



FACTORES BIOLÓGICOS QUE PREDISPONEN LA DEPENDENCIA A SUSTANCIAS PSICOACTIVAS ESTIMULANTES*

Biological factors that predispose the dependence of psychoactive stimulating substances

*Diana Rebeca Acosta Fócil***

* Este artículo es producto de la línea de investigación “Neurociencia y conducta”, dirigido por el profesor Felipe Ernesto Parrado Corredor en la Universidad Católica de Pereira en Risaralda, Colombia.

** Médico Cirujano, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

RESUMEN

Este artículo es una revisión bibliográfica sobre la influencia de factores genéticos en la dependencia a sustancias psicoactivas estimulantes. Muchos de los factores biológicos que afectan el riesgo de dependencia de drogas aparentemente actúan a través de un factor general externo. Por otro lado, otros factores genéticos parecen ser específicos a ciertos desórdenes. Si se sabe a ciencia cierta cuáles son estos factores predisponentes, se podría desarrollar pruebas para detectarlos y planes de intervención o prevención para reducir las posibilidades de que las personas caigan en este tipo de adicciones.

PALABRAS CLAVES: Drogodependencia, estimulantes, genética, abuso de drogas.

ABSTRACT

This article is a bibliographic review about the influence of genetic factors in the dependence of stimulating psychoactive substances. Many of the biological factors that affect the risk of drugs dependence apparently acts through a general outer factor. On the other hand, other genetic factors seem to be specific to certain disorders. If know for sure which are these tendency factors, they could develop testing to detect them and plans of intervention o prevention to reduce the possibilities that people fall into this type of addictions.

Key words: Drug dependence, stimulating, genetic, drug abuse.

Las drogas son toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones (OMS, 2012). El término “sustancia psicoactiva” es un sustituto reciente de las drogas, ya que estas hacen más referencia a fármacos, mientras que las sustancias psicoactivas incluyen las naturales, como la marihuana, o las sustancias que no fueron hechas para consumo humano, como el resistol.

Los criterios diagnósticos de las drogodependencias, según el DSM-IV (1994), son un patrón mal adaptativo de uso de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado por tres o más de los ítems siguientes, en algún momento de un período continuo de doce meses:

1.- Tolerancia, definida por (DSM-IV 1994)

- (a) Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación, o el efecto deseado.
- (b) El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.

2.- Abstinencia, definida como cualquiera de los siguientes ítems (DSM-IV 1994):

- (a) El síndrome de abstinencia característico para la sustancia.
 - (b) Se toma la misma sustancia (o un muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- 3.- La sustancia se consume en cantidades mayores o durante un período

más prolongado de lo que originalmente se pretendía.

- 4.- Existe un deseo persistente o se realizan esfuerzos infructuosos por controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
- 5.- Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (p.ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p.ej., fumar un cigarrillo tras otro) o en la recuperación de sus efectos.
- 6.- Reducción o abandono de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
- 7.- Se continúa consumiendo la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes que parecen causados o exacerbados por el uso de la sustancia (p.ej., consumo de cocaína a pesar de saber que provoca depresión rebote).

El DSM-IV (1994) propone aplicar estos criterios a cada una de las sustancias sospechosas, de modo que cada dependencia específica se codifica con un número distinto;

- dependencia de alcohol (F10.2x)
- dependencia de alucinógenos (F16.2x)
- dependencia de anfetamina (F15.2x)
- dependencia de cannabis (F12.2x)
- dependencia de cocaína (F14.2x)
- dependencia de fenciclidina (F19.2x)
- dependencia de inhalantes (F18.2x)
- dependencia de nicotina (F17.2x)
- dependencia de opiáceos (F11.2x)

- dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (F13.2x)
- dependencia de otras sustancias o desconocidas (F19.2x)

Hay evidencia que sugiere que, en al menos una parte, la dependencia de sustancias psicoactivas es influenciada por factores genéticos (Lorenzo et al. 2009). Esta debilidad genética ha sido conceptualizada como una predisposición general hacia una variedad de formas de psicopatologías caracterizadas por conducta desinhibida (Lorenzo et al. 2009). De acuerdo con esto, muchos de los factores biológicos que afectan el riesgo de dependencia de drogas aparentemente actúan a través de un factor general externo. Otros factores genéticos parecen ser específicos a ciertos desórdenes. Este artículo explora la hipótesis de que ciertos factores genéticos aumentan el riesgo de una persona de desarrollar drogodependencia. Primero, revisa la evidencia que sugiere que ciertos factores genéticos contribuyen al desarrollo de una adicción a sustancias psicoactivas estimulantes, así como al desarrollo de una variedad de formas de psicopatologías caracterizadas por conducta desinhibida, como el trastorno antisocial de la personalidad o el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Luego de resumir las dificultades que se asocian con esto y el reciente progreso que se ha hecho en la identificación de los genes específicos que se asocian a las drogodependencias, el artículo discute evidencia que implica que varios genes incrementan el riesgo de una persona de desarrollar adicción a una sustancia psicoactiva estimulante.

Metodología

Se basó en buscar y compilar información respecto al tema en libros y por medio de buscadores y bases de datos, tales como PubChem, Medline, EBSOhost y Mendeley. El objetivo fue filtrar la información que pudiera ser útil de artículos con antigüedad no mayor a 10 años y ahondando exclusivamente en factores biológicos, no psicológicos, además de excluir en la mayor posibilidad la información referente al abuso del alcohol.

Resultados

El consumo de drogas se entiende como un problema de salud pública por su carácter epidémico, por la magnitud del impacto sobre la población, por las consecuencias que tiene en la salud individual y por su asociación con procesos que afectan la vida colectiva (Ramírez, 2012).

Según la Guía para el promotor de “Nueva vida”, las investigaciones realizadas durante las dos últimas décadas han tratado de determinar cómo comienza y avanza el abuso de drogas, aunque resulta complicado definir una sola causa. La conducta asociada a su consumo obedece a múltiples factores que pueden aumentar o disminuir el riesgo de que una persona abuse de las drogas. Los factores de riesgo son aquellos agentes interpersonales, sociales o individuales que están presentes en los ambientes en los que se desarrollan las personas y que pueden incrementar las posibilidades de que se dé un proceso adictivo; mientras que los factores de protección pueden reducir, neutralizar, o bien, eliminar este riesgo.

Algunas de las señales de riesgo son evidentes desde la infancia o en la niñez temprana, tales como la conducta agresiva, la falta de autocontrol o un temperamento difícil. Cuando el niño crece, las interacciones con la familia, la escuela y la comunidad pueden influir en el riesgo de que usen drogas en el futuro.

Cabe aclarar que el consumo de drogas no dependerá exclusivamente de que existan factores de riesgo, sino también del individuo y de su entorno. De igual forma, ninguno de los factores, tanto de riesgo como de protección, está por encima de los otros ni son la única causa del consumo; se puede hablar de probabilidad, pero no de determinación. Las etapas implicadas en el consumo son (Lorenzo et al. 2009):

1. **Iniciación al consumo:** en los primeros contactos con la droga se desarrollaría el refuerzo positivo, que es el que llevará a la repetición del consumo de droga, salvo aquellos casos en que se hubieran producido efectos aversivos que lo contrarresten.
2. **Desarrollo del estado adictivo:** se produce una neuroadaptación a la administración repetida de la droga. El organismo va modificando su funcionalidad para tratar de contrarrestar las alteraciones metabólicas producidas por la droga. Durante esta etapa pueden aparecer procesos de refuerzo negativo. Este estado afectivo negativo, que altera la homeostasis emocional, hace aparecer un nuevo motivo para la toma de la droga, ante lo desagradable que resulta el abandono de su consumo.

3. **Retirada del consumo:** las modificaciones de la funcionalidad cerebral, producidas por el uso prolongado de la droga, son las responsables de los efectos desagradables que suelen aparecer durante este periodo. Una vez terminada esta etapa, el individuo recupera un comportamiento que podría ser calificado como “normal”.

Modelos explicativos de la drogodependencia

Los modelos explicativos de la dependencia de las drogas tienen tres vertientes: la biológica, la psicológica y la sociológica. Ahondaremos solo en la biológica, pues es la que más se acerca a los objetivos del artículo (Becoña 2002). Los modelos biológicos, al basarse en aspectos orgánicos, también han sido denominados modelos médicos. Entre ellos están:

- a) El modelo de enfermedad (Jellinek, 1952): postula que existe una predisposición genética que, junto con las dificultades en el proceso madurativo personal, provocan una susceptibilidad a la dependencia, todo ellos asociados a la intervención de factores facilitadores, como son la exposición a la droga y el estrés ambiental. Los problemas personales, familiares y sociales son, según este modelo, una consecuencia del consumo de drogas.
- b) El modelo de la automedicación (Khantzian, 1985): este autor considera que se requiere la existencia de un trastorno de personalidad y/o de un trastorno mental previo. La psicopatología presente en la persona provoca la necesidad de droga, que se consume en un intento de aliviar la

misma. En el momento de su elaboración, este modelo se fundamentó en hipótesis psicodinámicas; no obstante, los actuales conocimientos farmacológicos lo aproximan a una visión biologicista. La psicopatología (impulsos agresivos, ansiedad, depresión, etc.) se modularía a través del consumo de droga que lleva a cabo la persona. Sin embargo, esta tentativa de autoterapia resulta en extremo equivocada, pues, a la larga, desemboca en un efecto contraproducente, es decir, a la sintomatología de la patología psiquiátrica preexistente se van a sumar las manifestaciones de la dependencia.

- c) El modelo de exposición (Weiss & Bozarth, 1987): estos autores consideran que la dependencia se produce por la capacidad de las drogas de actuar como reforzadores primarios sobre los centros cerebrales de recompensa, lo cual explicaría las conductas de búsqueda y consumo.

Tanto el modelo de automedicación como el modelo de exposición permiten que se les integre una variable psicológica: la personalidad, como otro factor interviniente en la instauración y mantenimiento de la drogodependencia, sin que con ello se produzca una alteración de las bases explicativas de los respectivos modelos.

El patrón de transmisión más probable de la vulnerabilidad a desarrollar un trastorno por abuso de alcohol o sustancias psicoactivas parece producirse bien mediante un modelo poligénico y/o bien mediante un modelo de transmisión autosómica dominante con expresión incompleta (Schuckit 1994).

Estrategias para la identificación de genes asociados a las drogodependencias

Existen dos estrategias para la identificación de genes asociados a las drogodependencias (Lorenzo et al 2009).

Estrategia indirecta: identificación de nuevos genes y proteínas

Una estrategia muy útil para conseguir aislar y caracterizar los genes implicados en las enfermedades humanas es localizarlos en el mapa genómico, esto es, en un lugar (*locus*) concreto determinado en el cromosoma. Las estrategias utilizadas en cartografiado genético se fundamentan en el análisis de ligamientos, aunque son variables según se trate de localizar el gen de una enfermedad monogénica o mendeliana, o bien, se quiera definir el componente genético de una enfermedad compleja en la que intervienen varios genes que confieren, cada uno, un grado de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad (Lorenzo, 2009).

En la estrategia indirecta se hace una búsqueda a lo largo del genoma en un grupo de pacientes para encontrar el *locus* asociado al fenotipo (*Whole Genome Scan*) a través del análisis de polimorfismos localizados en todos los genes. En este tipo de estudios se busca el desequilibrio de ligamiento, es decir, la asociación no debida al azar entre marcadores o polimorfismos de una variante génica que incrementa la vulnerabilidad a una patología específica, en este caso a una drogodependencia.

En uno de los primeros estudios genómicos en personas con abuso de varias sustancias que podrían ser asociados con la drogodependencia en la población europea y

africana, se ha identificado el gen candidato BDNF (*brain derived neurotrophic factor*). Este gen codifica un factor que influye en la actividad de dopamina y puede modificar el consumo preferencial de cocaína y de alcohol. Otro gen, el ADH3, que codifica a la enzima alcohol deshidrogenasa, cuyas variaciones se han relacionado con la vulnerabilidad o protección frente al alcoholismo, y el gen DRD4 para el receptor dopaminérgico D4 (Edenbergh, 2007).

Estrategia directa: estudio de genes candidatos

La identificación de un gen candidato comienza con la consideración hipotética de su implicación en la enfermedad. Se asume que un gen es un buen candidato a ser implicado en una patología dada, con base en Leza (2009):

1. El conocimiento de la fisiología celular y la bioquímica de las proteínas de las vías implicadas.
2. Las propiedades particulares de un producto génico que lo implican con el estado patológico.
3. El conocimiento derivado de los tratamientos farmacológicos de los pacientes.

El análisis de un gen candidato requiere, al igual que las búsquedas genómicas, el uso de técnicas acopladas a la reacción en cada de la polimerasa (PCR) que permiten amplificar la región del genoma que se va a estudiar y que contiene los polimorfismos, para luego determinar si existe alguna relación entre alguno de los alelos de los polimorfismos, o bien, el haplotipo, y el fenotipo patológico

observado. Una vez realizado el genotipado de todos los individuos incluidos en el estudio, se utilizan herramientas estadísticas que permiten definir si existen diferencias significativas en la distribución de los alelos entre una población afectada comparada con la normal. En este tipo de estudio también se puede analizar la transmisión de padres a hijos de variantes de genes candidatos que son seleccionados según las hipótesis patológicas más plausibles.

Durante los estudios de genes candidatos se han identificado los dos genes verificados de la adicción que codifican las enzimas del metabolismo del alcohol: el alcohol deshidrogenasa ADH, gen ADH1B y el aldehído deshidrogenasa ALDH, gen ALDH2 (Befort 2001).

La enzima ADH metaboliza el alcohol a acetaldehído, que es un intermediario tóxico y que la enzima ALDH lo convierte en acetato. La actividad más alta de ADH o más baja de ALDH produce la acumulación de acetaldehído que causa una reacción adversa y que disminuye el riesgo de un futuro consumo. Este fenómeno fue utilizado para el desarrollo del fármaco disulfiram, que se usa para la prevención de recaídas en pacientes alcohólicos. En varios países asiáticos, como Japón, la mayoría de la población tiene los alelos protectores de estos genes frente el alcoholismo (Edenberg, 2006)

En relación con las adicciones, todos los genes que están regulando la transmisión dopaminérgica son genes candidatos, porque todas las drogas generan liberación de dopamina a través del sistema de recompensa, lo que provoca el refuerzo positivo de la droga. (Drgon, 2006).

Por todo ello, la dopamina ha sido el objeto de muchos estudios, sobre todo los genes que codifican todos los receptores de dopamina, especialmente el D2, codificado por el gen DRD2. Las variaciones de este gen han demostrado una conexión con el alcoholismo, la dependencia a cocaína, nicotina, opiáceos y en la ludopatía. También en los pacientes alcohólicos se han identificado rasgos psicopáticos coexistentes y relacionados con el gen, como pueden ser rasgos antisociales, menor atención y menos control inhibitorio.

Otros estudios que se han realizado sobre el GABA (ácido gamma-amino butírico) principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro y su receptor GABA-A, que realiza su efecto en las neuronas que son facilitadas por el alcohol y por las BZD, explican la tolerancia cruzada del alcohol y BZD (Edenberg, 2004). Estudios realizados con ratones han demostrado una relación entre determinadas conductas, como la preferencia al alcohol, la gravedad de la abstinencia y la sensibilidad a la sedación, con el receptor GABA-A. En los ratones, los polimorfismos del gen GABRA2 que codifica el receptor GABA-A se asocian con la variación en la sensibilidad al alcohol y a las BZD. En humanos, una variante del gen GABRA2 se relaciona con la sensibilidad al alcohol y a las BZD. Estos estudios en ratones y humanos demuestran una baja respuesta al alcohol o una baja sensibilidad que predice alcoholismo en humanos.

Se ha sugerido también una asociación del alelo TaqI-B (B1) del gen DRD2 con el abuso de alcohol y drogas psicoestimulantes, como la cocaína o las anfetaminas (Noble 1998). Sin embargo, estudios recientes han aportado resultados contradictorios a este respecto (Edenberg 1998). Por otro lado,

el sistema opioide endógeno a través del gen del receptor (OPRM1) también ha sido asociado con el síndrome de dependencia al alcohol y otras drogas como la nicotina, el cannabis, las anfetaminas o la cocaína (Kranzler et al., 1998).

Si bien múltiples estudios sugieren una relación entre los antecedentes familiares de alcoholismo y la mayor vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia al alcohol, existen pocos datos sobre la relación entre dichos antecedentes familiares y la vulnerabilidad a otras drogas de abuso. Sin embargo, hay evidencias de un mecanismo fisiológico común heredable, responsable de una mayor susceptibilidad para el abuso o dependencia a sustancias psicoactivas, en individuos expuestos (Cadoret et al., 1995). Miller et al. (1998) y Wallace (1999) hallaron que el 51 y el 61% de pacientes dependientes de cocaína tenían antecedentes familiares de alcoholismo. Los resultados de una encuesta de 744 universitarios varones indicaron que el abuso de sustancias psicoactivas era más prevalente entre los estudiantes en los que algún familiar de primer o segundo grado presentase un diagnóstico de dependencia al alcohol, según los criterios del DSM-III-R. Una conclusión similar se obtuvo en un estudio con adolescentes. Rounsaville et al. (1999), en un amplio estudio sobre familias, observaron tasas más altas de alcoholismo, abuso de drogas, trastorno antisocial de la personalidad y depresión mayor entre los parientes de primer grado de los pacientes dependientes a opiáceos que en los parientes de los controles normales. Asimismo, se ha descrito que los individuos cuyos padres tenían antecedentes de abuso de alcohol o drogas presentaban una mayor tendencia a haber consumido cocaína, heroína u otras drogas de abuso, y

de haber consumido alcohol a diario durante el año anterior que los individuos sin dichos antecedentes familiares; asimismo, un mayor número de sujetos cuyos padres presentaban antecedentes de abuso de sustancias psicoactivas habían sido tratados por problemas de abuso de alcohol o drogas (Caudill et al., 1994).

Hasta la fecha muy pocos estudios han evaluado la influencia genética en la predisposición al consumo, abuso y dependencia a otras sustancias psicoactivas distintas al alcohol (Tsuang 1996). Estos estudios sugieren que la influencia relativa de factores ambientales y genéticos varía enormemente dependiendo de la clase de droga, de si se considera el consumo, abuso o dependencia, así como del sexo del individuo.

En resumen, junto a la clara evidencia de la existencia de una vulnerabilidad genética al alcoholismo existen numerosos datos que sugieren el papel de los factores genéticos en la vulnerabilidad al abuso o dependencia a otras sustancias psicoactivas.

Conclusiones

Basándonos en la información recopilada hasta ahora, podemos decir que hay genes que influyen la dependencia de drogas; los esfuerzos ahora se dirigen hacia identificar los genes específicos en el desarrollo de estos desórdenes. Sin embargo, esta identificación es complicada por muchos factores; por ejemplo, se sospecha de muchos genes que contribuyen a la susceptibilidad de una persona al abuso de diversas sustancias psicoactivas y las personas afectadas tienen diferentes combinaciones de estos genes.

A pesar de estas complicaciones, se han podido identificar algunos genes como GABRA2 y CHRM2 que, aparentemente, actúan a través de un fenotipo de externalización general. Hay también otros genes relacionados al riesgo de dependencia de sustancias psicoactivas, pero la manera en la que afectan aún no es conclusa. La mayoría de los genes estudiados están más implicados con el abuso del alcohol que con el de sustancias psicoactivas, pero conforme las investigaciones van avanzando, se ha notado que ambos tipos de abusos van de la mano en la mayoría de los casos. Por ejemplo, muchos genes que codifican receptores para el neurotransmisor dopamina han sido sugeridos como determinantes en al menos una parte de la susceptibilidad a la dependencia de drogas y alcohol.

Los hallazgos de los estudios referenciados deben ser analizados para que se puedan realizar esfuerzos mancomunados entre la escuela, familia, estado, gobierno nacional/local, iglesia, y empresa privada, con la finalidad de fortalecer la promoción de estilos de vida saludables y sustentables en lo individuo y en lo colectivo, así como reducir los factores que facilitan el uso de drogas ilegales y revertirlos en elementos protectores para el bienestar de la población.

Se puede concluir que en las adicciones existe una interacción compleja entre factores genéticos que predicen una vulnerabilidad para la expresión de la enfermedad. Los estudios de interacción entre genes ayudarían a la comprensión de estos procesos implicados en las adicciones.

Referencias

- Agrawal, A. y Lynskey, M. (2006). The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction* 101, 801–812.
- Agrawal, A., Edenberg, H y Foroud, T. (2006). Association of GABRA2 with drug dependence in the Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism sample. *Behavior Genetics* 36, 640–650.
- Arias, A., Feinn, R. y Kranzler, H.R. (2006). Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 83, 262–268.
- Bart, G., Kreek, M. y Ott, J. (2005). Increased attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology*, 30, 417–422.
- Befort, K.; Filliol, D.; Decaillot, F. (2001). A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 3130–3137.
- Bergen, A., Kokoszka, J., Peterson, R. (1997). Mu opioid receptor gene variants: Lack of association with alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*, 2, 490–494.
- Beyer, A.; Koch, T.; Schroder, H. (2004). Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *Journal of Neurochemistry*, 89, 553–560.
- Organización Panamericana de la Salud, OPS/OMS. (2010). *Estrategia de Cooperación Técnica OPS OMS; 2006-2010*. Disponible en www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_hnd_es.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2004). *Neurociencia del Consumo y Dependencia de Sustancias Psicoactivas*. Disponible en www.who.int/substance_abuse/publications/neuroscience_spanish.pdf
- MacDonald, Z., Collingwood J. & Gordon, L. (2006). *Measuring the Harm from Illegal Drugs Using the Drug Harm Index. Home Office online report*. Disponible en www.homeoffice.gov.uk/rds/pdfs07/dp47.pdf
- Drgon, T., D'addario, C. y Uhl, G. (2006). Linkage disequilibrium, haplotype and association studies of a chromosome 4 GABA receptor gene cluster: Candidate gene variants for addictions. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 854–860.
- Kendler KS, Walters EE, Neale MC, et al. (1995). The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 374-83.
- Van den Bree MB, Svikis DS, Pickens RW. (1998). Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders. *Drug Alcohol Depend*, 49, 177-87.

Devor EJ, Cloninger CR. (1989). Genetics of alcoholism. *Annu Rev Genet*, 23, 19-36.

Noble EP. (1998). The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol*, 16, 33-45.

Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, et al. (1998). A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 505-512.

Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. (1998). Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the μ opioid

receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 1359-1362.

Caudill BD, Hoffman JA, Hubbard RL, Flynn PM, y Luckey JW. (1994). Parental history of substance abuse as a risk factor in predicting crack smokers' substance use, illegal activities, and psychiatric status. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 20, 341-54.

Tsuang, M, Lyons M, y Eisen, S. (1996). Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Gene*, 67, 473-477.

Nestler, E. y Aghajanian, G. (1997). Molecular an cellular basis of addiction. *Science*, 278, 58-63.