudoración, debilidad, agitación, cefaleas, náuseas, vómitos, convulsiones y <i>delirium tremens</i> .	Alteraciones funcionales y estructurales cerebrales, especialmente en la corteza prefrontal; deterioro cognitivo; disminución del volumen cerebral.
Hipnóticos y sedantes	Facilitan las acciones de los neurotransmisores inhibidores endógenos.	Aparece rápidamente tolerancia a la mayoría de los efectos (excepto al efecto anticonvulsivo), debido a cambios de los receptores cerebrales. El síndrome de abstinencia se caracteriza por ansiedad, excitabilidad, inquietud, insomnio, irritabilidad y convulsiones.	Deterioro de la memoria.
Nicotina	Activa los receptores colinérgicos nicotínicos. Aumenta la síntesis y liberación de dopamina.	Aparece tolerancia, mediada por factores metabólicos y cambios de los receptores. El síndrome de abstinencia se caracteriza por irritabilidad, hostilidad, ansiedad, humor deprimido, disforia, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del apetito.	Los efectos del consumo de tabaco sobre la salud están bien documentados; es difícil separar los efectos de la nicotina de los de otros componentes del tabaco.
Opioides	Activan los receptores de opioides μ y δ , que son abundantes en las regiones cerebrales implicadas en las espuestas a las sustancias psicoactivas, como la vía dopaminérgica mesolímbica.	Aparece tolerancia debido a cambios de los receptores a corto y a largo plazo, y a adaptaciones de los mecanismos de transducción de señales intracelulares. El síndrome de abstinencia puede ser grave y se caracteriza por lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, inquietud, escalofríos, calambres y mialgias.	Cambios a largo plazo de los receptores y péptidos opioides; adaptaciones de las respuestas de recompensa, aprendizaje y estrés.

Tabla 4. (continuación)

Sustancia	mecanismo de acción principal	tolerancia y síndrome de abstinencia	consumo prolongado
Cannabinoideos	Activan los receptores de cannabinoides. Aumentan la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica.	Aparece rápidamente tolerancia a la mayoría de los efectos. El síndrome de abstinencia es raro, probablemente debido a la prolongada vida media de los cannabinoides.	La exposición prolongada al cannabis puede producir deterioro cognitivo persistente. También hay riesgo de exacerbación de enfermedades mentales.
Cocaína	La cocaína bloquea la captación de neurotransmisores como la dopamina, prolongando así sus efectos.	Quizás se produzca tolerancia a corto plazo. No hay muchas pruebas de que se produzca síndrome de abstinencia, aunque la depresión es frecuente en las personas dependientes que dejan de tomar la droga.	Déficit cognitivos, alteraciones de regiones corticales específicas; se ha observado deterioro de la función motora y disminución de los tiempos de reacción.
Anfetaminas	Aumentan la liberación de dopamina por las terminaciones nerviosas e inhiben la recaptación de dopamina y de otros neurotransmisores relacionados con ella.	Aparece rápidamente tolerancia a los efectos conductuales y fisiológicos. El síndrome de abstinencia se caracteriza por fatiga, depresión, ansiedad y un deseo compulsivo de consumir la droga.	Trastornos del sueño, ansiedad, disminución del apetito; alteraciones de los receptores dopaminérgicos cerebrales, cambios metabólicos regionales y deterioro motor y cognitivo (13, 14).
Éxtasis	Aumento de la liberación de serotonina y bloqueo de su recaptación.	Puede aparecer tolerancia en algunos individuos. Los síntomas de abstinencia más frecuentes son la depresión y el insomnio.	Lesiona los sistemas serotoninérgicos cerebrales y tiene consecuencias conductuales y fisiológicas. Problemas psiquiátricos y físicos a largo plazo, tales como deterioro de la memoria, de la toma de decisiones y del autocontrol, paranoia, depresión y ataques de pánico (15, 16).
Inhalantes	Muy probablemente afectan a los neurotransmisores inhibidores, al igual que otros sedantes e hipnóticos. Activan la vía dopaminérgica mesolímbica.	Aparece una cierta tolerancia, pero es difícil estimarla. Durante la abstinencia hay un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones.	Cambios de la unión a los receptores dopaminérgicos y de su función; deterioro de la función cognitiva; problemas psiquiátricos y neurológicos.
Alucinógenos	Diferentes sustancias de esta clase actúan sobre diferentes receptores cerebrales, como los de serotonina, glutamato y acetilcolina.	Aparece rápidamente tolerancia a los efectos físicos y psicológicos. No hay pruebas de que exista un síndrome de abstinencia.	Episodios psicóticos agudos o crónicos, repeticiones de la experiencia de los efectos de la sustancia mucho tiempo después de su consumo (<i>flashbacks</i>).

recompensante o reforzante y activa circuitos cerebrales que aumentan la probabilidad de que ese comportamiento se repita.

No obstante, por sí solos, los efectos recompensantes no bastan para explicar por qué algunas sustancias psicoactivas pueden producir todos los comportamientos asociados con la dependencia (recuadro 2). Del mismo modo, la dependencia física de las sustancias, puesta de manifiesto por los síntomas de abstinencia al interrumpir su consumo, también puede contribuir al consumo y a la dependencia, pero por sí sola no explica por qué se desarrolla y mantiene la dependencia, especialmente tras largos períodos de abstinencia. ¿Qué tienen las sustancias psicoactivas para que las personas pierdan su trabajo y su familia con tal de conseguir esas sustancias? ¿Cuál es el proceso mediante el cual el consumo de una sustancia evoluciona en algunos individuos hacia pautas compulsivas de búsqueda y consumo de la sustancia que tienen lugar a expensas de la mayoría de las demás actividades y cuál es la causa de la incapacidad para dejar de tomar la sustancia, esto es, el problema de la recidiva? La responsable parece ser una compleja interacción de factores psicológicos, neurobiológicos y sociales.

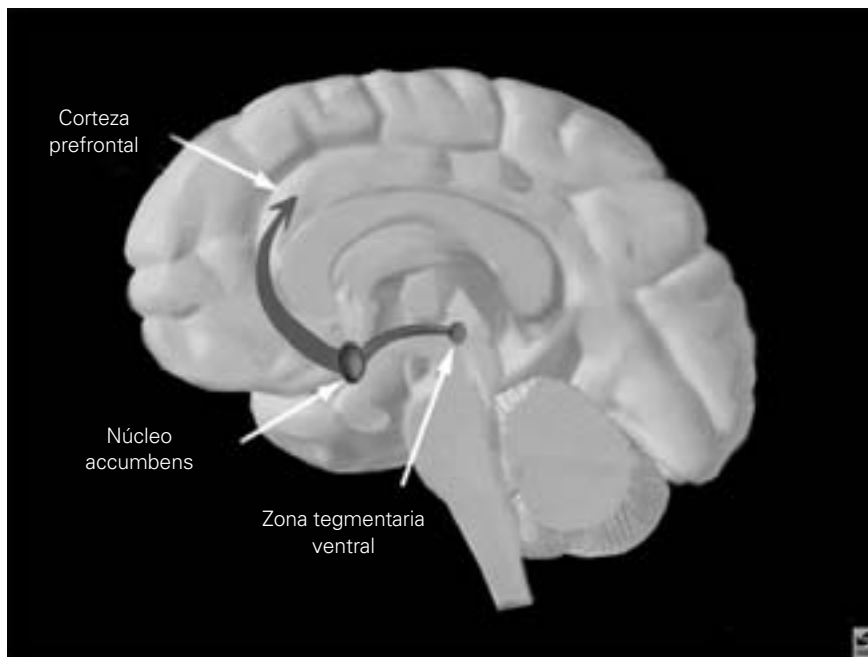
Procesos bioconductuales subyacentes a la dependencia

El cerebro dispone de sistemas que han evolucionado para guiar y dirigir el comportamiento hacia estímulos que son esenciales para la supervivencia. Por ejemplo, los estímulos asociados con la comida, el agua y la pareja activan vías específicas y refuerzan comportamientos que llevan a la consecución de los respectivos objetivos. Las sustancias psicoactivas activan artificialmente estas mismas vías, pero de forma muy intensa, produciendo un aumento de la motivación para continuar con este comportamiento. Así pues, según esta teoría, la dependencia es el resultado de una interacción compleja de los efectos fisiológicos de las sustancias sobre zonas cerebrales asociadas con la motivación y la emoción, combinados con el *aprendizaje* sobre la relación entre las sustancias y las señales relacionadas con ellas.

Vía dopaminérgica mesolímbica

Cada clase de sustancia psicoactiva tiene su propio mecanismo de acción farmacológico principal (tabla 4), pero muchas también activan la vía dopaminérgica mesolímbica (figura 5), aunque cada una lo haga a través de diferentes mecanismos. La vía dopaminérgica mesolímbica está situada en una zona del cerebro conocida como mesencéfalo, y es el sistema más implicado en la capacidad de las sustancias psicoactivas para producir dependencia (17). Dos zonas muy importantes para la dependencia de sustancias son el área tegmentaria ventral y una zona con la que está comunicada, denominada núcleo *accumbens*. El área tegmentaria ventral es una zona rica en neuronas que contienen el neurotransmisor dopamina. Los cuerpos celulares de estas neuronas envían proyecciones hacia regiones del cerebro implicadas en la emoción, el pensamiento, la memoria y la planificación y ejecución de los comportamientos. El núcleo *accumbens* es una zona del cerebro muy importante que está implicada en la motivación y el aprendizaje y en el señalamiento del valor motivacional de los estímulos (18, 19). Las sustancias psicoactivas aumentan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, y se cree que esto es un acontecimiento importante en el reforzamiento.

Figura 5. Vía dopaminérgica mesolímbica



Fuente: sitio web del National Institute on Drug Abuse, EE.UU.
<http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/largegifts/slide-9.gif>.

Motivación e incentivo

Motivación e incentivo son conceptos importantes en la dependencia de sustancias. Se ha demostrado que la vía dopaminérgica mesolímbica está muy implicada en los procesos motivacionales; esto significa que el cerebro concede especial importancia a los estímulos reconocidos como importantes para la supervivencia. La motivación consiste en la asignación de recursos atencionales y conductuales a los estímulos en función de sus consecuencias previstas. Los incentivos son estímulos que provocan una respuesta en función de sus consecuencias previstas. Por ejemplo, si una persona no tiene hambre, los estímulos visuales y olfativos asociados a la comida (incentivos) tendrán escaso efecto sobre su comportamiento o atención (motivación). En cambio, si tiene hambre, el hecho de ver y oler la comida puede llamar su atención, haciendo que emprenda las acciones necesarias para obtener comida. Si tiene hambre y no dispone de medios para obtener comida, puede robarla o cometer un delito con tal de conseguirla. Esto se conoce como respuesta incentivo-motivacional, o sea, la respuesta en función tanto del valor incentival del estímulo como de la motivación para obtener el estímulo.

En la dependencia, las sustancias psicoactivas activan repetidamente los sistemas motivacionales del cerebro que normalmente son activados por estímulos importantes, como la comida, el agua, el peligro y la pareja. El cerebro es *engañado* por las

sustancias, que lo llevan a responder como si estas y los estímulos asociados a ellas fueran biológicamente necesarios. A medida que la exposición se repite, la asociación se hace cada vez más fuerte y produce una respuesta conductual y neuroquímica cada vez mayor. Esto se conoce como sensibilización al incentivo, y consiste en el hecho de que las sustancias psicoactivas y los estímulos asociados a su consumo adquieren cada vez más importancia motivacional y conductual (20). Mediante procesos de aprendizaje asociativo, la motivación para consumir sustancias psicoactivas puede ser activada intensamente por estímulos (ambientes, personas, objetos) asociados al consumo de la sustancia, causando así el intenso deseo que puede vencer a la persona y hacer que vuelva a consumir la sustancia, incluso tras largos períodos de abstinencia. Esto también ayuda a entender por qué los síntomas de abstinencia, por sí solos, no son suficientes para explicar todas las manifestaciones de la dependencia, puesto que incluso las personas que han abandonado completamente el consumo de una determinada sustancia pueden volver a consumirla tras verse expuestos a una amplia gama de situaciones diferentes.

Al reflexionar sobre la dependencia es importante recordar que a lo largo de su vida muchas personas prueban varias sustancias potencialmente productoras de dependencia, pero la mayoría no se vuelve dependiente. La susceptibilidad a la dependencia también presenta diferencias individuales que se deben a factores ambientales y genéticos.

Base genética de las diferencias individuales en la susceptibilidad a la dependencia de sustancias

Hay muchos factores individuales, culturales, biológicos, sociales y ambientales que convergen para aumentar o reducir las posibilidades de que un determinado individuo consuma una sustancia psicoactiva y en qué medida. Aunque los factores que se muestran en el recuadro 3 están más relacionados con la iniciación en el consumo de sustancias que con la dependencia, muchos de ellos son comunes a ambos fenómenos.

Uno de los aspectos investigados por la neurociencia es cómo actúan las sustancias psicoactivas en términos de la herencia biológica común a todos los seres humanos. El contrapunto a esto es la investigación genética centrada en las diferencias individuales de la acción de las sustancias que son atribuibles a diferentes herencias genéticas. Además de los factores sociales y culturales, hay diferencias en la dotación genética que explican una considerable proporción de la variación individual en el consumo y la dependencia de las sustancias psicoactivas. Sin embargo, no es tarea fácil identificar los genes implicados.

Aunque algunas enfermedades son causadas por un único gen, como la enfermedad de Huntington, otros trastornos, llamados complejos, parecen ser causados por la interacción de varios genes con factores ambientales. La dependencia de sustancias es uno de esos trastornos complejos. Así pues, la exposición a sustancias psicoactivas podría tener un efecto mucho mayor en las personas portadoras de una vulnerabilidad genética a la dependencia que en aquellas que no poseen esa vulnerabilidad. Esto también complica el estudio de la genética de la dependencia de sustancias, aunque en los últimos años se ha progresado mucho en la identificación de los genes que pueden contribuir a su aparición. Los estudios de las pautas de herencia en las familias, en gemelos

Recuadro 3.

Factores de riesgo y factores protectores del consumo de sustancias

Factores de riesgo	Factores protectores
Ambientales • disponibilidad de drogas • pobreza • cambio social • cultura de los compañeros • ocupación • normas y actitudes culturales • políticas sobre drogas, alcohol y tabaco	Ambientales • situación económica • control de la situación • apoyo social • integración social • acontecimientos vitales positivos
Individuales • disposición genética • malos tratos en la infancia • trastornos de la personalidad • ruptura familiar y problemas de dependencia • bajo rendimiento escolar • privación social • depresión y comportamiento suicida	Individuales • buena capacidad de afrontar los problemas • autoeficacia • percepción del riesgo • optimismo • conducta relacionada con la salud • capacidad de resistencia a la presión social • comportamiento general hacia la salud

Fuente: reproducido de las referencias 21-24.

monoigóticos y dizigóticos y en individuos adoptados proporcionan información sobre la importancia del papel desempeñado por los factores hereditarios en la dependencia de sustancias. Otros tipos de estudios investigan la herencia de rasgos relacionados entre sí, con el fin de intentar identificar *regiones* de genes que pudieran ser importantes. Los estudios de genes candidatos examinan genes de los que es razonable suponer que podrían estar implicados en la dependencia de sustancias, como los genes de los receptores de opioides en el caso de la dependencia de opioides.

Hay pruebas de una importante heredabilidad del consumo de tabaco en diferentes poblaciones, sexos y edades (25, 26). Los estudios indican que es probable que haya muchos genes diferentes que contribuyen al desarrollo y persistencia del hábito de fumar (27-29). Los genes implicados en el metabolismo de la nicotina pueden ser factores de riesgo importantes y es probable que sus

variaciones constituyan un determinante significativo de las concentraciones y de la acumulación cerebral de nicotina.

Existe una importante heredabilidad de la dependencia del alcohol, así como de la frecuencia del consumo y de la cantidad consumida (30-37). Los genes que pueden ser importantes en esta asociación son los implicados en el metabolismo del alcohol (38) y los genes de los receptores de los neurotransmisores GABA (38), serotonina (39) y dopamina (38). Las variaciones genéticas de las enzimas que metabolizan el alcohol también son posibles factores subyacentes en la variación del consumo de alcohol (40-42). Algunos estudios han aportado pruebas de que la heredabilidad de la dependencia de opioides es elevada, cercana al 70% (véase, p.e., la referencia 43). Esto puede deberse a diferencias hereditarias en los receptores de opioides o en las enzimas que metabolizan los opioides.

También hay una contribución genética al consumo y a la dependencia conjunta de alcohol, tabaco y otras sustancias (30, 43-48). Según algunas estimaciones, el riesgo de dependencia está aumentado ocho veces en los familiares de personas con dependencia de sustancias, en comparación con los controles, y esto se aplica a una amplia gama de sustancias, entre ellas los opioides, el cannabis, los sedantes y la cocaína (49, 50).ue encierra la investigación genética. Esos datos genéticos se pueden utilizar, y de hecho se han utilizado, para mejorar nuestra comprensión de los orígenes de la dependencia de sustancias, y de la variación del riesgo entre los individuos. Una vez que se hayan identificado los genes que alteran la predisposición a la dependencia, uno de los grandes retos será comprender cómo interacciona la función de estos genes con los factores ambientales que influyen en la dependencia (51). Esa información puede constituir la base para la creación de nuevas herramientas diagnósticas y nuevos tratamientos farmacológicos y conductuales.

El tamizaje genético, basado en los resultados de la investigación, podría identificar subgrupos de la población con mayor propensión a la dependencia o a los efectos nocivos de una sustancia psicoactiva en particular. Sin embargo, esto plantea muchos problemas éticos, dado que la identificación se hace en términos de probabilidades, no de certezas. Entre las acciones que se podrían emprender tras la obtención de un análisis positivo se encuentran la notificación a la persona afectada (o a sus padres o tutores en el caso de los niños), y las intervenciones preventivas, tales como la educación terapéutica u otras destinadas a reducir la vulnerabilidad al consumo y a la dependencia de sustancias. Todo esto tiene evidentes repercusiones éticas desde el punto de vista de la estigmatización, la privacidad y el consentimiento del tratamiento.

Las diferencias genéticas pueden influir en muchos aspectos del consumo de sustancias, como los efectos subjetivos placenteros. Los factores genéticos también pueden modificar mucho la toxicidad de una sustancia, en lo que se refiere tanto a las sobredosis como a los efectos crónicos sobre la salud. La genética también puede afectar a la intensidad de los efectos psicoactivos de determinadas formulaciones y dosis de una sustancia, al desarrollo de tolerancia, a los síntomas de abstinencia y al deseo compulsivo de consumirla. Además, la dependencia de sustancias puede compartir rasgos neurobiológicos con varias formas diferentes de enfermedad mental, lo cual indica que las estrategias terapéuticas y preventivas comunes podrían ser útiles en ambos trastornos.

Comorbilidad de la dependencia de sustancias y las enfermedades mentales

La comorbilidad, u ocurrencia simultánea, de la dependencia de sustancias está aumentada en individuos con enfermedades mentales, en comparación con los que no padecen trastornos mentales. Esto indica que existe una base neurobiológica común a ambas, o bien que se produce una interacción de efectos a algún nivel. La investigación sobre los orígenes de las enfermedades mentales y de la dependencia de sustancias contribuirá a esclarecer las estrategias terapéuticas y preventivas frente a ambas. Hay varias hipótesis de por qué pueden coincidir las enfermedades mentales y la dependencia de sustancias:

1. Puede existir una base neurobiológica común a ambas
2. El consumo de sustancias puede ayudar a aliviar algunos síntomas de las enfermedades mentales o los efectos colaterales de la medicación.
3. El consumo de sustancias puede precipitar las enfermedades mentales o producir cambios biológicos que tienen elementos comunes con ellas.

Hay algunas pruebas a favor de cada una de estas hipótesis. Es interesante el hecho de que los efectos de muchas sustancias psicoactivas puedan producir síndromes similares a los psiquiátricos. Por ejemplo, las anfetaminas y la cocaína pueden producir síntomas de tipo psicótico. Los alucinógenos pueden producir alucinaciones, que son uno de los aspectos de algunas psicosis. Además, las sustancias psicoactivas suelen alterar el estado de ánimo, produciendo sentimientos eufóricos y de alegría o síntomas depresivos, especialmente durante el síndrome de abstinencia. Las sustancias psicoactivas pueden alterar el funcionamiento cognitivo, que también es una característica esencial de muchas enfermedades mentales. Todos estos factores indican que hay sustratos neurobiológicos comunes a las enfermedades mentales y a la dependencia de sustancias.

En algunos estudios realizados en los EE.UU., más del 50% de las personas con algún trastorno mental también padecían dependencia de sustancias, en comparación con un 6% de la población general, y las posibilidades de padecer dependencia de sustancias eran 4,5 veces mayores en las personas con algún trastorno mental que en las personas sin trastornos mentales (52). Es indudable que hay una considerable sobreposición de estos trastornos.

La prevalencia de la dependencia del alcohol a lo largo de la vida es del 22% en individuos con algún trastorno mental, frente al 14% en la población general, y las posibilidades de que una persona que tiene algún trastorno mental también padezca dependencia del alcohol es 2,3 veces mayor que si no tiene ningún trastorno mental (52). Estudios realizados en los EE.UU. en los últimos 20 años indican que las tasas de trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida son del 38 a 44% en personas con dependencia del alcohol, frente a tan sólo un 7% en personas no dependientes (35, 53-61). Además, aproximadamente un 80% de las personas con dependencia del alcohol tienen síntomas de depresión (52, 62-64). Una persona con dependencia del alcohol tiene una probabilidad 3,3 veces mayor de padecer también esquizofrenia, mientras que una persona con esquizofrenia tiene una probabilidad de presentar dependencia del alcohol 3,8 veces mayor que la población general (52).

Los porcentajes de fumadores son mayores entre las personas con enfermedades mentales, especialmente con esquizofrenia, que en la población general. Dependiendo de la enfermedad mental de que se trate, se ha comunicado que un 26 a 88% de los pacientes psiquiátricos son fumadores, en comparación con el 20 a

30% de la población general (65-67). Hay varios lazos estrechos entre el trastorno depresivo mayor y el consumo de tabaco. En los EE.UU., hasta un 60% de los grandes fumadores tienen antecedentes de enfermedad mental (67, 68), y la incidencia del trastorno depresivo mayor es dos veces mayor en los fumadores que en los no fumadores (65). Además, la probabilidad de abandonar el hábito era un 50% menor en los fumadores con antecedentes de depresión clínica que en los fumadores sin esos antecedentes (14% frente a 28%) (65). Los datos epidemiológicos indican que las tasas de trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida son del 32% en los consumidores de cocaína, frente a tan sólo un 8 a 13% entre los no consumidores de esta droga (52, 54, 56, 58, 69).

También hay un alto grado de comorbilidad entre la esquizofrenia y el consumo de psicoestimulantes. El consumo de estos es dos a cinco veces mayor en pacientes con esquizofrenia que en personas sin esquizofrenia, y tiene mayor prevalencia que en otras poblaciones psiquiátricas (70). Así pues, parece evidente que la dependencia de sustancias tiene un vínculo considerable con las enfermedades mentales. Aunque la mayor parte de las investigaciones sobre la comorbilidad han sido realizadas en un pequeño número de países y se desconoce la validez transcultural de los datos, la investigación neurocientífica sobre el tratamiento y la prevención de un trastorno puede ser beneficiosa para el otro.

Tratamiento y prevención: relaciones con la neurociencia y problemas éticos

La investigación neurocientífica ha permitido desarrollar varias intervenciones farmacológicas y conductuales para tratar la dependencia de sustancias. Muchas han tenido gran éxito, mientras que algunas siguen siendo controvertidas por motivos éticos. Hay nuevos tratamientos en el horizonte, y con más investigación es probable que se obtengan mejores tratamientos. La combinación de la farmacoterapia y la terapia conductual parece ser lo más eficaz en el tratamiento de la dependencia. Un tema de interés es la medición del éxito: ¿un tratamiento sólo se debe considerar exitoso cuando se obtiene la abstinencia completa o es suficiente una reducción de la cantidad, de la frecuencia o del consumo nocivo de una sustancia? En la tabla 5 se presentan los tratamientos farmacológicos actuales.

Tipos de tratamientos

Existen varios tratamientos farmacológicos y conductuales de eficacia demostrada. En lo que se refiere a las intervenciones farmacológicas, una de las posibilidades está representada por las sustancias o procedimientos que, de una forma u otra, interfieren la acción de la sustancia en el organismo, eliminando la recompensa positiva proporcionada por el consumo de la sustancia o haciendo que ésta se vuelva aversiva. Por ejemplo, los bloqueadores de los receptores de opioides (naloxona y naltrexona) reducen los efectos recompensantes de los opioides y del alcohol (tabla 5). Otro ejemplo es el disulfiram, que interfiere con el metabolismo del alcohol, creando aversión a su consumo. No obstante, estos medicamentos sólo son eficaces en la medida en que la persona los tome. Hay una gran experiencia que indica que el principal problema de estos fármacos es la adhesión al tratamiento. Las personas con una larga historia de consumo de una sustancia a menudo son

Tabla 5. Tratamientos farmacológicos de la dependencia de sustancias

Sustancia	Tratamiento	Eficacia
Alcohol	Acamprosato: sustancia sintética que tiene semejanzas estructurales con un aminoácido natural. Restaura la actividad normal de las neuronas hiperexcitadas a consecuencia de la exposición crónica al alcohol.	En general, los pacientes tratados con acamprosato presentan un importante aumento de la tasa de finalización del tratamiento, del tiempo transcurrido hasta que vuelven a beber, de la tasa de abstinencia y/o de la duración acumulada de la abstinencia, en comparación con los pacientes tratados con placebo (73).
	Naltrexona: bloquea los receptores de opioides.	La naltrexona es eficaz para reducir las recaídas y ayudar a las personas a mantener la abstinencia y a reducir el consumo de alcohol (74).
	Disulfiram: interfiere con el metabolismo normal del acetaldehído, un metabolito del alcohol. Las concentraciones elevadas de acetaldehído producen una reacción desagradable que se usa con el fin de crear aversión al consumo de alcohol (75).	La eficacia del disulfiram es variable, y la necesidad de ajustar cuidadosamente la dosis, así como la necesidad de un alto grado de cumplimiento del tratamiento, constituyen factores de confusión (75).
Nicotina	Tratamiento sustitutivo con parches o chicles de nicotina.	Todos los tratamientos sustitutivos de la nicotina son igualmente eficaces para ayudar a las personas a abandonar el hábito de fumar; combinados con el aumento de las advertencias de los servicios públicos en los medios de comunicación acerca de los peligros del hábito de fumar, han producido un notable aumento del éxito de los intentos de abandonar el hábito.
	Bupropión: inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina, y bloqueante de los receptores nicotínicos.	El bupropión mejora las tasas de abstinencia de los fumadores, especialmente cuando se combina con el tratamiento sustitutivo de la nicotina (76, 77)
	Inmunoterapia: se ha propuesto el uso de vacunas que pueden evitar que la nicotina actúe sobre el cerebro.	Las vacunas todavía no están listas para los ensayos clínicos, pero los estudios realizados en ratones han proporcionado resultados prometedores.
Heroína	Metadona: agonista opioide sintético.	El tratamiento de mantenimiento con metadona es seguro y muy eficaz para ayudar a las personas a dejar de consumir heroína, especialmente cuando se combina con las terapias conductuales o el asesoramiento y otros servicios de apoyo.

Tabla 5. (continuación)

Sustancia	Tratamiento	Eficacia
	Buprenorfina: agonista parcial del receptor de opioides μ (μ) y antagonista débil del receptor de opioides κ (κ).	Tiene una acción relativamente prolongada y posee un buen perfil de seguridad.
	Levo-alfa-acetil-metadol (LAAM): opioide sintético.	Opioide sintético de acción prolongada que se puede usar en el tratamiento de la dependencia de heroína y que sólo necesita tres tomas semanales, lo cual facilita su uso.
	Naltrexona: antagonista de los receptores de opioides; bloquea los efectos de la morfina, la heroína y otros opioides.	El tratamiento debe comenzar después de la desintoxicación bajo supervisión médica, dado que la naltrexona no protege frente a los efectos de la abstinencia; de hecho, puede precipitar sus síntomas en personas dependientes. En sí misma, no tiene efectos subjetivos ni capacidad de crear dependencia. El incumplimiento del tratamiento es un problema frecuente. Por consiguiente, un resultado terapéutico favorable también requiere una relación terapéutica positiva, un asesoramiento o una terapia eficaz, y una cuidadosa supervisión del cumplimiento del tratamiento.
Cocaína	GBR 12909: inhibidor de la captación de dopamina que antagoniza los efectos de la cocaína en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas de la rata (78) y bloquea la autoadministración de cocaína en <i>Macaca mulatta</i> (79).	Los ensayos clínicos sobre esta sustancia están en fase de planificación.
	Inmunoterapias: la cocaína es secuestrada en el torrente circulatorio por anticuerpos específicos anticocaína, que evitan su entrada en el cerebro.	Hay ensayos clínicos en curso.
Sedantes/ hipnóticos	Reducción gradual de la dosis de la sustancia, combinada con terapia conductual.	Eficaz.

incapaces de mantener el compromiso de tomar el tratamiento farmacológico de forma continuada.

Otra opción farmacoterapéutica consiste en el empleo de sustancias que de alguna forma simulan los efectos de la sustancia psicoactiva, pero sin producir algunos de los efectos más nocivos de ésta. Es el llamado tratamiento sustitutivo, o de mantenimiento. Esta opción se ha explorado y utilizado sobre todo con los opioides, sustituyendo la heroína y otros por la codeína, la metadona, la buprenorfina y otras sustancias, con el fin de reducir el consumo ilegal de opioides

y los delitos, muertes y enfermedades asociadas a la dependencia. La metadona y la buprenorfina, los dos fármacos más utilizados, también se prescriben por períodos breves para desintoxicar a las personas dependientes de los opioides. No obstante, muchos consumidores de sustancias que sólo son sometidos a desintoxicación vuelven a consumir grandes cantidades de la sustancia, independientemente del método de desintoxicación utilizado. El tratamiento sustitutivo trata de reducir o eliminar el consumo ilícito de opioides, estabilizando a la persona durante el tiempo necesario para ayudarla a evitar las pautas previas de consumo de sustancias y los efectos nocivos asociados a ellas, incluido el hecho de compartir el material de inyección. En cientos de estudios científicos se ha demostrado que el más común entre los tratamientos de este tipo, el mantenimiento con metadona, es eficaz para reducir los efectos nocivos relacionados con las sustancias y no tiene consecuencias negativas para la salud. En comparación con los consumidores ilegales de opioides, los sometidos a tratamiento de mantenimiento con metadona pasan menos tiempo en la cárcel y en el hospital, tienen mejor integración social y menores tasas de infección por VIH, cometen menos delitos y viven más tiempo (71).

El tratamiento sustitutivo es controvertido desde el punto de vista ético. Por una parte, se afirma que no es ético que el Estado o un profesional sanitario contribuyan a la continuación de la dependencia, aunque sea con un régimen sustitutivo. Por otra parte, los argumentos contrarios, basados en la demostrada reducción de los daños sociales (p.e. la actividad delictiva) o individuales (p.e.: la infección por VIH) obtenida con los regímenes sustitutivos, también son de carácter esencialmente ético.

Con respecto a los tratamientos que interfieren los efectos psicoactivos y los tratamientos aversivos, el principal problema ético es el consentimiento del paciente y la ética del tratamiento coercitivo. El uso de la inmunoterapia, como en el caso de la dependencia de cocaína (tabla 5), también plantea problemas éticos complicados, especialmente en la medida en que es irreversible. El hallazgo neurocientífico de que el consumo de sustancias psicoactivas comparte muchas vías cerebrales con otras actividades humanas plantea la cuestión de saber si el tratamiento también puede afectar negativamente a otros placeres o actividades. La aplicación de modificaciones genéticas plantearía muchos de los mismos problemas éticos acerca de cambios potencialmente permanentes.

Además de la farmacoterapia, en el tratamiento de la dependencia de sustancias se utilizan terapias conductuales. Es interesante relacionar estas terapias con los procesos de aprendizaje comentados a propósito de los efectos cerebrales de las sustancias psicoactivas. Las terapias motivacionales y cognitivas están diseñadas para actuar sobre los mismos procesos motivacionales cerebrales que se ven afectados por las sustancias psicoactivas. Estas terapias intentan sustituir la motivación para consumir sustancias por la motivación para dedicarse a otras conductas. Nótese que estas terapias se basan en los mismos principios de aprendizaje y motivación que los utilizados para explicar el desarrollo de la dependencia. Por ejemplo, la gestión de contingencias utiliza los principios del refuerzo positivo y del castigo para dirigir la conducta. Las terapias cognitivas conductuales y la prevención de las recaídas ayudan a las personas a desarrollar nuevas asociaciones entre estímulo y respuesta que no impliquen el consumo de sustancias ni el deseo compulsivo de consumirlas. Estos principios se emplean con la intención de *desaprender* la conducta relacionada con la dependencia y de

aprender respuestas mejor adaptadas. Así pues, en el desarrollo de la dependencia y en el aprendizaje para superar la dependencia están implicados mecanismos neurobiológicos similares.

La información que aparece en el recuadro 4 es un resumen de los tipos de psicoterapias e intervenciones conductuales (72).

Problemas éticos de la investigación neurocientífica sobre la dependencia de sustancias

La rapidez de los cambios en el campo de la investigación neurocientífica lleva apareada multitud de nuevos problemas éticos, tanto en la investigación como en el tratamiento, que necesitan ser analizados. La ética de la investigación biomédica se guía por un conjunto de principios morales (80, 81): autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia (82).

El principio del respeto por la autonomía suele invocarse para exigir el consentimiento informado para el tratamiento o la participación en la investigación, el carácter voluntario de la participación en la investigación y el mantenimiento de la confidencialidad y privacidad de la información proporcionada al investigador. El principio de la no maleficencia significa simplemente *no hacer daño*, y requiere que los investigadores minimicen los riesgos de la participación en la investigación, mientras que el de la beneficencia requiere la realización de acciones que proporcionen un beneficio. Los beneficios de la investigación para la sociedad y para cada participante deben superar sus riesgos. La justicia distributiva se refiere a la distribución equitativa de los riesgos y beneficios de la participación en la investigación.

Quizás el problema ético más urgente sea el suscitado por el tamizaje genético, que ya está en el horizonte. Una persona identificada por las pruebas genéticas como vulnerable o con riesgo tiene varias posibilidades de encontrarse en desventaja debido a esa identificación. En primer lugar, su autoestima puede verse mermada. Sus intereses financieros y sociales también pueden verse afectados negativamente si dicha identificación llega al conocimiento de otros: por ejemplo, la compañía de seguros puede negarse a asegurarla, el posible empleador a contratarla o el novio a casarse. En la actualidad, estos efectos adversos no son en absoluto teóricos en muchos países: por ejemplo, las compañías de seguros pueden tener acceso a los registros sanitarios o exigir dicho acceso como condición de aceptación de una solicitud de aseguramiento, coaccionando así el consentimiento.

Ética y tipos de investigación neurocientífica sobre la dependencia de sustancias

Hay muchos tipos de investigaciones sobre la dependencia de sustancias, y todos plantean problemas éticos que necesitan solución, unos comunes a todos y otros particulares de cada uno. Entre ellos se encuentran los experimentos con animales, la investigación epidemiológica, los estudios experimentales con seres humanos y los ensayos clínicos sobre los tratamientos de la dependencia de sustancias.

En los ensayos clínicos se comparan los efectos de diferentes fármacos o tratamientos conductuales, y a veces de placebos, sobre el consumo de sustancias, la adaptación social y el bienestar de las personas con dependencia de sustancias (80). Los ensayos clínicos difieren de los estudios experimentales en un aspecto fundamental: los participantes en los ensayos clínicos tienen alguna posibilidad de

Recuadro 4. Tipos de psicoterapia e intervenciones conductuales**Terapias cognitivas conductuales**

Las terapias cognitivas conductuales se centran en:

- a) La alteración de los procesos cognitivos que conducen a los comportamientos maladaptados de los consumidores de sustancias.
- b) La intervención en la cadena de acontecimientos conductuales que lleva al consumo de sustancias.
- c) La ayuda a los pacientes para que superen con éxito el deseo compulsivo, agudo o crónico, de consumir la sustancia.
- d) La promoción y el refuerzo del desarrollo de aptitudes y comportamientos sociales compatibles con el mantenimiento de la abstinencia.

El fundamento de la terapia cognitiva es la creencia de que mediante la identificación y subsecuente modificación de las pautas de pensamientos maladaptados, los pacientes pueden reducir o eliminar los sentimientos y comportamientos negativos (p.e.: el consumo de sustancias).

Prevención de las recaídas

Se trata de un enfoque terapéutico en el que se usan técnicas cognitivas conductuales con la intención de ayudar a los pacientes a adquirir mayor autocontrol, a fin de evitar las recaídas. Las estrategias específicas de prevención de las recaídas incluyen la discusión de la ambivalencia, la identificación de desencadenantes emocionales y ambientales del consumo de sustancias y del deseo compulsivo de consumirlas, y la elaboración y análisis de estrategias específicas para afrontar los factores estresantes internos o externos.

Gestión de contingencias

Es un tratamiento conductual basado en el uso de consecuencias positivas o negativas predeterminadas para recompensar la abstinencia o castigar (y así disuadir) los comportamientos relacionados con las sustancias. Las recompensas pueden consistir en bonos que se entregan a cambio de la obtención de muestras de orina negativas y que se pueden cambiar por artículos acordados previamente (p.e.: entradas para el cine) y refuerzos comunitarios en los que los miembros de la familia o los compañeros refuerzan conductas que demuestran o facilitan la abstinencia (p.e.: la participación en actividades positivas). Las consecuencias negativas de la reincidencia en el consumo de sustancias pueden consistir en la notificación a los tribunales, los empleadores o los familiares.

Terapia motivacional

Esta modalidad terapéutica breve se caracteriza por un enfoque empático en el que el terapeuta ayuda a motivar al paciente interrogándolo acerca de los pros y los contras de determinadas conductas, explorando las metas del paciente y la ambivalencia hacia su consecución, y escuchando de forma reflexiva. La terapia motivacional ha demostrado poseer una eficacia considerable en el tratamiento de la dependencia de sustancias.

beneficiarse de su participación en el estudio (80). Los criterios que definen los buenos ensayos clínicos coinciden en la necesidad de reclutar a una muestra representativa de la población en riesgo (80). Dada la magnitud de la financiación de los ensayos clínicos por las empresas farmacéuticas, un problema ético de importancia creciente consiste en asegurar la confianza general en sus resultados (83, 84). Se han hecho recomendaciones normativas adicionales que hasta ahora no han sido puestas en práctica, como la supervisión independiente del cumplimiento del protocolo del estudio, especialmente en lo que se refiere a la notificación de cualquier efecto adverso sufrido por los participantes, y el requisito de que los investigadores y los patrocinadores se comprometan a publicar sus resultados en los dos años siguientes a la finalización de la recolección de los datos, como condición para que el protocolo del estudio sea aprobado por el comité de ética (85).

Los resultados de la investigación neurocientífica sobre el tratamiento de la dependencia de sustancias también traerán consigo problemas éticos. Uno de ellos consiste en asegurar la igualdad del acceso al tratamiento a todos aquellos que puedan necesitarlo. También serán importantes los costos económicos y sociales del tratamiento de la dependencia financiado con subsidios públicos, por oposición al sistema de justicia penal (86, 87). Asimismo, será necesario considerar el posible uso de la farmacoterapia o inmunoterapia bajo coerción legal (88-90).

Conclusiones y consecuencias para la política de salud pública

En este informe se han resumido los avances de nuestros conocimientos neurocientíficos sobre el consumo y la dependencia de sustancias psicoactivas en los últimos decenios, y se han considerado algunos problemas éticos relacionados con esos avances. El desarrollo de la neurociencia ha ampliado mucho nuestros conocimientos sobre el consumo y la dependencia de sustancias, y esos nuevos conocimientos plantean considerables retos éticos a la hora de aplicar sus frutos, a nivel tanto mundial como local. Los organismos profesionales y las organizaciones pertinentes deberían desempeñar un papel dirigente en la superación de esos retos a nivel mundial y regional.

Una parte considerable de la carga mundial de enfermedad y discapacidad es atribuible al consumo de sustancias psicoactivas. Por otro lado, una parte considerable de la carga atribuible al consumo de sustancias está relacionada con la dependencia. El consumo de tabaco y alcohol contribuyen de forma particularmente importante a la carga total. Por consiguiente, las medidas para reducir el daño producido por el tabaco, el alcohol y otras sustancias psicoactivas constituyen una parte importante de la política sanitaria.

La neurociencia es un campo de investigación científica que tiene un crecimiento rápido. Aunque los conocimientos todavía están lejos de ser completos, hay una cantidad considerable de datos útiles, que tienen una enorme capacidad de influencia sobre las políticas destinadas a reducir la carga de morbilidad y discapacidad asociada al consumo de sustancias. Las siguientes recomendaciones tienen por objetivo facilitar una actitud más abierta y ayudar a todas las partes interesadas en la movilización para la acción:

- Todas las sustancias psicoactivas pueden ser nocivas para la salud, dependiendo de la cantidad, modo y frecuencia de su consumo. Los daños producidos son

diferentes según la sustancia, y la respuesta de la salud pública al consumo de sustancias debería ser proporcional a los daños que causan a la salud.

- El consumo de sustancias psicoactivas no es un fenómeno inesperado, debido a sus efectos placenteros, a la presión de los compañeros y al contexto social de su consumo. El hecho de probar estas sustancias no conduce necesariamente a la dependencia, pero cuanto mayor sea la frecuencia y la cantidad consumida, mayor es el riesgo de volverse dependiente.
- Los perjuicios para la sociedad no son causados únicamente por las personas dependientes. También hay perjuicios importantes relacionados con las personas no dependientes, por la intoxicación aguda y las sobredosis, y por la forma de administración (p.e.: mediante inyecciones no seguras). No obstante, se pueden poner en práctica políticas y programas eficaces de salud pública que proporcionan una importante reducción de la morbilidad global relacionada con el consumo de sustancias.
- La dependencia de sustancias es un trastorno complejo, con mecanismos biológicos que afectan al cerebro y a su capacidad para controlar el consumo de sustancias. Sus determinantes no son únicamente biológicos y genéticos, sino también psicológicos, sociales, culturales y ambientales. En la actualidad no hay forma de identificar a quienes se volverán dependientes, ni antes ni después de que empiecen a consumir drogas.
- La dependencia de sustancias no es un problema de voluntad o de fuerza de carácter, sino un trastorno médico que puede afectar a cualquier persona. La dependencia es un trastorno crónico y recidivante, que a menudo coincide con otros trastornos físicos y mentales.
- Hay una importante comorbilidad de la dependencia de sustancias con otras enfermedades mentales; la evaluación, el tratamiento y la investigación serían más eficaces si se adoptara un enfoque integrado. Los avances en el tratamiento y la prevención de otras enfermedades mentales pueden ser útiles para las estrategias de prevención y tratamiento de la dependencia de sustancias, y viceversa. Por consiguiente, es necesario prestar atención a la comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias y de otros trastornos mentales como elemento de buena práctica al tratar o al intervenir en unos u otros.
- El tratamiento de la dependencia de sustancias no está destinado únicamente a detener el consumo de drogas; se trata de un proceso terapéutico que implica cambios de comportamiento, intervenciones psicosociales y, a menudo, el uso de fármacos psicotrópicos sustitutivos. La dependencia puede tratarse de forma rentable, salvando vidas, mejorando la salud de los afectados y de sus familias, y reduciendo los costos para la sociedad.
- El tratamiento debe ser accesible a todo el que lo necesite. Existen intervenciones eficaces que se pueden integrar en los sistemas de salud, incluido el de atención primaria. El sector de la atención de salud necesita proporcionar los tratamientos que tengan la mejor relación costo-efectividad.
- Uno de los principales obstáculos al tratamiento y a la atención de las personas con dependencia de sustancias y otros problemas relacionados es la estigmatización y la discriminación. Independientemente del grado de consumo y de la sustancia consumida, estas personas tienen los mismos derechos que cualquier otra a la salud, la educación, el trabajo y la reintegración en la sociedad.

- Las inversiones en la investigación neurocientífica deben proseguir, y ampliarse a la investigación en el campo de las ciencias sociales, la prevención, el tratamiento y las políticas. La reducción de la morbilidad del consumo de sustancias y de otros trastornos relacionados debe apoyarse en políticas y programas basados en datos científicos resultantes de la investigación y de su aplicación.
- Por último, las tecnologías y tratamientos que están surgiendo para prevenir y tratar la dependencia y los problemas relacionados con ella plantean problemas éticos de difícil resolución, que deberían ser abordados con carácter prioritario por las comunidades científica y política nacionales e internacionales.

Referencias

1. Room R et al. (2001) Cross-cultural views on stigma, valuation, parity and societal values towards disability. In: Üstün TB et al., eds. *Disability and culture: universalism and diversity*. Seattle, WA, Hogrefe & Huber:247–291.
2. Mackay J, Eriksen M (2002) *The tobacco atlas*. Geneva, World Health Organization.
3. WHO (1999) *Global status report on alcohol*. Geneva, World Health Organization.
4. Room R et al. (2002) *Alcohol and the developing world: a public health perspective*. Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies.
5. UNODC (2003) *Global illicit drug trends 2003*. New York, NY, United Nations Office on Drugs and Crime.
6. Murray CJ, Lopez AD (1996) *Global health statistics. Global burden of disease and injury series. Vol. 2*. Geneva, World Health Organization.
7. WHO (2002) *The world health report 2002*. Geneva, World Health Organization
8. Babor T et al. (2003) *No ordinary commodity: alcohol and public policy*. Oxford, Oxford University Press.
9. WHO (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, World Health Organization.
10. Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuro-imaging techniques in humans. I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology*, **9**:229–309.
11. Volkow ND, Rosen B, Farde L (1997) Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:2787–2788.
12. Gatley SJ, Volkow ND (1998) Addiction and imaging of the living human brain. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:97–108.

13. Volkow ND et al. (2001a) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, **158**:2015–2021.
14. Volkow ND et al. (2001b) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, **158**:377–382.
15. Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**:917–928.
16. Montoya AG et al. (2002) Long-term neuropsychiatric consequences of “ecstasy” (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, **10**:212–220.
17. Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13–22.
18. Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228–236.
19. Cardinal RN et al. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**: 321–352.
20. Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, **95**(Suppl 2):S91–S117.
21. Schmid H (2000) Protektive faktoren. [Protective factors.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:226–234.
22. Lloyd C (1998) Risk factors for problem drug use: identifying vulnerable groups. *Drugs: Education Prevention and Policy*, **5**:217–232.
23. Uchtenhagen A (2000a) Determinanten für drogenkonsum und -abhängigkeit. [Determinants of drug use and addiction.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:193–195.
24. Uchtenhagen A (2000b) Risikofaktoren und schutzfaktoren: eine übersicht. [Risk and protective factors: an overview.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:195–198.
25. Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction*, **95**:427–435.

26. McGue M, Elkins I, Iacono WG (2000) Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:671–677.
27. Bergen AW et al. (1999) A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcohol dependence. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl.1):S55–S60.
28. Straub RE et al. (1999) Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Molecular Psychiatry*, **4**:129–144.
29. Duggirala R, Almasy L, Blangero J (1999) Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, **17** Suppl 1:S139–S144.
30. Carmelli D et al. (1992) Genetic influence on smoking: a study of male twins. *New England Journal of Medicine*, **327**:829–833.
31. Enoch MA, Goldman D (2001) The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, **3**:144–151.
32. Han C, McGue MK, Iacono WG (1999) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, **94**:981–993.
33. Heath AC et al. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, **27**:1381–1396.
34. Johnson EO et al. (1998) Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:1421–1429.
35. Kendler KS et al. (1994) A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry*, **151**:707–715.
36. Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, **156**:34–40.
37. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of US twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1136–1144.
38. Long JC et al. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:216–221.
39. Lappalainen J et al. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry*, **55**:989–994.

40. Agarwal DP (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:703-709.
41. Li TK (2000) Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:5-12.
42. Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK (2001) Research advances in ethanol metabolism. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:676-682.
43. Tsuang MT et al. (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, **9**:267-279.
44. Daeppen JB et al. (2000) Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women: the Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:171-175.
45. Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK (2001) Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **62**:717-723.
46. Reed T et al. (1994) Correlations of alcohol consumption with related covariates and heritability estimates in older adult males over a 14- to 18-year period: the NHLBI Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:702-710.
47. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *Journal of Substance Abuse*, **8**:19-31.
48. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **58**:182-190.
49. Merikangas KR et al. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, **55**:973-979.
50. Bierut LJ et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:982-988.
51. Swan GE (1999) Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 1):S49-S56.
52. Regier DA et al. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, **264**:2511-2518.
53. Myers JK et al. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Archives of General Psychiatry*, **41**:959-967.
54. Robins LN et al. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, **41**:949-958.

55. Rounsaville BJ et al. (1982) Heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, **39**:161-168.
56. Rounsaville BJ et al. (1987) Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **44**:505-513.
57. Rounsaville BJ et al. (1991) Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, **48**:43-51.
58. Robins LN, Regier DA, eds (1991) *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY, The Free Press.
59. Miller NS et al. (1996b) Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, **28**:111-124.
60. Schuckit MA et al. (1997a) Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, **154**:948-957.
61. Schuckit MA et al. (1997b) The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**:1289-1304.
62. Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **42**:1043-1049.
63. Roy A et al. (1991) Depression among alcoholics: relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Archives of General Psychiatry*, **48**:428-432.
64. Kessler RC et al. (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, **66**:17-31.
65. Glassman AH et al. (1990) Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, **264**:1546-1549.
66. Breslau N (1995) Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, **25**:95-101.
67. Hughes JR et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, **143**:993-997.
68. Glassman AH et al. (1988) Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, **259**:2863-2866.
69. Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8-19.
70. Le Duc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**:407-427.

71. Subata E (2002) Injecting drug users, HIV/AIDS treatment and primary care in Central and Eastern Europe and the former Soviet Union: results of a region-wide survey. <http://www.eurasianet.org/health.security/presentations/emilis.ppt>
72. American Journal of Psychiatry (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *American Journal of Psychiatry*, **152**:1-59.
73. Mason BJ et al. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *Journal of the American Medical Association*, **275**:761-767.
74. Streeton C, Whelan G. (2001) Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, **36**:544-552.
75. Kranzler H.R (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:537-547.
76. Hurt RD et al. (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **337**:1195-1202.
77. Jorenby DE et al. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **340**:685-691.
78. Baumann MH et al. (1994) GBR12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **271**:1216-1222.
79. Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR 12909. *Molecular Neurobiology*, **11**:1-19.
80. Brody BA (1998) *The ethics of biomedical research: an international perspective*. Oxford, Oxford University Press.
81. Jonsen AR (1998) *The birth of bioethics*. Oxford, Oxford University Press.
82. Beauchamp TL, Childress JF (2001) *Principles of biomedical ethics*. Oxford, Oxford University Press.
83. Davidoff F et al. (2001) Sponsorship, authorship, and accountability. *New England Journal of Medicine*, **345**:825-827.
84. de Angelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A (2001) Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *Journal of the American Medical Association*, **286**:89-91.
85. Reidenberg MM (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet*, **358**:664.

86. Gerstein DR, Harwood HJ (1990) *Treating drug problems. Vol. 1. A study of effectiveness and financing of public and private drug treatment systems*. Washington, DC, National Academy Press.
87. National Research Council (2001) *Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us*. Washington, DC, National Academy Press.
88. Cohen PJ (1997) Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:167-174.
89. Hall W (1997) The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems. *Australian and New Zealand Journal of Criminology*, **30**:103-120.
90. Spooner C et al. (2001) An overview of diversion strategies for drug-related offenders. *Drug and Alcohol Review*, **20**:281-294.