

Neurociencia y terapéutica actual de las adicciones

Souza y Machorro Mario,* Cruz Moreno Lenin**

RESUMEN

Datos internacionales que ubican la gravedad epidemiológica del problema, recomiendan realizar evaluaciones clínicas completas a los pacientes abusadores/adictos a psicotrópicos y el uso de instrumentos diagnósticos, cuya eficiencia los hace elementos útiles en ciertas patologías cerebrales. Se describe la neuroanatomía-fisiología de las zonas involucradas en la producción de la patología adictiva como centro del manejo y rehabilitación a largo plazo. Se indica el papel de las estructuras frontales en la conducta humana cuya alteración inhabilita al individuo para evaluar el potencial de recompensa relacionado con la automedicación. Se enfatiza la participación imagenológica en el diagnóstico y manejo de estos trastornos, técnicas que lo hacen sobre él sin invadirlo y donde la identificación de los mecanismos neurobioquímicos subyacentes es decisiva. Se destacan los recursos psicoterapéuticos para una mejor rehabilitación prolongada que se suma la utilidad informativo-educativa a pacientes y familiares. La sinergia farmacológica, psicológica y asesoría profesional favorece las más altas tasa de abstinencia y prevención de recaídas en trastornos como la adicción a nicotina, que junto con los apoyos psicosociales alcanzan la meta de remisión pronta del consumo y mantenimiento sostenido de la abstinencia. La participación del personal de salud en la educación de pacientes y familiares da fuerza al trabajo profesional y coadyuva a la difusión de las recomendaciones de salud formuladas al efecto, como refuerzo del manejo individualizado de los casos, cuya calidad y calidez contribuye a la disminución del estigma social debido a la ignorancia e incomprendición de estos padecimientos.

Palabras clave: adicciones, nurociencia, terapéutica, psicoterapia.

Neuroscience and current treatment of addictions

ABSTRACT

International data found that the severity of the problem epidemiological, clinical comprehensive assessments recommend to patients abusers/addicts and use of psychotropic diagnostic tools, whose efficiency makes them useful elements in certain brain pathologies. We describe the neuroanatomy-physiology of the areas involved in the production of addictive disease as a centre of management and long-term rehabilitation. It indicates the role of frontal cortical structures in human behaviour which disables alteration to the individual to assess the potential reward associated with self-medication. Emphasis is placed in the imagenological participation in the diagnosis and management of these disorders, techniques that make it over him without invading and where the identification of underlying neuro-biochemical mechanisms is crucial. It highlights the resources for better long term psychotherapeutic rehabilitation that joins the utility-educational information to patients and their families. Synergy pharmacological, psychological counseling and vocational favors the highest rate of abstinence and relapse prevention in disorders such as addiction to nicotine, which along with psychosocial support reach the goal of early referral of consumption and maintenance of sustained abstinence. The involvement of health personnel in educating patients and families gives the professional work force and contributes to the dissemination of health recommendations made to that effect, as strengthening management of individual cases, whose quality and warmth contributes to the decline in social stigma due to ignorance and misunderstanding of these disorders.

Key words: Addictions, neuroscience, therapeutics, psychotherapy.

En cualquier paciente sospechoso de caso, que va a ser evaluado clínicamente por un posible Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS), ya esporádico o regular, es importante considerar los distintos psicotrópicos disponibles, cuyas modalidades de consumo -independientemente de su alta potencialidad comórbida,¹ a menudo múltiples complican los cuadros que favorecen patrones de abuso o dependencia.² Al efecto, las consideraciones clínicas respecto de la evaluación (interrogatorio, exploración, pruebas de tamizaje, laboratorio y gabinete y otras) en los TCS,³ deben asumir cierto un orden progresivo-ascendente en términos de su complejidad y realizarse en la forma más

completa posible.⁴ Éstas se indican en primera instancia para favorecer el estudio de los casos y en consecuencia, su rehabilitación, tratamiento de la comorbilidad adictiva y psiquiátrica,⁵ hasta consolidar el abordaje de su preventión a largo plazo.⁶ De acuerdo con los comunicados difundidos por las instituciones oficiales dedicadas al tratamiento de las adicciones en EUA, las sustancias de abuso más frecuentemente usadas entre su población juvenil atendida –sin considerar su listado en orden de importancia–, son: alcohol, nicotina (tabaco), cafeína y otras xantinas, marihuana, disolventes volátiles, cocaína, anfetaminas y metanfetaminas, benzodiacepinas (en especial

* Médico Especialista en Psiquiatría y Psicoanálisis. Maestro en Psicoterapia Médica y Psicoanalítica. Subdirección de Hospitalización y Proyectos Clínicos. Centros de Integración Juvenil, A.C. Coordinador de la Maestría en psicoterapia de las Adicciones. CIES/SEP.

** Maestro en Salud Pública y en Medicina Social. Profesor de la UAM, Xochimilco.

Rohypnol®), alucinógenos, heroína, opiáceos naturales y sintéticos, y otras muchas sustancias de uso médico (hormona de crecimiento, diversos esteroides, eritropoyetina, gamma-hidroxi-butirato (GHB), pseudoefedrina, distintos tipos de broncodilatadores inhalables, beta-bloqueadores y algunos diuréticos).⁷⁻¹⁰ Cabe señalar que de entre muchos otros fármacos riesgosos, destacan las combinaciones de psicotrópicos como el metilfenidato con heroína, alcohol con cocaína, etc.¹¹⁻¹⁵ En tal sentido, precisa indicarse que los patrones de abuso son muy distintos entre la población consumidora y, asimismo, lo son lógicamente sus consecuencias, asunto por el cual no se recomienda prejuzgar negativamente el consumo de drogas ilícitas o asignarle mayor gravedad, que aquella que deriva del consumo de otras sustancias, ya legales –médicas– o ilegales, para preservar el marco de una visión profesional.¹⁶⁻¹⁹ Entre los jóvenes estadounidenses, por ejemplo, el promedio de consumo de sustancias referido al ser atendidos en unidades de manejo de casos, es de 3.4, reportándose, además, el uso de todas las vías de administración conocidas y en ocasiones en forma simultánea.²⁰ Así, de acuerdo con el interés clínico de los profesionales, los cuestionarios de tamizaje y las pruebas de laboratorio han probado alta eficacia en el diagnóstico de selección del *caso problema*.²⁰⁻²⁵ Sin embargo, de manera por demás incorrecta, las pruebas de laboratorio para la evaluación del consumo de sustancias se realizan generalmente en ambientes médicos que no siempre consideran las limitaciones éticas al efecto (consentimiento informado; confidencialidad, etc.), la de tipo técnico para su aplicación (condiciones de los reactivos; manejo de la orina para garantizar los resultados satisfactorios de las pruebas) y algunos otros problemas asociados (falsas positivas).²²⁻²⁴ De modo complementario aunque preponderante, la importancia de las pruebas aportadas por la llamada imagenología (resonancia magnética, eco encefalograffía o espectroscopia), se han desarrollado y esparcido ampliamente en los últimos años;²⁵⁻³² Su utilidad es máxima, ya que no sólo se usan para hacer el diagnóstico de lesión cerebral por drogas, como ha sido ampliamente documentado en los últimos lustros, sino para detectar la extensión del daño causado por algunas de ellas.³³⁻³⁸ Así ocurre, por ejemplo, en caso de la exposición a cocaína *in utero* en aquellos casos de madres abusadoras/adictas a drogas ilegales como cocaína y otros casos de malformación,⁵⁴ donde se usa con éxito la prueba llamada eco encefalograffía o espectroscopia,⁵⁵ como método útil –no invasivo–, para el examen prenatal de los posibles efectos neurotóxicos sobre el cerebro de los productos intrauterinos.³⁶⁻³⁸ Por otro lado, dada la amplia diseminación de las adicciones se requiere de más y mejores abordajes, es decir, la comprensión de los mecanismos neuroquímicos que subyacen

a tales problemas, que tradicionalmente se han enfocado por vía y con herramientas de carácter psicosocial. En la actualidad se está cada vez más cerca de relacionar los cambios cerebrales con las actitudes y conductas de las personas enfermas, debido en parte a las propiedades adictivas particulares de cada psicotrópico de abuso. Así, con el desarrollo de la imagenología contemporánea y una variedad de drogas identificables para ser rastreadas por marcadores específicos, hoy día es posible en muchos centros de atención especializada, comprender más profundamente los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos producidos directamente en el cerebro, y relacionar los parámetros actitudinales y conductuales con las propiedades toxicológicas de las sustancias de abuso o adicción. En otras palabras, la tomografía por Emisión de Positrones, TEP, es un eficaz método directo que aporta importante ayuda farmacológica de las drogas bajo estudio, en su acción sobre el cerebro.^{38,39} Otros instrumentos especializados que monitorean también la función cerebral, son, asimismo, de gran utilidad en la evaluación clínica específica de los efectos de las sustancias.³³⁻³⁸ En el pasado inmediato, es decir, finales de los años 90, se dirigieron los esfuerzos de análisis y cocimiento farmacológico de las sustancias en el cerebro sobre las estructuras límbicas y zona subcorticales. En la actualidad, no obstante que han pasado realmente muy pocos años, los esfuerzos se dirigen prioritariamente a esclarecer el papel de las estructuras corticales frontales, debido a que ésta juega un reconocido papel central en la conducta humana.⁴⁰ Anatómicamente, está conectada con todas las modalidades de asociación sensorial, las estructuras límbicas y las regiones corticales prefrontales que median la conducta y junto con los núcleos subcorticales en su conjunto, forman “la región de las emociones”, cuyo estímulo establece los valores individuales basados en una potencial recompensa.⁴¹ Tal dis regulación indica la inhabilidad del individuo para evaluar el potencial de recompensa relacionado con la auto administración de psicotrópicos (fenómeno ampliamente diseminado en nuestro país) uno de los más importantes elementos responsables de la dependencia. Con el advenimiento de la imagenología en los últimos años del siglo pasado, la aplicación de procedimientos clínicos y diagnósticos destinados a conocer la conducta y las adicciones se ha evidenciado que ésta porción cortical y sus conexiones, participan en la conducta maladaptativa incluyendo las expectativas individuales y la conducta de búsqueda de la droga llamada craving (deseo-necesidad imperiosa de consumo y su conducta de búsqueda, D-NIC), así como la afectación del proceso de toma de decisiones.^{41,42} Se ha documentado ampliamente que la citada corteza orbito frontal cerebral, COC, participa en las funciones de asociación,

interacción de las emociones y la conducta, así como en una variedad de procesos sensoriales.^{43,44} Tal disfunción ha sido implicada, incluso, en otros trastornos psiquiátricos que involucran respuestas emocionales y conductuales inapropiadas a sus respectivos estímulos, como, por ejemplo, en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC),^{45,46} el Trastorno de Estrés Postraumático (TEP),⁴⁷ otros Trastornos del Afecto,^{48,49} el Trastorno de Personalidad Antisocial⁵⁰ y la agresividad en sus muy variadas formas.^{51,52} De hecho los síntomas en los mencionados trastornos pueden en cierto momento traslaparse entre ellos, como ocurre con la conducta de búsqueda de drogas en los abusadores/adictos, que muestra reminiscencias de ansiedad y distintas actitudes y conductas que recuerdan los síntomas descollantes de un TOC.⁵³ De ahí que se considere que el espectro de patologías ligadas al malfuncionamiento de la COC implica un papel central en la conducta humana, debido a que más específicamente contribuye a una variedad de estados y funciones neuropsiquiátricas involucradas con los procesos del sistema de recompensa y el proceso de toma de decisiones, que forman parte de los componentes esenciales de la conducta dirigida motivacionalmente.^{54,55} Por otra parte, se hace conveniente señalar que los valores motivacionales pueden ser innatos como los dirigidos a la conducta alimenticia o al sexo, y/o pueden ser aprendidos y repetidos por reforzamiento y sus consecuencias. Al efecto, vale decir que las adicciones, que pueden ser conceptualizadas como una disregulación de la conducta dirigida motivacionalmente, son tenidas en la actualidad, como ejemplo de este último caso, ya que la COC está ubicada en una posición que codifica los atributos motivacionales de la respuesta a los estímulos, caracterizada por una región heterogénea con conexiones hacia otras áreas prefrontales, límbicas, áreas sensoriales y motoras.⁵⁶⁻⁵⁸ En complementariedad a lo señalado, la liga que mantiene con el sistema dopaminérgico con las adicciones es capital para la recompensa que pueda brindar el consumo consuetudinario de una droga,⁵⁹⁻⁶¹ toda vez que recibe estímulos de asociación de cada modalidad sensorial (olfatoria, gustativa, visual, auditiva y someto-sensorial).⁵⁵⁻⁵⁶ Además, la COC posee información necesaria para integrar las características de los estímulos-objeto de concesión, con la amígdala. En adición, dicha zona cortical puede evaluar las características de episodios anteriores a través de sus conexiones con otras regiones conocidas que subalimentan la memoria, como los núcleos dorso lateral y medio dorsales de la corteza prefrontal del tálamo, el hipocampo y la circunvolución hipocampica.^{58,59} Finalmente, la COC está conectada también al cuerpo estriado, el *globus pallidum* y el circuito orbito frontal, por lo que realiza un importante papel mediador de variados estímulos

reforzadores motivacionales. Partiendo de este sustrato y sus mecanismos puede visualizarse una pléyade de componentes participantes en la conducta aberrante que han sido estudiados en forma separada.⁴¹ Uno de ellos es la *conducta expectante*, la cual representa las predicciones de recompensa centradas en las propiedades de los estímulos-objeto. Otro elemento es el impulso compulsivo, también llamado estado motivacional al consumo de psicotrópicos que se liga al D-NIC.⁴² En consecuencia, el proceso de toma de decisiones basado en atributos motivacionales provenientes de los estímulos-objeto y el balance entre la conducta expectante de recompensa inmediata y a largo plazo, es a no dudar, un aspecto muy relevante de la conducta mostrada por los pacientes abusadores/adictos a psicotrópicos a lo largo de su proceso patógeno, lo cual es resultado de características histológicas, anatómicas ampliamente documentadas en la actualidad.⁶¹ En resumen, la COC y la circunvolución anterior del cíngulo, regiones anatómicamente conectadas con las estructuras límbicas, son las áreas más frecuentemente implicadas en las adicciones, ya que se activan durante la intoxicación de los abusadores/adictos y se desactivan durante el episodio abstинente del D-NIC con su conductas de búsqueda.⁶¹ Dichas regiones están igualmente involucradas en las funciones cognitivas de alta jerarquía y en las conductas orientadas motivacionalmente (como las habilidades personales para dar seguimiento, actualización, modulación de emisión y mantenimiento de una función de reforzamiento y expectación, además de la habilidad para controlar o inhibir las respuestas adecuadas a los estímulos percibidos. Lo cual implica que la adicción connota a la vez, regulación cognitiva cortical y procesos emocionales que resultan en afectación de la evaluación de los reforzadores, la subestimación de los reforzadores alternativos y otros déficit sobre el control inhibitorio vinculados a la respuesta a las drogas.⁵⁶ De ahí que lo interesante y relativamente novedoso de este concepto, es que se expande aún más la visión tradicional tenida, respecto de que la adicción enfatiza la respuestas reguladas por el sistema límbico al placer y la recompensa o gratificación.^{46,50} Otro importante asunto a destacar desde el punto de vista de las neurociencias es que como puede apreciarse, las técnicas modernas de estudio del cerebro lo hacen directamente sobre él, sin invadirlo, de modo que la farmacología y la farmacocinética reciben con ello un importante apoyo, pues hasta hace pocos años y por mucho tiempo, los resultados precedieron de mediciones de relativa eficiencia y utilidad debido a su carácter indirecto.⁵⁶⁻⁶⁰ La TEP ha contribuido, entre otras cosas, a postular hipótesis neuroquímicas del funcionamiento cerebral, como el que el neurotransmisor dopamina sea un elemento constitutivo de la adicción, debido a la

disrupción de los circuitos corticales frontales que regulan la motivación, el autocontrol y los circuitos involucrados en el mecanismo de la memoria, asociados a los estímulos derivados de los efectos del abuso/adicción a psicotrópicos.^{38,47} En consecuencia, la identificación de los mecanismos neurobioquímicos subyacentes a las adicciones, juega un papel decisivo en el tratamiento moderno de estos trastornos a partir de psicofármacos cada vez más selectivos y específicos.⁶² En la actualidad los recursos disponibles tanto para el diagnóstico, el tratamiento integral de los abusadores/adictos como para el mantenimiento de la abstinencia en que se basa la rehabilitación a largo plazo, son más ambiciosos, específicos y precisos que en los pasados decenios, particularmente en el caso del alcohol.⁶³ Además, ocurre que con el etanol, ambos sistemas opioide y NMDA son el blanco de acción para ciertos productos terapéuticos (naltrexona y acamprosato).⁶⁴⁻⁶⁶ Asimismo, el descubrimiento de la utilidad del bupropión en el manejo de la dependencia a la nicotina, por cierto una feliz serendipia clínica, ocurrida después de haber sido probada en el tratamiento de la adicción a cocaína, en su modalidad de sustancia administrable a largo plazo, puede contravenir la sintomatología de algunas adicciones como en la dependencia a la nicotina (nicotinismo),^{67,68} donde es muy importante en todos los casos, prevenir la recaída y conocer los factores biológicos que la disparan. Éstas son de hecho, las mejores herramientas para una mejor rehabilitación adecuada. Por último, pero en lugar igualmente preponderante, cabe señalar que los recursos psicoterapéuticos devienen muy importantes en el manejo de los casos y de sus familiares debido a su utilidad informativo-educativa.⁶⁹ De ello se desprende que resulte decisivo en la actualidad, estar apropiadamente familiarizado con el uso de técnicas psicoterapéuticas en el tratamiento de los TCS (abuso y dependencia), toda vez que al personal de salud le permite actuar con mayor eficacia y eficiencia para prevenir la progresión de la patología adictiva, sin importar cual sea(n) la(s) sustancia(s) de abuso/adicción; para conocer la motivación del consumo y sus comportamientos que propician, así como para maximizar la probabilidad de un tratamiento exitoso a mediano y largo plazo. En su nivel más básico, la psicoterapia implica elementos de la práctica clínica necesarios para el éxito en el proceso de cambio y adaptación en los que es esencial la promoción de un ambiente empático y una relación de apoyo adecuada siempre personalizada con cada paciente como recomiendan los textos de la OMS. Además, la psicoterapia participa de la evaluación sistemática de la problemática del paciente, de modo que éste se incluya en la producción y comunicación de sus malestares, que habrán de propiciar el diagnóstico –a lo

largo de su historia natural del padecimiento–, y en consecuencia el tratamiento y su seguimiento posterior para consolidar el mantenimiento de su abstinencia productiva. Ello incluye la evaluación del impacto terapéutico y su pertinente modificación cuando se hace necesario. Dada la naturaleza de los TCS, sus múltiples consecuencias médicas sobre diversas áreas de funcionamiento y el D-NIC producido por la abstinencia, estos tratamientos reforzarán el manejo integral de los casos –que incluye a sus familiares–, mejorando el pronóstico de la farmacoterapia. Ello se aprecia claramente, por ejemplo, en el actual manejo de la dependencia nicotínica, donde constituye un valioso recurso.^{70,71} El consejo médico para dejar de fumar aumenta la probabilidad de dejar la dependencia y su abstinencia a largo plazo.^{72,73} Y cuando éste se combina con asesoría profesional, terapia de reemplazo de nicotina (goma de mascar, nicotina transdérmica o preparados de ella), aumenta al doble la tasa de abstinencia a largo plazo, en comparación con la asesoría sola.⁷⁴ Considerese que la suma de manejo psicológico y asesoría profesional conduce a la obtención de las mas altas tasas de abstinencia de la sustancias que sólo el reemplazo de la nicotina aislada, lo que hace realidad la tan deseada meta terapéutica de la unificación de procedimientos antiadictivos tan requerida en la especialidad desde hace muchos decenios. Para los pacientes que han desarrollado TCS, la motivación surgida de la utilización de enfoques psicoterapéuticos se dirige tanto al fomento de su interés, procurando un mayor compromiso de su participación activa en la remisión de su enfermedad, como a un mejor apego terapéutico a largo plazo.⁷⁵ En consecuencia, los apoyos psicosociales se proponen la meta de la remisión pronta del consumo y el mantenimiento sostenido de su abstinencia. El personal de salud debe colaborar en la educación de los pacientes y sus familiares acerca de la necesidad de tratamientos intensivos de la especialidad y sobre todo, lo que implica per se el tratamiento. Asimismo, debe ser capaz de participar en todo tipo de debates respecto del tratamiento del abuso/dependencia de sustancias en el medio profesional y social, para difundir apropiadamente las recomendaciones pertinentes formuladas al efecto como refuerzo de 1 manejo individualizado de los casos. Ello redundará seguramente en una medicina de mayor calidad y calidez con las personas estigmatizadas socialmente por la incomprendición de su padecimiento.⁷⁶

REFERENCIAS

1. Souza y Machorro M. Adicciones; clínica y terapéutica. México: Editorial Alfil; 2007.
2. Kandel DB, Johnson JG, Bird HR. Psychiatric comorbidity among adolescents with substance use disorders: findings from the MECA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 693-6.

3. Souza y Machorro M, Quijano BEM, Díaz Barriga S, Guisa CVM Lorenzo AS, Gaucin RR. Historia clínica psiquiátrica codificada para adicciones. HCPA. *Psiquiatría* 1998; 14(1): 9-25.
4. DiClemente RJ, Wingwood GM, Crosby R. Parental monitoring: association with adolescents' risk behaviors. *Pediatrics* 2001; 107: 1363-8.
5. Souza y Machorro M. Enseñanza e investigación sobre adicciones en la Ciudad de México. *Psiquiatría* 1998; 14(3): 100-6.
6. Dias P. Adolescent substance abuse: assessment in the office. *Pediatric Clinics North Am* 2002; 49(2): 1-23.
7. Crowley TJ, MacDonald MJ, Whitmore EA, Mikulich SK. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1998; 50: 27-37.
8. Farrar HC, Kearns GL. Cocaine: clinical pharmacology and toxicology. *J Pediatr* 1989; 115: 665-75.
9. Resnick MD, Bearman PS, Blum RW. Protecting adolescents from harm: findings from the national longitudinal study on adolescent health. *JAMA* 1997; 278: 823-32.
10. Shippenberg TS, Elmer GI. The neurobiology of opiate reinforcement. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12: 267-303.
11. Effective medical treatment of opiate addiction. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. *JAMA* 1998; 280: 1936-43.
12. Harrison PA, Fulkerson JA, Beebe TJ. Multiple substance use among adolescent physical and sexual abuse victims. *Child Abuse Neglect* 1997; 21: 529-53.
13. Warner EA, Kosten TR, O'Connor PG. Pharmacotherapy for opioid and cocaine abuse. *Med Clin North Am* 1997; 81: 909-25.
14. Yamaguchi K, Kandel DB. Patterns of drug use from adolescence to young adulthood: II. Sequences of progression. *Am J Public Health* 1984; 74: 668-72.
15. Kaul P, Coupey SM. Clinical Evaluation of Substance Abuse. *Pediatrics in Review* 2003; 23(3): 80-96.
16. American Academy of Pediatrics. Center for Advanced Studies: risk factors and their implications for prevention interventions for the physician. In: Schonberg SK (eds.). *Substance abuse: a guide for health professionals*. Elk Grove Village, IL: AAP; 1988, p. 1-10.
17. Tagle Ol, Mercado CG, Martínez AJ, Martínez MJ, Souza y Machorro M. Por qué profesionalizar la terapéutica de las adicciones. *Psiquiatría* 2000; 16(3): 110-16.
18. Richardson JL, Dwyer K, McGuigan K, et al. Substance use among eighth-grade students who take care of themselves after school. *Pediatrics* 1989; 84: 556-66.
19. Fishman M, Bruner A, Adger H. Substance abuse among children and adolescents. *Pediatr Rev* 1997; 18: 394-403.
20. Johnson T, Hart H. Missed opportunity: the CASA National Survey of Primary Care Physicians and Patients Chicago, IL: Survey Research Laboratory; 2000, p. 1-113.
21. Bernardt MW, Mumford J, Taylor C, et al. Comparison of questionnaire and laboratory tests in the detection of excessive drinking and alcoholism. *Lancet* 1982; 1: 325-8.
22. Schwartz R. Testing for drugs of abuse: controversies and techniques. *Adolesc Med* 1993; 4: 353-70.
23. Kann L, Kinchen SA, Williams Bl, et al. Youth risk behavior surveillance. U.S.: 1999. MMWR. CDC Surveillance Summaries. Atlanta, Ga: United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2000.
24. Schwartz B, Alderman EM. Substances of abuse. *Pediatr Rev* 1997; 13: 204-15.
25. Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B. Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res* 1999; 46: 474-85.
26. Ernst T, Chang L, Leonido-Yee M, Speck O. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine Abuse. A ¹ H MRS Study. *Neurology* 2000; 54: 1344-9.
27. Itti L, Chang L, Mangin JF, Darcourt J, Ernst T. Robust multimodality registration for brain mapping. *Hum Brain Mapping* 1997; 5: 3-17.
28. Chang L, Grob CS, Ernst T. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 98: 15-28.
29. Chang L, Mehringer CM, Ernst T. Neurochemical alterations in asymptomatic abstinent cocaine users: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 1105-14.
30. Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci* 1993; 15: 289-98.
31. Christensen JD, Kaufman MJ, Levin JM. Abnormal cerebral metabolism in polydrug abusers during early withdrawal: a ³¹P MR spectroscopy study. *Magn Reson Med* 1996; 35: 658-63.
32. Holman LJ, Carvalho PA, Mendelson J. Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: a study using technetium-99 m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 1991; 32: 1206-10.
33. Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Gilbride K, Kuo J, Poland RE, Walot I, Ernst T. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging in Children Exposed to Cocaine in Utero. *Pediatrics* 2001; 107(2): 108-20.
34. Breiter HC, Rosen BR. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 523-47.
35. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 337-45.
36. Behnke M, Davis Eyler F, Conlon M, Wobie K, Stewart Woods N, Cumming W. Incidence and description of structural brain abnormalities in newborns exposed to cocaine. *J Pediatr* 1998; 132: 291-4.
37. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. *J Pediatr* 1989; 115: 770-8.
38. Fowler JS, Volkow ND. PET imaging studies in drug abuse. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(3): 163-74.
39. Voccio FJ, London ED. Assessment of neurotoxicity from potential medications for drug abuse: ibogaine testing and brain imaging. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 820: 29-39.
40. London ED, Grant SJ, Morgan MJ, Zukin SR. Neurobiology of drug abuse. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM (eds.). *Neuropsychiatry: a comprehensive textbook*, pp. 635-678. Baltimore, MD.: William and Wilkins; 1996.
41. Sell LA, Morris J, Bearn J, Frackowiak RS, Friston KJ, Dolan RJ. Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1042-8.
42. Souza y Machorro M. Craving, adicción étlica y terapéutica. *Archivos de Neurociencias México* 2000; 5(4): 201-4.
43. Hof PR, Mofson EJ, Morrison JH. Human orbitofrontal cortex: cytoarchitecture and quantitative immunohistochemical parcellation. *J Comp Neurol* 1995; 359: 48-64.
44. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 11-8.
45. Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *Neuroimage* 1996; 3: S127-S138.
46. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex. I Anatomy, neurochemistry, and obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1996; 8: 125-38.
47. Semple WE, Goyer P, McCormick R, Morris E, Compton B, Muswick G, et al. Preliminary report: Brain blood flow using PET in patients with posttraumatic stress disorder and substance abuse histories. *Biol Psychiat* 1993; 34: 115-18.
48. Pardo JV, Pardo PJ, Rechle ME. Neural correlates of cell induced disforia. *Am J Psychiat* 1993; 150: 713-19.
49. Baker SC, Frith CD, Dolan RJ. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychol Med* 1997; 27: 565-78.
50. Meyers CA, Berman Sa, Scheibel RS, Hayman A. Case report: acquired antisocial personality disorder associated with unilateral left orbital frontal lobe damage. *J Psychiat Neurosci* 1992; 17: 121-5.

51. Fornazzari L, Farcnick K, Smith I, Heasman GA, Ichise M. Violent visual hallucinations and aggression in frontal lobe dysfunction. Clinical manifestations of deep orbitofrontal foci. *J. Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1992; 4: 42-4.
52. Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, Speigel-Cohen J, Wei T, Hazlett EA, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou M. d-L-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with ¹⁸F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 413-23.
53. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50: 7-15.
54. Kilts CD. Imaging the roles of the amygdala in drug addiction. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35(1): 84-94.
55. London ED, Ernst M, Granett S, Bonson K, Weinstein A. Orbitofrontal cortex and human drug abuse: Functional Imaging. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 334-42.
56. 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(10): 1642-52.
57. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and Addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 2002; 13(5-6): 355-66.
58. Tomkins DM, Sellers EM. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Canadian Medical Association Journal* 2001; 164(6): 20-38.
59. Volkow ND, Wang GS, Fowler JS, Logan J, Galley SJ, Wong C. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 409-15.
60. Li TK. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 5-12.
61. Guardia J, Catafau AM, Battle F, Martin JC, Segura L, Gonzalvo B, et al. Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 127-9.
62. Souza y Machorro M. Imagenología, neurociencia y adicciones. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(4): 278-81.
63. Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology* 2000; 149: 327-44.
64. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayasida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876-80.
65. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long term community-based alcohol rehabilitation program. *Addiction* 1997; 92: 1537-46.
66. Geerlings PJ, Ansmans C, van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. *Eur Addict Res* 1997; 3: 129-37.
67. Klein M. Research issues related to development of medications for treatment of cocaine addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 844: 75-91.
68. Prado GA, Martínez AJ, M Martínez MJ, Mercado CG, Tagle Ol, Souza y Machorro M. Adicciones y farmacoterapia: uso de bupropión en la dependencia a cocaína. *Psiquiatría* 2001; 17(2): 58-64.
69. Souza y Machorro M. Por una psiquiatría de las adicciones. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4(4): 206-8.
70. Picciotto MR. Common aspects of the action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 165-72.
71. Perkins KA, Sanders M, Fonte C, Wilson AS, White W, Stiller R. Effects of central and peripheral nicotinic blockade on human nicotine discrimination. *Psychopharmacology* 1999; 142: 158-64.
72. Jorenby DE. New developments in approaches to smoking cessation. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 103-6.
73. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Schiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-6.
74. Siegel S, Ramos BM. Applying laboratory research: drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10(3): 162-83.
75. Carroll KM, Schottenfeld R. Nonpharmacologic approaches to substance abuse treatment. *Medical Clinics of North America* 1997; 81(4): 927-44.
76. Souza y Machorro M. Adicciones, psicopatología y psicoterapia. *Rev Mex Neuroci* 2004 5(1): 57-69.



Correspondencia: Dr. Souza y Machorro Mario
 Correo electrónico: souzaym@prodigy.net.mx