

MANUAL DE ADICCIONES

para médicos especialistas en formación

César Pereiro Gómez (Editor)



SOCIDROGALCOHOL

Sociedad Científica Española
de Estudios sobre el Alcohol,
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



Financiado por:



2. Neurobiología de la adicción

1. Introducción

2. Factores neurobiológicos en las conductas adictivas

3. Neuroadaptación y dependencia de sustancias

4. Vulnerabilidad hacia la adicción y la recaída

5. Las conexiones entre el alcoholismo y el abuso de otras sustancias

6. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

La dependencia de sustancias es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), debida a una disfunción neurobiológica de estructuras cerebrales mesencefálicas, límbicas y corticales y de circuitos cerebrales implicados en la motivación y la conducta (Kosten, 1998; Leshner, 1997; Kalivas y Volkow, 2005).

Los circuitos que intervienen en la memoria y el aprendizaje pueden jugar un papel decisivo en la enfermedad adictiva. La asociación repetida del efecto reforzador de las sustancias de abuso, con determinados estímulos ambientales o internos, induce un poderoso efecto de condicionamiento, no sólo a la propia sustancia, sino también a las señales que predicen su posible disponibilidad. Dichas señales (estímulos condicionados) pueden (por sí mismas) producir liberación de dopamina en las sinapsis del sistema límbico y disparar estados de craving, búsqueda y auto-administración de la sustancia de la cual se ha desarrollado dependencia (Volkow, 2005).

La **enfermedad adictiva** puede tener su inicio en cualquier etapa de la vida y debutar con cualquier sustancia, con juego patológico, o incluso con una adicción al trabajo. Posteriormente se pueden ir añadiendo otras conductas adictivas químicas o comportamentales con un agravamiento progresivo de la enfermedad y un ensombrecimiento de su pronóstico, a menos que su evolución se detenga, bien sea mediante un tratamiento especializado o bien por los propios medios de la persona afectada, sin embargo, suele persistir una tendencia a sustituir unas conductas adictivas por otras y también hacia la recidiva y también a sustituir una conducta adictiva por otra.

El desarrollo tardío de los circuitos implicados en las emociones, la capacidad de razonamiento y el control inhibitorio de respuestas inapropiadas podría explicar la elevada propensión

de los adolescentes para actuar de manera impulsiva e ignorar las potenciales consecuencias negativas de su comportamiento, factores que incrementan el riesgo de abuso de sustancias en esta etapa precoz de la vida y también de sus consecuencias, las cuales probablemente son más perjudiciales sobre un cerebro en desarrollo.

Por otro lado, las personas que padecen determinados trastornos psiquiátricos (de los Ejes I y II) podrían tener un mayor riesgo de abuso de sustancias. Incluso podría haber un sustrato neurobiológico común entre el abuso de sustancias y determinados trastornos mentales asociados.

Puede haber factores biológicos de vulnerabilidad individual que contribuyen tanto al inicio precoz como a la cronificación del abuso de sustancias, pero conviene tener en cuenta que los factores individuales interactúan con factores ambientales, los cuales que pueden incrementar dicha vulnerabilidad o bien atenuarla, en cuyo caso actuarían como factores protectores.

2. FACTORES NEUROBIOLÓGICOS EN LAS CONDUCTAS ADICTIVAS

El alcohol y otras drogas son **sustancias** químicas, que modifican el funcionamiento de determinados sistemas de neurotransmisión y circuitos cerebrales, produciendo cambios cognitivos, emocionales, motivacionales y conductuales.

Su administración aguda produce cambios transitorios, que revierten cuando finaliza su efecto farmacológico. Sin embargo, su consumo crónico puede dejar una importante huella en la memoria emocional y puede remodelar las conexiones y vías neuronales, produciendo cambios de larga duración en el funcionamiento cerebral y dejando a la persona más vulnerable hacia el reinicio de su consumo.

El alcohol y otras drogas activan el **circuito de la recompensa cerebral**, que incluye determinadas estructuras del sistema límbico (sistema amígdala-accumbens e hipocampo), utilizando los mismos mecanismos fisiológicos que los reforzadores naturales (agua, comida, conducta sexual).

Cuanto más intensos hayan sido los **efectos reforzadores** de una determinada sustancia, más persistentes van a ser también los recuerdos relacionados con ella y más imperiosa la necesidad o el deseo (“**craving**”) de experimentarlos de nuevo. Un deseo imperioso que puede dispararse en determinadas situaciones y que también puede poner en marcha comportamientos automáticos de búsqueda y consumo de dicha sustancia.

El consumo reiterado de sustancias va creando un “**estado de necesidad**” que va adquiriendo preeminencia sobre otros intereses y aficiones y, a la vez, un deterioro progresivo de la capacidad de auto-control sobre su auto-administración. Pero además, se producen cambios en la manera de pensar, opiniones, actitudes y motivaciones relacionados con la sustancia o sustancias de abuso (de la que la persona es consumidor, abusador o dependiente), de manera que la persona tiene unas actitudes cada vez más favorables hacia el consumo de la sustancia, de la cual ha desarrollado cierto grado de dependencia. Por tanto, además de convertirse en adicto (fisiológico), se convierte también en adicto (psicológico), anticipando solamente las posibles ventajas y efectos positivos del consumo de la sustancia y considerando que cualquier ocasión puede ser apropiada para consumirla.

Se produce por tanto un cambio importante en la “mentalidad” de la persona, que puede llegar a ser tan irracional, pero emocionalmente tan intenso como el que se puede producir en un proceso de enamoramiento, durante cuya “**luna de miel**” la persona amada queda revestida de un manto protector en el que la idealización y el deseo pueden neutralizar cualquier resquicio de duda, convirtiendo así a la persona amada en totalmente ideal.

Tanto en el enamoramiento como en la adicción al alcohol o a otras drogas se producen cambios cognitivos, emocionales y motivacionales que tienen un claro fundamento neurobiológico, relacionado con el circuito de la recompensa cerebral. De hecho, en ocasiones, la pasión amorosa puede generar también una adicción hacia la pareja y dicha adicción interpersonal puede ser la puerta de entrada al mundo del alcohol y otras drogas. Algunas personas se han iniciado en el consumo de drogas de la mano de otras con la cuales tenían una relación adictiva. O bien se han descontrolado en el abuso de drogas, tras la muerte o separación de dicha persona. Por tanto, el trasfondo neurobiológico de las relaciones interpersonales adictivas y el de las conductas adictivas (tanto químicas como comportamentales), pueden tener muchos aspectos comunes y, en consecuencia, se podría hablar de una **enfermedad adictiva** que puede tener manifestaciones cambiantes, a lo largo de la vida de cada persona.

A largo plazo, la conducta de consumo de sustancias puede llegar a ser **problemática**, bien sea de manera ocasional, con intoxicaciones aisladas, o también de manera habitual, con un **deterioro progresivo** en las diversas áreas de funcionamiento: laboral, familiar, social, económico, legal, académico, deportivo y de la salud corporal y mental.

La persona que ha desarrollado dependencia de una sustancia dedica cada vez más tiempo a pensar en cuestiones relacionadas, tales como buscar la sustancia, conseguir dinero para poder adquirirla, auto-administrársela y recuperarse de sus efectos, procurando disimularlo en aquellas situaciones en las que los demás se lo pueden censurar o en las que no está permitido. Todos estos pensamientos rumiativos y comportamientos repetitivos de búsqueda y consumo de la sustancia van a ocuparle cada vez más tiempo, de manera que la persona tiende a abandonar progresivamente sus responsabilidades (laborales, familiares, etc.) y también sus actividades ocupacionales

o recreativas que antes eran importantes para él, e incluso sus amistades y familiares, en un proceso de aislamiento progresivo, ya que el consumo reiterado de la sustancia se ha convertido en su mayor y casi su única prioridad.

Más adelante, es posible que la persona tome conciencia de que el consumo de aquella sustancia le está **perjudicando** y tal vez decida abandonar o reducir su consumo. Sin embargo, si ha desarrollado dependencia, se va a encontrar con dificultades para controlar y reducir su consumo, ya que la dependencia cursa también con un deterioro de la capacidad de auto-control sobre el consumo de la sustancia.

Es posible que la única alternativa realista sea entonces abandonar su consumo, es decir, abstenerse de la sustancia de manera continuada, pero tras un período inicial de pocas semanas, lo más probable es que reinicie el consumo, el cual rápidamente volverá a ser excesivo o problemático, entrando entonces en ciclos en los que se alternan períodos de abstinencia con episodios de recaída que configuran el círculo característico de la adicción.

2.1 El circuito de la recompensa cerebral

Los estudios con animales han evidenciado que los **efectos reforzadores** del alcohol y las otras drogas tienen un sustrato neurobiológico común que es el efecto de **liberación de dopamina en el núcleo accumbens** (Wise 1988).

Las **neuronas dopaminérgicas (DA)**, que provienen del área tegmental ventral se proyectan hacia estructuras límbicas y de la corteza frontal, presentan una activación fásica en respuesta a los estímulos reforzadores primarios, como son comida, agua o estímulos relacionados con la conducta sexual, es decir,

aquellos que tienen una importancia capital para la supervivencia (del individuo, o bien de la especie), y que juegan un papel decisivo en el aprendizaje motivacional, tanto de las conductas apetitivas de aproximación, como de las consumatorias (Di Chiara, Imperato, 1985).

Dicho efecto de activación fásica de las neuronas DA, que para los estímulos reforzadores primarios desarrolla rápidamente tolerancia o habituación, tiene sin embargo un comportamiento diferente cuando se trata de sustancias psicoactivas, ya que los estímulos apetitivos para dichas sustancias siguen actuando como activadores dopaminérgicos, e incluso pueden hacerlo de manera creciente, cuando el sistema dopaminérgico se **sensibiliza** (Hyman, Malenka y Nestler, 2006).

Por tanto, a diferencia del fenómeno de la “**saciedad**”, que se produce tras una conducta consumatoria relacionada con los reforzadores naturales (agua, comida, actividad sexual), las drogas producen efectos apetitivos o incentivos que pueden inducir un **deseo aumentado**, tras un primer consumo, que se acompaña de **dificultad para controlar** dicho consumo, cuando la persona presenta **sensibilización** del sistema dopaminérgico.

El denominado **circuito de la recompensa cerebral**, se compone de estructuras relacionadas con el sistema dopaminérgico meso-límbico, en conexión directa con otros sistemas de neurotransmisión, como son el sistema opioide endógeno, serotoninérgico y GABAérgico, entre otros (Koob y cols., 1992).

El sistema denominado de **la amígdala ampliada** establece como estructuras decisivas la región medial, tanto del núcleo accumbens (llamada “shell”), como de la amígdala (núcleo centro-medial), como el núcleo del lecho de la estría terminal y la sustancia innominada sublenticular. Dichas estructuras comparten características morfológicas, inmunohistoquími-

cas y también conexiones, ya que todas ellas reciben conexiones aferentes del córtex límbico, hipocampo, amígdala baso-lateral, mesencéfalo e hipotálamo lateral y, a su vez, emiten conexiones eferentes hacia el núcleo pálido ventral, área tegmental ventral, tronco del encéfalo e hipotálamo lateral (Alheid y cols., 1998).

El **sistema de la amígdala ampliada** puede regular tanto los efectos reforzadores agudos de las sustancias psicoactivas, como las neuroadaptaciones al consumo crónico de dichas sustancias. Los **efectos reforzadores positivos** de dichas sustancias se producen de manera simultánea al efecto de liberación de dopamina en la parte medial del núcleo accumbens y también al mismo tiempo que la activación GABAérgica y opioidérgica, en el núcleo central de la amígdala (Koob y cols., 1998).

Determinados factores ambientales y genéticos, que se describen más adelante, pueden modificar el funcionalismo de dicho circuito cerebral de la recompensa, y contribuir a un aumento de la **vulnerabilidad** de las personas **hacia la adicción**.

2.2 Efecto reforzador y sistema dopaminérgico

La administración de diversas sustancias, opioides, psicoestimulantes, alcohol, nicotina y cannabinoides, produce una activación del **sistema dopaminérgico (DA)** mesolímbico.

Opioides, alcohol y cannabinoides producen una inhibición de las interneuronas GABA del **Área Tegmental Ventral (ATV)** del mesencéfalo, liberando de este modo a las neuronas dopaminérgicas de la acción tónica inhibitoria que las neuronas GABA mantienen sobre ellas.

Dicha desinhibición de las neuronas DA del ATV produce una mayor liberación de DA en el núcleo accumbens y dicho efec-

to neuroquímico sería el sustrato neurobiológico del efecto reforzador positivo.

La nicotina activa directamente las neuronas DA, tanto en el ATV como en sus terminales del núcleo accumbens. Fenciclidina, ketamina y alcohol tiene un efecto antagonista sobre los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA que puede estar relacionado también con su efecto reforzador. Los psicoestimulantes bloquean la recaptación de monoaminas (dopamina, noradrenalina y serotonina) y las anfetaminas producen además liberación de sus depósitos (Di Chiara y Imperato, 1985; Gardner, 1992; Robinson y Berridge, 1993; Koob y cols., 2004).

En el año 1954, Olds y Milner pusieron en evidencia que los animales del laboratorio podían aprender a autoactivar eléctricamente determinadas regiones cerebrales, confirmando que existe un circuito específico del cerebro que procesa las sensaciones de placer o recompensa cerebral y que es precisamente le mismo circuito cerebral que procesa el efecto de recompensa que producen los llamados reforzadores naturales, tales como la comida o el agua (necesarios para la supervivencia individual) y la búsqueda de pareja y la actividad sexual (necesarios para la supervivencia de la especie).

Durante la década de los **años 50** se propuso que el consumo continuado de drogas se mantenía con la finalidad de evitar o mitigar la sintomatología aversiva del síndrome de abstinencia (Rossetti y cols., 1992), o bien que las drogas se consumían con el objetivo de modificar diferentes estados internos negativos (ansiedad, fobias, pánico, estrés, disforia, depresión, etc.) y la conducta que estos generan. Se ponderaba por tanto el **efecto reforzador negativo** de las drogas y su capacidad para aliviar los estados corporales o mentales desagradables.

En la década de los 60, se produjo un cambio conceptual, tendiendo a explicar la conducta adictiva, mediante procesos

de refuerzo positivo. Este cambio se basó en una serie de hallazgos obtenidos en animales de laboratorio, los cuales demostraron que las diferentes sustancias adictivas pueden, de forma similar a otros reforzadores, aumentar y mantener la conducta de auto-administración en ausencia de síntomas de abstinencia (Stolerman, 1992). Asimismo, se observó que los animales de laboratorio se auto-administraban, preferentemente, las principales sustancias psicoactivas que generan abuso y dependencia en el hombre, y no otro tipo de sustancias, con excepción de la mayoría de alucinógenos (Di Chiara y Imperato, 1985; Gardner, 1992). De esta manera, se aceptó progresivamente la hipótesis de que la conducta adictiva podía ser mantenida a través de procesos de refuerzo positivo.

La **teoría de la sensibilización incentiva** de Robinson y Berridge (1993; 2003) postula que la motivación exagerada por las sustancias de abuso se produciría cuando se genera un estado de sensibilización del sistema de recompensa mesolímbico, el cual tiene un papel prominente en la atribución de relevancia incentiva a los estímulos, de tal manera que dichos estímulos condicionados son percibidos como atractivos e inducen una motivación compulsiva o deseo imperioso (“craving”) de consumo de la sustancia. Sin embargo, con el **desarrollo del proceso adictivo**, la motivación hacia el consumo repetido (de la sustancia) puede ser el resultado de un proceso denominado **alostasis hedónica**, que es el modelo propuesto por Koob y Le Moal (1997 y Koob y cols., 2004), según el cual la administración crónica (de la sustancia) conduciría a un estado de regulación a la baja del circuito de la recompensa y a un reclutamiento de los factores de estrés que contribuyen a estados emocionales negativos, aumentando de este modo la “necesidad” de un consumo reiterado de la sustancia.

Por tanto, el alcohol y las otras drogas activan el circuito de la recompensa cerebral, que está biológicamente relacionado con la supervivencia, generando **estados de “necesidad”**

drogas que pueden ser vividos subjetivamente como necesarios también para la supervivencia y como **primera prioridad** para la persona adicta, incluso con la vivencia subjetiva de una “cuestión de vida o muerte”, en momentos de abstinencia aguda intensa.

Koob y Le Moal (1997) proponen que la adicción se compone de 3 fases: preocupación/anticipación, atracones/intoxicación y abstinencia/emociones negativas. La motivación incentiva podría jugar un papel importante en la fase inicial de adquisición de la adicción. Durante la segunda fase de atracones e intoxicaciones agudas se produciría la regulación a la baja del circuito de la recompensa, con un aumento del umbral para la recompensa cerebral (Koob y Kreek, 2007); sería el equivalente a la fase de mantenimiento de la adicción. En la tercera fase de abstinencia y emociones negativas se produciría una mayor escalada del craving y del consumo

2.3 El efecto reforzador negativo

Los efectos reforzadores de las sustancias adictivas se dividen en dos grandes grupos, los efectos de **refuerzo positivo**, que aumentan la probabilidad de que se emita una respuesta, gracias a la presentación de un estímulo positivo o apetitivo; y los de **refuerzo negativo**, por los cuales también se incrementa la probabilidad de respuesta, pero mediante el efecto de evitación o alivio de un estímulo negativo o aversivo. A efectos prácticos, la homeostasis mejora tanto si consigue más bienestar como si se consigue el alivio o la evitación del malestar.

Los pacientes dependientes del alcohol, los opioides y las benzodiazepinas (BZD) pueden seguir presentando síntomas de ansiedad, insomnio, inestabilidad emocional, anhedonia, disforia, craving, descontrol de impulsos y otros síntomas, durante

semanas o meses después de la retirada del alcohol (Satel y cols., 1993; Kranzler y cols., 1995; Mueller y cols., 1997; Malcom y cols., 2002); que han sido considerados como síntomas de **abstinencia retardada** la cual se puede manifestar en forma de **oleadas de síntomas** vegetativos, ansiedad, craving y conductas de búsqueda y auto-administración de dichas sustancias.

Tanto los síntomas de abstinencia de BZD como los del alcohol son manifestaciones de **hiperexcitación o “irritabilidad” del SNC**, que pueden persistir durante semanas después de su retirada. Si el paciente sigue tomando BZD, los síntomas de **abstinencia post-aguda**, serán más prolongados e interferirán en la recuperación del alcoholismo.

El consumo de alcohol o de BZD consigue neutralizar de manera rápida y eficaz, aunque transitoria, los síntomas de abstinencia retardada, consiguiendo con ello un **poderoso efecto reforzador negativo**, ya que alivian el malestar y restablecen la homeostasis, aunque sea de manera temporal.

Por este motivo, el alcohol puede llegar a tener un poderoso efecto reforzador cuando a su efecto reforzador positivo, debido a la activación del circuito de la recompensa cerebral, se suma su efecto reforzador negativo, bien sea por alivio de estados emocionales desagradables (Gilman y cols., 2008) o bien por alivio de los síntomas de abstinencia aguda del alcohol, las benzodiazepinas o los opioides.

En las primeras etapas del proceso adictivo suele predominar el efecto reforzador positivo del alcohol y las otras drogas, pero algunas personas que sufren trastornos mentales o estados de dolor intenso pueden obtener también poderosos efectos reforzadores negativos (de alivio de sus síntomas desagradables) mediante la administración de opioides, alcohol o benzodiazepinas (BZD).

Cuando el proceso adictivo se encuentra en fases avanzadas, los efectos reforzadores positivos son cada vez menos habituales, ya que los cambios neuroadaptativos, debidos al abuso crónico de alcohol o drogas ha generado una cierta “insensibilidad” del circuito de la recompensa a los efectos de dichas sustancias. Sin embargo, pueden persistir los efectos reforzadores negativos de alivio de malestar o de abstinencia.

El alcohol y las otras drogas pueden aliviar de manera rápida, aunque transitoria, los estados emocionales desagradables de ansiedad, estrés postraumático, insomnio, fobias, mal humor, angustia, preocupación, culpabilidad, depresión, inseguridad, etc. La persona que padece dichos síntomas psiquiátricos percibe que el consumo de sustancias le ayuda a sentirse mejor, ya que parece actuar como un medicamento que mitiga estados emocionales que pueden llegar a ser muy desagradables o aversivos. Sin embargo no suele tener en cuenta el posterior **efecto de rebote**, (cuando finaliza su efecto farmacológico), ni las **consecuencias negativas del consumo**, tal vez porque se van a producir horas o días después, siendo el efecto de alivio inmediato el que queda fuertemente asociado al consumo. El **efecto de rebote**, (posterior a la finalización del efecto de distintas drogas, del alcohol o de las benzodiazepinas), consiste en la reaparición de los síntomas (ansiedad, insomnio, etc.) pero con una mayor intensidad que la que sentía antes del consumo de dichas sustancias.

2.4 Efectos reforzadores del alcohol y las otras drogas y procesos de condicionamiento

Siguiendo las leyes del condicionamiento, cuando un determinado comportamiento, como la auto-administración de una droga, va seguido de un efecto reforzador, se incrementa la probabilidad de que dicho comportamiento se repita en el futuro.

Los estímulos (internos o externos), asociados a los efectos reforzadores (positivos o negativos) de las sustancias psicoactivas, se convierten en estímulos condicionados y pueden poner en marcha respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de la sustancia, incluso sin la presencia de dicha sustancia. Estas respuestas condicionadas son de gran relevancia, ya que pueden generar estados de deseo intenso o “craving” y pautas estereotipadas de búsqueda y consumo de la sustancia, que pueden aparecer de manera involuntaria.

Si bien los efectos reforzadores del alcohol y las otras drogas resultan decisivos para el aprendizaje de la conducta de autoadministración, cuando el condicionamiento a estímulos (internos o externos) se haya consolidado, serán los propios estímulos condicionados, los que actuarán como señales anunciadoras del efecto reforzador y podrán poner en marcha conductas automatizadas de búsqueda y consumo de alcohol y otras drogas, sin mediación de los procesos cognitivos de reflexión, análisis, planificación o inhibición de la conducta, que se generan en el córtex frontal. Es decir que los estímulos condicionados, actuando sobre el estriado límbico, que sería la interfase entre la motivación y la acción, podrían disparar respuestas condicionadas de búsqueda y consumo, que se generan a nivel subcortical y que se encuentran fuera del control voluntario de la persona que ha desarrollado una grave adicción (“robotización” de la conducta adictiva).

El alcohol y otras drogas pueden tener propiedades ansiolíticas, hipnoinductoras, antipánico, antifóbicas o antidisfóricas, en algunas personas. Además, el propio consumo excesivo y prolongado puede llegar a producir neuroadaptación que se manifiesta clínicamente durante los estados de abstinencia, la cual se acompaña de síntomas afectivos del tipo ansiedad, mal humor, culpabilidad, temores, preocupación, inseguridad y depresión.

Con su reaparición cada vez más frecuente, los estados de abstinencia contribuyen al desarrollo de **procesos de condicionamiento aversivo** que promueven conductas de evitación, como la propia conducta de auto-administración, para evitar dicho sufrimiento psicológico. Además, los estímulos que han quedado condicionados a dichos estados de abstinencia, pueden ser tan aparentemente insignificantes como ligera taquicardia, ligero temblor distal, pequeños síntomas de ansiedad o temor, de mal humor o preocupación; pero pueden disparar estados de “necesidad” de beber (“craving”), cuando el paciente dependiente ya está anticipando un posible síndrome de abstinencia. En este estado, un nuevo consumo consigue su objetivo y el paciente se siente aliviado rápidamente, lo cual contribuye a un poderoso efecto reforzador negativo de la conducta de auto-administración de alcohol y otras drogas y a un condicionamiento cada vez más intenso.

Durante la abstinencia del alcohol se observa una reducción de la transmisión gabérgica, que puede estar asociada a un estado de hiperexcitabilidad del SNC. Por este motivo, los agonistas GABA como las **benzodiazepinas**, pueden producir el mismo **efecto reforzador negativo** que el propio alcohol y éste puede ser uno de los mecanismos que contribuyan al desarrollo de la **dependencia de benzodiazepinas**, en los pacientes alcohólicos y viceversa. Por otro lado, las personas que se encuentran en tratamiento con BZD pueden obtener un mayor efecto reforzador de las bebidas alcohólicas, ya que estas pueden aliviar los síntomas de **rebote de las BZD**, tales como ansiedad, angustia o insomnio.

3. NEUROADAPTACIÓN Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

El consumo crónico de alcohol y otras drogas produce cambios neurobiológicos en diversas regiones cerebrales que van a dar lugar a cambios motivacionales, emocionales, en la toma

de decisiones y en otros procesos cognitivos, como consecuencia de respuestas biológicas compensatorias al efecto farmacológico crónico de dichas sustancias, en un intento de alcanzar de nuevo la homeostasis.

3.1 Neuroadaptación al alcohol

Un importante factor que determina la excitabilidad de las neuronas es el equilibrio iónico entre los compartimentos intra y extracelular. La entrada al interior de las neuronas de iones sodio y calcio (positivos) aumenta su excitabilidad y su frecuencia de descarga, mientras que la entrada de iones cloro (negativos) produce el efecto contrario.

La administración aguda de alcohol produce una alteración de la capacidad de aprendizaje y tiene efectos hipnosedativos, relajantes musculares y anticonflicto, que están relacionados, por un lado, con su acción facilitadora de la actividad de los receptores GABA_A, que tienen un efecto enlentecedor del sistema nervioso central (SNC); y por otro lado, con una reducción de la actividad de los receptores NMDA y AMPA/Kainato, que pertenecen al sistema glutamatérgico excitatorio.

Por tanto, la facilitación de la actividad inhibitoria del GABA, sumada a la reducción de la actividad excitatoria del glutamato, generan un estado de **enlentecimiento del SNC**, que en un grado extremo de intoxicación alcohólica puede llegar a producir el coma y la muerte por parada cardio-respiratoria.

Además, la **administración aguda de alcohol** produce un aumento de la liberación de dopamina en las sinapsis del estriado ventral (núcleo accumbens), que ha sido relacionada con su efecto de **recompensa cerebral** y refuerzo conductual (Yoshimoto et al., 1992).

Sin embargo, la **administración crónica de alcohol** conduce al desarrollo de fenómenos neuroadaptativos en estos sistema. Generalmente son cambios compensatorios a los que produce su administración aguda, es decir, un estado de **hiperexcitabilidad del sistema neviioso central (SNC)**, relacionada tanto con una hiperfunción glutamatérgica, como con una hipofunción gabérgica y puede expresarse clínicamente a través de los síntomas de abstinencia.

Además se produce un estado de **hipodopaminergia** en las sinapsis del estriado y lóbulo prefrontal, que se ha comprobado a través de una menor captación de raclopride por parte de los receptores dopaminérgicos D2 del estriado (Volkow y cols., 1993).

Se ha postulado que el estado de hipodopaminergia prefrontal, característico de la neuroadaptación a diversas sustancias, puede inducir hiperactivación (por desinhibición) de la neurotransmisión excitatoria que va a jugar un importante papel en los estados de craving y también en el deterioro del autocontrol y la inhibición de respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de alcohol o drogas. Todo ello aumentaría la vulnerabilidad hacia la recaída debido, tanto al deseo intenso de beber alcohol, como a una reducción en la capacidad para inhibir respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de sustancias (Kalivas y Volkow, 2005).

Algunos estudios de neuroimagen han encontrado una relación entre el funcionalismo de los receptores dopaminérgicos D2 del estriado y el riesgo de recaída precoz en los pacientes alcohólicos (Guardia y cols., 2000; Heinz y cols., 2008).

Por tanto, el consumo crónico de alcohol y otras drogas produce cambios funcionales en determinados sistemas de neurotransmisión que tienden a contrarrestar sus efectos agudos. Son fenómenos de neuroadaptación que constituyen el trasfondo neurobiológico de los síntomas de tolerancia y abstinencia, pero también de

otros síntomas como el craving y el deterioro en la capacidad de inhibir respuestas condicionadas de búsqueda y consumo, que resultan inapropiadas cuando una persona se encuentra en recuperación de su adicción o bien en un contexto en el que no le conviene dejarse llevar por su deseo de consumir.

Los fenómenos de tolerancia y abstinencia pueden estar relacionados con una disfunción de estructuras mesencefálicas, como el locus cerúleo y el área tegmental ventral. Los fenómenos de sensibilización y craving con una disfunción de estructuras límbicas, como las que forman parte del sistema de la amígdala ampliada. Y los fenómenos de mayor impulsividad y deterioro del autocontrol conductual con estructuras del sistema fronto-estriado que constituyen el trasfondo neurobiológico de la inhibición de respuestas conductuales inapropiadas.

3.2 Neuroadaptación a otras sustancias

Las drogas producen una activación del sistema dopaminérgico mesolímbico a través de mecanismos diversos y la mayoría de ellas actúan además sobre otros sistemas de neurotransmisión.

Las neuronas dopaminérgicas (DA) del área tegmental ventral (ATV) del mesencéfalo tienen receptores nicotínicos y también receptores GABA. Las neuronas GABA mantienen un tono inhibitorio sobre dichas neuronas DA y, a su vez, expresan receptores mu y delta opioides.

Los opioides, en administración aguda, producen inhibición de la adenil-ciclase, disminuyendo la concentración intracelular de adenosín-monofosfato cíclico (AMPC). Pero su consumo crónico produce cambios compensatorios, como una regulación ascendente de la vía AMPcíclico, internalización de los receptores opioides mu y delta y una disminución de las proteínas G que acoplan los receptores con los segundos mensajeros y los canales iónicos.

La regulación ascendente de la adenil-ciclasa está mediada por el factor de transcripción CREB, que también juega un papel en la producción de proteínas “Fos-like”, implicadas en la tolerancia y la sensibilización, la cual estaría relacionada con una alteración de la sensibilidad de determinadas subunidades de los receptores de glutamato AMPA.

Como consecuencia de la regulación ascendente del AMPcíclico, tras la retirada de los opioides se produce un efecto de rebote de las neuronas gabérgicas, las cuales recuperan un elevado tono inhibitorio sobre las dopaminérgicas. Este mecanismo podría explicar en parte la disforia y anhedonia de la abstinencia de opioides.

El sistema glutamatérgico está también implicado en la neuroadaptación a los opioides, ya que estos alteran la sensibilidad del receptor NMDA y los antagonistas NMDA pueden alterar el desarrollo de la tolerancia y la dependencia de opioides.

El estrés puede disparar el craving de opioides y precipitar la recaída. La disregulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) persiste durante largos períodos, después de abandonar el consumo de opioides.

El síndrome de abstinencia prolongado de alcohol, opioides y BZD, que se manifiesta con alteraciones emocionales, del sueño y cognitivas, puede persistir durante muchas semanas o meses, después de la finalización de la abstinencia aguda. La disregulación del eje HHS presenta una duración parecida a la de la abstinencia prolongada, pero todavía no se ha podido precisar si una y otra estarían relacionadas (Jaffe y Anthony, 2005).

Los **opioides** producen activación del sistema DA (de manera indirecta), actuando sobre las neuronas GABA. Dado que las

neuronas GABA mantienen cierta inhibición de las neuronas DA del ATV y que los opioides producen inhibición de dichas neuronas GABA, su efecto resultante es una desinhibición de las neuronas DA del ATV, que va a dar lugar a una mayor liberación de dopamina en las sinapsis del núcleo accumbens. Y además, los opioides pueden actuar también de manera directa sobre las neuronas del núcleo accumbens, independientemente de la acción de la dopamina.

Algunos aspectos de la tolerancia a los opioides puede ser atribuida a la internalización de los receptores mu y delta, o bien a un desacoplamiento funcional por parte del receptor opioide de las proteínas G mediadoras.

La administración crónica de opioides puede producir una regulación ascendente de las quinasas de la proteína G del receptor, lo cual a su vez, puede producir una desensibilización de los receptores opioides.

Los receptores de glutamato están implicados en la plasticidad neural y tienen relación con alguna forma de tolerancia a los opioides, su dependencia física y la sensibilización, ya que los fármacos antagonistas del receptor NMDA y también de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos inhiben el desarrollo de la tolerancia y dependencia de opioides y también inhiben la recompensa condicionada de opioides.

La dependencia física de opioides se desarrolla rápidamente. La abstinencia de opioides cursa con hiperexcitabilidad de rebote. El síndrome de abstinencia cursa con hipoforia, irritabilidad, inestabilidad emocional y “craving” de opioides.

Además de la alteración de los receptor opioides se pueden producir otros cambios neuronales, tales como una disminución del tamaño de las neuronas dopaminérgicas (DA) del ATV e inestabilidad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal

(HHS), que va asociada a una mayor sensibilidad al estrés y que puede estar en relación con una mayor vulnerabilidad hacia la recaída.

La administración crónica de **opioides** induce un aumento compensatorio de la expresión de la adenil-ciclasa y de la proteína-kinasa dependiente del AMP cíclico, mediada por los efectos sobre los factores de transcripción, como el CREB.

La retirada del consumo de opioides da lugar a un incremento transitorio de las concentraciones de AMP cíclico y a un incremento de la actividad celular. Algunos aspectos de la abstinencia, tales como una activación excesiva del sistema nervioso simpático, han sido atribuidos a la hiperexcitabilidad resultante de una regulación ascendente del sistema del AMP cíclico, en las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo. Las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo expresan receptores opioides y su actividad resulta inhibida por la administración de opioides.

Pero las neuronas GABA que ejercen una inhibición tónica sobre las neuronas DA, pueden sufrir los mismos cambios en la vía del AMP cíclico. Por tanto, las neuronas GABA se convierten también en hiperactivas durante la abstinencia aguda de opioides, ejerciendo un mayor efecto inhibitorio de la vía dopaminérgica que podría estar relacionado con el estado emocional disfórico de la abstinencia aguda de opiodes.

El consumo crónico de opioides reduce los neurofilamentos proteicos y el tamaño de las neuronas DA en el ATV, en animales. Dichos cambios pueden contribuir a un funcionamiento más bajo de las neuronas DA y a la prolongada hipoforia que persiste a veces, tras la abstinencia aguda de opioides.

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos presinápticos, como clonidina o lofexidina, pueden inhibir la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC y aliviar algunos síntomas de abstinencia

de opioides, pero no mejoran la disforia ni el craving ni los calambres musculares. (Jaffe y Strain, 2005).

La **cocaína** tiene un poderoso efecto inhibitor del transportador de serotonina, dopamina y noradrenalina y por tanto, produce un aumento de la concentración de dichas monoaminas en las sinapsis del cerebro. Además produce liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato, en el sistema mesolímbico-accumbens, probablemente relacionado con los efectos de condicionamiento a los estímulos ambientales.

El efecto principal de las **anfetaminas** es el de liberación de dopamina y noradrenalina de sus lugares de almacenamiento, además de un efecto parecido al de la cocaína.

La **nicotina** activa los receptores nicotínicos situados en el cuerpo de las neuronas DA del ATV, produciendo también liberación de dopamina y aumento de la actividad glutamatérgica, con un efecto resultante de aumento de la actividad de las neuronas DA del ATV. El humo del tabaco contiene además otros productos químicos inhibidores de la monoaminoxidasa A y B, los cuales consiguen un mayor incremento de la liberación de dopamina y, por tanto, un mayor efecto reforzador que la propia nicotina, cuando se administra aislada del humo del tabaco.

Sin embargo, el consumo crónico de drogas produce cambios adaptativos que tienden a ser opuestos a sus efectos agudos, conduciendo a un estado de **hipodopaminergia** que se intensifica cuando el consumo se detiene. Dicho estado de hipodopaminergia se puede manifestar mediante síntomas de anhedonia, disforia y craving, que pueden conducir a la recaída.

En efecto, el **estrés** es otro factor que puede aumentar el efecto reforzador de las drogas, sensibilizar el sistema de recompensa y actuar como un estímulo condicionado que incrementa la vulnerabilidad hacia la recaída.

La tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional han puesto en evidencia la activación de regiones límbicas (como la amígdala y la corteza cingulada anterior), ante la presentación de estímulos condicionados, o también ante la administración de una pequeña dosis de la sustancia problema; dándose la circunstancia que las regiones activadas por estímulos condicionados a la **cocaína** son las mismas que se activan por estímulos sexuales.

La abstinencia de alcohol y de opioides puede ser condicionada a estímulos ambientales o internos. Mucho después de abandonar el consumo de opioides, nicotina, benzodiazepinas, o alcohol, la exposición a estímulos condicionados puede disparar respuestas de craving o de abstinencia condicionada o de ambas a la vez.

Las **benzodiazepinas** (BZD) tienen efectos adictivos. Diazepam, midazolam, triazolam, alprazolam, lorazepam, clordiazepóxido y bromazepam, mantienen las respuestas condicionadas a un nivel más elevado que el placebo, lo cual confirma su potencial de abuso.

Su administración crónica inducen una regulación descendente del receptor $GABA_A$. La retirada brusca del consumo de BZD puede desencadenar un síndrome de abstinencia, con diversas reacciones de ansiedad, tales como una disminución de la interacción social y un aumento de las conductas agresivas.

La respuesta al tratamiento con BZD es diferente en las personas que tienen antecedentes personales o incluso familiares de alcoholismo o de abuso de otras sustancias. Los pacientes con trastorno de ansiedad y antecedentes personales de abuso de alcohol y drogas, se consideran de riesgo elevado para desarrollar abuso de BZD. Los pacientes con antecedentes personales de abuso de alcohol o drogas muestran una clara “preferencia” por las BZD.

Los pacientes alcohólicos presentan concentraciones más bajas de GABA en el córtex prefrontal, evaluado mediante resonancia magnética espectroscópica.

Pero las personas que tienen antecedentes familiares de abuso de sustancias también muestran “preferencia” por las BZD e incluso los consumidores moderados de alcohol, con frecuencia se auto-administran dosis más elevadas de diazepam que los que tienen sólo un pequeño consumo de alcohol.

Un estudio encontró que más de la mitad de los pacientes alcohólicos en tratamiento ambulatorio, que presentaban resultados positivos para BZD en la orina, tenían un patrón de abuso de BZD.

Se calcula que un 15-20% de los pacientes alcohólicos que acuden a tratamiento presentan abuso de BZD y pueden tomarlas como automedicación de sus síntomas de abstinencia o de ansiedad, como euforizantes o para potenciar los efectos del etanol.

El consumo simultáneo de **alcohol** y **BZD** aumenta el riesgo de accidentes, sobredosis, caídas y amnesia posterior y el consumo crónico de BZD puede acelerar el deterioro cognitivo y es un factor de riesgo de caídas entre los ancianos.

La intoxicación aguda por BZD puede estar asociada a una desinhibición conductual, la cual puede conducir a conductas hostiles o incluso agresivas, sobretodo cuando el consumo de BZD va asociado al de alcohol. Además, asociadas al alcohol, las sobredosis de BZD pueden producir la muerte por parada cardio-respiratoria (Ciraulo y Sarid-Segal, 2005).

La **nicotina** es agonista de los receptores nicotínicos que pertenecen al sistema de neurotransmisión colinérgico. Su potencial para producir dependencia parece ser igual o mayor que el

de otras sustancias psicoactivas. En los modelos animales, la nicotina puede ser un potente y poderoso reforzador de la conducta de su autoadministración intravenosa, facilita la auto-estimulación intracraneal, el condicionamiento de preferencia por el lugar y tiene propiedades discriminativas para los estímulos. Su patrón de autoadministración es más parecido al de los estimulantes que al de otras sustancias.

Los receptores nicotínicos están situados sobretodo en los terminales presinápticos de diversas neuronas y actúan como moduladores de la liberación de diversos neurotransmisores. Su activación favorece la liberación de dopamina en el circuito de la recompensa cerebral y modula también el sistema opioide, glutamatérgico, serotoninérgico y glucocorticoide.

La nicotina induce rápidamente tolerancia, relacionada con la regulación ascendente de los receptores nicotínicos del SNC. Su consumo crónico induce neuroadaptación y su posterior retirada brusca puede desencadenar un síndrome de dependencia. La urgencia por fumar, en una persona que ha desarrollado dependencia de la nicotina, correlaciona con una baja concentración de nicotina en la sangre, lo cual sugiere que la conducta de fumar se produce para mantener una cierta concentración de nicotina en la sangre, con la finalidad de evitar los síntomas de abstinencia.

3.3 Neuroadaptación, craving y recaída

El craving es un estado motivacional intenso, que puede ser disparado por estímulos condicionados, por el consumo de una pequeña cantidad de alcohol o de otras sustancias psicotrópicas y también por los estados de estrés (Anton, 1999a). El craving de alcohol tiene un trasfondo neurobiológico, relacionado con las estructuras anatómicas y los sistemas de neurotransmisión que componen el **circuito de la recompensa cerebral** (Koob y cols., 1998).

Tanto los estímulos ambientales, que predicen de la disponibilidad de una sustancia, como las situaciones estresantes, como una pequeña dosis de la sustancia, pueden disparar estados de deseo intenso de consumo de alcohol o drogas que reciben el nombre de “craving” y que pueden conducir a la recaída.

Cuando el efecto disparador del craving se produce por la administración de una pequeña dosis de la sustancia, se conoce como efecto “priming” o efecto “cebador”. Además se suelen producir efectos de priming cruzado entre sustancias diversas, de manera que un pequeño consumo de cannabis, cocaína o benzodiazepinas (BZD) pueden disparar el craving de alcohol en una persona que presenta dependencia del alcohol y viceversa.

En general, las sustancias y fármacos que activan el sistema dopaminérgico mesolímbico pueden disparar el craving de otras sustancias y conducir a la recaída a una persona que se encontraba en recuperación. De ahí que sea recomendable evitar el consumo de otras sustancias activadoras del sistema DA, cuando una persona se encuentra en recuperación tanto del alcoholismo como de la dependencia de otras sustancias.

La conexión dopaminérgico-glutamatérgica puede jugar un papel importante en el craving y la recaída. La activación de los receptores dopaminérgicos (DA) situados en el núcleo accumbens puede disparar la recaída en el consumo de cocaína. Las neuronas dopaminérgicas que parten del ATV tienen receptores glutamatérgicos de tipo AMPA y NMDA cuya activación por el glutamato actúa como moduladora de las neuronas DA mesolímbicas. El bloqueo de los receptores NMDA situados en las neuronas DA del ATV atenúa la recaída inducida por la estimulación eléctrica del córtex prefrontal o del hipocampo. Sin embargo, la administración de fármacos antagonistas de los receptores NMDA puede facilitar los efectos reforzadores e inducir a la recaída en el consumo de coca-

ina, mientras que la facilitación de la actividad glutamatérgica endógena, sobre los receptores AMPA puede reducir la búsqueda de cocaína (Self, 2005).

Los pacientes adictos pueden presentar estados de deseo imperioso o necesidad de beber o “craving”, que suelen dar lugar a conductas de búsqueda y consumo de alcohol. Muchos pacientes pueden describir con bastante precisión sus episodios de deseo imperioso de consumir o de pérdida de control, tras un pequeño consumo, y sus dificultades para evitar el consumo cuando se exponen a determinados estímulos condicionados (Guardia Serecigni y cols. 2004; 2006; 2007).

Un funcionamiento deficiente del córtex frontal orbitario se podría manifestar conductualmente como un bajo control de impulsos, que puede aparecer en personas que sufren depresión o trastornos de conducta y que se caracteriza por una elevada impulsividad, un deterioro de la capacidad de inhibición de respuestas inapropiadas y un bajo nivel de autocontrol conductual (Anton, 1999a; Guardia, 2001).

Tanto una activación excesiva de determinadas estructuras límbicas (como la amígdala), como un deterioro en la capacidad de inhibición de respuestas de búsqueda y consumo de alcohol, ante la presencia de estímulos condicionados, podrían jugar un papel decisivo en los procesos de recaída de los pacientes adictos en recuperación. La posibilidad de resistir a la urgencia por consumir, puede depender de la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas, lo cual puede estar relacionado con el funcionamiento del córtex órbito-frontal y de la circunvolución cingulada anterior (Goldstein y Volkow, 2002; Childress y cols, 1999). Cuando el funcionamiento del córtex prefrontal (CPF) es deficiente, un estado que ha sido llamado de **hipofrontalidad**, se produce una **desinhibición de respuestas** inapropiadas de búsqueda y consumo de sustancias.

Todas las sustancias adictivas, en administración aguda producen activación del sistema dopaminérgico (DA) meso-telencefálico, que es el principal sustrato neurobiológico de las conductas adictivas. Por tanto, los fármacos que activen el sistema DA van a jugar también algún papel en el desarrollo de las conductas adictivas, un fenómeno que se pone claramente de manifiesto cuando además actúan sobre un sistema DA cuya función ya se encuentra alterada, como sucede en el enfermedad de Parkinson o también en otros trastornos neuropsiquiátricos.

Los **fármacos activadores del sistema dopaminérgico**, como los que se utilizan para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, pueden ser adictivos y además pueden favorecer el desarrollo de otras conductas adictivas.

La lesión del sistema dopaminérgico, de la enfermedad de Parkinson, junto con la exposición prolongada a los fármacos agonistas dopaminérgicos, puede causar una disfunción del sistema de la recompensa cerebral que se manifieste clínicamente como una conducta adictiva al juego, alcohol, compras excesivas, actividad sexual compulsiva o atracones de comida; lo cual contribuye a empeorar la calidad de vida de dichos enfermos de Parkinson y de sus familiares (Merims y Giladi, 2008).

3.4 Sustrato neurobiológico del craving y del deterioro del autocontrol

Resulta difícil explicar y comprender que el consumo excesivo y prolongado de drogas o alcohol pueda inducir cambios neuroadaptativos que generen una **disfunción motivacional y conductual** que se exprese clínicamente como craving y dificultad para controlar.

Las innumerables evidencias neurobiológicas que existen sobre las conductas adictivas y que parten de la investigación

con modelos animales de dependencia de sustancias, no se han podido confirmar con la misma precisión y amplitud en humanos, debido a las limitaciones éticas inherentes al estudio del cerebro humano. De todos modos, se han ido confirmando alteraciones parecidas en la neurotransmisión y disfunciones de determinados circuitos cerebrales relacionados con la recompensa y también con la inhibición de respuestas conductuales inapropiadas, debidas al consumo de sustancias.

Los estudios neurofisiológicos y de neuroimagen han permitido confirmar en humanos algunos de los múltiples hallazgos que provienen tanto de la experimentación con animales, como de la práctica clínica y de los estudios de auto-administración y craving de sustancias, efectuados con personas adictas que han participado voluntariamente.

Dicha **disfunción**, que constituye el trasfondo neurobiológico de la conducta adictiva, puede tener una **gravedad muy diferente** en cada persona adicta, ya que puede ir desde una leve alteración casi imperceptible hasta una grave adicción, en cuyo último caso se produce una “robotización” de la conducta de auto-administración. Mientras que en los casos leves puede manifestarse de manera transitoria como una **disfunción intermitente**, objetivable por la presencia de temporadas de craving, o bien de descontrol, que pueden dar paso a otras de consumo controlado.

Los estudios con animales han evidenciado que los efectos reforzadores del alcohol y las otras drogas tienen un sustrato neurobiológico común que es el efecto de liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Wise 1988) y diversos autores han relacionado el craving de sustancias con la liberación de dopamina en el estriado ventral (Robinson y Berridge, 1993; Schultz et al., 1997). Sin embargo, si tras el efecto anticipatorio de la presentación del estímulo condicionado no se produce la recompensa, en el momento esperado, se puede producir una disminución del fogeo de las neuronas dopaminérgicas que,

por lo tanto, pueden actuar como un sistema de detección de señales erróneas (Schultz et al., 1997).

Además, los estímulos condicionados al alcohol y las otras drogas producirían una activación del hipocampo y dispararían recuerdos asociados a experiencias previas de consumo de drogas. La activación de las neuronas glutamatérgicas del hipocampo, que se proyectan al área tegmental ventral (ATV), producirían a su vez activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV que culminaría con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Floresco, Todd y Grace, 2001); lo cual podría tener relación con los estados de craving y con la dificultad para controlar respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de drogas o alcohol.

Los estudios de **neuroimagen** han comprobado que los pacientes drogodependientes presentan una menor captación de raclopride por parte de los receptores D2 del estriado ventral (Volkow y cols., 1996), que ha sido relacionada con un mayor craving inducido por estímulos condicionados y también con un mayor riesgo de recaída en los pacientes alcohólicos (Heinz y cols., 2005)

Se ha postulado que los pacientes drogodependientes tendrían una reducción de la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado ventral, que guardaría una proporción con la intensidad del craving inducido por estímulos condicionados y con un mayor procesamiento de dichos estímulos condicionados en el cortex cingulado anterior y cortex prefrontal medial (Heinz y cols., 2004).

La **sensibilización** hacia los efectos de las drogas y sus estímulos condicionados podría tener relación con cambios estructurales en las neuronas gabérgicas del estriado, que están invadidas por neuronas dopaminérgicas y que juegan un importante papel en la transferencia de la información hacia el tálamo y el cortex (Robinson y Kolb, 1997).

Por otro lado, un estado de **hiperactivación de las neuronas glutamatérgicas**, que provinentes del córtex frontal, amígdala e hipocampo se proyectan al ATV y al núcleo accumbens, podría jugar un papel fundamental en las recaídas (Kalivas y cols, 2005).

Mediante estudios de neuroimagen se ha comprobado que los estados de **craving** de alcohol, inducidos por estímulos condicionados, cursan con un incremento del flujo sanguíneo cerebral en los córtex cingulado anterior, prefrontal medial y en el estriado dorsal (Grüsser y cols., 2004); que estaría en concordancia con estudios animales en los que la recaída en el consumo de cocaína, inducida por estímulos condicionados, podría ser prevenida mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos de tipo AMPA, en el estriado dorsal (Vanderschuren, Ciano y Everitt, 2005).

El **estriado dorsal** es crucial para el aprendizaje de hábitos, tales como el de respuestas automáticas y puede contribuir al carácter compulsivo de la conducta adictiva (Heinz y cols., 2008). Es posible que durante las primeras fases de la adicción los efectos reforzadores de las drogas y el alcohol activen el estriado ventral, mientras que en fases avanzadas, en las que las respuestas búsqueda y consumo de la sustancia ya han quedado automatizadas, predomine la activación del estriado dorsal y el putamen (Robbins y Everitt, 2002; Volkow y cols., 2006; Wong y cols., 2006).

En la práctica clínica, muchos pacientes describen la **recaída** como un hecho totalmente automático y no recuerdan haber experimentado craving previo al consumo. Puede haber, por tanto una baja correlación entre la sensación subjetiva de craving, que será la que después refiera el paciente, y el consumo de la sustancia problema. Según Tiffany (1990), el craving sólo se haría consciente cuando el proceso automático de búsqueda y consumo de la sustancia se interrumpiera o cuando no es

posible. Además, los estímulos condicionados podrían disparar el consumo en ausencia de la sensación de “urgencia” por consumir.

Heinz y colaboradores han encontrado una relación entre los niveles de craving, una disminución de la síntesis de dopamina y una menor disponibilidad de receptores D2 en el estriado ventral que estarían en correlación con un mayor riesgo de recaída (Heinz y cols., 2004; 2005; 2008).

Dichos autores proponen que la activación de determinadas regiones cerebrales, inducida por estímulos condicionados, puede predecir el riesgo de recaída en el alcoholismo mejor que el craving consciente que refiere el paciente, lo cual concuerda con el hecho que la activación de algunas áreas cerebrales, tales como el estriado, difícilmente puede estar asociada con las experiencias conscientes (Heinz y cols., 2008).

Además del craving, otra dimensión que va a jugar un importante papel en las recaídas es la **capacidad de inhibir las respuestas** conductuales de búsqueda y consumo de la sustancia que pueden ser disparadas por los estímulos condicionados.

Los mecanismos del control de la conducta se han convertido en un importante foco de investigación ya que los humanos pueden demorar o inhibir las respuestas disparadas por los estímulos ambientales, sin embargo dicha capacidad depende de un buen funcionamiento el lóbulo frontal (Fillmore, 2003).

A partir del hecho que la administración subcrónica de fenciclidina a las ratas puede inducir un **deterioro en la inhibición de respuestas condicionadas** (Jentsch and Taylor, 2001), se ha postulado que la exposición repetida a las drogas produce una disfunción de los circuitos cortico-límbicos implicados en la

inhibición conductual y en la recompensa, que puede conducir a una mayor impulsividad y un control excesivo de la conducta por parte de los estímulos relacionados con la recompensa (Jentsch and Taylor, 1999).

3.5 Disfunción del SNC y síntomas de la enfermedad adictiva

La **dependencia de sustancias** forma parte de un proceso de deterioro de la conducta autodirigida, con aparición de conductas automáticas, disparadas por estímulos condicionados, que algunos autores han llamado síndrome de deterioro en la inhibición de la respuesta y excesiva atribución de relevancia a los estímulos condicionados (a la sustancia) (Goldstein y Volkow, 2002).

Los córtex orbitofrontal y cíngulo anterior, que forman parte de la corteza cerebral del lóbulo prefrontal, reciben fibras dopaminérgicas procedentes del sistema dopaminérgico mesocortical. La activación de los receptores D2 en el córtex prefrontal tiene un papel modulador de la actividad de las neuronas excitatorias. Por tal motivo, los estados de **hipodopaminergia prefrontal** inducen hiperactivación (por desinhibición) de la neurotransmisión excitatoria que, partiendo de los córtex orbitofrontal y cíngulo anterior, se proyectan al core del núcleo accumbens y que van a jugar un importante papel tanto en los estados de craving, como en el deterioro del autocontrol y de la inhibición de respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de sustancias (Kalivas y Volkow, 2005).

Hoy en día disponemos por tanto de una abundante evidencia científica sobre el hecho que la dependencia del alcohol y las otras drogas constituyen una **enfermedad del SNC** que se caracteriza no sólo por el aumento de los aspectos motivacionales incentivos de dichas sustancias y de los estímulos aso-

ciados, sino también por el deterioro en la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas (Goldstein and Volkow, 2002; Kalivas and Volkow, 2005; Guardia y cols. 2007).

Anteriormente se consideraba que la dependencia de sustancias tenía una vertiente física o fisiológica, cuya principal manifestación clínica serían los signos de **tolerancia** aumentada y del síndrome de **abstinencia**, relacionada con alteraciones de estructuras mesencefálicas como el locus cerúleo, el área tegmental ventral (ATV) y otras. Sin embargo, aspectos como el craving o el deterioro del autocontrol se consideraban como manifestaciones clínicas de la llamada dependencia “psicológica”.

Actualmente se puede afirmar que los síntomas llamados de dependencia “psicológica” son en realidad manifestaciones clínicas de una disfunción de los circuitos cerebrales que intervienen en la recompensa, memoria, aprendizaje, condicionamiento e inhibición de respuestas inapropiadas. Una disfunción que afecta a otras estructuras cerebrales localizadas en regiones límbicas, que forman parte del sistema de la amígdala ampliada. Por tanto, la diferenciación entre dependencia física y psicológica ha dejado de tener sentido y sería más apropiado hablar de **dependencia** o **adicción** indistintamente, ya que dependencia y adicción son dos términos que se pueden considerar sinónimos.

Dentro de la enfermedad adictiva conviene tener en cuenta por lo menos tres subgrupos de síntomas que no tienen que estar presentes todos a la vez para poder efectuar el diagnóstico de la adicción. Un primer grupo atribuible a la “**neuroadaptación mesencefálica**” que se manifestaría clínicamente con síntomas de tolerancia y abstinencia. Un segundo grupo atribuible a “**neuroadaptación límbica**” que se manifestaría con los fenómenos de condicionamiento y craving. Y un tercer grupo atribuible a la “**neuroadaptación prefronto-**

estriada” que se manifestaría con deterioro en la inhibición de respuestas inapropiadas.

Ni la tolerancia aumentada ni la abstinencia son síntomas imprescindibles para el diagnóstico de la dependencia, tampoco el craving es un síntoma imprescindible para poder efectuar el diagnóstico y la dificultad para controlar (las respuestas de búsqueda y consumo de la sustancia) puede manifestarse con una amplia gama de niveles de gravedad que van desde una leve alteración hasta una gravedad extrema.

De esta manera, una persona que sufre una conducta adictiva podría presentar sólo una parte de los síntomas característicos de la adicción, tales como dificultades para controlar el consumo sin manifestar craving ni abstinencia, o bien craving sin abstinencia ni dificultades para controlar, o bien abstinencia sin craving ni dificultades para controlar, aunque podría presentar también todos los síntomas a la vez.

Los síntomas de **neuroadaptación mesencefálica** serían los característicos de tolerancia y abstinencia y son específicos para cada grupo de sustancias, aunque pueden ser parecidos entre las diversas sustancias depresoras (opioides, alcohol y BZD) o bien entre los psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas, metifenidato).

Los síntomas de **neuroadaptación límbica** serían los síntomas cognitivos, motivacionales, emocionales y conductuales de los **estados de craving**, que son parecidos para todas las sustancias pero se pueden agrupar en los que están relacionados con el efecto **reforzador positivo**, que son los síntomas **apetitivos**; y los relacionados con el efecto **reforzador negativo**, que son más bien de tipo **evitativos**.

Y los síntomas de **neuroadaptación prefronto-estriada** serían las manifestaciones cognitivo-conductuales de la

compulsión al consumo y la dificultad para controlar la conducta adictiva.

Por tanto, al igual que ocurre con otras enfermedades del SNC, las alteraciones del comportamiento parecen simplemente “psicológicas” pero disponemos de suficientes evidencias científicas que confirman la disfunción orgánica que subyace a la conducta adictiva, que además puede mejorar con diversos fármacos, de la misma manera que puede ser disparada o agravada por la administración de fármacos agonistas dopaminérgicos.

Existen fármacos eficaces para el tratamiento de la **abstinencia** de sustancias y también un abordaje médico de dichos estados de abstinencia. También existen otros fármacos que han demostrado ser eficaces para el tratamiento de los estados de **craving** y otros que pueden facilitar el autocontrol del paciente adicto cuyo objetivo es el de reducir o evitar el consumo de alcohol o de otras sustancias.

Las adicciones tienen por tanto un tratamiento médico especializado y los progresos en la farmacoterapia han aportado beneficios sustanciales al tratamiento de las conductas adictivas, sobretodo del alcoholismo y el tabaquismo.

4. VULNERABILIDAD HACIA LA ADICCIÓN Y LA RECAÍDA

4.1 Los fármacos agonistas dopaminérgicos y las conductas adictivas

La administración repetida del alcohol y las otras drogas puede producir **fenómenos de sensibilización** que han sido estudiados sobre todo con psicoestimulantes tales como cocaína o anfetaminas y que es más probable que se produzcan cuando la administración de dichas sustancias es

intermitente, mientras que la tolerancia es más probable que se produzca cuando predomina una pauta de administración constante.

El fenómeno de la **sensibilización conductual** parte de la evidencia que la administración repetida de inyecciones diarias de cocaína o anfetaminas, en las ratas, produce un incremento progresivo de la actividad locomotora en respuesta a dosis constantes de dichas sustancias. Pero lo más interesante es que la sensibilización es un fenómeno que persiste en el tiempo y que una vez desarrollada hacia una sustancia puede extenderse también a otras sustancias (**sensibilización cruzada**) (Hyman, Malenka y Nestler, 2006).

Este podría ser uno de los fenómenos que constituyen el trasfondo neurobiológico tanto de la aceleración del proceso adictivo, para una determinada droga o para el alcohol, como también de la vulnerabilidad aumentada hacia el abuso o dependencia de otras sustancias o de otras conductas adictivas comportamentales (que previamente no existían) en las personas que han desarrollado dependencia de alcohol y otras drogas. Por ejemplo, **la administración repetida de psicoestimulantes u opiáceos puede inducir o acelerar el desarrollo de dependencia del alcohol, o de otras sustancias.**

Tanto los agonistas directos (ropirinol, pramipexol, pergolide, cabergolina, levodopa, bromocriptina, apomorfina) que se utilizan para el tratamiento de determinados trastornos neurológicos, como la Enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas; como los agonistas dopaminérgicos indirectos, tales como los psicoestimulantes (metilfenidato, anfetaminas) que se prescriben para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y de otros trastornos psiquiátricos, pueden inducir adicciones químicas y comportamentales.

En los últimos años han aparecido más evidencias sobre juego patológico, compras compulsivas, sexo compulsivo, atracones de comida y alcoholismo, a los 3 meses del inicio de tratamiento con levodopa u otros agonistas dopaminérgicos, utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, con las consiguientes consecuencias dramáticas para los propios enfermos y también a sus respectivos familiares, a los cuales se les ha añadido un grave problema a la enfermedad neurológica que ya padecía. Particularmente cuando se administran dosis elevadas durante períodos prolongados que van a producir una estimulación excesiva y posiblemente **sensibilización** de los sistemas dopaminérgicos, con efectos reforzadores sobre determinadas conductas adictivas (Van Deelen y cols., 2002; Avanzi, Uber y Bonfá, 2004).

Entre los pacientes estudiados, la mayoría han iniciado una conducta de juego patológico después del inicio del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con fármacos agonistas dopaminérgicos. Algunos habían presentado previamente conductas de juego **no** patológico y otros debutan directamente cuando empiezan a tomar agonistas dopaminérgicos. La mayoría no responden a los tratamientos convencionales de juego patológico y algunos responden a una reducción de las dosis del fármaco problema (Avanzi, Uber y Bonfá, 2004).

4.2 Factores ambientales de vulnerabilidad hacia la adicción y la recaída

Diversos factores ambientales pueden contribuir tanto al desarrollo como al empeoramiento de una conducta adictiva. Tanto los factores socio-económicos como la fácil **disponibilidad** de alcohol y otras drogas en el entorno en el cual se desarrolla cada persona, pueden influir en su consumo de sustancias. Sin embargo el factor **estrés** resulta de mayor relevancia

biológica, ya que en primer lugar depende de la respuesta individual de cada persona, la cual puede tener también factores de predisposición individual e incluso algunos pueden estar en relación con factores genéticos de mayor o menor respuesta ante situaciones de estrés. Y en segundo lugar, tanto el estrés crónico como el abuso de determinadas sustancias pueden alterar el funcionamiento de dicha respuesta ante el estrés y determinadas personas pueden ser más vulnerables que otras para desarrollar dicha disfunción.

Determinadas experiencias vitales estresantes pueden jugar un papel decisivo en el desarrollo de una adicción y también en las dificultades para su recuperación, para muchas personas. Por ejemplo, los malos tratos y los abusos físicos o sexuales desde la infancia, o bien el hecho de haber sido víctima de una accidente, catástrofe o situaciones de guerra, o incluso de situaciones de acoso laboral o sexual en el medio laboral; son situaciones vitales que pueden llegar a ser muy estresantes y que pueden tener una duración prolongada.

El **estrés** produce activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) y liberación de glucocorticoides, los cuales pueden producir **sensibilización** del circuito de la recompensa cerebral, aumentando las propiedades reforzadoras de las sustancias adictivas (Piazza y Le Moal, 1998) y puede preceder al abuso de sustancias (Jose y cols 2000, Rospenda y cols., 2000; Uhart y Wand, 2008).

El **hipercortisolismo** puede estar presente de una manera habitual en algunas personas, tal vez tras haber sufrido acontecimientos vitales estresantes en su infancia o incluso en la etapa prenatal, pero puede ser también inducido en cualquier etapa de la vida y puede generar una mayor vulnerabilidad hacia la auto-administración de morfina o de anfetaminas (Deminière y cols., 1992; Deroche y cols., 1992).

Es posible incluso que las diferencias individuales en la actividad del eje HHS, que dan lugar a mayor o menor liberación de cortisol, puedan tener relación con una mayor o menor vulnerabilidad hacia la adicción, en algunas personas. La transición desde el consumo ocasional de alcohol y otras drogas hasta la adicción puede estar mediada por estados de estrés elevado y continuado, que conduzcan a una disfunción del circuito de la recompensa cerebral y a una escalada progresiva del consumo. Una vez establecido el estado de adicción, una elevada liberación de glucocorticoides y péptidos asociados al estrés puede crear un estado de estrés interno que se manifiesta clínicamente con los mismos síntomas que aparecen en los trastornos de ansiedad (Koob y Kreek, 2007; Uhart y Wand, 2008).

Dicho estado emocional negativo puede contribuir a una mayor escalada del abuso de sustancias, así como también puede precipitar la recaída. Los pacientes en recuperación del alcoholismo o de otras adicciones suelen presentar un aumento del craving (Sinha y cols., 2003; Fox y cols., 2007) e incluso una recaída, tras la exposición al estrés (Noone y cols., 1999; Breese y cols., 2005).

El estrés repetido puede generar un proceso de **alostasis**, que ha sido definido como una desviación crónica de los sistemas reguladores del estado normal (homeostasis), con el establecimiento de un nuevo punto de ajuste. En dicho estado de alostasis se mantiene aparentemente la estabilidad de la función de recompensa mediante cambios maladaptativos en el circuito del estrés y de la recompensa.

La disregulación crónica del eje HHS se ha relacionado también con el desarrollo de trastornos del ánimo y de ansiedad (Sapolsky, 2000) y la exposición a concentraciones elevadas de cortisol ha sido relacionada con trastornos médicos, como hipertensión arterial, obesidad, resistencia

a la insulina, dislipemia, osteoporosis, deterioro de la inmunidad (McEwen, 1998), trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico y trastorno por estrés postraumático (Ströhle y Holsboer, 2003).

La asociación entre el estrés y la depresión ha sido bien estudiada y relacionada con estados prolongados de hipercortisolismo que pueden llegar a producir una disregulación del eje HHS junto con las alteraciones de los sistemas neurotransmisores de monoaminas (noradrenalina, serotonina y dopamina) (Tafet y Bernardini, 2003).

En adicciones la carga alostática es un estado de estrés persistente que favorece que los acontecimientos ambientales, que habitualmente pueden disparar la conducta de búsqueda de drogas, tengan incluso un mayor impacto (Koob y Kreek, 2007).

Por tanto, el estrés y su consecuencia, la liberación excesiva de glucocorticoides, inducen un incremento en la liberación de dopamina en regiones mesocorticolímbicas, que sensibilizan el circuito de la recompensa cerebral, durante la fase de adquisición de la adicción. Y la señal amplificada de la dopamina, debida al estrés, contribuye a un mayor efecto reforzador de la sustancia y a una mayor vulnerabilidad hacia la transición desde el consumo ocasional hasta la adicción.

Sin embargo, el estrés excesivo y prolongado puede inducir cambios alostáticos que conduzcan a la situación opuesta, con una disminución de la señal de la dopamina en respuesta a las drogas y una mayor expresión de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El exceso de CRH puede manifestarse clínicamente como un estado emocional negativo, caracterizado por ansiedad, disforia y craving, que se puede considerar como un estado de estrés interno.

Dado que dicho estado emocional negativo puede ser aliviado por la administración de la misma o de otras sustancias de abuso, incluidos el alcohol y las benzodiazepinas (BZD), el efecto de alivio de malestar va a producir un intenso efecto reforzador (negativo) que puede conducir al abuso de la sustancia que consiga tal alivio.

La respuesta individual al estrés depende por un lado de factores ambientales y genéticos y por otro también del tipo y la duración del estrés. Acontecimientos estresantes prenatales o de los primeros meses de vida de la persona pueden tener efectos persistentes sobre la función del eje HHS, que predispongan a la persona a enfermar o bien a desarrollar un abuso de sustancias, a lo largo de su vida (Weaver y cols., 2004).

Por otro lado, las personas que presentan abuso de sustancias tienen elevadas tasas (40%-60%) de trastorno de estrés post-traumático (TEPT) y entre las personas que sufren un TEPT el abuso de sustancias puede llegar a ser del 60-80% (Keane y cols., 1998; Kofoed y cols., 1993).

Los pacientes alcohólicos en recuperación presentan un mayor riesgo de recaída cuando tienen que atravesar circunstancias estresantes. En el laboratorio, la exposición al estrés puede inducir craving, ansiedad y emociones negativas en los pacientes que se encuentran en recuperación y los estudios de seguimiento han comprobado que un mayor nivel de estrés puede estar asociado a mayor craving y también mayor consumo de alcohol (Uhart y Wand, 2008).

Durante la recuperación de la dependencia del alcohol y de las BZD se pueden producir estados de abstinencia prolongada en los que elevados niveles de CRH y una excesiva activación del eje HHS contribuyen a generar estados de intenso craving, conductas de búsqueda de la sustancia y, por tanto, una mayor vulnerabilidad hacia la recaída.

4.3 Factores individuales de vulnerabilidad y su interacción con el ambiente

Entre los factores individuales cabe destacar determinados rasgos de **personalidad**, como una elevada impulsividad, mayor reactividad emocional y ante el estrés, y una mayor sensibilidad para la recompensa.

Algunos de dichos rasgos pueden estar en parte influenciados por factores **genéticos** y pueden interactuar además con los factores **ambientales**, tanto los protectores que actuarían neutralizando su potencial vulnerabilidad, como los que pueden incrementar dicha vulnerabilidad.

Otros factores genéticos pueden actuar directamente sobre la vulnerabilidad hacia la adicción y los más estudiados son los que predisponen hacia el alcoholismo.

La mayoría de estudios sobre los antecedentes familiares de alcoholismo, estudios de adopción y también de gemelos apoyan la hipótesis de que el alcoholismo es una enfermedad que tiene una influencia genética significativa y que los factores hereditarios pueden tener incluso relación con la cantidad y la frecuencia de consumo de alcohol.

4.3.1 Vulnerabilidad hacia el alcoholismo

La heredabilidad del consumo de alcohol se ha estimado en un 35% al 40%, mediante estudios de gemelos. Además, la concordancia entre gemelos monozigóticos y dizigóticos es 2:1, es decir el doble entre gemelos monozigóticos o idénticos, que son los que comparten la totalidad de su dotación genética.

Goodwin y colaboradores encontraron que los hijos de alcohólicos tienen cuatro veces más probabilidades de tener

también alcoholismo, en comparación a los que no tienen antecedentes familiares de alcoholismo. Y los hijos de padre alcohólico que fueron adoptados presentaron una tasa del 18% de alcoholismo, parecida a la de los que no fueron adoptados y superior a la de los que no tenían antecedentes familiares de alcoholismo (5%) (Goodwin y cols., 1974).

Bohman (1978) encontró un 39% de alcoholismo entre los hijos de padres alcohólicos que fueron adoptados, en comparación al 20% de los adoptados control, mientras que en las hijas adoptadas la proporción fue de 20% frente al 6%.

Cotton (1979) encontró tasas de 27% de alcoholismo en padres de pacientes alcohólicos frente al 5% de los padres de sujetos control, una proporción que con respecto a las madres fue de 5% frente al 1%, respectivamente.

Las mujeres han presentado siempre tasas inferiores de alcoholismo que los hombres, tanto en estudios epidemiológicos, como familiares, como de gemelos (Prescott y cols., 1999). Dado que ambos sexos podrían tener una carga genética equivalente para la dependencia del alcohol, su expresión clínica diferente en cada sexo podría estar relacionada con factores no genéticos.

El riesgo de dependencia del alcohol en familiares de probandos alcohólicos sería el doble del que presentarían los familiares de sujetos control. La agregación del trastorno antisocial de la personalidad, dependencia de drogas, trastornos de ansiedad y trastornos afectivos, sugiere la posibilidad de mecanismos comunes para dichos trastornos psiquiátricos y para el trastorno por dependencia del alcohol en algunas familias (Nurenberger y cols., 2004).

Otros autores han propuesto que lo que se transmite (a la siguiente generación) es la vulnerabilidad hacia un espec-

tro de **trastornos externalizadores** que se caracteriza por un patrón de conducta desinhibida o poco controlada, la cual se puede manifestar en forma de trastorno de conducta (en la infancia) o de conducta antisocial (en el adulto), o bien de adicción al alcohol y/o a las drogas, o bien todo a la vez. Se trataría por tanto de un mecanismo de transmisión familiar de trastornos externalizadores, como una vulnerabilidad general altamente heredable (Hicks y cols., 2004).

El trastorno antisocial de la personalidad es otro factor que puede aumentar el riesgo de un trastorno adictivo y puede sumarse al factor antecedentes familiares de alcoholismo, contribuyendo a aumentar la vulnerabilidad hacia la adicción.

El factor **desinhibición** neuroconductual, evaluado durante la pubertad o adolescencia es un buen predictor del abuso de sustancias hacia los 19 años de edad, mejor predictor incluso que la frecuencia de consumo de sustancias a los 16 años y que el estatus socioeconómico o el ser hijo de un padre abusador de sustancias (Jaffe y Anthony, 2005).

4.3.2 Marcadores biológicos de vulnerabilidad hacia la adicción

El estudio de los hijos de padre alcohólico ha permitido detectar marcadores biológicos de rasgo que permitirían identificar a las personas más vulnerables hacia el desarrollo de alcoholismo. La amplitud de la onda P300 de los potenciales evocados (Begleiter y Porjesz, 1996), determinados atributos psicomotores o cognitivos, la conducta externalizadora, determinada configuración de los enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol, la respuesta de determinadas hormonas tras la administración de alcohol y sobre todo el nivel de respuesta y de balanceo, tras la administración

de varias consumiciones de alcohol, han sido estudiados como marcadores de vulnerabilidad hacia el alcoholismo.

Los hijos e hijas de padre alcohólico presentan una menor amplitud de la onda P300 (que los que no tienen dichos antecedentes familiares), lo cual puede ser un indicador de una menor inhibición fisiológica y reflejo de cierto retraso en la modulación neurofisiológica. Además presentan una mayor tolerancia a los efectos intoxicantes del alcohol y las BZD, a la vez que una mayor respuesta euforizante, inducida por alprazolam (Jaffe y Anthony, 2005).

Shuckit y colaboradores hicieron estudios de seguimiento con personas que a los 14 años habían presentado una menor sensibilidad al alcohol y comprobaron que 8 años más tarde presentaban también una mayor probabilidad de haber desarrollado alcoholismo, tanto los que presentaban antecedentes familiares de alcoholismo, como los que carecían de ellos pero habían presentado una menor sensibilidad al alcohol 8 años antes. (Schuckit y cols, 1988; Schuckit y Smith, 1996).

4.3.3 Genética de la adicción asociada a otros trastornos psiquiátricos

Sin embargo, el papel que juega la **genética** es complejo, multifactorial y nunca decisivo, ya que los factores **ambientales** juegan también un papel muy importante. Por otro lado los **trastornos psiquiátricos comórbidos** pueden generar también una mayor vulnerabilidad hacia el alcoholismo y otras adicciones.

Tanto los trastornos del espectro bipolar, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), sobretodo cuando va acompañado de un trastorno de conducta

durante la infancia; o bien el trastorno antisocial u otros trastornos de la personalidad, presentan una elevada comorbilidad tanto con el alcoholismo como con otras adicciones (Schukit, 1989).

A partir de un amplio estudio de gemelos, Tsuang y cols., (1996) proponen que la heredabilidad de cualquier abuso de sustancias sería del 34% y destaca que el **poliabuso de sustancias** suele estar asociado a otras características como tener muchos antecedentes familiares de abuso de sustancias, un inicio precoz antes de los 20 años, un trastorno antisocial de la personalidad, un bajo funcionamiento social y una elevada gravedad de la dependencia, que serían típicas de las personas que tienen un alcoholismo tipo 2 (Sigvardson y cols, 1996).

Se ha propuesto la posibilidad de que existan **dos vías de transmisión del riesgo** (de desarrollar un abuso de sustancias). Una **vía directa**, a partir del **padre biológico** y otra **indirecta**, a través de la **conducta impulsivo-agresiva precoz**, que podrían estar en conexión también con **rasgos de personalidad** parecidos en el padre biológico.

De acuerdo con el modelo de personalidad de Cloninger (1987), tanto el **trastorno antisocial de la personalidad**, que se caracteriza por una elevada búsqueda de novedades (impulsividad), baja evitación del castigo (asunción de riesgos) y baja dependencia de la recompensa (distanciamiento emocional); como el **trastorno límite de la personalidad**, con un perfil parecido al del trastorno antisocial salvo la presencia de una mayor evitación del castigo y, por tanto una mayor tendencia hacia la ansiedad, podrían ser predictivos del tipo 2 de alcoholismo.

Merikangas y cols. (1998) encuentran un riesgo 8 veces mayor de desarrollar abuso de sustancias entre los parien-

tes de los probandos que también presentan abuso de sustancias, incluido opioides, cocaína, cannabis. Los autores afirman que los antecedentes familiares de abuso de sustancias es uno de los más potentes factores de riesgo para el desarrollo de abuso de sustancias, con determinados factores generales para todo tipo de sustancias y otros específicos para determinadas sustancias.

Kendler y Prescott (1998 a y b) afirman que los factores ambientales tendrían un mayor peso en el inicio del consumo, mientras que los factores genéticos serían más decisivos con respecto al consumo excesivo, el abuso y la dependencia; tanto para el cannabis como para la cocaína, a partir de una muestra de gemelas.

Finalmente Kendler (2001) propone que tanto los genes como el ambiente pueden alterar la vulnerabilidad hacia la enfermedad adictiva, ya que su heredabilidad podría resultar aumentada tanto si se produce un incremento en la disponibilidad de las sustancias de abuso, como si la respuesta del organismo ante determinados acontecimientos vitales estresantes aumenta la predisposición hacia la adicción. Por tanto, determinados factores genéticos (como la tolerancia al estrés o la vulnerabilidad genética hacia otros trastornos mentales) pueden interactuar con los factores ambientales, contribuyendo a generar un estado de mayor vulnerabilidad hacia la adicción, incluso en una persona que no tuviera una genética que de manera directa le pudiera predisponer hacia la adicción.

4.3.4 Complejidad de la interacción de los factores ambientales y genéticos

Los estudios que han intentado evaluar la interacción entre factores genéticos y ambientales son muy complejos, ya que han tenido que conjugar diversas variables.

El sistema serotoninérgico modula la liberación de CRH por parte del eje límbico-hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (LHHS), lo cual induce a una mayor liberación de glucocorticoides, los cuales a su vez incrementan las propiedades reforzadoras positivas del alcohol.

Se ha comprobado que bajas concentraciones de serotonina se asocian a una conducta de mayor búsqueda de alcohol, tanto en humanos como en primates, así como también en animales que han crecido con sus compañeros o bien los que presentan el alelo corto del gen del transportador de serotonina.

De esta manera se han llegado a establecer interacciones entre las condiciones en las que han crecido, el genotipo del transportador de serotonina y un elevado consumo de alcohol entre hembras primates, lo cual permitiría relacionar la modificación del gen del transportador de serotonina, que asociada con experiencias estresantes precoces generaría una mayor vulnerabilidad hacia el alcoholismo (Barr y cols., 2004).

Por tanto habría factores genéticos que pueden incrementar la vulnerabilidad hacia el alcoholismo de manera directa. Luego habría otros factores genéticos que pueden aumentar la respuesta ante situaciones de estrés o que pueden contribuir a una mayor vulnerabilidad hacia una disfunción del eje HHS, favoreciendo indirectamente también una mayor vulnerabilidad hacia el abuso de sustancias. Finalmente, los factores ambientales pueden interactuar con los genéticos para aumentar o disminuir la vulnerabilidad hacia la adicción.

Se trata por tanto de un complejo modelo multifactorial en el que determinados factores protectores podrían neutralizar la potencial vulnerabilidad de otros factores de riesgo,

tanto entre los factores ambientales como entre los genéticos. Por tal motivo, ninguno de los factores resulta determinante por sí sólo, sino que depende de la concurrencia de otros factores (individuales o ambientales) para que la persona llegue a desarrollar una adicción.

Por ejemplo, determinadas características individuales, o de la familia de origen, o bien del grupo de amigos pueden jugar un papel decisivo en adolescentes y jóvenes, contribuyendo tanto a incrementar como a reducir significativamente su predisposición biológica hacia el desarrollo de una adicción.

4.4 Vulnerabilidad hacia las recaídas

Uno de los mayores obstáculos para la recuperación de las personas dependientes del alcohol es su elevada tasa de recaídas. En los últimos años, ha surgido un gran interés por uno de los síntomas motivacionales relacionados con los procesos de recaída, es el llamado “craving” que ha sido definido como un intenso y prolongado deseo de droga, ansioso o anhelante.

El “craving” o “ansia” de alcohol o drogas, que podría estar en relación con el deseo de repetir la experiencia de los efectos agradables previamente experimentados con las sustancias psicoactivas, podría contribuir tanto al consumo continuado, como a la conducta de recaída, después de largos períodos de abstinencia (Robinson y Berridge, 1993). La presencia de estímulos condicionados, relacionados con el consumo de alcohol, puede desencadenar intensos estados emocionales, asociados a recuerdos, pensamientos rumiativos y deseo compulsivo de ingerir bebidas alcohólicas. Estos estímulos pueden ser externos, como personas, lugares y objetos, o bien internos, como estados emocionales agradables o desagradables (angustia, depresión, etc.) o bien condicionados a la abstinencia del alcohol.

Tras el consumo crónico de alcohol o de otras drogas se pueden producir alteraciones funcionales en el circuito de la recompensa cerebral, que persisten tras la retirada del consumo y que pueden contribuir un aumento de la vulnerabilidad hacia la recaída en el consumo excesivo.

Los animales de experimentación pueden ser sometidos a un proceso de extinción de la conducta de auto-administración de cocaína pero si posteriormente se les administra un **agonista dopaminérgico**, la activación del sistema mesolímbico inducirá una rápida **reinstauración** de la conducta de auto-administración de cocaína.

Distintos estudios han investigado los correlatos neurobiológicos de la desintoxicación y la abstinencia alcohólica y han detectado alteraciones en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, que podrían estar relacionados con una mayor vulnerabilidad hacia la recaída precoz.

Con respecto al sistema serotoninérgico se han detectado bajos niveles de serotonina y su metabolito 5-HIAA en LCR, así como bajos niveles de serotonina plaquetaria, en pacientes alcohólicos asociado a un trastorno por control de impulsos.

A nivel dopaminérgico, se ha detectado una disminución de la función del receptor D2, que ha sido evaluado mediante la respuesta aplanada de la liberación de hormona del crecimiento, inducida por apomorfina y también por bromocriptina, lo cual parece indicar la presencia de subsensibilidad de los receptores dopaminérgicos D2, en el sistema tubero-infundibular. Y también se han detectado bajos niveles de ácido homovanílico (HVA) plasmático, en pacientes alcohólicos, al finalizar la desintoxicación.

Los pacientes alcohólicos que presentan una recaída precoz, durante los 3 meses siguientes a la desintoxicación, tienen una curva más aplanada de secreción de hormona del crecimiento (inducida por apomorfina), hacia el 8º día de tratamiento de

desintoxicación; que los pacientes que no recaen durante dicho período de recuperación.

Por este motivo se ha sugerido que la **función disminuída del receptor dopaminérgico** podría ser un marcador pronóstico de la **vulnerabilidad para la recaída precoz** en los pacientes alcohólicos en tratamiento, que tal vez correspondería a una mayor severidad de la dependencia de alcohol, la cual suele estar asociada a los antecedentes paternos de alcoholismo y a su inicio precoz (Guardia, 2001).

Determinadas técnicas de neuroimagen, como la tomografía por emisión de fotones (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), con radiofármacos que se acoplan específicamente a determinados neuroreceptores, nos permiten evaluar el funcionamiento de los receptores cerebrales, en pacientes alcohólicos.

El SPECT con IBZM- I^{123} , antagonista específico de los receptores dopaminérgicos D2, permite evaluar el funcionamiento del receptor D2, en pacientes alcohólicos, y determinar su relación con una mayor vulnerabilidad para las recaídas. En un estudio efectuado por Guardia y colaboradores (2000) se ha comprobado que los pacientes alcohólicos que presentaban una mayor captación de IBZM en el estriado, una vez finalizada la desintoxicación, tenían un mayor riesgo de recaída precoz, durante los tres meses siguientes a la desintoxicación.

Los hallazgos neurobiológicos sobre las disfunciones asociada a una mayor vulnerabilidad hacia la recaída abren la puerta hacia el estudio de nuevos fármacos, los cuales podrían atenuar o renormalizar dichas disfunciones y dar lugar a una farmacoterapia más eficaz de la prevención de recaídas.

En la actualidad determinados fármacos antagonistas de los receptores opioides, fármacos anticomiciales y fármacos ago-

nistas de los receptores GABA_B se están utilizando para el tratamiento no sólo de las adicciones químicas (alcohol y otras drogas) sino también de las adicciones comportamentales (atracones de comida, juego patológico y otras).

Si a ello añadimos el hecho que la **comorbilidad psiquiátrica** resulta también decisiva para muchos pacientes adictos, como factor de vulnerabilidad hacia las recaídas, y que muchos de los trastornos psiquiátricos comórbidos a la adicción tienen una **buena respuesta a la farmacoterapia**, se puede concluir que el **tratamiento médico especializado de las adicciones** puede ser decisivo para la **prevención de recaídas** y probablemente **optimizará su eficacia** con el desarrollo y estudio clínico de la utilidad terapéutica de nuevos fármacos.

5. LAS CONEXIONES ENTRE EL ALCOHOLISMO Y EL ABUSO DE OTRAS SUSTANCIAS

Existe una **conexión** entre el **alcoholismo** y el **abuso de drogas**, que puede tener una mayor incidencia en una misma persona y también en determinadas familias. La prevalencia de vida para el alcoholismo sería del 28,8% en los familiares de alcohólicos frente a un 14,4% para los controles. Por lo tanto los familiares de una persona que sufre alcoholismo presentan el doble de probabilidades de presentar también alcoholismo (que las personas que no tienen antecedentes familiares de alcoholismo) pero al mismo tiempo también un mayor riesgo de presentar dependencia de otras drogas (20,9% frente al 9,7% para los controles) (Nurenberger y cols., 2004).

En efecto, las personas que tienen dependencia del alcohol tienen también un mayor riesgo de desarrollar otras drogodependencias, mientras que las personas que tienen dependencia de drogas tienen un elevado riesgo de alcoholismo, y con frecuencia tienen antecedentes familiares de alcoholismo (Jaffe y Anthony, 2005).

5.1 La dependencia de nicotina

Las personas que presentan dependencia del alcohol tienen 3 veces más probabilidades de ser fumadores de tabaco y las personas que presentan dependencia de la nicotina tienen 4 veces más probabilidades de tener dependencia del alcohol que la población general (Grant y cols., 2004). Además, los hijos de padres alcohólicos tienen 1,7 veces más riesgo de convertirse en fumadores habituales que los hijos de padres no alcohólicos (Grucza y Bierut, 2006).

Tanto el alcohol como la nicotina pueden inducir cambios en el número de determinados receptores nicotínicos cerebrales, lo cual puede estar relacionado con fenómenos de tolerancia cruzada, es decir, una menor sensibilidad a los efectos de una sustancia como consecuencia del consumo crónico de otra, un hecho que puede conducir al aumento del consumo de ambas sustancias de manera recíproca (Davis y de Fiebre, 2006).

El consumo simultáneo de alcohol y tabaco puede resultar muy perjudicial para la salud, ya que aumenta claramente el riesgo de sufrir determinados cánceres. El 80% de cánceres de la cavidad oral, faringe y esófago pueden ser consecuencia del consumo simultáneo de alcohol y tabaco y guarda una relación lineal dosis-efecto con la cantidad consumida de ambas sustancias (Pelucchi y cols., 2006).

El consumo de tabaco tiene efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular. El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de hipertensión arterial, arritmias cardíacas, miocardiopatía dilatada y accidente vascular cerebral hemorrágico. Por tanto, el consumo simultáneo de alcohol y tabaco produce una suma de factores de riesgo cardiovascular (Mukamal, 2006).

El tratamiento especializado del alcoholismo es eficaz (Berglund y cols., 2003; Guardia y cols., 2002). Según un estu-

dio efectuado en Cataluña, el 36% de los 850 pacientes que habían recibido tratamiento especializado en un centro de la red pública de drogodependencias se encontraban en remisión del alcoholismo, 20 años después del inicio del tratamiento (Gual i cols., 2009).

Sin embargo, muchas personas que se han recuperado del alcoholismo siguen fumando tabaco en igual o mayor cantidad que cuando bebían alcohol y pueden acabar sufriendo enfermedades respiratorias o cardiovasculares graves, como consecuencia del consumo de tabaco. Resulta pues importante que los enfermos alcohólicos fumadores que lo deseen reciban tratamiento de la dependencia de nicotina, de manera simultánea o sucesiva al tratamiento del alcoholismo (Kodl i cols., 2006). Además, el tratamiento para dejar de fumar podría disminuir incluso el riesgo de recaída en los pacientes alcohólicos en recuperación (Baca y Yahne, 2009).

Por otro lado, los programas de tratamiento de tabaquismo refieren una mayor tasa de recaídas entre los pacientes que hacen un consumo excesivo de alcohol (Leeman y cols., 2008).

5.2 El cannabis

El sistema cannabinoide puede modular la actividad del sistema de recompensa mesolímbicocortical (Gardner, 2005).

El receptor cannabinoide cerebral CB1 es un mediador de los efectos del alcohol sobre el circuito de la recompensa cerebral, el cual interviene en la atribución de relevancia incentiva al alcohol.

Los alcaloides del cannabis y también los fármacos agonistas del receptor CB1, es decir, los que activan dicho receptor inducen un incremento del consumo de alcohol en las ratas de laboratorio (Colombo i cols., 2002).

Como contrapartida, los fármacos antagonistas del receptor cannabinoide CB1, como el rimonabant, bloquean la capacidad del alcohol para inducir liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Hungund i Basavarajappa, 2004), produciendo una disminución del consumo de alcohol (en los animales adiestrados a beber alcohol) y bloquean también la capacidad de los estímulos condicionados al alcohol para reinstaurar su consumo (Economidou i cols., 2006).

Además, las ratas “knockout” para el receptor CB1, es decir, que carecen de dicho receptor debido a modificaciones genéticas, presentan una menor preferencia por el lugar y no presentan síntomas de abstinencia del alcohol, ni tampoco aumento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, inducida por el alcohol (Hungund i Basavarajappa, 2004; Thanos i cols., 2005; Hutchinson i cols., 2008).

Por tanto, la activación de receptores cannabinoides aumenta y su bloqueo disminuye el consumo de alcohol. Por otro lado, la administración prolongada de alcohol produce una regulación descendente de los receptores cannabinoides CB1, secundaria a la mayor liberación de determinados endocannabinoides, al mismo tiempo que induce una mayor tolerancia al alcohol.

Dado que el antagonista del receptor cannabinoide CB1 bloquea el consumo voluntario de alcohol en los roedores, mientras que la activación del receptor CB1 produce un aumento del craving de alcohol, todo ello sugiere un papel destacado del receptor CB1 en el consumo excesivo de alcohol, la tolerancia elevada al alcohol, e incluso una mayor vulnerabilidad hacia el desarrollo de alcoholismo (Basavarajappa y Hungund, 2005).

Los opioides endógenos podrían jugar un papel de mediador de la **conexión entre la activación del sistema cannabinoide cerebral y el incremento en el consumo de alcohol**, ya que la activación de los receptores cannabinoides estimula la libe-

ración de opioides endógenos al mismo tiempo que produce un incremento en el consumo de alcohol, mientras que el efecto reductor del consumo de alcohol, por parte de los fármacos antagonistas cannabinoídes podría estar mediado por una alteración en la liberación de opioides endógenos (Manzanares y cols., 2005).

El consumo de cannabis en nuestro país es uno de los más elevados de la Unión Europea. Además, suele estar asociado al consumo de bebidas alcohólicas y también de otras sustancias, como la cocaína. El hecho de que el cannabis pueda reforzar el condicionamiento incentivo hacia el consumo excesivo de alcohol puede contribuir a que los actuales abusadores o dependientes de cannabis tengan una mayor probabilidad de presentar abuso o dependencia del alcohol en el futuro.

Algunos estudios han comprobado que los jóvenes consumidores de cannabis y alcohol presentan un mayor riesgo de desarrollar problemas de alcohol o drogas que los que sólo consumen alcohol, incluso cuando el consumo de alcohol es excesivo (Shillington y Clapp, 2006). Por tanto, las personas que consumen cannabis y alcohol en su juventud podrían tener un mayor riesgo de alcoholismo, a lo largo de su vida.

El consumo de cannabis puede interferir también en la recuperación de una persona que se encuentra en tratamiento por dependencia del alcohol o de heroína (Aharonovich i cols., 2005), ya que puede incrementar el riesgo de recaída. Además los pacientes alcohólicos que consumen cannabis presentan estancias más prolongadas en el hospital y un mayor coste económico del tratamiento (Pacula y cols., 2008). Por otro lado, la persona que está en recuperación de la dependencia, tanto de heroína como de metanfetamina, es más probable que recaiga tanto si fuma cannabis como si toma bebidas alcohólicas (Mackin, Martin i McGavin, 2007). Sin embargo, los programas de tratamiento ambulatorio de sustancias de abuso suelen tolerar el consumo de cannabis y de bebidas alco-

hólicas, en los pacientes dependientes de otras sustancias, aún siendo un factor de recaída decisivo para algunos pacientes.

Ante la evidencia de que el consumo de cannabis puede interferir en la recuperación de otras conductas adictivas, los programas de tratamiento del alcoholismo o de otras drogas deberían tener en cuenta el consumo de cannabis y los programas de tratamiento de la dependencia del cannabis deberían tener en cuenta también el consumo de alcohol u otras drogas.

Dado que el bloqueo farmacológico del receptor cannabinoide CB1, por parte de los fármacos antagonistas de dicho receptor, produce una marcada reducción del consumo, la preferencia y las propiedades motivacionales del alcohol, se ha postulado su posible utilidad para el tratamiento del alcoholismo (Gessa y cols., 2005). Sin embargo se ha interrumpido la comercialización del antagonista rimonabant debido a efectos adversos.

5.3 El abuso y la dependencia de Benzodiazepinas (BZD)

El consumo de BZD entre los pacientes alcohólicos y los que presentan otras drogodependencias es más prevalente que en la población general y presenta unas características que se alejan bastante de lo que debería ser la prescripción terapéutica normal de dichos fármacos.

El primer problema es que, debido a sus interacciones potencialmente peligrosas, tomar benzodiazepinas (BZD) asociadas al consumo de alcohol o drogas ya es un patrón de **abuso de BZD** que conlleva un elevado riesgo de accidentes (Girre i cols., 1988), caídas, lesiones e incluso reacciones paradójicas de desinhibición agresiva. El segundo problema es debido a la **tolerancia cruzada** entre el alcohol y las BZD, ya que contribuye a que las dosis que toman los enfermos alcohólicos sean más elevadas que las habituales en la población general y

mayores que las que suelen prescribir los médicos. El tercero que el paciente alcohólico toma varios comprimidos de BZD de una vez, como si tomaran unas copas de alcohol, con la finalidad de neutralizar la abstinencia o bien los estados disfóricos que habitualmente le inducen a beber alcohol. El cuarto que, cuando el enfermo alcohólico presenta “craving” de alcohol suele referir al médico que tiene “ansiedad”, un término que los médicos suelen interpretar como “nerviosismo” y que suele conducir a una prescripción de BZD, con el inconveniente añadido que las BZD no tan solo no reducen el craving de alcohol sino que pueden incluso aumentarlo, ya que tienen **efectos reforzadores** que pueden contribuir a disparar el consumo de alcohol, por **dependencia cruzada**.

El quinto que, por dicho motivo, pueden llevar a la **recaída en el consumo de alcohol** a los pacientes que se encuentran en recuperación del alcoholismo. De hecho, en los estudios efectuados con ratas se ha comprobado que la administración de diazepam puede contribuir a mantener la conducta de autoadministración de alcohol (Deutsch, 1977).

El sexto que el **síndrome de abstinencia** del alcohol, asociado al de las BZD, es de mayor gravedad que cada uno de ellos por separado, con posibilidades de que curse con síntomas vegetativos más intensos, mayor probabilidad de crisis convulsivas y también de estados confusionales (delirium) o bien paranoides (Sellers i cols., 1992; Lligoña i cols., 1988).

Las **sobredosis de alcohol y benzodiazepinas** pueden llevar al paciente a la muerte por la sinergia de sus efectos depresores sobre el sistema cardio-respiratorio (Koski y cols., 2002).

Además, el alcohol y las BZD tienen efectos parecidos sobre los sistemas cerebrales regidos por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual podría estar implicada en el proceso de neuroadaptación conocido como sensibilización

(Pastor i cols., 2008). En la abstinencia de alcohol y de BZD se producen síntomas debidos a una excesiva activación de los receptores CRH₁ (Skelton i cols., 2004).

Los estudios de seguridad de las BZD se efectuaron con personas que no tenían dependencia del alcohol ni de otras sustancias, ya que éste suele ser uno de los criterios de exclusión habituales en los ensayos clínicos con psicofármacos y además se realizaron en otros países, en los que el consumo habitual de bebidas alcohólicas era poco frecuente.

Dichos estudios concluyeron que las sobredosis de BZD eran poco peligrosas, en comparación a las de barbitúricos. Sin embargo, las sobredosis de BZD pueden conducir a la muerte, por parada cardio-respiratoria, cuando se toman asociadas a otros depresores del sistema nervioso central (SNC), como las bebidas alcohólicas o los opiáceos (heroína o metadona). Además, cuando una persona toma BZD a dosis elevadas durante varias semanas puede desarrollar dependencia de BZD (De las Cuevas i cols., 1999; Nelson i cols., 1999; Agencia Española del Medicamento. Circular N^o 3/ 2000).

De ahí la necesidad de tener en cuenta todas estas variables clínicas, antes de hacer una prescripción de BZD a una persona que tiene antecedentes de abuso de sustancias, particularmente cuando se trata de personas de edad, las cuales presentan un mayor riesgo de caídas y lesiones, además de deterioro cognitivo (Informe del Grupo de Trabajo de la American Psychiatric Association, 1994).

5.4 La cocaína

El abuso o la dependencia de una sustancia puede incrementar la vulnerabilidad hacia el abuso de otras sustancias y también hacia otros trastornos psiquiátricos. La mayoría de perso-

nas que presentan abuso de cocaína realizan también un consumo excesivo de alcohol o bien han desarrollado la doble dependencia de cocaína y alcohol. La intoxicación simultánea de cocaína y alcohol cursa con una mayor desinhibición conductual (agresiva y sexual) y también con una mayor toxicidad sobre el SNC y el sistema cardiovascular (Harris i cols., 2003; Guardia i cols., 2004).

Haber tenido un episodio de dependencia de cocaína aumenta el riesgo de padecer alcoholismo más adelante (Newcomb i cols., 2001). En un estudio de seguimiento a 4 años, efectuado con consumidores excesivos de alcohol, se convirtieron en dependientes del alcohol el 67,9% de los que tomaban también cocaína, en comparación al 13,6% de los que no tomaban cocaína (Rubio i cols., 2008).

Bajo los efectos del alcohol es más probable que una persona se atreva a tomar otras drogas y a utilizar la vía intravenosa y también es más probable que experimente craving de cocaína, si ha tenido dependencia de dicha sustancia.

El consumo de bebidas alcohólicas se convierte en un estímulo condicionado que puede disparar el craving de cocaína en las personas que presentan dependencia de cocaína. Por lo tanto, una consumición alcohólica en una persona que intenta recuperarse de la dependencia de cocaína puede poner en marcha la cadena de la reincidencia (McKay y cols., 1999).

A su vez, tras el consumo de cocaína, es probable que la persona consuma todavía más alcohol por ocasión. Finalmente, **cuanto más elevada sea la cantidad de alcohol ingerida por ocasión, más irresponsable, imprudente y violento puede llegar a ser su comportamiento** (Heil, Badger y Higgins, 2001). Dicho de otra manera, si una persona que ya consume en exceso puede llegar a tomar 10 a 15 consumiciones por ocasión, tras un consumo de cocaí-

na (la misma persona) puede llegar a tomar 20 a 30 consumiciones de alcohol por ocasión, lo cual aumenta sustancialmente las probabilidades de sufrir accidentes, agresiones o victimizar a otras personas, debido a que puede presentar una grave dsinhibición de sus comportamientos agresivos y/o sexuales.

Más de la mitad de los hombres implicados en actos de violencia física o sexual contra su pareja se encontraban bajo los efectos del alcohol o las drogas en el momento de la agresión. El abuso de alcohol y cocaína se asocia a un aumento de la probabilidad de agresión física del hombre hacia su mujer (Fals-Stewart, Golden i Schumacher, 2003).

El alcohol y la cocaína, tanto en el agresor como en la víctima, están implicados en una elevada proporción de homicidios (Tardiff i cols., 2002); y también de incestos, abuso sexual de menores, maltrato a la mujer y otras formas de maltrato y de vuiolencia hacia los miembros de la familia. Entre el 48% y el 87% de agresiones en la pareja se producen tras haber bebido alcohol (Boles i Miotto, 2003). Todo ello sugiere que el tratamiento especializado del alcoholismo, asociado al de la cocaína, podría reducir las elevada tasas de violencia y homicidio.

La agresividad descontrolada, debido al consumo de alcohol y cocaína, puede ser dirigida también contra uno mismo y llevar a autolesiones o incluso suicidio (Garlow, Purselle, D'Orío, 2003). La auto o hetero-agresión se suele producir cuando la persona se encuentra bajo los efectos de la intoxicación de alcohol y cocaína. (Shalloum y cols., 1996).

Otro importante riesgo es el de accidentes de tráfico. Una de cada dos personas fallecidas por accidente de tráfico había tomado alguna sustancia psicoactiva. Las bebidas alcohólicas son siempre la sustancia más probable y pueden ir asociadas

a otra droga o bien fármacos tranquilizantes (Del Río y cols., 2002; Moving i cols., 2004)

Un elevada proporción de pacientes con síntomas psicóticos pueden presentar abuso de cocaína y alcohol, que va asociado a una mayor impulsividad y disfunción cognitiva, un hecho que incrementa el riesgo de accidentes, victimización, agresión, autolesiones e infecciones de transmisión sexual (Kavanagh i cols., 2002).

Tanto el abuso de alcohol como el de cocaína se han asociado a importantes alteraciones funcionales, estructurales y neuropsicológicas, especialmente en el lóbulo frontal (Guardia y cols., 2001). Y su consumo, durante la gestación, puede ocasionar déficits cognitivos persistentes en los hijos (Kosofsky, 1999).

La dependencia simultánea de cocaína y alcohol suele ir asociada además a otros trastornos psiquiátricos (afectivos, de ansiedad, psicóticos, de conducta alimentaria, de personalidad, déficit de atención con hiperactividad) **y también adictivos** (juego patológico y abuso de otras sustancias). Dichos trastornos psiquiátricos y adictivos asociados requieren también un tratamiento especializado (Guardia Serecigni i cols., 2003).

Los pacientes dependientes de sustancias opioides que siguen un programa de mantenimiento con metadona (PMM) con frecuencia consumen cocaína y también alcohol (Magura i cols. 2000).

En un estudio efectuado con 409 dependientes de heroína que consumieron cocaína y que iniciaron un PMM se comprobó que presentaban un mayor consumo de alcohol, más delincuencia, más signos de alteración psicológica y mayor riesgo de contagio del VIH. Particularmente los que tomaban la cocaína en forma de "crack" (Grella i cols. 1995). Por tanto el consumo de cocaína y alcohol entre los pacientes en PMM va asociado a un mayor riesgo de transmisión del VIH (Schilling i cols. 1995).

5.5 Los opioides

El consumo de opioides y el de alcohol puede ser simultáneo o alternante. Los agonistas opioides, como la morfina o la heroína, producen efectos bifásicos sobre el consumo de alcohol. Dosis bajas pueden inducir un incremento del consumo de alcohol, mientras que dosis elevadas pueden producir el efecto contrario (Reid y Hunter, 1984).

Cuando una persona empieza a administrarse heroína acostumbra a reducir o incluso suprimir el consumo de alcohol. Sin embargo, durante la abstinencia de heroína o de otros opioides se puede producir un incremento del consumo de alcohol (Siegel, 1986).

El alcoholismo ha recibido una atención insuficiente en el tratamiento de la dependencia de drogas. Es importante evaluar y tratar los problemas causados por el consumo excesivo de alcohol entre los pacientes que se encuentran en tratamiento por dependencia de otras drogas (Gossop y cols., 2000).

Los pacientes dependientes de opioides que se encuentran en PMM presentan elevadas tasas de abuso o dependencia del alcohol, un hecho que junto a la elevada prevalencia de hepatopatía por virus de la hepatitis y de otras patologías médicas, asociadas al consumo excesivo de alcohol, contribuye al incremento de la morbi-mortalidad de los pacientes dependientes de opioides que se encuentran en programa de mantenimiento con metadona (PMM) (Gossop y cols., 2000).

Las personas que presentan dependencia de heroína pueden hacer un consumo elevado de alcohol y BZD cuando no disponen de opioides o bien como auto-tratamiento de los síntomas de angustia o depresión o para potenciar sus efectos reforzadores.

La prevalencia del consumo excesivo de alcohol en los programas de mantenimiento con metadona (PMM) es elevada y es más frecuente en hombres. Los pacientes que abusan del alcohol suelen presentar también abuso de benzodiazepinas (BZD) (Stastny i Potter, 1991).

El consumo de alcohol entre los dependientes de opioides está asociado a problemas de salud, aumento de la mortalidad y trastornos de conducta. Además suelen presentar “blackouts”, conductas agresivas, arrestos, accidentes, desempleo, deterioro físico y mental y de las relaciones familiares (Stitzer i cols., 1999).

La administración simultánea de etanol y opioides produce una sumación de sus efectos sedativos que puede aumentar el riesgo de sobredosis (Wu i Henry, 1994).

La interacción de los opioides con las benzodiazepinas y el alcohol puede desencadenar una sobredosis que puede ser mortal (White i Irvine, 1999) y que se puede producir en las primeras dosis de tratamiento con metadona (Drummer i cols., 1992).

El riesgo de muerte por sobredosis es elevado durante la primera semana de inicio de un PMM. El consumo de alcohol y BZD probablemente contribuyen a la mayoría de muertes por sobredosis, durante la inducción de metadona. Conviene evaluar pues el consumo de dichas sustancias antes de que los pacientes que se incorporen a un PMM y también a lo largo de todo el tratamiento (Zador i Sunjic, 2000).

Por otro lado, tras haber dejado de tomar heroína, cuando los pacientes reinician el consumo de dicha sustancia tienen un elevado riesgo de sobredosis, si toman al mismo tiempo alcohol y BZD (Green i cols., 2000); detectándose consumo de alcohol en la mitad de todas las sobredosis mortales (Kaa, 1992; Zador i cols., 1996).

5.6 Abuso de múltiples sustancias

El estudio NESARC ha detectado una elevada tasa de comorbilidad entre el alcoholismo y los demás trastornos por abuso de drogas y ha puesto en evidencia que la búsqueda de tratamiento, por parte de los pacientes poliusadores de sustancias, es mucho mayor que la de los que sólo presentan alcoholismo u otras adicciones. Entre las conclusiones del estudio destacan la necesidad de una integración de los servicios de tratamiento de alcoholismo y otras adicciones, asociado a una mejora de la prevención e intervención sobre el poliuso de sustancias (Stinson y cols., 2005)

El consumo excesivo y la dependencia del alcohol es un problema infradetectado entre las personas que se encuentran en tratamiento por otras adicciones y que viene a complicar dichas adicciones y sus consecuencias. Convendría hacer una evaluación aparte del consumo de alcohol, los problemas relacionados con el alcohol y la gravedad de la dependencia del alcohol en todos los pacientes adictos (Gossop, Marsden y Stewart, 2002).

El consumo excesivo de alcohol, entre los consumidores de drogas por vía intravenosa, es un importante factor de riesgo de graves consecuencias perjudiciales corporales y sanitarias, intrapersonales, interpersonales y relacionadas con el control de impulsos (Anderson y cols., 2001).

En un estudio efectuado con 1.341 jóvenes de 16 a 35 años en ambientes recreativos nocturnos, de 9 ciudades europeas, se ha detectado una importante relación entre las conductas sexuales de riesgo y el consumo de alcohol y drogas. La ingesta de varias consumiciones en pocas horas ("binge drinking") induce a una toma de decisiones menos reflexiva y prudente, aumentando la probabilidad de tener sexo no protegido y de lamentarlo posteriormente (Bellis y cols., 2008).

Por otro lado, el consumo de alcohol y drogas está directamente relacionado con el hecho de conducir intoxicado y también de accidentes de tráfico, por tanto las intervenciones para prevenir accidentes de tráfico deberían incluir tanto la prevención del consumo de drogas como del consumo de alcohol a edades tempranas, como el tratamiento de la dependencia del alcohol (Hingson, Heeren y Edwards, 2008).

El alcoholismo conduce con frecuencia al abuso y dependencia de otras drogas y a otros trastornos psiquiátricos. Un estudio de 26 años de seguimiento efectuado en Copenhague con una muestra poblacional de 18.146 personas concluye que cuando el alcoholismo coincide con otras drogodependencias y con otros trastornos psiquiátricos es más frecuente que el alcoholismo haya sido previo y los otros trastornos posteriores que la situación contraria (Flensburg-Madsen y cols., 2009).

Por tanto, es posible que el inicio precoz del alcoholismo conduzca al desarrollo de adicción a otras drogas, que tanto si remiten como si persisten, no van a impedir que el alcoholismo siga progresando a lo largo de la vida, a menos que la persona efectúe un tratamiento del alcoholismo.

Si cuando la persona hace un tratamiento por la dependencia de drogas, su alcoholismo pasa desapercibido, contribuirá a que el problema de drogas sea más refractario al tratamiento (“metadona complicada”), a que la enfermedad adictiva global siga progresando en forma de alcoholismo y a que las consecuencias infecciosas del consumo de drogas por vía intravenosa se vean agravadas, tanto por las conductas imprudentes y no protegidas de los estados de intoxicación alcohólica aguda, como por las consecuencias tóxicas del abuso crónico de alcohol.

En los pacientes fallecidos por muertes no naturales, se detecta alcohol en el 40%. En los casos de suicidio el alcohol y las

drogas se detectan en el 25-55%, lo cual supera ampliamente las tasas de prevalencia de alcoholismo u otras adicciones en la población adulta. La concurrencia de alcohol, benzodiazepinas y opiodes, tales como metadona y/o heroína son habituales en los muertos por sobredosis, ya sea accidental o intencionada. El alcohol y las otras drogas se encuentran frecuentemente asociadas tanto a los accidentes de tráfico como a las muertes violentas por armas de fuego, quemaduras, puñaladas, electrocutados y caídas mortales (Bradvik y cols., 2009).

Los problemas asociados al consumo de diversas sustancias suelen ser más importantes si los pacientes presentan abuso de cocaína, alcohol y BZD, ya que las consecuencias médicas y psiquiátricas suelen ser más graves (Kosten, 1991).

El abuso de múltiples sustancias puede llevar a estados en los que los síntomas de intoxicación (de unas) y los de abstinencia (de otras) aparezcan superpuestos, lo cual dificulta el diagnóstico etiológico y complica el tratamiento de desintoxicación.

La abstinencia de cocaína cursa con hipersomnias, depresión, letargia y otros síntomas que pueden enmascarar los síntomas de abstinencia de los fármacos hipno-sedativos y/o del alcohol. Por tanto se aconseja que durante la desintoxicación simultánea de BZD y alcohol los síntomas de abstinencia de ambas sustancias se detecten por medio del control de signos vitales, tales como frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura, más que mediante otros síntomas que pueden ser menos manifiestos (Frare y Perugi, 2000).

El diagnóstico de dependencia de cocaína, sedativos o alcohol, al iniciar el programa de mantenimiento con metadona (PMM) aumenta la probabilidad de consumo de dichas sustancias durante el tratamiento. Tienen por tanto validez predictiva para su posterior consumo y, en el caso de la cocaína pueden incluso predecir el abandono precoz del PMM (Kidorf i cols., 1998).

En un estudio comparativo entre los pacientes en PMM y otros drogodependientes que no se encontraban en tratamiento, la conducta violenta relacionada con la heroína era menos frecuente en los pacientes en PMM pero la violencia relacionada con cocaína o alcohol no presentaba diferencias entre los drogodependientes en PMM y los no tratados (Spunt i cols, 1990). Estos datos sugieren que los PMM no consiguen reducir la violencia cuando los pacientes siguen presentando abuso de cocaína y/o de alcohol, durante el tratamiento.

5.7 El juego patológico

Tanto el juego patológico como el abuso de alcohol o drogas podrían ser consecuencia de otra disfunción neurobiológica subyacente. El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o el trastorno antisocial de la personalidad (TASP) podrían estar relacionados con una diátesis de **conducta externalizadora** que podría ser el trasfondo neurobiológico tanto del juego patológico como del abuso de alcohol o drogas. De hecho, algunos autores han postulado el **“espectro de trastornos externalizadores”** que incluiría TASP, alcoholismo y abuso de sustancias y las adicciones comportamentales y que podría tener un marcado carácter hereditario (Markon i Krueger, 2005).

Otros trastornos mentales como el trastorno bipolar, que también tiene una elevada comorbilidad con el juego patológico y el abuso de alcohol o drogas, pueden estar presentes también en el mismo paciente y pueden haber sido precedidos por un TDAH y por un trastorno de conducta durante la infancia y la adolescencia.

Los enfermos alcohólicos presentan un deterioro en el control inhibitorio de la conducta (Guardia y cols., 2007). Esta disfunción ha sido confirmada por evidencias neurofisiológicas tales

como una disminución de la amplitud de la onda P300, durante una tarea visual “Go/No-Go” (Kamarajan i cols., 2005).

Este deterioro en la capacidad de inhibición de respuestas conductuales inapropiadas podría ser previo al desarrollo del alcoholismo y predictor de una mayor vulnerabilidad hacia las conductas adictivas (Nigg i cols., 2006).

Pero también podría ser la consecuencia de los efectos neurotóxicos de un elevado y prolongado consumo de alcohol (Hildebrandt i cols., 2004).

También se ha encontrado una disminución de la MAO plaquetaria en hombres que presentaban juego patológico. Dicha alteración ha sido interpretada como un indicador de disfunción de la neurotransmisión de serotonina. Una alteración que ha sido reiteradamente relacionada con un deterioro en el control de impulsos (Blanco i cols., 1996).

Por tanto, hay evidencias de un déficit serotoninérgico y de una disfunción dopaminérgica en el juego patológico, que algunos autores han englobado en el concepto del “eje serotonina-dopamina” (Ibáñez Cuadrado, 1999), el cual estaría afectado también en el alcoholismo.

El hecho de que los familiares de personas que presentan juego patológico tengan una mayor prevalencia de alcoholismo (McElroy i cols., 1992; Slutske i cols., 2000) sugiere una posible contribución genética común o bien que ambos trastornos podrían compartir algún fenotipo común.

Se ha comprobado repetidamente que **el consumo de alcohol puede propiciar el inicio de un episodio de juego** y sobretodo el descontrol o **la dificultad de detener dicho episodio**, a pesar de estar perdiendo mucho dinero. La ingesta de dos consumiciones de alcohol puede contribuir a aumentar el deseo de

apostar dinero (Breslin i cols., 1999), (En: Grant, Kushner i Kim, Alcohol Res Health, 2002) y que las personas que cuando beben lo hacen de manera compulsiva (“binge drinkers”) presentan un bajo rendimiento en los tests de atención sostenida, memoria episódica y capacidad de planificación (Hartley, Elsabagh i File, 2004). Unos déficits cognitivos que pueden contribuir decisivamente a la pérdida de control sobre la conducta de apostar dinero.

En un estudio efectuado con 95 personas que no tenían dependencia del alcohol, a las cuales se le administró 0,8 gramos de alcohol por kilo de peso (equivalente a unas 4 consumiciones de alcohol), se comprobó que su ingesta rápida produce un deterioro de las funciones cognitivas ejecutivas (Weissenborn i Duka, 2003).

En otro estudio efectuado con 32 personas que no tenían dependencia del alcohol, a las cuales se le administró 0,6 gr/kg de alcohol, se comprobó que la ingesta de alcohol produce un deterioro en la capacidad de tomar decisiones arriesgadas, sobre todo cuando se produce un cambio en las contingencias reforzadoras y la persona tiene que modificar su estrategia (George, Rogers i Duka, 2005). Un hecho que por otro lado sucede con frecuencia durante el juego.

El consumo de bebidas alcohólicas aparece en mayor frecuencia en los hombres y aquellos que toman alcohol mientras juegan es más probable que presenten un juego problemático, en comparación a los que no toman alcohol. Los autores interpretan los resultados como que la práctica simultánea juego y consumo de alcohol es un indicador de un juego más imprudente o temerario (Welte i cols., 2004).

En otro estudio sobre los factores que pueden contribuir a que las conductas de juego lleguen a ser patológicas, Welte i cols., (2004) llegan a la conclusión que el abuso de alcohol es un predictor “robusto” de juego patológico.

Por tanto, los efectos agudos del alcohol pueden producir un deterioro de la capacidad de razonamiento y una mayor tendencia a asumir riesgos. De hecho, la ingesta de alcohol puede producir un deterioro en la capacidad de tomar decisiones y una disminución de la capacidad de anticipar las consecuencias de nuestro comportamiento, asociadas a las decisiones relacionadas con el riesgo. El consumo de alcohol puede llevar a asumir más riesgos, focalizando la atención en los estímulos más relevantes e inmediatos y, a la vez, tener menos en cuenta las pérdidas de dinero en el pasado. (Grant, Kushner i Kim, Alcohol Res Health, 2002)

De hecho, cuando una persona esta jugando acostumbra a estar tomando bebidas alcohólicas y, bajo los efectos del alcohol, el jugador tiene una menor capacidad de control y una mayor probabilidad de jugar (Becoña, 1996).

Evitar o limitar sustancialmente el consumo de alcohol puede ser por tanto decisivo para una persona que inicia la recuperación del juego patológico. Dicho objetivo puede ser fácilmente asumible para una persona que no tenga dificultades para controlar su consumo de bebidas alcohólicas, que comprenda que es importante y que esté dispuesta y se comprometa a hacerlo. Pero puede resultar imposible cuando el jugador presenta una dependencia del alcohol, en cuyo caso el tratamiento del alcoholismo comórbido puede resultar decisivo para la recuperación de su conducta adictiva al juego. El tratamiento simultáneo de juego patológico y dependencia del alcohol mejora los resultados del tratamiento del juego patológico (Lessieur i Blume, 1991).

Las personas que presentan juego patológico tienen una mayor prevalencia de familiares de primer grado que sufren alcoholismo y viceversa (Grant i Kim, 2004; Ledgerwood, Steinberg y Potenza, 2005).

Con frecuencia, el juego patológico y el alcoholismo aparecen de manera simultánea o sucesiva en una misma

persona o incluso en generaciones sucesivas de familiares. En un estudio de gemelos que presentaban juego patológico se ha comprobado que un 12% - 20% de la variación genética justifican el 64% de la superposición entre ambos trastornos (Slutske i cols., 2000). El hecho que los familiares de personas que presentan juego patológico tengan una mayor prevalencia de alcoholismo (McElroy i cols., 1992; Slutske i cols., 2000), sugiere una contribución genética común o bien que ambos trastornos podrían compartir algún fenotipo común.

Por otro lado, alcoholismo y juego patológico pueden ser conductas adictivas simultáneas pero también pueden ser alternantes, de manera que una aparezca cuando la otra deje de ser problema. El enfermo alcohólico en recuperación puede que deje de beber pero que fume más tabaco o que tome más bebidas que contienen cafeína o más dulces o chocolate. También puede ser que gasten más dinero debido a juego patológico, sobretodo en hombres, o debido a compras compulsivas, más frecuente en mujeres (Tavares i cols., 2008)

Las compras compulsivas, la conducta sexual compulsiva o el juego patológico son conductas adictivas frecuentemente asociadas al alcoholismo que incrementan el gasto de dinero (Kausch, 2003).

La probabilidad de presentar alcoholismo es 23 veces mayor en las personas que presentan juego patológico que en la población general. A su vez, entre el 17% y el 28% de enfermos alcohólicos en tratamiento pueden presentar también juego patológico. Bajo los efectos del alcohol y la cocaína se puede producir un deterioro en la inhibición de respuestas inapropiadas, la capacidad de razonamiento y la asunción de riesgos, que pueden incrementar la probabilidad de apostar y seguir jugando todo lo que tienen a

pesar de estar perdiendo mucho dinero (Grant, Kushner i Kim, 2002).

A partir de los datos del estudio NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) se ha comprobado que la comorbilidad psiquiátrica que con mayor frecuencia va asociada al juego patológico es el alcoholismo (73,2%), seguido de los trastornos de personalidad (60,8%), del estado de ánimo (49,6%), de ansiedad (41,3%) i en quinto lugar del abuso de otras drogas (38,1%). Por tanto, el tratamiento del juego patológico tendría que incluir la evaluación y el tratamiento concomitante de la comorbilidad psiquiátrica y adictiva asociadas (Petry, Stinson y Grant, 2005).

Los pacientes que presentan dicha comorbilidad adictiva requieren un tratamiento más intensivo, ya que suelen presentar un mayor deterioro funcional y tienen un peor pronóstico que los que presentan uno u otro trastorno por separado (Grant y Kim, 2004).

Los jugadores patológicos que sufren alcoholismo presentan una mayor problemática en las diversas áreas de funcionamiento (arrestos, intentos de suicidio, etc.) que los que no tienen alcoholismo (Potenza, Steinberg i Wu, 2005). De manera que el nivel de consumo de alcohol y los antecedentes de abuso de sustancias son marcadores clínicos de una mayor gravedad del juego problemático (Stinchfield, Kushner i Winters, 2005).

Por otro lado, en una muestra de 79 pacientes alcohólicos, los que presentaban juego patológico tenían una edad de inicio más precoz del alcoholismo, un mayor número de tratamientos de desintoxicación y una duración más prolongada de la dependencia del alcohol (Lejoyeux i cols. 1999).

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento. Circular Nº 3 / 2000. Información que debe figurar en la ficha técnica de especialidades farmacéuticas de cuya composición forme parte una benzodiazepina u análogo (zolpidem, zopiclona), con indicación de ansiolítico y/o hipnótico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2000.

Aharonovich E, Liu X, Samet S, Nunes E, Waxman R, Hasin D. Postdischarge cannabis use and its relationship to cocaine, alcohol and heroin use: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1507-1514.

Alheid GF, Beltramino CA, De Olmos JS, Forbes MS, Swanson DJ, Heimer L. The neuronal organization of the supracapsular part of the stria terminalis in the rat: the dorsal component of the extended amygdala. *Neuroscience* 1998; 84: 967-996.

Anderson BJ, Gogineni A, Charuvastra A, Longabaugh R, Stein MD. Adverse drinking consequences among alcohol abusing intravenous drug users. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 41-45.

Anton RA. What is craving? Models and Implications for treatment. *Alcohol Research & Health*. 1999a; 23: 165-173.

Avanzi M, Uber E, Bonfà F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2004: 89-101.

Baca CT, Yahne CE. Smoking cessation during substance abuse treatment: what you need to know. *J Subst Abuse Treat* 2009; 36: 205-219.

Barr ChS, Newman TK, Lindell S, Shannon C, Champoux M, Lesch KP, Suopmi SJ, Goldman D, Higley JD. Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1146-1152.

Basavarajappa BS, Hungund BL. Role of endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol. *Alcohol & Alcoholism* 2005; 40:15-24.

Becoña E. (1996) La ludopatía. Madrid. Aguilar.

Begleiter H, Porjesz B. Neurophysiological phenotypic factors in the development of alcoholism. In : Begleiter H and Kissin B, Eds.: Genetic Factors of Alcoholism. New York: Oxford University Press, 1996. pp. 269-293.

Bellis M, Hughes K, Calafat A, Juan M, Ramon A, Rodríguez J, Mendes F, Schnitzer S, Phillips-Howard P. Sexual uses of alcohol and drugs and the associated health risks: A cross sectional study of young people in nine European cities. BMC Public Health 2008; 8: 155.

Berglund M, Thelander S, Salaspuro M, Franck J, Andreasson S, Ojehagen A. Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. Alcohol Clin Exp Res. 2003 Oct;27(10):1645-56.

Blanco C, Orensanz-Muñoz, Blanco-Jerez C, Sainz-Ruiz J. Pathological gambling and platelet MAO activity. A psychobiological study. Am J Psychiatry 1996; 153: 119-121.

Bohman M. Some genetic aspects of alcoholism and criminality. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 269-276.

Boles SM, Miotto K. Substance abuse and violence. A review of the literature. Aggression and Violent Behavior. 2003; 8: 155-174.

Bradvik L, Berglund M, Frank A, Lindgren A, Löwenhielm P. Number of addictive substances used related to increased risk of unnatural death: A combined medio-legal and case-record study. BMC Psychiatry 2009; 9:48.

Breese GR, Chu K, Datas CV, Kunk D, Knapp DJ, Koob GF, Le DA, O'Dell LE, Overstreet DH, Roberts AJ, Sinha R, Valdez GR, Weiss F. Stress enhancement of craving during sobriety: a risk for relapse. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29:1285-195.

Ciraulo DA, Sarid-Segal o. Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders. In: Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eighth Edition. Vol one. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005.

Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP: Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry.* 1999; 256:11-18.

Cloninger CR. Neurogenetic adaptative mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236:410-416.

Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gómez R, Melis S, Vacca G, Carai MM, Gessa L. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor antagonist in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 159: 181-187.

Cotton NS. The familial incidence of alcoholism. *J Stud Alcohol* 1979; 40: 89-116.

Davis TJ, de Fiebre M. Alcohol's actions on the neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Alcohol Research & Health* 2006;29:179-185.

De las Cuevas C, Sanz EJ, De La Fuente J, Cabrera C, Mateos A. Prescribed daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 207-16.

Del Río, MC, Gómez J, Sancho M, Alvarez J. Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. *Forensic Science International* 2002; 127: 63-70.

Deminière JM, Piazza PV, Guegan G, Abrous N, Maccari S, Le Moal M, Simon H. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Research* 1992; 586: 135-139.

Deroche V, Piazza PV, Cassolini P, Maccari S, Le Moal M, Simon H. Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Reserch* 1992; 598: 343-348.

Deutsch JA. Diazepam maintenance of alcohol preference during alcohol withdrawal. *Science* 1997; 198:307-309.

Di Chiara G, Imperato A: Ethanol preferentially stimulates dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 115:131-132.

Di Chiara G, Imperato A: Ethanol preferentially stimulates dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 115:131-132.

Drummer OH, Opeskin K, Syrjanen M, Corder SM: Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on a methadone maintenance program. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; 13: 346-350.

Economidou D, Mattioli L, Cifani C, Perfumi M, Massi M, Cuomo V, Trabace L, Cicciooppo R. Effect of cannabinoid CB1 receptor antagonist SR-141716 on ethanol self-administration and ethanol seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 183:394-403.

Fals-Stewart W, Golden J, Schumacher JA. Intimate partner violence and substance use: a longitudinal day-to-day examination. *Addictive Behaviors* 2003; 28: 1555-1574.

Fillmore MT. Drug abuse as a problem of impaired control: current approaches and findings. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2003; 2:179-197.

Flensburg-Madsen T, Mortensen EL, Knop J, Becker U, Sher L, Gronbaek M. Comorbidity and temporal ordering of alcohol use disorders and other psychiatric disorders: results from a Danish register-based study. *Compr Psychiatry* 2009; 50: 307-314.

Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 2001; 21:4915-4922.

Fox HC, Bergquist KL, Hong KI, Sinha R. Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:395-403.

Frare F, Perugi G. Managing benzodiazepine withdrawal. *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2000;2(2):1-18.

Garlow SJ, Purselle D, D'Orio B. Cocaine use disorders and suicidal ideation. *Drug and Alcohol Dependence* 2003; 70: 101-104.

Gardner EL. endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 263-284.

Gardner EL: Brain reward mechanisms. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman R, Langrod JG, editores. *Substance abuse. A comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins 1992; 70-99.

George S, Rogers RD, Duka T. The acute effect of alcohol on decision making in social drinkers. *Psychopharmacology (Berl.)* 2005; 182:160-169.

Gessa GL, Serra S, Vacca G, Carai MA, Colombo G. Suppressing effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 147778 on alcohol intake and motivational properties of alcohol in alcohol-preferring sP rats. *Alcohol & Alcoholism* 2005; 40:46-53.

Gilman JM, Ramchandani VA, Davis MB, Bjork JM, Hommer DW. Why we like to drink: a functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol. *J. Neuroscience* 2008; 28: 4583-4591.

Girre C, Facy F, Lagier G, Dally S. Detection of blood benzodiazepines in injured people. Relationship with alcoholism. *Drug Alcohol Dependence* 1988; 21:61-65.

Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1642-1652.

Goodwin DW, Schulsinger F, Noller N, Hermansen L, Winokur G, Guze SB. Drinking problems in adopted and non adopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:164-169.

Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe AS: Patterns of drinking outcomes among drug misusers. 1 year follow-up results. *J Subst Abuse Treat.* 2000; 19: 45-50.

Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A. Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug Alcohol Depend.* 2000a; 60: 275-286.

Gossop M, Marsden J, Stewart D. Dual dependence: assessment of dependence upon alcohol and illicit drugs, and the relationship of alcohol dependence among drug misusers to patterns of drinking, illicit drug use and health problems. *Addiction* 2002; 97:169-178.

Grant BF, Hasin DS, Chou SP y cols., Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61: 1107-1115.

Grant JE, Kim SW. Gender differences. In: Grant JE, Potenza MN (Eds.) *Pathological gambling. A clinical guide to treatment.* American Psychiatric Publishing, Inc. Washington 2004 (p. 97-109).

Grant JE, Kushner MG, Kim SW. Pathological gambling and alcohol use disorder. *Alcohol Research & Health* 2002; 26: 143-150.

Grant JE, Kushner MG, Kim SW. Pathological Gambling and Alcohol Use Disorder. *Alcohol Research & Health* 2002; 26:143-150.

Green H, James RA, Gilbert JD, Harpas P, Byartd RW: Methadone maintenance programs- a two-edged sword? *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21: 359-361.

Grella CE, Anglin Md, Wugalter SE. Cocaine and crack use HIV risk behaviors among high-risk methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1995; 37:15-21.

Gruzca RA, Bierut LJ. Co-occurring risk factors for alcohol dependence and habitual smoking. *Alcohol Research & Health* 2006; 29:172-177.

Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175:296-302.

Gual A, Bravo F, Lligoña A, Colom J. Treatment for alcohol dependence in Catalonia: Health outcomes and stability of drinking patterns over 20 years in 850 patients. *Alcohol and Alcoholism* 2009 (en prensa).

Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, Mengual I, Gonzalvo B, Segura L, Trujols J; Casas M. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder. Results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. 2002; 26(9):1381-1387.

Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martín JC, Segura L, Gonzalvo B, Prat G, Carrió I, Casas M: Striatal dopaminergic D2 receptor density, measured by 123I-IBZM SPECT, might predict treatment outcome in alcohol dependent patients. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157: 127-129.

Guardia J, Trujols J, Burguete T, Luquero E, Cardús M. The Impaired Response Inhibition Scale for Alcoholism (IRISA). Development and psychometric properties of a new scale for abstinence-oriented treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 269-275.

Guardia J. Aspectos clínicos de la dependencia de alcohol y cocaína. En: San L y Guardia J (Eds.) *Dependencia de alcohol y cocaína*. Adalia Farma. Madrid. 2004 (p. 21 – 41).

Guardia J. Neurobiología del Alcoholismo. En: Rubio G, SantoDomingo J (Eds.) *Curso de especialización en Alcoholismo*. Capítulo 3. Fundación de Ayuda contra la Drogadicción. Madrid. 2001.

Guardia Serecigni J, Iglesias Ríos L, Segura García L, Gonzalvo Cirac B. Manejo del paciente con patología dual. En: García Usieto E, Mendieta Caviedes S, Cervera Martínez G, Fernández Hermida JR. (Coordinadores). *Manual SET de Alcoholismo*. SET. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2003. (p. 493-509).

Guardia Serecigni J, Luquero Vived E, Siñol Llosa N, Burguete Uriol T, Cardús Moya M. Utilidad de la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol (EMCA) en la práctica clínica. *ADICCIONES* 2006; Vol 18 Núm 3: 265-273.

Guardia Serecigni J, Segura García L, Gonzalvo Cirac B, Trujols Albet J, Tejero Pociello A, Suárez González A, Martí Gil A. Estudio de validación de la Escala Multidimensional de craving de Alcohol (Escala EMCA). *Medicina Clínica*. 2004.

Guardia Serecigni J. Neuroimagen y drogodependencias. *Trastornos Adictivos*. 2001; 3: 95-110.

Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug and Alcohol Dependence* 2003; 72:169-182.

Hartley DE, Elsabagh S, File SE. Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78:611-619.

Heil SH, Badger GJ, Higgins S. Alcohol dependence among cocaine-dependent outpatients: demographics, drug use, treatment outcome and other characteristics. *J. Stud. Alcohol* 2001; 62: 14-22.

Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addiction Biology* 2008; 14: 108-118.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kamakura Y, Cumming p, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D-2/3 receptor availability: a combined [18F] DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162 1515-1520.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Gründer G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1783-1789.

Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG, McGue M, Patrick ChJ. Family transmission and heritability of externalizing disorders. A twin-family study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 922-928.

Hildebrandt H, Brokate B, Eling P, Lanz M. Response shifting and inhibition, but not working memory, are impaired after long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology* 2004; 18:203-211.

Hingson RW, Heeren T, Edwards EM. Age at drinking onset, alcohol dependence, and their relation to drug use and dependence, driving under the influence of drugs, and motor-vehicle crash involvement because of drugs. *J Stud Alcohol Drugs* 2008; 69: 192-201.

Hungund BL, Basavarajappa BS. Role of endocannabinoid and cannabinoid CB1 receptors in alcohol-related behaviors. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1025:515-527.

Hutchinson KE, Haughey H, Niculescu M, Schacht J, Kaiser A, Stitzel J, Horton WJ, Filbey F. The incentive salience of alcohol: Translating the effects of genetic variant in CNR1. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65:841-850.

Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-598.

Ibáñez Cuadrado A () Hipótesis neurobiológicas del juego patológico. *Aula Médica Psiquiatría.* 1999; Nº 1: 5-14.

Informe del Grupo de Trabajo de la American Psychiatric Association. Benzodiazepinas: Dependencia, Toxicidad y Abuso. EDIDE. Barcelona. 1994.

Jaffe JH, Anthony JC. Substance-related disorders. In: Kaplan & Sadock's. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Eighth Edition. Volume one. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005 (p.1137-1168).

Jaffe JH, Strain EC. Opioid-related disorders. In: Kaplan & Sadock's. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Eighth Edition. Vol one. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005.

Jentsch JD, Taylor JR () Impaired inhibition of conditioned responses produced by subchronic administration of phencyclidine to rats. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 66-74.

Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: Implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:373-390.

Jose BS, van Oers HA, van de Mheen HD, Garretsen HF, Mackenbach JP. Stressors and alcohol consumption *Alcohol Alcohol* 2000; 35:307-312.

Kaa E: Drug abuse in western Denmark during the eighties. II. Fatal poisonings among drug abusers. *Forensic Sci Int* 1992; 55: 75-82.

Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 2005; 45: 647-450.

Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1403-1413.

Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Choi K, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Rangaswamy M, Stimus AT, Begleiter H. Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biol Psychol* 2005; 69: 353-373.

Kausch O. Patterns of substance abuse among treatment-seeking pathological gamblers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003; 25: 263-270.

Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L, Chant DC, Carr V, Evans M, Herrman H, Jablensky A, McGrath JJ. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research*. 2004; 66: 115-124.

Keane Tm, Gerardi RJ, Lyons JA, Wolfe J. The interrelationship of substance abuse and posttraumatic stress disorder. *Epidemiological and clinical considerations*. *Recent Dev Alcohol* 1988; 6:27-48.

Kendler K. Twin studies of psychiatric illness: An update. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1005-1014.

Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998a; 155: 1016-1022.

Kendler KS, Prescott CA. Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Br J Psychiatry* 1998b; 173:345-350.

Kidorf M, Brooner RK, King VI, Stroller KB, Wertz J: Predictive validity of cocaine, sedative, and alcohol dependence diagnoses. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 168- 173.

Kodl M, Fu SS, Joseph AM. Tobacco cessation treatment for alcohol-dependent smokers: When is the best time? *Alcohol Research & Health* 2006; 29:203-212.

Kofoed L, Friedman MJ, Peck R. Alcoholism and drug abuse in patients with PTSD. *Psychiatr Q* 1993; 64:151-171.

Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry* 2007, 164: 1149-1159.

Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278:52-58.

Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CHJ, Hyytiä P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 3-9.

Koob GF: Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function reward pathways. *T.I.P.S.*, 1992; 13:177-184.

Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, O'Dell LE, Parsons LH, Sanna PP. Neurobiological mechanisms in the transition from drug abuse to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:739-749.

Koski A, Ojanperä I, Vuori E. Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 956-959.

Kosofsky BE. Effects of alcohol and cocaine on brain development. In: Carney DS, Nestler EJ & Bunney BS (Eds.). *Neurobiology of Mental Illness*. New York. Oxford University Press 1999 (p. 610-615).

Kosten TR. Addiction as a brain disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 711-713.

Kosten TR: Client issues in drug abuse treatment: addressing multiple drug abuse. *NIDA Res Monogr* 1991; 106: 136-151.

Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J, Liebowitz N. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1995;152:391-397.

Ledgerwood DM, Steinberg MA, PotenzaMN. Self-reported gambling suicidality among gambling helpline callers. *Psychol Addict Behav* 2005; 19:175-183.

Leeman RF, McKee SA, Toll BA, Keishnan-Sarin S, Cooney JL, Macuch RW, O'Malley SS. Risk factors for treatment failure in smokers: relationship to alcohol use and to lifetime history of an alcohol use disorder. *Nicotine Tob Res* 2008; 10:1793-1809.

Lejoyeux M, Feuche M, Loi S, Solomon J, Ades J. Study of impulse-control disorders among alcohol-dependent patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:302-305.

Leshner AI. Frontiers in neuroscience: the science of substance abuse: Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997; 278: 45-47.

Lessieur HR, Blume SB. Evaluation of patients treated for pathological gambling in a combined alcohol, substance abuse and pathological gambling treatment unit using the Addiction Severity Index. *Br J Addict* 1991; 86: 1017-1028.

Lligoña A, Costa S, Gual A. Benzodiazepinas en el tratamiento del enfermo alcohólico. Indicaciones y contraindicaciones. *Psiquiatría Biológica* 1998, 5 (Supl. 1): 61-69.

Mackin D, Martin Ch, McGavin JK. Response: an insidious dependence. *Addiction Science and Clinical Practice* 2007; 16-18.

Magura S, Rosenblum A: Modulating effect of alcohol use on cocaine use. *Addict Behav* 2000; 25: 117-122.

Malcom R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawal in an outpatient randomization trial. *J Gen Internal Med.* 2002; 17; 349-355.

Manzanares J, Ortiz S, Oliva JM, Pérez-Rial S, Palomo T. Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects. *Alcohol & Alcoholism* 2005; 40: 25-34.

Markon KE, Krueger RF. Categorical and continuous models of liability to externalizing disorders. A direct comparison in NESARC. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1352-1359.

McElroy SL, Hudson JI, Pope HG, et al. The DSM-III-R impulse control disorders not elsewhere classified: Clinical characteristics and relationship to other psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1992; 149:318-327.

McElroy SL, Hudson JI, Pope HG, et al. The DSM-III-R impulse control disorders not elsewhere classified: Clinical characteristics and relationship to other psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1992; 149:318-327.

McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338:171-179.

McKay JR, Alterman AI, Rutherford MJ, Cacciola JS, McLellan AT. The relationship of alcohol use to cocaine relapse in cocaine dependent patients in an after-care study. *J. Stud. Alcohol* 1999; 60: 176-180.

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, Zhang H, O'Malley SS, Rounsaville BJ. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:973-979.

Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14: 273-280.

Moving KLL, Mathijssen MPM, Nagel PHA, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HGM, Egberts ACG. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accident Analysis & Prevention* 2004; 36: 631-636.

Mueller TI, Scout RI, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, Reecupero PR. A double-blind placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21: 86-92.

Mukamal KJ. The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Alcohol Research Health* 2006; 29:199-202.

Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology. Can J Clin Pharmacol* 1999; 6: 69-83.

Newcomb MD, Gaslaif ER, Locke TF. Substance use diagnosis within a community sample of adults: distinction, comorbidity, and progression over time. *Professional Psychology: Research and Practice.* 2001; 32: 239-247.

Nigg JT, Wong MM, Martel MM; Jester JM, Puttler LI, Glass JM, Adams KM, Fitzgerald HE, Zucker RA. Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 468-475.

Noone M, Dua J, Markham R. Stress, cognitive factors, and coping resources as predictors of relapse in alcoholics. *Addict Behav* 1999; 24:687-693.

Nurenberger JI, Wiegand R, Nucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, Rice J, Schuckit M, King L, Petti T, Bierut L, Hirichs AL, Kuperman S, Hesslbrock V, Porjesz B. A family study of alcohol dependence. Coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol dependent probands. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1246-1256.

Pacula RL, Ringel J, Dobkin C, Trouong K. The incremental inpatient costs associated with marijuana comorbidity. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 248-257.

Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aerodigestive tract and liver. *Alcohol Research & Health* 2006; 29:193-198.

Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:564-574.

Piazza PV, Le Moal M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19:67-74.

Potenza MN, Steinberg MA, Wu R. Characteristics of gambling helpline callers with self-reported gambling and alcohol use problems. *J Gambl Stud* 2005; 21:233-254.

Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS, . Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1136-1144.

Reid, L.D.; Hunter, G.A. Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol* 1984; 1:33-37.

Robbins TW, Everitt BJ () Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 625-636.

Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003; 54:25-53.

Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18:247-291.

Robinson TE, Kolb B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci* 1997; 17:8491-8497.

Rospenda KM, Richman JA, Wislar JS, Flaherty JA. Chronicity of sexual harassment and generalized work-place abuse: effects on drinking outcomes. *Addiction* 2000; 95:1805-1820.

Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Diana M, Gessa GL: Alcohol withdrawal in rats is associated with a marked fall in extraneuronal dopamine. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992; 16:529-532.

Rubio G, Manzanares J, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez J, Iribarren MM, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Use of cocaine by heavy drinkers increases vulnerability to developing alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 563-570.

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen Psychiatry* 2000; 57:925-935.

Satel SL, Kosten TR, Schuckit MA, Fischman MW. Should protracted withdrawal from drugs be included in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 1993; 150:695-704.

Schilling RF, El-Basei N, Hadden B, Gilbert L: Skills-training groups to produce HIV transmission and drug use among methadone patients. *Soc Work* 1995; 40: 91-101.

Schuckit MA, Gold EO. A simultaneous evaluation of multiple markers of ethanol/placebo challenges in sons of alcoholics and controls. *Arch. Gen Psychiatry* 1988; 45:211-216.

Schuckit MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:202-210.

Schuckit MA. Drug and alcohol abuse: a clinical guide to diagnosis and treatment. 3rd ed. New York. Plenum Medical Book Company, 1989.

Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275:1593-1599.

Self DW. Neural Basis of Substance Abuse and Dependence. In: Sadock BJ & Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Eighth Edition. Volume One. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005 (p. 308-322).

Sellers EM, Ciraulo DA, DuPont RL, Griffiths RR, Kosten TR, Romach MK, et al. Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl 10): 64-73.

Shalloum IM, Daley DC, Cornelius JR, Kirisci L, Thase ME. Disproportionate lethality in psychiatric patients with concurrent alcohol and cocaine abuse. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 953-955.

Shillington AM, Clapp JD. Heavy alcohol use compared to alcohol and marijuana use: do college students experience a difference in substance use problems? *J Drug Educ.* 2006; 36:91-103.

Siegel, S.: Alcohol and opiate dependence: Re-evaluation of the Victorian perspective. In: Capell HD; Glaser FB; Israel Y; et al. (Eds): *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. New York: Plenum Press. 1986; Vol 9: 279-314.

Sigvardson S, Bohman M, Cloningeer CR. Replication of the Stockholm Adoption Study of Alcoholism: confirmatory cross-fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:681-687.

Sinha R, Talih M, Malison R, Cooney N, Anderson Gm, Kreek MJ, Hypotalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:62-72.

Skelton KH, Nemeroff CB, Owens MJ. Spontaneous withdrawal from the triazolobenzodiazepine alprazolam increases cortical corticotropin-releasing factor mRNA expression *J Neurosci* 2004; 24:9303-9312.

Slutske WS, Eisen S, True WR, et al. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:666-673.

Slutske WS, Eisen S, True WR, et al. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:666-673.

Spunt BJ, Goldstein Pj, Belluci PA, Miller T: Drug relationships in violence among methadone maintenance treatment clients. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1990; 9: 81-99.

Stanstny D, Potter M: Alcohol abuse by patients undergoing methadone treatment programmes. *Br J Addict* 1991; 86:307-310.

Stinchfield R, Kushner MG, Winters KC. Alcohol use and prior substance abuse treatment in relation to gambling problem severity and gambling treatment outcome *J Gambl Stud* 2005; 21:273-279.

Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2005; 80: 105-116.

Stitzer ML, Chutuape MA. Other substance use disorders in methadone treatment. In: *Methadone treatment for opioid dependence*. Strein EC & Stitzer ML editores. Baltimore The Johns Hopkins University Press 1999. (87-117).

Stolerman I: *Drugs of abuse: behavioural principle, methods and terms*. T.I.P.S., 1992; 13:170-176.

Ströhle A, Holsboer F. Stress Responsive Neurohormones in Depression and Anxiety. *Psychopharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 3: S207-S214.

Tafet GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003; 27: 893-903.

Tardiff K, Mazurk PM, Lowell K, Portera L, Leon AC. A study of drug abuse and other causes of homicide in New York. *Journal of Criminal Justice*. 2002; 30: 317-325.

Tavares H, Lobo DSS, Fuentes D, Black DW. Compulsive buying disorder: a review and a case vignette. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008.

Thanos PK, Dimitrakakis ES, Rice O, Gifford A, Volkov ND. Ethanol self-administration and ethanol conditioned place preference are reduced in mice lacking cannabinoid CB1 receptors . Behav Brain Res. 2005; 164:206-213.

Tiffany ST. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior-role of automatic and nonautomatic process. Psychol Rev 1990; 97: 147-168.

Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA et al. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. Am J Genet 1996; 67:473-477.

Uhart M, Wand GS. Stre