

## Trastornos adictivos como enfermedades del cerebro: Análisis de la evidencia e implicaciones prácticas

### Addictive disorders such as brain diseases: Analysis of the evidence and practical implications

Carlos Arturo Cassiani Miranda M.D.<sup>1</sup>

#### Resumen

*En las últimas décadas la investigación neurocientífica soporta el hecho de que las adicciones son enfermedades del cerebro, como la epilepsia o la enfermedad de Parkinson. El enfoque de manejar las adicciones de manera punitiva no ha arrojado resultados satisfactorios; por eso la investigación básica y clínica cada vez aporta más evidencia que la adicción podría ser mejor considerada y tratada como una enfermedad adquirida del cerebro, lo que constituye el “modelo de enfermedad cerebral de las adicciones”. Con el desarrollo de este modelo se ha conseguido un avance significativo en la implementación de estrategias de prevención y tratamiento más efectivo, así como políticas de salud pública mejor fundamentadas. No obstante, el concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro sigue siendo cuestionado. En este artículo se exponen argumentos para considerar los trastornos por uso de sustancias como enfermedades producidas por alteraciones en la estructura y funcionamiento de áreas específicas del cerebro, así como visualizar las implicaciones clínicas y en la política pública de éste modelo de enfermedad.*

**Palabras clave:** trastornos relacionados con sustancias, enfermedades cerebrales, revisión.

#### Abstract

*In the last decades, neuroscientific research has supported the fact that addictions are diseases of the brain such as epilepsy or Parkinson’s disease. The punitive approach to manage addictions has not yielded satisfactory results, therefore the basic and clinical research provides growing evidence that addiction could be better considered and treated as an acquired brain disease which constitute the brain disease model of addictions. With the development of this model, significant progress has been achieved in the implementation of prevention and more effective treatment strategies and also better informed public health policies. However, the concept of addiction as a brain disease is still being questioned. This article presents arguments to consider substance use disorder as a disease caused by alterations in the structure and functioning of specific areas of the brain, as well as to visualize the clinical implications and the public policies*

<sup>1</sup> Grupo Neurociencias UDES, Facultad de Medicina, Universidad de Santander. Bucaramanga(Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-2288-1027>

**Correspondencia:** Dirección: Campus Universitario Lagos del Cacique, calle 70 n° 55-210. Bucaramanga, Colombia.

Fecha de recepción: 15 de julio de 2017  
Fecha de aceptación: 9 de octubre de 2017

**Salud Uninorte**  
Vol. 34, N° 1, 2018  
ISSN 0120-5552  
eISSN 2011-7531

| *of this disease model.*

**Keywords:** Substance-Related Disorders, Brain Diseases, Review

## INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas la investigación ha venido soportando de manera creciente y significativa la concepción que los trastornos adictivos (adicciones) son enfermedades del cerebro como la epilepsia o la enfermedad de Parkinson (1). Después de siglos los esfuerzos para reducir la adicción y sus costos relacionados a través del castigo a las conductas adictivas no se han conseguido resultados satisfactorios; en contraposición a esto, la investigación básica y clínica reciente ha proporcionado clara evidencia que la adicción podría ser mejor considerada y tratada como un enfermedad adquirida del cerebro (modelo de enfermedad cerebral de las adicciones-MECA) (1). La investigación guiada por este modelo de enfermedad cerebral de los trastornos adictivos ha permitido el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas, así como políticas de salud pública mejor fundamentadas (2).

Sin embargo, a pesar de la evidencia científica y los avances logrados en el tratamiento y los cambios en la política pública a partir de la comprensión este modelo, el concepto de la adicción como una enfermedad del cerebro sigue siendo cuestionado (3,2). Por lo tanto, el objetivo de esta reflexión es presentar argumentos que permiten considerar los trastornos por uso de sustancias como enfermedades producidas por alteraciones en la estructura y funcionamiento de áreas específicas del cerebro, así como visualizar las implicaciones de esta concepción en la práctica clínica y las políticas públicas. Para esto se revisó la literatura más relevante en relación con la evidencia de los cambios cerebrales ocasionados por las sustancias de abuso, lo mismo

que las ventajas y limitaciones del modelo cerebral de las adicciones. Se espera con ello suscitar en los lectores mayor atención al reconocimiento del papel que desempeñan las disfunciones de los circuitos cerebrales en el desarrollo de los trastornos adictivos.

*¿Qué evidencia existe entonces de que los trastornos por uso de sustancias son enfermedades del cerebro?*

En 1997, Alan Leshner, director en ese entonces del Instituto Nacional de Abuso de Drogas de Estados Unidos (NIDA, por sus siglas en inglés), publicó un informe en la revista *Science* en el cual argumenta que la adicción es una enfermedad crónica y recurrente del cerebro. Aunque Leshner admitió que el uso de drogas era inicialmente voluntario, él argumentó basándose en modelos animales que el uso crónico de drogas genera un cambio neuroquímico sustancial en el cerebro, haciendo más difícil que las personas adictas paren de usar las drogas, lo cual podría explicar la alta incidencia de recaídas en personas adictas que reciben tratamiento (4). Desde entonces los investigadores de NIDA han realizado un significativo número de estudios de imagen en personas adictas para explicar cómo el uso crónico de drogas secuestra al sistema de recompensa del cerebro (1, 5,6).

En cuanto a la neurobiología de las adicciones, es preciso destacar el hecho de que todas las sustancias psicoactivas activan las regiones cerebrales relacionadas con la recompensa y causan un incremento sostenido en la liberación de dopamina (5,6), lo que genera una señal de recompensa que

despierta un aprendizaje asociativo o condicionamiento. En este aprendizaje pavloviano, las experiencias reforzantes repetidas se asocian con estímulos ambientales que las preceden, lo cual hace que con la exposición repetitiva al mismo estímulo reforzante, las células dopaminérgicas dejan de producir señales excitatorias en respuesta al evento reforzante en sí y aumenten su tasa de disparo en respuesta anticipatoria a un estímulo condicionado (1). Llama la atención que este proceso involucre los mismos mecanismos moleculares que consolidan las conexiones sinápticas durante el aprendizaje y la formación de la memoria.

Un hecho fundamental en el proceso adictivo es la potente liberación de dopamina que ocurre en las estructuras que integran los sistemas motivacional y de recompensa (7). Esta liberación de dopamina puede ser desencadenada por sustancias de abuso o por reforzantes fisiológicos como la comida, las relaciones sexuales o el observar una película que nos guste (8). Sin embargo, los reforzantes saludables o fisiológicos producen una liberación transitoria de dopamina en el sistema de recompensa, mientras que las sustancias de abuso continúan incrementando los niveles de dopamina de manera sostenida (9), lo cual permite explicar las conductas compulsivas de búsqueda de la droga en personas con trastornos adictivos (10).

Contrario a lo que se creía antes, estudios clínicos y preclínicos han mostrado que el consumo de drogas de abuso desencadena mucho menos incrementos en los niveles de dopamina cuando una persona es adicta que en los individuos sanos (11). Esta atenuación en la liberación de dopamina hace que el sistema cerebral de recompensa sea mucho menos sensible a la estimulación por reforzantes naturales o drogas de abuso (12), lo cual

provoca que las personas con adicciones no experimenten el mismo grado de euforia por las sustancias de que cuando la consumieron por primera vez. Además de estos efectos, la exposición del cerebro a estos cambios intensos en el nivel de dopamina conduce a adaptaciones del neurocircuito de la amígdala extendida y en el prosencéfalo basal que desembocan en neuroadaptaciones que incrementan en la persona la reactividad al estrés y determinan la aparición de emociones negativas (13,14). Estas emociones negativas son la expresión, en el proceso adictivo, de la sobreactivación del llamado sistema "antirecompensa" estimulado por neurotransmisores implicados en la respuesta al estrés como el factor liberador de corticotropina (FLC) y la dinorfina (15,16). Este sistema es el que explica la disforia que ocurre con la retirada de la droga en el consumidor habitual (15,16) haciendo que el cuadro clínico de la adicción se manifieste en esta fase de abstinencia porque la conducta del adicto no está encaminada a la búsqueda de la droga para sentir placer sino para evitar la disforia ocasionada por la baja reactividad a la dopamina y la hiperactividad del sistema de antirecompensa.

De igual manera, los cambios ocurridos en los circuitos de recompensa y emocional se acompañan de cambios en las regiones corticales prefrontales, que están involucradas con las funciones ejecutivas (17). Uno de estos cambios clave es la regulación a la baja de la señalización dopaminérgica que deprime la sensibilidad al placer del circuito de recompensa; esta también ocurre en la corteza prefrontal y circuitos relacionados, alterando significativamente las funciones ejecutivas, tales como autorregulación, toma de decisiones, flexibilidad en la selección e iniciación de una acción y monitoreo del error (18), fenómenos

destacados dentro de los criterios diagnósticos de los trastornos adictivos.

Otro hallazgo fundamental en la neurobiología de las adicciones es que la modulación de la actividad de las regiones prefrontales en el proceso adictivo posteriormente es alterada por cambios neuroplásticos en las señales glutamatérgicas (19). Así, en personas con trastornos por uso de sustancias, la disrupción de las señalizaciones de dopamina y glutamato en las regiones prefrontales debilita su capacidad de resistir fuertes impulsos o avanzar en la decisión de parar el consumo de drogas (20).

Si bien la dopamina y el glutamato han jugado un papel central dentro de la neurobiología de las adicciones, es necesario reconocer la participación en este proceso de otros circuitos de neurotransmisión. En relación con esta afirmación cabe destacar el sistema serotoninérgico implicado en la vulnerabilidad y establecimiento de conductas asociadas con las drogas, así como en la transición y mantenimiento de la adicción (21). La investigación reciente cada día resalta más el papel del sistema de estrés en la vulnerabilidad y mantenimiento de la adicción a las drogas y las recaídas a través del FLC, la norepinefrina, las orexinas y la vasopresina (22).

Hasta aquí se ha explicado cómo la alteración de la señalización en circuitos regulatorios cerebrales asociados con los cambios en los circuitos encargados de la respuesta emocional y de recompensa, crean un desbalance en el desarrollo gradual de la conducta compulsiva del adicto y se asocia con la incapacidad de ellos de reducir el consumo continuado de la droga a pesar de sus potenciales consecuencias catastróficas (23).

### *¿Qué otros factores biológicos y psicosociales explican la aparición de los trastornos adictivos?*

Tal como sucede en otras enfermedades, como la diabetes mellitus (24) y la depresión (25), el MECA se ajusta a la teoría diátesis/estrés, en la que la combinación de una vulnerabilidad genética y factores ambientales explican la aparición y progresión de la enfermedad (26,27,28). Con respecto al papel de los genes, se ha demostrado que los trastornos adictivos en adultos están asociados con genes involucrados en diversos procesos neurobiológicos, como el transporte y función de neuropéptidos y neurotransmisores, metabolismo de drogas, factores de crecimiento y señalización de segundos mensajeros (26). Por ejemplo, un estudio reciente encontró evidencia que el polimorfismo rs10485057 del gen que codifica el receptor mu-1 opioide se asoció con el abuso de alcohol en adultos españoles (29).

Por el lado de los estudios que evalúan las interacciones genes/ambiente, un estudio de cohorte con 270 participantes entre 15 y 19 años encontró, después del control de factores confusores, que un número alto de estresores vitales previos al inicio del consumo de alcohol se asoció de manera significativa con un inicio más temprano del consumo de alcohol solamente entre los homocigóticos para el alelo C del gen del receptor del factor liberador de corticotropina-1 (FLC-1) (rs1876831). Adicionalmente, este estudio demostró que los individuos homocigóticos del alelo C del receptor del FLC-1 (rs1876831), así como el alelo A del mismo gen (rs242938), cuando estuvieron expuestos a estrés, experimentaron un mayor consumo de alcohol que los portadores de otros alelos (30).

Estos estudios de interacción entre genes y ambiente también han sido usados para caracterizar el efecto de la exposición a las drogas en adolescentes sobre la funcionalidad y la psicopatología en la edad adulta. En este sentido, se ha encontrado que un polimorfismo funcional (Val158Met-rs 4680) del gen que codifica la catecol-O-metiltransferasa modula la interacción entre la exposición al uso de cannabis en la adolescencia y el maltrato como predictores de psicosis en la adultez (31).

Adicionalmente, los hallazgos en genética y epigenética también pueden explicar por qué no todas las personas que inician el consumo de sustancias psicoactivas desarrolla el trastorno adictivo (32). De hecho, algunos individuos sienten aversión en su primer contacto con una sustancia con potencial adictivo; otros pueden usar la sustancia ocasionalmente, progresando a un patrón de uso recreativo. Sin embargo, la presencia de una vulnerabilidad individual puede hacer que este uso ocasional pueda desembocar en un uso repetitivo, acompañado por búsqueda compulsiva de la sustancia y necesidad imperiosa de consumirla, los cuales con señales de patología adictiva (33). Muy probablemente esta variabilidad interindividual puede ser explicada por las interacciones entre genes y ambiente (28). A pesar de que se requieren estudios longitudinales más rigurosos para establecer asociaciones causales, estos datos dan soporte al modelo diátesis/estrés de los trastornos adictivos.

*¿Qué implicaciones tiene el modelo de enfermedad cerebral de la adicción en la clínica y en las políticas públicas?*

Una comprensión más precisa del modelo de enfermedad cerebral de la adicción puede ayudar a moderar los prejuicios morales

atribuidos a las conductas adictivas y permitir la construcción de abordajes de prevención y tratamiento más científicos y orientados hacia la salud pública (34).

Los hallazgos de la investigación en neurociencias muestran que los trastornos por uso de sustancias inician gradualmente en un período de particular vulnerabilidad como es la adolescencia, etapa en la que el cerebro aún está en desarrollo y es particularmente sensible a los efectos de las drogas (35). En la adolescencia también ocurre un aumento significativo de la neuroplasticidad, durante la cual las redes neuronales involucradas en el desarrollo del juicio aún son incapaces de regular apropiadamente las emociones (36). En esta línea de pensamiento, los estudios han mostrado que los adolescentes y niños presentan cambios estructurales y funcionales en regiones corticales frontales relacionadas con la búsqueda de la novedad o la impulsividad, lo que los pone en alto riesgo de desarrollar trastornos por uso de sustancias (37,36). De lo anterior se desprende la recomendación de implementar estrategias de prevención focalizadas en este grupo de riesgo, así como el diseño de programas de intervención basados en habilidades sociales para mejorar las alteraciones dependientes de la inmadurez cerebral como la autorregulación (38, 39,40).

Otras estrategias terapéuticas que se desprenden del MECA están encaminadas a mitigar la reactividad al estrés y la expresión de estados emocionales negativos en aras de manejar los fuertes impulsos que estos provocan (40), así como la mejoría en los procesos ejecutivos y de autorregulación para el manejo apropiado de situaciones de riesgo para recaída (41). Finalmente, la comprensión de este modelo invita al diseño de estrategias que ayuden a los pacientes a cambiar el círculo de “amigos” y evitar am-

bientes asociados con la droga, con lo cual se reduce la probabilidad de experimentar ansia por la droga (craving, por sus siglas en inglés) desencadenada por señales contextuales (42).

Por otro lado, la transferencia de los resultados de la investigación en neurociencias con respecto a los trastornos adictivos puede traducirse en cambios concretos de la política pública. Un argumento fuerte en este sentido es el conocimiento que la corteza prefrontal y otros circuitos corticales críticos para la adquisición del juicio y la autorregulación no maduran completamente sino hasta los 21 años de edad (43), haciendo que el cerebro del adolescente sea menos capaz de modular emociones y deseos fuertes. A partir de esta observación se tomó la decisión de establecer la edad de 21 años para habilitar el consumo legal de alcohol en los Estados Unidos, por ejemplo, medida que a pesar de ser cuestionada por algunos sectores ha producido una dramática reducción de las muertes por accidentes de tránsito en ese país (44).

Estos cambios en la política pública derivados de la mejor comprensión del MECA también han encontrado eco en Colombia, lo que se hace evidente en la promulgación de la Ley 1566 del 31 de julio del 2012, en la que se reconoce el consumo, abuso y adicción a sustancias psicoactivas, lícitas o ilícitas como asunto de salud pública y bienestar de la familia, la comunidad y los individuos, que por lo tanto deberán ser tratados como una enfermedad que requiere atención integral por parte del Estado adoptando medidas para garantizar el derecho de todas las personas con trastornos por uso de sustancias de ser atendidos en forma integral por las entidades que conforman el Sistema General de Seguridad Social en Salud y las instituciones públicas o privadas especializadas en el tratamiento de dichos trastornos (45).

### *¿Qué reflexiones científicas y filosóficas ha generado este modelo?*

El MECA ha sido motivo de un intenso debate científico en todo el mundo. Así, un grupo importante de científicos alrededor del mundo se pronunciaron contra la concepción de “la adicción como una enfermedad cerebral” argumentando que “el abuso de sustancias no puede ser separado de sus contextos sociales, psicológicos, culturales, políticos, legales y ambientales; no es simplemente una consecuencia del mal funcionamiento cerebral” (46).

Sin embargo, llama la atención que el modelo de enfermedad cerebral planteado por Leschner no desconoce el impacto de los factores sociales, psicológicos, culturales, legales, políticos o ambientales en el desarrollo de los trastornos adictivos, ya que en su idea original es enfático en reconocer la adicción como una enfermedad psicobiológica, que incluía elementos biológicos, conductuales y sociales o contextuales (4). Sin embargo, diferentes científicos pertenecientes a corrientes sociales y psicológicas tildan de reduccionista al MECA, por eso lo rechazan y lo consideran no plausible desde la perspectiva psicológica. La perspectiva psicológica no niega el papel de lo biológico, pero refuta la exclusividad que se le da lo biológico y el intento simplista de este modelo en la comprensión del complejo fenómeno de las adicciones (47). No obstante, el MECA no anula las dimensiones sociales y psicológicas de la adicción, lo que hace es resaltar el papel central que desempeña el cerebro en el fenómeno de la adicción (4). Posiblemente la manera en que se ha planteado este modelo y las diferentes perspectivas teóricas sobre los modelos de enfermedad entre médicos, psicólogos y los investigadores de las ciencias sociales ha avivado un poco más el debate.

Posiblemente unos y otros tienen algo de razón, lo que si es cierto es que ninguna de las diferentes posturas científicas hasta hoy han logrado explicar satisfactoriamente el desarrollo de los trastornos adictivos (48) y existe actualmente una significativa falta de consenso en los modelos explicativos en general de las enfermedades mentales (49) por lo tanto, desde mi perspectiva, este tipo de discusiones lo que hacen es estimular la búsqueda de respuestas inteligentes y modelos explicativos más robustos para responder a la cantidad de interrogantes que existen en la etiología de las adicciones.

### ¿Qué podemos concluir?

El modelo de enfermedad cerebral de las adicciones ha conseguido avances significativos en el conocimiento de los trastornos adictivos y ha logrado mejorar algunos aspectos del manejo de los pacientes, sin embargo existen algunos tópicos de este modelo que aún no se han dilucidado completamente. No obstante, es necesario reconocer así mismo que la adicción es una compleja enfermedad que afecta a un complejo cerebro; ignorar este hecho limitará nuestros esfuerzos de encontrar soluciones efectivas a través de la comprensión detallada y sistemática de los fenómenos subyacentes a esta enfermedad (3).

Por otro lado, la adicción es un trastorno que tiene además de lo biológico, dimensiones psicológicas y sociales complejas que necesitan ser abordadas desde varios enfoques no solo neurobiológico sino también desde los ámbitos clínico y de salud pública (2).

Si bien el modelo de enfermedad cerebral de las adicciones no es completamente aceptado por la comunidad científica, muchos grupos de investigación siguen trabajando arduamente para construir evidencias científicas más só-

lidas encaminadas a dar más luces sobre la etiología y fisiopatología de las adicciones (1).

**Financiación:** Recursos propios del autor.

**Conflictos de interés:** Ninguno que declarar.

## REFERENCIAS

1. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016;374(4):363-71.
2. Hall W, Carter A, Forlini C. The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? *Lancet Psychiatry*. 2015;2(1):105-10.
3. Volkow ND, Koob G. Brain disease model of addiction: why is it so controversial? *Lancet Psychiatry*. 2015;2(8):677-9.
4. Leshner A. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997; 278: 45-47.
5. Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 654: 171-91.
6. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 2008; 14: 169-83.
7. Mori T, Iwase Y, Saeki T, Iwata N, Murata A, Masukawa D et al. Differential activation of dopaminergic systems in rat brain basal ganglia by morphine and methamphetamine. *Neuroscience*. 2016; 13;322:164-70.
8. Cameron CM, Wightman RM, Carelli RM. Dynamics of rapid dopamine release in the nucleus accumbens during goal-directed behaviors for cocaine versus natural rewards. *Neuropharmacology*. 2014;86:319-28.
9. Bassareo V, Cucca F, Cadoni C, Musio P, Di Chiara G. Differential influence of morphine sensitization on accumbens shell and core dopamine responses to morphine- and food-conditioned stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(3):697-706.
10. Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002; 36: 229-40.

11. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ et al. Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1037-43.
12. Hägele C, Schlagenhauf F, Rapp M et al. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232: 331-41.
13. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 105-35.
14. Jennings JH, Sparta DR, Stamatakis AM et al. Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature* 2013; 496: 224-8.
15. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1442-4.
16. Kaufling J, Aston-Jones G. Persistent adaptations in afferents to ventral tegmental dopamine neurons after opiate withdrawal. *J Neurosci* 2015; 35: 10290-303.
17. Opris I, Gerhardt GA, Hampson RE, Deadwyler SA. Disruption of columnar and laminar cognitive processing in primate prefrontal cortex following cocaine exposure. *Front Syst Neurosci.* 2015; 29;9:79.
18. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 652-69.
19. Britt JP, Bonci A. Optogenetic interrogations of the neural circuits underlying addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 539-45.
20. Roberts CA, Jones A, Montgomery C. Meta-analysis of executive functioning in ecstasy/polydrug users. *Psychol Med.* 2016 Mar; 11:1-16. [Epub ahead of print]
21. Müller CP, Homberg JR. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res.* 2015;277:146-92. doi: 10.1016/j.bbr.2014.04.007.
22. Koob GF, Buck CL, Cohen A, Edwards S, Park PE, Schlosburg JE et al. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology.* 2014; 76: 370-82.
23. Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, Vaschinkina E, Rajkumar R, Nutt DJ. Mechanisms of Action and Persistent Neuroplasticity by Drugs of Abuse. *Pharmacol Rev.* 2015;67(4):872-1004.
24. Chowdhury R, Narayan KM, Zabetian A, Raj S, Tabassum R. Genetic studies of type 2 diabetes in South Asians: a systematic overview. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(4):258-74.
25. Yang C, Sun N, Liu Z, Li X, Xu Y, Zhang K. The interaction of combined effects of the BDNF and PRKCG genes and negative life events in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2016;237:72-7.
26. Juli G, Juli L. Genetic of addiction: common and uncommon factors. *Psychiatr Danub.* 2015;27 Suppl 1:S383-90.
27. Rovaris DL, Mota NR, Bertuzzi GP, Aroche AP1, Callegari-Jacques SM, Guimarães LS et al. Corticosteroid receptor genes and childhood neglect influence susceptibility to crack/cocaine addiction and response to detoxification treatment. *J Psychiatr Res.* 2015;68:83-90.
28. Perreau-Lenz S1, Spanagel R2. Clock genes × stress × reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol.* 2015;49(4):351-7.
29. Francès F, Portolés O, Castelló A, Costa JA, Verdú F. Association between Opioid Receptor mu 1 (OPRM1) Gene Polymorphisms and Tobacco and Alcohol Consumption in a Spanish Population. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;15(2):31-6.
30. Schmid B, Blomeyer D, Treutlein J, Zimmermann US, Buchmann AF, Schmidt MH et al. Interacting effects of CRHR1 gene and stressful life events on drinking initiation and progression among 19-year-olds. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(6):703-14.
31. Vinkers CH, Van Gastel WA, Schubart CD, Van Eijk KR, Luykx JJ, Van Winkel R et al. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val<sup>158</sup>Met polymor-

- phism. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):303-11.
32. Cadet JL, McCoy MT, Jayanthi S. Epigenetics and Addiction. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Feb 3. [Epub ahead of print].
33. Sgheddu C, Melis M. Individual differences and vulnerability to drug addiction: a focus on the endocannabinoid system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(4):502-17.
34. Trujols J. The brain disease model of addiction: challenging or reinforcing stigma? *Lancet Psychiatry*. 2015;2(4):292.
35. Meier MH, Hall W, Caspi A, Belsky DW, Cerdá M, Harrington HL et al. Which adolescents develop persistent substance dependence in adulthood? Using population-representative longitudinal data to inform universal risk assessment. *Psychol Med*. 2016;46(4):877-89.
36. Quinn PD, Harden KP. Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol* 2013; 25: 223-39.
37. Bjork JM, Pardini DA. Who are those “risk-taking adolescents”? Individual differences in developmental neuroimaging research. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;11:56-64.
38. Durlak JA, Weissberg RP, Dymnicki AB, Taylor RD, Schellinger KB. The impact of enhancing students’ social and emotional learning: a meta-analysis of school-based universal interventions. *Child Dev* 2011; 82: 405-32.
39. Sandler I, Wolchik SA, Cruden G, Mahrer NE, Ahn S, Brincks A et al. Overview of meta-analyses of the prevention of mental health, substance use, and conduct problems. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 243-73.
40. Kiluk BD, Carroll KM. New developments in behavioral treatments for substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(12):420.
41. Kopera M, Jakubczyk A, Suszek H, Glass JM, Klimkiewicz A, Wnorowska A. Relationship between emotional processing, drinking severity and relapse in adults treated for alcohol dependence in Poland. *Alcohol Alcohol*. 2015;50(2):173-9.
42. Seo D, Lacadie CM, Tuit K, Hong KI, Constable RT, Sinha R. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(7):727-39.
43. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861-3.
44. DeJong W, Blanchette J. Case closed: research evidence on the positive public health impact of the age 21 minimum legal drinking age in the United States. *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 2014; 75: Suppl 17: 108-15.
45. Ley 1566 “Por la cual se dictan normas para garantizar la atención integral a personas que consumen sustancias psicoactivas y se crea el premio nacional “entidad comprometida con la prevención del consumo, abuso y adicción a sustancias” psicoactivas”. Congreso de Colombia, 31 de julio de 2012. <http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Leyes/Documents/ley156631072012.pdf>
46. Heim D. Addiction: Not just brain malfunction. *Nature*. 2014;507(7490):40. doi: 10.1038/507040e.
47. Becoña E. La adicción “no” es una enfermedad cerebral. *Papeles del Psicólogo*. 2016; 37(2):118-25.
48. Ouzir M, Errami M. Etiological theories of addiction: A comprehensive update on neurobiological, genetic and behavioural vulnerability. *Pharmacol Biochem Behav*. 2016;148:59-68. doi: 10.1016/j.pbb.2016.06.005.
49. Crabtree GW, Sun Z, Kvajo M, Broek JA, Fénelon K, McKellar H et al. Alteration of Neuronal Excitability and Short-Term Synaptic Plasticity in the Prefrontal Cortex of a Mouse Model of Mental Illness. *J Neurosci*. 2017;37(15):4158-4180. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4345-15.2017.