

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**AVANCES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL  
“CRAVING” ASOCIADO A LA DEPENDENCIA DE ALCOHOL,  
NICOTINA, CANNABIS, COCAÍNA Y HEROÍNA DEL AÑO 2000 AL AÑO**

**2020**

**Monografía**

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias  
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**

**Autores**

**Derick Oskar Arreaga Régil**

**Aroldo Josué Campos Flores**

**Título: Médico y Cirujano**

**Guatemala octubre del 2021**

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. DERICK OSKAR ARREAGA REGIL 201210050 2312475750101
2. AROLDO JOSUÉ CAMPOS FLORES 201310236 2600509540101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**AVANCES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA  
EL “GRAVING” ASOCIADO A LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL,  
NICOTINA, CANNABIS, COCAÍNA Y HEROÍNA, 2000-2020**

Trabajo asesorado por el Dr. Edgar Rolando Vásquez Trujillo y revisado por el Dr. Alberto García Gonzáles, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de octubre del año dos mil veintiuno



  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora



  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD  
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. DERICK OSKAR ARREAGA REGIL 201210050 2312475750101
2. AROLDI JOSUÉ CAMPOS FLORES 201310236 2600509540101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**AVANCES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA  
EL "GRAVING" ASOCIADO A LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL,  
NICOTINA, CANNABIS, COCAÍNA Y HEROÍNA, 2000-2020**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña** profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de octubre del año dos mil veintiuno.

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

  
  
Dra. Magda Francisca Velasquez Tohom  
**Coordinadora**



## COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN COTRAG 2021



Guatemala, 29 de octubre del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Le informamos que nosotros:

1. DERICK OSKAR ARREAGA REGIL
2. AROLD O JOSUÉ CAMPOS FLORES

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

### **AVANCES EN LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL "GRAVING" ASOCIADO A LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL, NICOTINA, CANNABIS, COCAÍNA Y HEROÍNA, 2000-2020**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

#### FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

##### **Asesor**

Dr. Edgar Rolando Vásquez Trujillo

DR. EDGAR ROLANDO VÁSQUEZ TRUJILLO MSc.  
MÉDICO PSIQUIATRA  
Colegiado No. 8977

##### **Revisor**

Dr. Alberto García Gonzáles  
Reg. de personal 951035

Dr. Alberto García Gonzáles  
MÉDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO No. 7865

## Dedicatorias

Derick Oskar Arreaga Régil

- |               |  |
|---------------|--|
| A Dios        | Por haberme permitido recorrer y superar este camino.  |
| A mis padres  | Por siempre haber cuidado de mí y darme los medios para necesarios para concluir mis estudios. |
| A mis abuelos | Por apoyarme y llenarme de cariño.   |

Aroldo Josué Campos Flores

- |              |   |
|--------------|---|
| A Dios       | Fuente inagotable de amor y sabiduría, quien me mostró el camino a seguir. A ti sea la honra y la gloria. |
| A mi madre   | Por enseñarme el valor del esfuerzo, el trabajo y la responsabilidad.                                     |
| A mi hermano | Con quien comparto mis logros, compañero en sueños y luchas.  |
| A mi familia | Por sus muestras de cariño, solidaridad y apoyo.  |

## Agradecimientos

Derick Oskar Arreaga Régil

A mis padres	Por ser un pilar de apoyo en mi desarrollo.
Al Dr. Alberto García	Por su ayuda brindada y apoyo en la realización de este trabajo.
Al Dr. Edgar Vásquez	Por sus consejos y recomendaciones en la elaboración de este trabajo.
A la Dra. Karin Slowing	Por estar al pendiente de nuestro progreso y apoyarnos siempre
A mi Casa y Facultad de estudios: Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas	Por brindarme un entorno en el que fui capaz de desarrollarme hasta convertirme en un profesional
A mi amigo Luis Esteban	Por brindarme parte de su tiempo

Aroldo Josué Campos Flores

A mi madre, tíos y tías:	Por haberme brindado su apoyo para alcanzar esta meta.
A mi Asesores	Por sus enseñanzas, dirección y motivación para la realización del trabajo de investigación
A mi revisor:	Por el apoyo brindado para completar este proceso
A mi Casa y Facultad de estudios: Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas	Por formarme como Médico y Cirujano y profesional de la salud

# Índice

## Contenido

<b>Prólogo</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	2
<b>Planteamiento del problema</b> .....	4
<b>Objetivos</b> .....	10
<b>Métodos y técnicas</b> .....	11
<b>Capítulo 1 Fisiopatología de las adicciones</b> .....	12
<b>1.1 Proceso de adicción</b> .....	12
1.1.1 Atracón / Intoxicación .....	13
1.1.2 Abstinencia / Estado psicológico alterado .....	14
1.1.3 Preocupación / Anticipación / “Craving” .....	15
<b>1.2 Neurotransmisores y sistemas implicados en el proceso de adicción</b> .....	16
1.2.1 Sistema Dopaminérgico .....	16
1.2.2 Sistema Glutamatérgico.....	17
1.2.3 Sistema Opioide y GABA.....	18
1.2.4: Sistema endocannabinoides .....	19
1.2.5: Sistema de Motivación-recompensa .....	20
1.2.6: Sistema Impulsividad-compulsividad .....	22
<b>Capítulo 2: Modelos teóricos del “craving”</b> .....	24
<b>2.1: Modelos basados en el condicionamiento</b> .....	25
2.1.1: Modelo basado en la abstinencia .....	25
2.1.2: Modelo de respuestas compensadoras.....	26
2.1.3: Modelo de incentivo.....	26
<b>2.2: Modelos basados en la cognición</b> .....	26
2.2.1. Modelo de etiquetado cognitivo .....	27
2.2.2. Modelo afectivo dual .....	27
2.2.3 Modelo de expectativa de resultados.....	28
2.2.4 Modelo de procesamiento cognitivo.....	29
<b>2.3 Modelos psicobiológicos</b> .....	30
2.3.1 Teoría motivacional del proceso oponente .....	30

2.3.2 Modelo de desregulación interoceptiva .....	31
2.3.3 Modelo neuroadaptativo (teoría de la sensibilización por incentivos) .....	32
2.2.4 Modelo de ambivalencia multidimensional.....	33
<b>Capítulo 3 Modalidades del tratamiento para el “Craving” asociado a las adicciones .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Terapia cognitivo conductual .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Terapia basada en “Mindfulness “ .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3 Otras terapias Psicológicas .....</b>	<b>37</b>
3.3.1 Terapia Psicodinámica.....	37
3.3.2 Terapia Interaccional estratégica breve.....	37
<b>3.4: Terapias de modificación ambiental y estilo de vida.....</b>	<b>38</b>
3.4.1 Terapia con ejercicio y actividad física .....	38
3.4.2 Terapia familiar .....	38
3.4.3 Modificación del estilo de vida .....	39
3.4.4 Terapia de grupo-comunidad terapéutica:.....	40
<b>3.5 Terapia de estimulación magnética transcraneal .....</b>	<b>40</b>
<b>Capítulo 4 Tratamientos farmacológicos del “craving” asociado a la dependencia de Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína utilizados en los últimos 20 años .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Alcohol .....</b>	<b>42</b>
4.1.1 Tratamiento con Disulfiram.....	45
4.1.2 Tratamiento con Naltrexona y Nalfemeno.....	46
4.1.3 Tratamiento con Acamprosato .....	47
4.1.4 Tratamiento con Baclofeno:.....	47
4.1.5 Tratamiento con Topiramato: .....	48
4.1.6 Tratamiento con Metadoxina.....	49
4.1.7 Tratamiento con Gabapentina-Pregabalina .....	50
4.1.8 Tratamiento con Ondansetron .....	51
4.1.8 Tratamiento con otros medicamentos.....	51
<b>4.2 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Nicotina .....</b>	<b>52</b>
4.2.1 Tratamiento con terapia de reemplazo con Nicotina .....	54
4.2.2 Tratamiento con Bupropión .....	55
4.2.3 Tratamiento con Vareniclina.....	56
<b>4.3 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Cannabis ....</b>	<b>56</b>
4.3.1 Tratamiento con Agonistas cannabinoides .....	57

4.3.2 Tratamiento con Antagonistas cannabinoides .....	58
<b>4.4 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de COCAÍNA ...</b>	<b>59</b>
4.4.1 Tratamiento con Modafinilo .....	60
4.4.2 Tratamiento con Topiramato .....	60
<b>4.5 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Heroína .....</b>	<b>61</b>
4.4.1 Tratamiento con Metadona.....	61
4.4.2 Tratamiento con Buprenorfina.....	62
4.4.2 Tratamiento con Naltrexona .....	63
<b>Capítulo 5 Análisis .....</b>	<b>64</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>66</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>67</b>
<b>Bibliografías .....</b>	<b>68</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>79</b>
Anexo No.1 Términos de búsqueda para el craving por consumo de sustancias.....	79
Anexo No.2 Matriz de artículos utilizados. ....	79
Anexo No.3 Siglario.....	80



FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## Prólogo

A lo largo del tiempo, las adicciones han sido un problema social mal abordado, que representan un enorme costo humano. Históricamente, el único tratamiento disponible han sido las terapias psicológicas a lo que, en muchos casos, el paciente no está dispuesto a recurrir. En años recientes la comprensión de los trastornos adictivos ha mejorado por lo que existen más terapias disponibles, dentro de las cuales la terapia farmacológica es utilizada para incrementar la tasa de éxito terapéutico.

La presente monografía tiene como objetivo principal documentar las terapias farmacológicas desarrolladas durante los últimos 20 años para tratar el “craving” asociado a la dependencia de Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína. Sus contenidos son resultado de un proceso de recopilación e investigación por medio de múltiples gestores bibliográficos, de donde se extrajeron los artículos que cumplen con los criterios de la investigación.

Se abordan los distintos aspectos de las adicciones y sus condicionantes, centrando la atención en el “craving” por su relevancia en el proceso adictivo. Se aborda la fisiopatología de las adicciones, los principales sistemas corporales implicados, los distintos modelos que explican el “craving” y las modalidades terapéuticas disponibles en la actualidad, con el fin de buscar las mejores alternativas farmacológicas según cada dependencia y el paciente en particular.

En el apartado de medicamentos se incluyen múltiples posologías según la afección específica, las cuales en la mayoría de los casos ya han sido aprobadas por la Federal Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica para el tratamiento de cada dependencia específica. Además, se describen fármacos utilizados en la práctica médica sin la aprobación específica para una dependencia, pero que presentan un beneficio terapéutico dado su mecanismo de acción específico, según lo expuesto en múltiples artículos científicos, en donde se reportan beneficios para el paciente.

Dr. Alberto García

## Introducción

La adicción es una enfermedad compleja con múltiples causas personales, fisiológicas y sociales que crean una vulnerabilidad en el paciente. Ante la exposición a una droga, crean la necesidad constante de consumir una determinada sustancia. Esta necesidad es conocida como “craving”; término que se define como “el sentimiento subjetivo de sed, necesidad, ansia o antojo por consumir una droga que puede perdurar durante años y en la mayoría de los casos es el limitante principal del tratamiento.” Las adicciones representan un costo social alto, ya que las personas adictas pierden el control de su comportamiento, representando un peligro para sí mismos, sus allegados y la comunidad, impidiendo o limitando el desarrollo tanto personal como familiar. Así mismo, representan un costo económico alto, ya que requieren de una alta inversión para su tratamiento y representan una pérdida en el recurso humano.

Las adicciones son un problema a nivel mundial. Según la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito reporta que existen alrededor de 269 millones de personas en todo el mundo, entre las edades de 15 a 64 años, que consumieron drogas en el año 2018. Así mismo, encuestas nacionales reportan que la edad promedio de inicio al consumo de sustancias se da entre los 13 y 14 años en Guatemala, siendo las drogas introductorias el Alcohol o los cigarrillos en la mayoría de los casos. A nivel nacional, representa un alto costo para el estado, ya que no se cuenta con una infraestructura capaz de albergar y tratar con todos los casos de adicción que se generan; la acción se limita generalmente al tratamiento de los casos agudos de intoxicación. Las drogas más utilizadas en Guatemala son el Alcohol, la Nicotina y el Cannabis, pero recientemente el consumo de Cocaína y heroína se han incrementado, siendo estas últimas las sustancias más adictivas.

Actualmente los tratamientos más utilizados son terapias psicológicas, que no engloban la totalidad del fenómeno, ya que abordan principalmente las características intangibles de la enfermedad, tales como el proceso cognitivo y la percepción, mientras que en el consumo crónico están alteradas distintas redes y sistemas neuronales provocando un desequilibrio en los distintos neurotransmisores que modulan el comportamiento. En la mayoría de las terapias no se toman en cuenta las pautas farmacológicas disponibles, a pesar de que estas son capaces de interferir en el proceso de adicción al suspender el “craving”, por medio de la modulación de los sistemas de recompensa de manera directa y controlada. Por lo tanto, es un problema no abordar la terapia farmacológica, ya que es posible obtener mejores resultados al combinar tanto las terapias

psicológicas como las farmacológicas ya que se enfocan en distintos ejes de la enfermedad y pueden abordar distintas vulnerabilidades.

El “craving” es un fenómeno característico de múltiples dependencias, por lo que se delimitó el estudio hacia las drogas más utilizadas a nivel nacional y a nivel mundial, según los reportes obtenidos de la Secretaría Ejecutiva de la Comisión Contra las Adicciones y el Tráfico Ilícito de Drogas, y de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el delito estas son Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína.

El objetivo general de la monografía es responder la pregunta: ¿cuáles son los avances en los tratamientos farmacológicos para el “craving” asociado a la dependencia del Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína del año 2000 al año 2020? Para cumplir con el objetivo principal se abordan los distintos aspectos del “craving”: se describen las fisiopatologías subyacentes al cuadro clínico de las adicciones; se documentan los modelos teóricos que explican el “craving”; las modalidades para su tratamiento y se identifican los tratamientos farmacológicos utilizados en los últimos 20 años.

La monografía describe también el proceso fisiopatológico de las adicciones, indagando en los neurotransmisores y receptores que conforman un sistema por sí mismos como el sistema dopaminérgico, el sistema glutamatérgico, el sistema opioide-GABA y el sistema endocannabinoide. En cuanto a los modelos teóricos del “craving” se documentó a los modelos basados en el condicionamiento, los modelos basados en la cognición y los modelos psicobiológicos que presentan distintos enfoques que explican la existencia del “craving”, y como han ido evolucionando a medida que se presentan nuevos conceptos y tecnologías que permiten una exploración más profunda del fenómeno. En la monografía se identifican los fármacos utilizados en los últimos 20 años para el tratamiento del “craving”, los cuales se emplean según el estado mental del paciente, la presencia de otros trastornos psiquiátricos y el estado metabólico.

La documentación del tema se realizó a partir de la revisión de las bases de datos BVS, HINARI, PUBMED, WHO, SCIELO, MEDLINE Y MEDIGRAPHIC; además, reportes de la Organización de Naciones Unidas -ONU-; reportes de la Oficina Panamericana de la Salud -OPS-. También se emplearon reportes gubernamentales para incorporar en el análisis lo que se conoce sobre el tema en el país.

## Planteamiento del problema

El “craving” es una condición asociada al consumo de sustancias que provoca un estado emocional y motivacional de sentimientos subjetivos de deseo o necesidad de consumir sustancias que provocan el fallo en el tratamiento de la farmacodependencia. Según la Organización Mundial de la Salud -OMS-, las adicciones son una necesidad física o psicoemocional que crea una dependencia o necesidad hacia una sustancia, actividad o relación.

El término “Craving” es ampliamente utilizado en el idioma español para describir el antojo, necesidad, sed o ansia por consumir una sustancia, interactuar con un objeto o actividad relacionada con alguna adicción o dependencia. Por lo que, en este trabajo, para evitar confusiones, se utiliza este anglicismo en lugar de sus contrapartes en español ya que lo describe de manera más amplia.

Según la Secretaría Ejecutiva de la Comisión Contra las Adicciones y el Tráfico Ilícito de Drogas (SECCATID), en Guatemala, los departamentos con riesgo alto de consumo de drogas son: Guatemala, Petén, Izabal, Alta Verapaz, Quiché, San Marcos, Sololá, Escuintla, Huehuetenango, Chiquimula, Baja Verapaz, Suchitepéquez, Zacapa, Retalhuleu y Jutiapa. Según la Encuesta Nacional 2003, realizada a estudiantes de 12 a 18 años, el primer consumo de drogas en jóvenes se daba, en promedio, entre los 13 y 14 años. Así, el Estudio Nacional de “Desregulación Psicológica” y su Relación con el Consumo de drogas en Jóvenes Adolescentes guatemaltecos en el 2003 mostró que la puerta de entrada para iniciarse en el consumo de otras sustancias adictivas es el consumo de Alcohol y los cigarrillos. Según una encuesta realizada en Centros de tratamiento de abuso-dependencia de drogas en la Ciudad de Guatemala en el año 2010, 95.6% son hombres, el grupo etario predominante es de 24 a 39 años, 47.3% son solteros. (1–4)

En el boletín anual 2020 de SECCATID, se reporta que se atendieron 376 usuarios de los cuales 119 fueron por alcohol, 112 por múltiples sustancias, 54 por cannabis y 4 por Cocaína, entre las principales. Además, en el estudio nacional sobre la Desregulación Psicológica y su relación con el consumo de drogas en jóvenes y adolescentes, el cual se realizó en el 2002, se encontró que, de los jóvenes entrevistados, el 52% habían consumido Alcohol, y el 44% habían fumado uno o más cigarrillos; también se encontró que el 25% de las mujeres utilizaron drogas depresoras y un 10% estimulantes. Según otro estudio realizado por la Dirección General de Investigación -DIGI-, la edad de partida para inicio de consumo de drogas legales e ilegales es a

partir de 12.5 años, No se encontró información más actualizada sobre el consumo y abuso de sustancias en Guatemala, por lo que se utiliza la información disponible. (1–4)

La Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el Delito (UNODC) por sus siglas en inglés, en el resumen del informe mundial sobre las drogas del año 2020, señala que existen 269 millones de personas en todo el mundo en el rango de edad entre 15 y 64 años que consumieron drogas en al menos una ocasión en el año 2018; esto corresponde al 5.4% de la población mundial, lo que representa a 1 de cada 19 personas. (5)

El cannabis es la droga más utilizada a nivel mundial, con una importante prevalencia entre los 12-17 años. Además, se ha incrementado su consumo en los últimos años. También la Cocaína y la Heroína presentan cifras importantes de consumo, según este reporte. La OMS analiza por aparte el consumo de tabaco y, por asociación, el consumo de nicotina y el uso de dispensadores electrónicos de nicotina. Se estimó que existen 1100 millones de fumadores de tabaco en todo el mundo, siendo el 11.9% proveniente de la región de las Américas. (5)

También se analizó la situación del consumo de Alcohol. La OMS realiza periódicamente un reporte mundial sobre el consumo del Alcohol y su relación con la salud pública. El mismo establece que durante el año 2016 al menos 2,300 millones de personas son consumidores actuales de Alcohol en alguna de sus formas ya sea comercial o artesanal. (5–7)

En cuanto a las adicciones asociadas a sustancias, existen diez tipos de sustancias que interactúan con la química cerebral de forma diferente; éstas se pueden clasificar a grandes rasgos como estimulantes, depresoras, alucinógenas y opiáceos. Las drogas estimulantes son aquellas que permiten una mejora temporal en la actividad neuronal; además, son capaces de producir efectos simpaticomiméticos y parasimpaticolíticos, tales como el aumento de la presión arterial sistémica, taquicardia, taquipnea y otros asociados, así como efectos convulsivos y cambios conductuales como euforia o estados maníacos. Las drogas depresivas son aquellas que ralentizan o inhiben de manera temporal la actividad neuronal de una o más regiones del cerebro; además, tienen la capacidad de actuar en algunos sistemas como parasimpaticomiméticos produciendo efectos hipotensivos, bradicárdicos, bradipnépicos y depresión respiratoria. Además, tienen efectos anticonvulsivantes y producen estados alterados de la conciencia como estupor o coma. Las drogas alucinógenas producen cambios en la percepción, la cognición, la consciencia el estado emocional o una mezcla de estos. Las drogas

opiáceas son aquellas que interactúan con los receptores opioides los cuales se encuentran en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. (5,8,9)

Es importante mencionar que no todas las personas que consumen sustancias adictivas desarrollan adicción. El medio ambiente y la herencia son factores de riesgo para su desarrollo. Se sabe que malas adaptaciones en los neurocircuitos de recompensa y aprendizaje, que incluyen la señalización de Dopamina y opioides en los ganglios basales, el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la amígdala extendida, generan dependencia en el consumo de sustancias. Los síntomas de desmotivación, depresión y aumento de ansiedad durante la abstinencia precipitan el “craving” y los déficits cognitivos, propiciando una recaída. (10)

Los umbrales de recompensa se elevan progresivamente en paralelo al aumento del consumo de la sustancia, alejándose del umbral inicial. Durante la abstinencia hay disminuciones en los receptores de Dopamina, hiporreactividad a la provocación con Dopamina, activación de la retroalimentación de Dinorfina (que disminuye la actividad dopaminérgica), lo que sugiere adaptaciones neuronales dentro del sistema y que se manifiestan con los síntomas negativos de ansiedad, irritabilidad y dolor emocional. (11)

Durante la adicción a sustancias se desarrollan vulnerabilidades que intensifican su ingesta y pueden generar una dependencia intratable. El “craving” por la droga se incluye en las vulnerabilidades. Además, las personas con adicción a sustancias muestran procesos cognitivos moderadamente deteriorados entre los que se puede mencionar la atención selectiva, la memoria episódica, la memoria de trabajo y la toma de decisiones; además también pueden presentar una desregulación psicológica la cual hace referencia a estados psicológicos alterados como ansiedad, depresión, estrés o estados mixtos y trastornos psiquiátricos que pueden ser un subproducto del consumo de sustancias o pueden ser agravados por el mismo como la bipolaridad, esquizofrenia, y trastornos de la personalidad límite, los cuales se asocian al consumo y abuso de sustancias ya que éste constituye una forma fácil y rápida de experimentar sensaciones placenteras y modificar dichos estados, mientras dure el efecto de las mismas. (12,13)

Cuando se realiza el tratamiento de una adicción es vital tratar el “craving” ya que es uno de los indicadores más importantes que marca cuando un paciente es propenso a una recaída. Actualmente, en la mayoría de los centros hospitalarios, se trata a las adicciones por sus síntomas

agudos como la intoxicación por sustancias o el síndrome de abstinencia, teniendo como resultado una baja tasa de éxito terapéutico. (12,13)

Actualmente el tratamiento del “Craving” tiene un enfoque multimodal dado que las adicciones en su mayoría no son patologías aisladas, como ya se mencionó, sino que se requiere de una intervención en conjunto para tratar las desregulaciones psicológicas, junto con la adicción a una determinada sustancia. Para describir de mejor manera el tratamiento para el “Craving” éste se desglosa en los siguientes elementos: Tratamiento psicológico; terapia de modificación ambiental y de estilo de vida; terapia de estimulación magnética transcraneal; y tratamientos farmacológicos.

Tratamiento Psicológico: este es uno de los más diversos puesto que existen múltiples terapias y modalidades ya comprobadas con utilidad terapéutica para el “Craving”. Su principal objetivo es aumentar el control que tiene la persona sobre sí misma, además de tratar alteraciones psicológicas relacionadas con la dependencia de sustancias y otros trastornos ya enlistados. Las principales terapias propuestas son: terapias derivadas de la terapia cognitiva conductual, en donde se orienta al paciente a reconocer las situaciones, comportamientos, y afectos que están relacionados con el consumo de una sustancia y se le dan estrategias para afrontarlos; la terapia “mindfulness” en la que se insta al paciente a tener conciencia sobre sí mismo, su enfermedad y como controlar la percepción de los estímulos externos e internos para mitigar la acción del “craving”. Se ha demostrado que este tipo de terapias tiene una acción directa sobre los núcleos que controlan la impulsividad como es la corteza prefrontal antero medial. La traducción literal de mindfulness es auto conciencia, pero el anglicismo es aceptado en español y en la mayoría de los artículos de habla hispana se hace refería al anglicismo por lo que en el trabajo se tomara este término entre comillas. (14–18)

Terapia de modificación Ambiental y de estilo de vía: Este tipo de terapia se centra en modificar las condiciones ambientales que predisponen al consumo de una determinada sustancia, así como facilitar estrategias para el auto control; entre las principales terapias se encuentran el ejercicio y la actividad física, terapia ocupacional, terapia grupal y terapia familiar. El ejercicio y la terapia ocupacional se centran en disminuir directamente el “craving” al minimizar los síntomas del retiro de la droga como estrés, ansiedad, irritabilidad y el estado de ánimo negativo; mientras que la terapia grupal y familiar se centran en modificar el entorno del paciente para disminuir algunos precipitantes externos del consumo de determinada sustancia como lo serian la exposición a dicha sustancia, o entornos que evoquen su consumo.(19–21)

Estimulación magnética transcraneal (TMS): en esta terapia se da un flujo electromagnético directo sobre la corteza prefrontal dorsolateral, de manera no invasiva, a través del esqueleto. En ensayos clínicos controlados han utilizado la TMS repetitiva en pulsos con frecuencias de 5 a 20 Hz, que estimula la corteza prefrontal dorso lateral. Esto puede implicar un aumento de la función Dopamina y glutamina en los circuitos cerebrales corticomesolímbicos y en la modulación de la actividad neuronal en los circuitos cerebrales que median los procesos cognitivos relevantes para la adicción. Para efectos más duraderos, la estimulación se realiza durante 10 sesiones y entre 360 y 900 pulsos, que resulta eficaz para reducir el craving. Sin embargo, en ningún país se aprueba el uso de TMS como tratamiento del craving en personas con abuso de sustancias. (22–24)

Terapia farmacológica: Este tipo de terapia se enfoca en modificar directamente los neuro receptores y redes neuronales implicadas en los mecanismos de la adicción por medio de medicamentos específicos para cada sustancia. Las dianas farmacológicas para el tratamiento del craving son el sistema dopaminérgico, el sistema de Glutamato, el sistema de estrés anti-recompensa, el sistema de trazas de amina, el sistema inmune, la estimulación cerebral y la modulación genética terapéutica. (13,25)

Las farmacoterapias establecidas para el “craving” por consumo de sustancias son: la metadona, buprenorfina y naltrexona para el craving por heroína; el Topiramato, Acamprosato, Naltrexona y Gabapentina para el craving por Alcohol; el Bupropión, la Vareniclina y terapia de reemplazo de nicotina para el craving por nicotina; la Mirtazapina y Ketamina para el craving por Cocaína y el Dronabinol, Nabilona y gabapentina para el craving por cannabis. (13,25)

En un estudio realizado en pacientes que consumían cocaína y heroína, tratados con metadona y que el 93% eran fumadores, se concluyó que el tabaquismo aumentó linealmente con las calificaciones de “craving” al tabaco, Cocaína y Heroína. Asimismo, la frecuencia de fumar y el deseo de fumar fueron significativamente menores en períodos de abstinencia prolongada a la Cocaína. Se ha encontrado que el consumo de Alcohol, Cocaína, Heroína y Nicotina esta precedido por el “craving” por lo que el riesgo aumenta conforme se incrementan los niveles de este, en personas dependientes y abstinentes es más probable es el riesgo de recaída y regreso al consumo. (26,27)

Por lo que cuando se habla de adicción los estímulos y contextos relacionados con las drogas, por ejemplo, pasar por un bar favorito, aumentan el “craving” por el consumo de Alcohol.

También, estudios clínicos demuestran que el aumento del “craving” no predice el consumo de la sustancia o la recaída, sin embargo, un aumento progresivo de “craving” sí predice la ingesta y la recaída posterior. Menos del 25% de los pacientes con adicciones a sustancias reciben tratamiento farmacológico, observando, además, bajo apego al tratamiento y altas tasas de recaída en los que sí lo reciben. (28–31)

Por consiguiente, el “craving” constituye un factor de riesgo de recaída y un marcador de resultados de tratamiento en las adicciones. Cuando se realiza tratamiento enfocado al “craving” se ha observado en distintos estudios que es posible cambiar de manera favorable el curso natural de la adicción, especialmente si se reduce el “craving” con fármacos específicos para cada adicción. (28–31)

La razón de ello es que, durante la adicción, surgen cambios a nivel de neurotransmisores y de redes neuronales, principalmente aquellas comprendidas en los centros de recompensa y aprendizaje como son los ganglios basales, el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la amígdala, en donde se producen cambios específicos para cada droga. Estos cambios varían en cada paciente dependiendo de su propia conformación neuronal y tiempo de exposición. Por ello, a pesar de que el enfoque terapéutico debe ser multimodal, el pilar terapéutico para estos pacientes debe ser farmacológico ya que esta modalidad es la más rápida y efectiva para modificar los patrones neuronales en los centros de recompensa, modificando la liberación o inhibición de neurotransmisores según sea el caso; es eso lo que permite suprimir de manera exitosa el “craving”. (10,32)

No obstante, y a pesar de que existe información sobre el tratamiento farmacológico, éste no es utilizado en la mayoría de los casos, siendo que la terapéutica se enfoca en la terapia psicológica. Por esta razón, el presente trabajo se enfoca en el tratamiento farmacológico y en los avances que éste ha tenido en los últimos 20 años. (10,32)

# Objetivos

## Objetivo General

- Establecer cuáles son los avances en los tratamientos farmacológicos para el craving asociado a la dependencia de Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína, ocurridos entre el año 2000 y el año 2020.

## Objetivos específicos:

1. Describir las fisiopatologías subyacentes al cuadro clínico de las adicciones.
2. Documentar los modelos teóricos del “craving” asociado a la dependencia de sustancias.
3. Describir las modalidades para el tratamiento del “craving” asociado a las adicciones
4. Identificar los tratamientos farmacológicos actuales y en estudio, recomendados para el tratamiento del craving asociado a la dependencia de Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína utilizados en los últimos 20 años.

## Métodos y técnicas

Esta monografía es de compilación con un diseño descripto transversal. Las fuentes de información provienen de libros, revisiones sistemáticas, metaanálisis, casos clínicos, estudios comparativos, ensayos controlados aleatorios, tesis, materiales electrónicos de apoyo y documentos de las bases de datos BVS, HINARI, PUBMED, WHO, SCIELO, MEDLINE Y MEDIGRAPHIC, así como reportes gubernamentales, reportes de la ONU y reportes de la PAHO. Las bibliografías tienen menos de 20 años de antigüedad y se encuentran redactadas en inglés, español y portugués con datos relevantes a los temas de estudio.

Los descriptores de estudio utilizados en las bases de datos fueron: Tabaco, Alcohol, Marijuana, Cocaína, Heroína, Trastorno por abuso de sustancias, Tratamiento farmacológico, Craving. Una vez recopilados los resultados, la bibliografía que cumplió con los descriptores se organizó según el tipo de artículo correspondiente en el anexo 1.

Con la información organizada se seleccionó la bibliografía que cumplía con los criterios de búsqueda y aportaban información pertinente a la investigación, la cual se resume en el anexo No.2. Para gestionar las bibliografías se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley utilizando el método VANCOUVER para citarlas.

### Plan de análisis ejecutado

1. Se utilizó el modelo Big6 para el proceso de búsqueda de información
2. Se utilizaron los descriptores de la investigación como términos de búsqueda haciendo uso del acrónimo PICO para su organización.
3. Se realizó la búsqueda de información en las fuentes seleccionadas.
4. Se categorizó a información según el tipo de artículo que presenta.
5. Se descartaron los artículos que no cumplían con los criterios de búsqueda.
6. Se realizó lectura crítica de la bibliografía recolectada que cumplía con los criterios de búsqueda.
7. Se extrajo la información de los artículos seleccionados y se categorizó según el capítulo de interés, plasmando la información de manera concisa y puntual.
8. Se realizaron las conclusiones y recomendaciones por medio del análisis del contenido del trabajo y el proceso de investigación.

# Capítulo 1 Fisiopatología de las adicciones

## SUMARIO

- Proceso de adicción
- Neurotransmisores y sistemas implicados en el proceso de adicción

El proceso de adicción está compuesto por las etapas de atracón, abstinencia y “craving” las cuales se manifiestan en el comportamiento del paciente. Además, el proceso adictivo altera neurotransmisores y sistemas específicos como el dopaminérgico, el glutamatérgico, el opioide, el GABA y el endocannabinoide, y sistemas más complejos que involucran múltiples neurotransmisores como, el sistema de recompensa y sistema de impulsividad-compulsividad.

### 1.1. Proceso de adicción

La adicción es un trastorno crónico que se manifiesta con el consumo compulsivo de una sustancia en donde se pierden los mecanismos de control sobre su ingesta; el consumo se acompaña de emociones y estados psicológicos negativos o alterados (como la ansiedad, la irritabilidad y la depresión) cuando su acceso es restringido. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V (DSMV), durante una adicción se pierde la capacidad para controlar o disminuir el consumo de una sustancia, a pesar de las repercusiones clínicas o el incumplimiento de tareas. En este momento se le considera un trastorno y se ven afectadas las relaciones laborales, personales o sociales del paciente. (11,33)

En los diversos mecanismos que median las adicciones existen varios conjuntos de regiones en el cerebro y neurotransmisores alterados. Estas alteraciones se dan sea por medio de mecanismos epigenéticos, conductuales o por el uso y abuso de sustancias que promueven y facilitan las conductas por medio de las cuales una persona se vuelve adicta. El consumo de una droga activa el sistema de recompensa ocasionando aumentos de liberación de Dopamina, dando paso al condicionamiento y aprendizaje asociativo. (34)

En las adicciones la motivación es el ente que impulsa una conducta en función de experiencias anteriores, según los estímulos de recompensa y estímulos aversivos recibidos; siendo la recompensa una experiencia agradable que facilita el acercamiento al comportamiento que la ocasiona, y la aversión una experiencia desagradable que limita el comportamiento que la ocasiona. Durante una adicción se presenta el deseo de volver a experimentar la recompensa lo

que conduce a un incremento en la frecuencia del comportamiento adictivo, a esto se le denomina refuerzo. (34)

Se considera la adicción de las drogas un problema de interés para la salud pública, debido que el consumo crónico de sustancias como el Alcohol, Nicotina, Marihuana, entre otros, causa déficits cognitivos y su tratamiento representa elevados costos en su tratamiento. La adicción progresa en diferentes etapas, intensificadas de forma cíclica, lo que conduce al estado patológico adictivo; a este proceso se le denomina angustia en espiral. A continuación, se describen las distintas fases de la adicción. El proceso de las adicciones se puede explicar a través del modelo teórico de Koob y Volkow, en el que se propone una desregulación de los circuitos motivacionales en 3 etapas, las cuales son: (35–37)

- a. Atracón/ intoxicación
- b. Abstinencia/afecto negativo
- c. Preocupación/anticipación

En la siguiente tabla, se enlistan los dominios de disfunción con el neurocircuito implicado en cada etapa de la adicción, que media la conducta compulsiva a las drogas, según la fase en la que se encuentran. Los distintos núcleos implicados se describen más adelante.

**Tabla no.1 Núcleos implicados en las etapas de la adicción**

ETAPA	DOMINIO DE DISFUNCIÓN	NEUROCIRCUITO
Atracón / Intoxicación	Prominencia de incentivos / Hábitos patológicos	Ganglios basales
Abstinencia / Estado psicológico alterado	Déficits de recompensa / Exceso de estrés	Amígdala extendida
Preocupación/ anticipación / “Craving”	Déficits de las actividades mentales complejas (función ejecutiva)	Corteza prefrontal

(Fuente: George O, Koob GF. Individual differences in the neuropsychopathology of addiction. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. septiembre de 2017;19(3):217–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741105/>)

### 1.1.1 Atracón / Intoxicación

El neurocircuito implicado en el sistema de recompensa fue descrito por Olds y Milner, e involucra principalmente al sistema de Dopamina. Actualmente la comprensión de los neurocircuitos implicados ha avanzado de tal forma que también se incluye al sistema de

recompensa opioide, ácido gamma amino butírico (GABA), Glutamato y el sistema endocannabinoide; estos neurotransmisores actúan a nivel del área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (NAc) también conocido como núcleo estriado ventral, la amígdala (AMI) y la corteza prefrontal (CPF), durante el proceso de adicción se ven afectados los circuitos por los que un paciente ejerce control sobre sus impulsos y compulsiones. (38,39)

Cuando se consume una droga de forma aguda se produce una disminución del umbral de estimulación cerebral, con un aumento de la recompensa relacionado con la sensación agradable que se produce tras consumir dicha droga. Al consumir una droga de forma crónica, el umbral de estimulación cerebral para producir la sensación agradable aumenta, lo que implica una disminución de la recompensa con relación a la misma cantidad de la droga y, por ende, provoca que el paciente busque consumir más de dicha sustancia para tener los mismos efectos que al inicio del consumo. (34,38)

Además, durante el proceso de la adicción, en el sistema de recompensa se favorecen las conexiones sinápticas de aprendizaje y memoria; esto implica que las condiciones asociadas al consumo de dicha droga como el medio ambiente, las personas implicadas y el estado mental, se asocian con la adicción y estas inducen una rápida liberación de Dopamina que genera un estado de “craving” hacia la droga. Esto conduce a un estado en el cual el paciente se motiva más a consumir dicha sustancia, desencadenando un esfuerzo creciente por conseguirla, y una aceptación de los daños asociados al consumo de dicha sustancia. (34,38)

### **1.1.2 Abstinencia / Estado psicológico alterado**

Para que esta etapa se manifieste debe existir una neuroadaptación por el consumo crónico de una determinada sustancia. Se reduce la función de recompensa cerebral y aumenta el sistema de estrés cerebral, por lo que la abstinencia se manifiesta al suprimir o disminuir la dosis la sustancia a la que se es adicto. Estos cambios, ocasionados por el consumo crónico, en la abstinencia llevan a estados de ansiedad y estrés. Así mismo, se libera una menor cantidad de dopamina durante el consumo de la droga, lo que en conjunto pueden tener manifestaciones tanto físicas como mentales derivadas de la activación de los sistemas de estrés y la limitación del sistema de recompensa. (34,36)

Los neurocircuitos que se encuentran implicados son el circuito de recompensa y la vía de activación del estrés. El proceso de neuroadaptación es mediado por la disminución de la

transmisión dopaminérgica, serotoninérgica y GABAérgica, y por el aumento de la transmisión glutamatérgica. Estos cambios se localizan principalmente en el NAc disminuyendo así la función de recompensa cerebral durante la abstinencia. Por otro lado, las vías de estrés son influenciadas por el factor liberador de corticotropina (CRF) en donde la neuroadaptación se da a nivel del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y reacciona en el organismo a la activación de los sistemas de estrés cerebral fuera del hipotálamo por medio del CRF, Noradrenalina y Dinorfina los cuales se activan durante la abstinencia produciendo estados psicológicos alterados. (36)

### **1..1.3 Preocupación / Anticipación / “Craving”**

Esta etapa corresponde a un periodo en el que previamente el paciente fue capaz de mantenerse sin consumir una determinada sustancia (abstinencia) y, por diversos mecanismos, el paciente perdió el control de su capacidad para mantener dicha abstinencia. (33)

Estudios sugieren que la corteza prefrontal (CPF) y las proyecciones de neuronas glutamatérgicas hacia el área tegmental ventral (ATV) excitan a las neuronas dopaminérgicas y estimulan la liberación de dopamina en la CPF, que contribuye a la prominencia de incentivos y se encarga de ejercer control ejecutivo para el mantenimiento de la conducta hacia objetivos y la flexibilidad de las asociaciones estímulo – respuesta. (34)

Los déficits en la función ejecutiva (control emocional y toma de decisiones) se reflejan por la disminución de la actividad en la CPF que involucra la toma de decisiones, la autorregulación, el control inhibitorio y la memoria de trabajo. Esta disminución de la actividad en la CPF regula la capacidad de evitar comportamientos inapropiados. (34)

El proceso de la adicción es un ente dinámico en donde las distintas etapas descritas por Koob y Volkow pueden tener regresiones o superponerse una sobre otra al mismo tiempo. Para facilitar el tratamiento de un paciente es necesario evaluarlo como si ya hubiera pasado por todas las etapas, independientemente del tiempo de evolución de su adicción.

## **1.2 Neurotransmisores y sistemas implicados en el proceso de adicción**

Durante el proceso de adicción se ven involucrados múltiples neurotransmisores y sistemas compuestos por redes neuronales que interactúan de forma compleja; estos modulan el comportamiento adictivo, tales como la búsqueda y autoadministración de droga. La mayoría de los tratamientos se enfoca en reestablecer el desbalance producido en estos mecanismos durante la adicción. A continuación, se explican los neurotransmisores y sistemas implicados.

### **1.2.1 Sistema dopaminérgico**

La Dopamina es un neurotransmisor catecolamina predominante en el cerebro. Se sintetiza en las neuronas mesencefálicas, en la sustancia nigra y el ATV. Al exponerse repetidamente a una sustancia adictiva, se sufren cambios adaptativos en la vía mesolímbica de la Dopamina la cual consta del ATV y el Núcleo accumbens (NAc) y en la vía mesocortical, que consta de proyecciones desde el ATV hacia la corteza prefrontal y otras áreas límbicas. (40)

El sistema dopaminérgico se encuentra dividido en 3 vías diferentes según las estructuras que la conforman: La vía nigroestriatal, (conformada por neuronas ubicadas en la sustancia nigra pars compacta, y neuronas ubicadas en el campo retrorubral, que se proyectan al núcleo estriado dorsal (NED), las vías mesolímbicas y mesocorticales. Se sabe que la vía nigroestriatal participa principalmente en la función motora y en conductas dirigidas a objetivos como la cognición y el aprendizaje basado en recompensas. Las vías mesolímbicas y mesocorticales se involucran en el refuerzo positivo y negativo de la recompensa, la prominencia de incentivos, la toma de decisiones y la aversión. (41)

Al sistema dopaminérgico se le considera como responsable de la adicción a drogas específicas y de los comportamientos compulsivos. Estudios demuestran que el abuso de drogas activa el sistema dopaminérgico y la liberación de Dopamina. El sistema dopaminérgico se encuentra involucrado en varias enfermedades, según la vía que esté alterada: La enfermedad de Parkinson, en la que está alterada la vía nigroestriada; en la esquizofrenia, que afecta la vía mesocortical; también se encuentra alterada de manera global o en varios sistemas en patologías como la ansiedad, la depresión, y en la adicción a las drogas. (25)

Los receptores de membrana de la Dopamina pertenecen a receptores acoplados de proteínas G del dominio transmembrana. Existen dos subfamilias principales de receptores de

Dopamina: los receptores similares a D1 (D1 y D5), y los receptores similares a D2 (D2, D3 y D4). Las vías dopaminérgicas son inhibidas o activas según se activen o no los receptores de Dopamina. La afinidad de la Dopamina es 10 a 100 veces mayor en los receptores D2 que en los receptores D1; además, los receptores D3 tienen una estructura similar a los D2 por lo que su estimulación es similar. (25,41)

Los receptores de Dopamina D2 se sitúan en la membrana presináptica, y tienen como función principal la inhibición y la modulación de la neurotransmisión de Dopamina. Los receptores de Dopamina D1 se acoplan a proteínas G que activan la adenil ciclasa con la elevación de monofosfato de adenosina; ésta a su vez, activa la proteína quinasa A -PKA- y fosforila diferentes sustratos. Por el contrario, los receptores de Dopamina D2 se acoplan a proteínas G que inhiben la actividad de la PKA. (41)

Las neuronas liberadoras de Dopamina se activan de dos modos distintos: actividad tónica de espiga única y disparo de espiga de ráfaga. La actividad tónica de espiga única es la que ocurre de manera espontánea y se encuentra bajo la influencia del GABA, un inhibidor potente. Al contrario, la actividad de disparo de espiga de ráfaga o activación fásica depende de la unidad excitatoria glutamatérgica sobre las neuronas de Dopamina, ocasionando una liberación de Dopamina que actúa momentáneamente en el espacio sináptico. (41)

Estudios sugieren que las neuronas dopaminérgicas presentan actividad fásica, por la exposición a una recompensa inesperada o por señales sensoriales que predicen la recompensa. Se ha encontrado que la omisión de recompensas esperadas o estímulos hostiles suprime la actividad fásica en neuronas dopaminérgicas. (42)

Lo anterior indica que las dianas farmacológicas para el tratamiento de la adicción a las drogas se deben basar en la limitación o supresión de la recompensa obtenida al consumir dichas sustancias, para debilitar los comportamientos condicionados y el impulso motivacional.

## **1.2.2 Sistema glutamatérgico**

El neurotransmisor excitatorio más abundante en el cerebro es el Glutamato. Vesículas sinápticas envuelven al Glutamato en el terminal presináptico conocido como transportador vesicular de Glutamato. Se han identificado tres tipos de transportadores diferentes GluT1, GluT2 y GluT3. En la hendidura sináptica, el Glutamato se une a tres tipos diferentes de receptores postsinápticos: el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-

5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) y el ácido kaínico (KA). También se puede unir el Glutamato a receptores metabotrópicos los que se sitúan en regiones presinápticas o en el terminal presináptico. (43)

La activación simultánea de receptores postsinápticos y receptores metabotrópicos del Glutamato activan vías de señalización intracelular que conducen a eventos moleculares que acompañan a la plasticidad neuronal. Se ha demostrado que las estructuras dentro del circuito de recompensa, CPF, la amígdala, el NAc y el ATV reciben proyecciones glutamatérgicas excitatorias, lo que demuestra la participación del Glutamato junto a la Dopamina en la modulación de la adicción y la plasticidad sináptica. (43)

Estudios sugieren que los sistemas glutamatérgicos y GABAérgicos en el sistema límbico se ven involucrados en el abuso de drogas, lo que conlleva la alteración de las conductas emocionales de la persona que consume drogas. La evidencia actual demuestra que el sistema del Glutamato en la CPF y el NAc se presenta después de la abstinencia de drogas y modula la búsqueda y recaída del consumo de drogas. (25,40)

El consumo repetido de una droga altera el equilibrio del Glutamato en el NAc, se observan diferentes efectos en los niveles basales del Glutamato extracelular según la droga asociada. Por ejemplo, el Alcohol lo aumenta, la Cocaína lo disminuye, y la Heroína no causa cambios. Sin embargo, todas las drogas desencadenan aumentos del Glutamato extracelular. (44)

### **1.2.3 Sistema opioide y GABA**

Los receptores de opioides se encuentran acoplados a proteínas G a nivel celular. Existen 3 subtipos de receptores opioides, los cuales son  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta) y el receptor orfanina FQ / nociceptina. Los receptores mu se encuentran localizados en la corteza cerebral, el tálamo, el área ventromedial rostral y se sabe que su estimulación refuerza la recompensa. Los receptores kappa y delta se encuentran en el hipotálamo y ganglios basales, respectivamente, ambos al estimularlos tienen efecto anti-recompensa. (45)

Durante una adicción se sabe que los receptores opioides afectan al sistema de motivación y recompensa. Los efectos de refuerzo directo de los opioides están restringidos a pocas estructuras cerebrales, específicamente el ATV, que contiene proyecciones

dopaminérgicas hacia el NAc, el cual se conoce como el centro de las adicciones debido a que, al ser activado, el cerebro lo interpreta como un estímulo placentero. (46,47)

Estudios en seres humanos sugieren que los medicamentos opioides ejercen su acción sobre el comportamiento en la recompensa a través de receptores en la corteza orbitofrontal, AMI, tálamo, cortezas cinguladas, NAc y NED. (46)

Se tiene el conocimiento que los motivadores del comportamiento en la vida cotidiana, como el dolor y el placer, son regulados a nivel cerebral por el sistema opioide. Los fármacos opioides se toman con la finalidad de disminuir el dolor y aumentar el placer. La diversidad de receptores opioides genera la producción de agonistas y antagonistas selectivos para los receptores mu, kappa y delta en función de la actividad del receptor como posibles tratamientos para la adicción. (48)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio y está ampliamente distribuido por todo el SNC, una disminución de este neurotransmisor a nivel cerebral se relaciona con las adicciones. El GABA activa dos tipos de receptores: GABA A y GABA B. Se sabe que la activación de las neuronas GABA inhibe la liberación de Dopamina del ATV. Los opioides actúan inhibiendo a las neuronas GABAérgicas, logrando con esto la desinhibición de la liberación de Dopamina. Sin embargo, aún no se conoce si los opioides actúan sobre las neuronas GABA del ATV o sobre aferentes GABA ubicados en otras áreas del cerebro como el núcleo tegmental rostromedial, en núcleo pálido ventral y el NAc. (49,50)

#### **1.2.4: Sistema endocannabinoides**

Estos neurotransmisores están conformados por una familia de lípidos conocidos como endocannabinoides (eCB). Un ejemplo endógeno es el tetrahidrocannabinol que es el psicoactivo de la marihuana. A nivel endógeno se están estudiando cinco moléculas: el 2-araquidonoil-glicerol (2AG); el 0-araquidonoil-etanolamina(virhodamina); el N-araquidonoil-dopamina (NADA); la andamina (AEA) y el Noladin Ether. Estos lípidos ejercen su efecto de manera retrógrada al unirse a receptores cannabinoides presinápticos tipo 1 y 2 (CB1 y CB2) que, una vez estimulados, inducen una depresión a corto plazo de la liberación de neurotransmisores. Debido a que los receptores eCB están acoplados a proteínas G, su activación inhibe el flujo de canales de calcio dependientes de voltaje presináptico, y activan los canales de potasio presinápticos. Además, tienen otros efectos en la plasticidad neuronal y la función sináptica de las neuronas que son

estimuladas por medio de receptores localizados en los astrocitos, que inducen una potenciación a largo plazo por medio de sus receptores CB1 mitocondriales; al ser estimulados, inducen la supresión o excitación del sistema nervioso según los terminales en los que se encuentran sean GABAérgicos o glutamatérgicos, respectivamente. (51,52)

Para terminar la señal cannabinoide es necesario que los eCB sean reabsorbidos. En condiciones normales, se reabsorben rápidamente, 5 minutos después de estimular su receptor diana, y se degradan por medio de las enzimas monoacilglicerol lipasa, la alfa/beta hidroxilasa y la amida hidrolasa; son degradados a sus componentes no activos. Sin embargo, si éste no se reabsorbe, sigue estimulando su receptor. Además, al ser lipofílicas este tipo de moléculas entran con facilidad al sistema nervioso central. Los neurotransmisores eCB ejercen su efecto adictivo principalmente en el NED y el NAc debido a que estas dos vías tienen una correlación directa con el centro de recompensa y aprendizaje, así como con el control de la impulsividad y compulsividad en donde ejercen su efecto inhibitorio sobre la vía GABAérgica, inhibiendo el tono inhibitorio que ejercen los núcleos corticales sobre estas regiones, al mismo tiempo que potencian la acción dopaminérgica de los mismos potenciando así la sensación placentera. (51)

### **1.2.5: Sistema de motivación-recompensa**

El sistema de motivación recompensa es una compleja red neuronal compuesta por múltiples núcleos siendo los más estudiados el ATV, la AMI el NAc, los cuales interactúan con otros núcleos en su mayoría mediados por proyecciones dopaminérgicas, aunque también se ve mediada por otros neurotransmisores, que se describirán más adelante. El sistema de motivación recompensa es uno de los más importantes en materia de adicciones, ya que es el que maneja el centro del placer y es capaz de condicionar conductas compulsivas después de una estimulación constante hacia neuronas específicas. (32,53)

A continuación, se explica cada núcleo del sistema de recompensa y las conexiones a las que pertenece:

Área Tegmental Ventral (ATV): El circuito de recompensa inicia con este núcleo el cual está compuesto por proyecciones dopaminérgicas y GABA, y en menor medida con proyecciones glutamatérgicas (GLU); las proyecciones del ATV que involucran dopamina se dividen en mesolímbica, la cual consta de proyecciones hacia el NAc, y en mesocortical, con proyecciones hacia la CPF. Existen otras proyecciones adicionales que incluyen la AMI y el hipocampo, cuyas

interacciones se exponen más adelante. Los estudios indican que en el ATV las proyecciones dopaminérgicas en la vía mesolímbica están involucradas cuando existe un estímulo de recompensa, mientras que, si existe un estímulo de aversión, está involucrada la vía mesocortical. Así mismo, existen neuronas en el tegmento latero dorsal del ATV que tienen proyecciones GLU hacia la vía mesolímbica que, al ser estimuladas, promueven comportamientos de recompensa. Existe también una vía desde la habénula lateral del ATV que tiene proyecciones GLU hacia la vía mesocortical que, al ser estimuladas, producen una aversión hacia los comportamientos de recompensa. También existen proyecciones GABA desde la habénula hacia la cola del ATV; éstas, al ser estimuladas, tienen un tono inhibitorio sobre el VTA que disminuye los estímulos desde el ATV hacia el resto de núcleos. (53,54)

Núcleo Accumbens (NAc): es el principal destino para los estímulos de recompensa provenientes del ATV por medio de neuronas dopaminérgicas. Estas activan neuronas espinosas medianas -MSM-, las neuronas predominantes en el NAc, que son proyecciones dopaminérgicas con receptores D1 y D2. Las neuronas MSM D1 conforman la vía directa, al ser estimuladas aumentan los impulsos talamocorticales, y las MSN D2 forman la vía indirecta que, al ser estimuladas, disminuyen los impulsos talamocorticales. Se cree que las neuronas MSN localizadas en el núcleo del NAc asignan un valor motivacional a los estímulos de recompensa en contraposición a los de aversión, mientras que los de la corteza dan respuesta a los comportamientos repetitivos en los que se obtiene una respuesta gratificante; el NAc recibe además inervaciones desde la corteza prefrontal cortical, el hipocampo ventral (vHIPP) y la amígdala basolateral (BLA). (32,55)

Corteza Prefrontal (PFC): este núcleo se asocia al control de la impulsividad y el control ejecutivo e interviene en conductas dirigidas a la gratificación por medio de la planificación y la búsqueda. Por lo tanto, si existe una mala adaptación en este núcleo, se ven afectados los mecanismos por medio de los cuales se median las conductas de recompensa. (32,53)

Región ventral del Hipocampo (vHIPP): este núcleo recibe información espacial y contextual desde la región dorsal del Hipocampo, así como información emocional desde la región BLA y el locus coeruleus, actuando como un sitio de integración entre la información espacial y contextual. Además, envía proyecciones GLU al NAc. Esta región actúa modulando los comportamientos de recompensa y búsqueda, así como los comportamientos de aversión hacia el uso de sustancias y otros comportamientos que se pueden considerar como adictivos. (32,55)

Amígdala (AMI): la AMI interactúa con el NAc principalmente desde su región (BLA) por medio de proyecciones GLU hacia el NAc que son mediadas por receptores D1 Dopamina. Esta conexión promueve los refuerzos positivos y facilita los comportamientos de búsqueda por medio de un aprendizaje emocional. Aunque la AMI interviene en comportamientos asociados a la ansiedad y el miedo, estos no parecen provenir de BLA, por lo que la ansiedad y el estrés no intervienen necesariamente en los comportamientos de recompensa y búsqueda, ni en los de aversión en la adicción a sustancias. (32)

Tálamo (TA): este núcleo tiene una conexión directa al NAc por medio de proyecciones GLU desde su región paraventricular (PVT). Estas conexiones generan un comportamiento de aversión hacia el estímulo que lo induce. (32)

### **1.2.6: Sistema impulsividad-compulsividad**

Este sistema comprende la capacidad tanto para detener acciones que aún no se han iniciado como la capacidad para detener las acciones que ya están en curso. La impulsividad engloba la falta de previsión hacia las consecuencias en el momento previo a realizar alguna acción. También se establece como la falta de capacidad para posponer una satisfacción inmediata sobre una más beneficiosa a largo plazo, en donde la satisfacción inmediata puede, además, conllevar algún riesgo. Por otro lado, la compulsión se define como conductas condicionadas inapropiadas ante un determinado estímulo en una determinada situación, en donde se obtienen resultados no deseados o que pueden representar algún peligro; una vez que se inician estas acciones son difíciles de detener. En el contexto de las adicciones, una persona impulsiva se expondría al consumo de sustancias sin pensar en las consecuencias a corto y largo plazo, mientras que la compulsión se manifestaría una vez establecida la adicción y ante cualquier estímulo que evoque la sustancia, como podría ser el olor al humo de tabaco, o el pasar enfrente de un bar en el caso del alcoholismo, daría como resultado la compulsión de consumir dichas sustancias. (56)

El circuito que controla la impulsividad y la compulsividad es una compleja red neuronal en la que el comportamiento está mediado por un balance y/o competencia entre los distintos núcleos y conexiones neuronales. En este esquema, ambas conductas están mediadas por un bucle y tienen inicio en el núcleo estriado, pero, parten de una región distinta del núcleo. El circuito de la impulsividad inicia en el núcleo estriado ventral (NAc) que se conecta al Tálamo y del Tálamo hacia la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC) y de regreso al NAc terminando el bucle,

mientras que el circuito de la compulsividad inicia en el NED que se conecta al tálamo y desde allí se conecta a la corteza orbitofrontal (OFC) y de regreso al núcleo estriado dorsal cerrando el bucle. (56)

Se establece que el lugar de inicio de ambos bucles para la compulsividad y la impulsividad son los núcleos estriados el NED y el NAc respectivamente. Estos actúan como un interruptor de salida en donde, al ser estimulados, promueven ambas conductas. El control está dado por núcleos corticales que son OFC y la corteza prefrontal ventromedial según sea el circuito, controlando los impulsos al mediar los núcleos del inicio del bucle que serían el NED y el NAc. En una adicción existen cambios en estos grupos de núcleos. En un principio, si existe una sobrecarga proveniente del NAc, la VMPFC se verá abrumada y resultará ineficaz para controlar estos impulsos, de igual manera los impulsos provenientes del NED hacia la OFC. En contraposición, si existe una atrofia de los núcleos corticales y no existe un adecuado control, se ven sobrepasados por los estímulos provenientes de los núcleos estriados, aunque estos sean normales. Además, existe otro mecanismo por medio del cual estos circuitos están relacionados. Se conoce que, al estar en un punto anatómico cercano, si un paciente presenta una conducta impulsiva a repetición, los estímulos generados en el NAc migran hacia el NED, generando una conducta compulsiva ante el consumo de una determinada sustancia. Por ejemplo, en el consumo de etanol, un paciente puede iniciar su consumo de manera impulsiva. Con el paso del tiempo, esta conducta se transformará en una compulsión haciendo que, una vez iniciado el consumo, sea difícil detenerlo. (56)

Los Sistemas y neurotransmisores implicados en las adicciones son el ente orgánico de la enfermedad que induce al “craving”, estos no son capaces de explicar por completo el fenómeno, ya que el “craving” es un sentimiento subjetivo que deriva del procesamiento interno, la experiencia y la constitución neurológica de cada individuo. El proceso adictivo es un fenómeno complejo y para comprenderlo se requiere de una perspectiva más amplia, incluyendo fenómenos como la percepción, el procesamiento de información, y la cognición, como abordaremos en el capítulo 2.

## Capítulo 2: Modelos teóricos del “craving”

### SUMARIO

- Modelos Basados en el condicionamiento
- Modelos basados en la cognición
- Modelos Psicobiológicos

Los modelos teóricos disponibles son los modelos basados en el condicionamiento (que abordan el fenómeno desde un punto de vista directo entre la droga y los refuerzos positivos y negativos que produce), los modelos basados en la cognición (que abordan la enfermedad desde el procesamiento interno de la información que rodea la sustancia a la que es adicto) y los modelos psicobiológicos (que integran el procesamiento cognitivo con alteraciones a nivel de sistemas neuronales y neurotransmisores).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las adicciones son una necesidad física o psicoemocional que crea una dependencia hacia una sustancia, actividad o relación. El “craving” es un componente esencial de las adicciones debido a que este sentimiento subjetivo es el que limita y provoca un fallo en el tratamiento de los adictos. Este sentimiento subjetivo es el que, en muchos casos, limita el tratamiento de las farmacodependencias; produciendo constantes recaídas y rechazo a los períodos de abstinencia.

Los modelos conceptuales de “craving” surgen como la necesidad de explicar este fenómeno para tener un mejor manejo y control de su tratamiento. Existen los modelos clásicos de condicionamiento; los modelos que involucran emociones; y los modelos que implican núcleos y redes neuronales específicas en el encéfalo, descritos en el capítulo previo. Es importante resaltar que todos los modelos aportan algo a la comprensión de este fenómeno y cada uno se podrá adaptar mejor a cada paciente según sus condiciones particulares. (57–59)

## **2.1: Modelos basados en el condicionamiento**

Los modelos de condicionamiento se basan en el proceso de aprendizaje basado en la repetición de una actividad; esto genera impulsos en el cerebro que se emparejan con dicha actividad. Actualmente, los modelos mencionados no son capaces de explicar todo el fenómeno del “craving”; debido a que es un fenómeno complejo, en el cual no solo se ven involucrados impulsos generados por el consumo de sustancias, sino, están implicados procesos cognitivos internos del paciente tales como las emociones, la memoria e ideas; así como procesos provocados por la ausencia de la sustancia, como el síndrome de abstinencia. (57,60)

### **2.1.1: Modelo basado en la abstinencia**

Este modelo manifiesta que, al principio de una adicción, existen inductores de estímulos aversivos, como los estados psicológicos alterados o situaciones desagradables, por lo que el paciente, al consumir una sustancia, suprime dichos estímulos. Por ejemplo, los pacientes que sufren de ansiedad tienden a consumir sustancias depresoras como el Cannabis para atenuar sus síntomas; dicha sustancia permite que el paciente experimente una disminución de los síntomas aversivos. Una vez que el paciente asocia la disminución de los estímulos aversivos con alguna sustancia se inicia el proceso de adicción, estableciendo un patrón de consumo. Además, el paciente percibe que al dejar de consumir dicha sustancia se presenta el síndrome de abstinencia y reaparecen los estímulos aversivos previos, estableciendo una relación entre el síndrome de abstinencia y los estímulos aversivos. (57,60)

El mecanismo por el cual se forma el “craving”, según este modelo, depende del vínculo establecido entre el síndrome de abstinencia y los estímulos aversivos; una vez iniciado el síndrome de abstinencia, se hacen presentes los estímulos aversivos sin sus inductores, por lo que el “craving”, según este modelo, es el deseo de evitar el síndrome de abstinencia y, por consiguiente, los estímulos aversivos. (57,60)

### **2.1.2: Modelo de respuestas compensadoras**

Este modelo propone que, al ingerir una sustancia, el organismo se adapta produciendo una serie de cambios fisiológicos; según sea la droga y sus efectos agonistas en el organismo, producirá una serie de respuestas compensatorias que será más intensas según el tiempo de consumo. De acuerdo con esta teoría, mientras vayan aumentando las respuestas compensatorias se irá provocando un condicionamiento fisiológico en el organismo. En este modelo el síndrome de abstinencia se produce por la compensación fisiológica ya generada, provocando un malestar físico en ausencia de la sustancia, por lo que el “craving” surge de la necesidad de consumir dicha sustancia para evitar el síndrome de abstinencia y compensar los cambios compensatorios ya adquiridos. (57,61)

### **2.1.3: Modelo de incentivo**

Este modelo opera según el condicionamiento clásico, en donde el consumo de una sustancia produce efectos agradables o de recompensa propios de cada droga. Según este modelo, con el consumo crónico de la sustancia se irá desarrollando una relación entre la recompensa, el entorno, las situaciones que llevan al consumo y la propia sustancia. El condicionamiento está presente cuando el paciente se expone a circunstancias familiares al consumo de alguna sustancia y comienza a anticiparse a la recompensa por las relaciones establecidas. De esta forma, aunque el individuo no consuma ninguna sustancia, presentará cambios físicos como los que ha experimentado durante el consumo y los interpretará como “craving”, perpetuando la autoadministración. (57,61)

## **2.2: Modelos basados en la cognición**

La cognición se entiende como el proceso mental por medio del cual se obtiene una interpretación consciente de la información obtenida por medio de los sentidos, así como la interpretación de los procesos mentales internos como la memoria, las emociones, el aprendizaje, el pensamiento y la resolución de problemas. Los modelos basados en la cognición exploran la interacción entre los procesos mentales internos, la información obtenida de los sentidos y el consumo de una sustancia, en donde se ve alterado el proceso cognitivo por la adicción. Los modelos basados en la cognición surgen por la necesidad de explicar de manera más amplia los procesos implicados en la adicción, debido a que, en un principio, los modelos basados en el condicionamiento no son suficientes para abarcar la mayoría de los fenómenos. (57,61)

### **2.2.1. Modelo de etiquetado cognitivo**

Este modelo se basa en el proceso cognitivo resultante de la experiencia del adicto con una determinada sustancia, enfocándose en la etiqueta emocional y la respuesta fisiológica obtenida por el consumo. Cuando el individuo está iniciando el consumo de una sustancia se producen cambios fisiológicos en el organismo, producto del mecanismo de acción propio de cada sustancia. Cuando el consumo es crónico, se inicia un proceso de aprendizaje que, una vez terminado, hará que el paciente experimente una respuesta fisiológica condicionada. Es decir, manifestará cambios fisiológicos similares a los experimentados durante el consumo de una sustancia, previo a administrársela. De esa cuenta, una etiqueta emocional es el proceso cognitivo resultante de la interpretación del consumo de una determinada sustancia; la cual puede ser una experiencia placentera o aversiva. (57,62)

Este modelo expone que una vez establecida la etiqueta emocional se irá asociando a otros factores familiares al consumo como el entorno, el estado emocional y el proceso mental que se debe llevar a cabo para obtener dicha sustancia; al estar expuestos a estos factores, la asociación entre la etiqueta emocional y la respuesta fisiológica condicionada producirán una excitación fisiológica como parte del proceso cognitivo. Bajo este modelo, el paciente interpreta como “craving” la manifestación de la etiqueta emocional. La excitación fisiológica se puede manifestar como taquicardia, taquipnea, sudoración de manos, prurito en la palma de las manos y ansiedad. Por ejemplo, un alcohólico puede presentar una excitación fisiológica condicionada como prurito en la palma de las manos al pensar en Alcohol o al pasar enfrente de un bar, lo que interpretará como “craving”, y al consumir dicha sustancia, reforzará el comportamiento al fortalecer las conexiones de su etiqueta. (62)

### **2.2.2. Modelo afectivo dual**

Este modelo se basa en el afecto positivo y negativo, siendo ambos capaces de desencadenar “craving” según sea la relación del paciente con la sustancia que consume, el entorno, estado mental y condición emocional al momento del consumo. Según este modelo, se estructuran redes cognitivas con base en memorias que almacenan la información relacionada con el consumo de drogas, y se estimula y refuerza uno u otro afecto según sea el caso; este tipo de redes cognitivas se conocen como redes proposicionales ya que basan su estructura en el significado o interpretación de los estímulos y las respuestas que estos producen. (62)

El afecto negativo se relaciona con emociones o estados psicológicos alterados negativos como tristeza, depresión o enojo, así como con estímulos aversivos que representan una situación estresante para el paciente, por ejemplo, una entrevista de trabajo, la manifestación del síndrome de abstinencia o el conocimiento de que ya no cuenta con la sustancia a la que se es adicto. El afecto positivo se relaciona con emociones positivas, los efectos placenteros propios del consumo de una determinada sustancia, o que se presenten situaciones placenteras; como conseguir un trabajo al que se aplicó, reunirse con amigos y percibir que la sustancia a la que es adicto está disponible. (61,62)

Este modelo establece que ambos afectos son opuestos y se inhiben mutuamente, es decir que, en el grado que se estimule una vía, se inhibe la otra; una vía se activa cuando los estímulos coinciden con una red proposicional almacenada. Si se activa el afecto negativo o positivo por medio de la red proposicional, el paciente relaciona los datos que lo activaron con el consumo de la sustancia a la que se es adicto y lo interpretará como “craving”; esto inducirá un comportamiento de búsqueda y consumo de la sustancia en ambos afectos. La diferencia es que cuando se estimula el afecto positivo previo al consumo, la red proposicional emparejada provocará una respuesta fisiológica que imita a los efectos placenteros relacionados con el consumo de la sustancia. Mientras que, al estimular el afecto negativo antes de consumir la sustancia, inducirá un aumento de las emociones negativas y la respuesta fisiológica imita el síndrome de abstinencia. La respuesta obtenida de la activación de una red dependerá de la consistencia de la memoria almacenada con el consumo de la sustancia, es decir, si al consumir alguna sustancia se producen los mismos efectos que los previamente almacenados en la red proposicional se refuerza la misma, por ende, el grado de “craving” depende de estos dos factores según este modelo. (57,61,62)

### **2.2.3 Modelo de expectativa de resultados**

Este modelo tiene un componente informativo y un componente motivacional que interactúan entre sí y modifican el comportamiento del paciente. En el componente informativo, el paciente establece una relación entre estímulos agradables y una determinada sustancia después de consumirla; como la sensación de euforia en el consumo de heroína o la sensación relajante que algunos pacientes refieren con el consumo de nicotina. Mientras que el componente motivacional es la expectativa obtenida antes de consumir alguna sustancia, es decir, la anticipación de los estímulos agradables asociados al consumo, la cual se produce en un ambiente relacionado al contexto, proceso mental, o proceso emocional asociado a dicha

sustancia. El componente informativo se enlaza con el componente emocional formando así la motivación para consumir la sustancia; y es esto lo que en el modelo de expectativas de resultados produce el “craving”. Entonces un paciente manifestará “craving” si se encuentra en un contexto que lo favorezca, como puede ser estar en un lugar en donde se suele fumar cigarrillos, anticipándose a la recompensa que se obtendrá y manifestando este deseo como “craving”. (57,62)

#### **2.2.4 Modelo de procesamiento cognitivo**

Este modelo comprende de manera diferente el “craving”. Mientras los modelos anteriores proponen un centro cognitivo común para el “craving” y el abuso de sustancias, el modelo de procesamiento cognitivo propone que el abuso de sustancias en adictos crónicos puede existir independientemente de los procesos que controlan el “craving”, y que esto se da por medio del procesamiento automático, y que el “craving” aparece por medio de otros mecanismos relacionados al procesamiento no automático. (57,62)

Para que se genere un proceso automático es necesario que exista un proceso de aprendizaje de una tarea en particular para que ésta se pueda realizar con poca atención o ninguna atención enfocada, de manera rápida y sin esfuerzo. Por ejemplo, al comer, vestirse y cepillarse los dientes existe un estímulo que inicia el comportamiento automático. En el caso de un adicto, después de un largo periodo de uso y abuso de una determinada sustancia, como el consumo de Alcohol, el paciente, a medida pasa el tiempo, irá automatizando acciones involucradas en la obtención y consumo de Alcohol. Por ejemplo, después de un largo periodo de abuso por parte del paciente, al pasar frente a su bar favorito, se activarán los procesos automáticos por este estímulo; por lo que el paciente entrará e iniciará el consumo de Alcohol sin haber sentido ningún deseo ni “craving” de consumir dicha sustancia. (62)

Los procesos no automáticos son aquellos en los que se tiene poca o ninguna experiencia. Para realizarlos se necesita un mayor nivel de atención enfocada, lo que implica un esfuerzo cognitivo mayor y está limitado por la capacidad cognitiva de cada individuo, así como el interés que se tenga en este proceso. Los procesos no automáticos ocurren cuando una persona aprende una habilidad por primera vez, cuando se activa una secuencia automatizada, pero se encuentra con un obstáculo para poder finalizarla, y cuando una persona de manera consciente intenta evitar un proceso automático. (62)

Este modelo plantea que el “craving” se manifiesta cuando existe un obstáculo o se intenta evitar un proceso automático. En estas situaciones se activará un proceso cognitivo que intentará finalizar el proceso automático por medio de un proceso no automático. Por ejemplo, en el caso de un alcohólico que encuentra su bar favorito cerrado, este intentara buscar alternativas siendo éstas los procesos no automáticos implicados en concluir con la ingestión alcohólica y sus consecuentes efectos, mientras que un alcohólico que intenta no beber, se verá condicionado por los procesos automáticos implicados siendo los procesos no automáticos las manifestaciones del “craving”; entonces el “craving” es la interpretación cognitiva de la necesidad de finalizar la tarea automática activando así los centros del de deseo. (62)

Este modelo concluye que, una vez activado el centro del deseo en el paciente, es decir los mecanismos no automáticos, el paciente experimentará una serie de comportamientos propios de la abstinencia como la angustia emocional, respuestas fisiológicas autónomas, autoinformes de la situación del “craving” latente. Estas se derivan de las demandas cognitivas impuestas por los procesos no automáticos que aumentan la demanda cognitiva, lo que en ocasiones pueden abrumar al paciente produciendo un impacto en la capacidad para realizar sus tareas diarias y concluyendo con la activación de los centros de estrés en donde se explican las respuestas fisiológicas relacionadas con la abstinencia. (57,62)

## **2.3 Modelos psicobiológicos**

Estos modelos combinan las nociones psicológicas con las biológicas para dar una explicación más concreta al fenómeno del “craving”. Para su estudio, toma los núcleos adictivos en combinación con los procesos motivacionales y la interacción con las distintas sustancias para explicar los cambios en el comportamiento y la perpetuación de las conductas adictivas. (62)

### **2.3.1 Teoría motivacional del proceso oponente**

La teoría motivacional del proceso oponente de Solomon postula que las emociones gratificantes involucran mecanismos secundarios que se oponen y restringen la emoción positiva; así, cuando una persona consume una droga percibe inicialmente emociones gratificantes que van precedidas por emociones negativas y esto ocurre cada vez que se consume la droga. Este modelo basa su explicación en la etapa de abstinencia de la desregulación de los circuitos motivacionales. Así mismo, toma en consideración que el consumo de una droga, para generar

adicción, debe pasar de la impulsividad a la compulsividad, cambiando de lo que impulsa las acciones motivadas (refuerzo positivo) a lo que las conduce (refuerzo negativo). (63–66)

En este modelo se puede definir al refuerzo negativo como: el proceso por el cual la eliminación de un estímulo aversivo (abstinencia a drogas) aumenta la probabilidad de una respuesta (consumo de drogas), mientras que los refuerzos positivos son aquellos que se manifiestan como sensaciones placenteras que aumentan la probabilidad del consumo. Solomon, en esta teoría, sugiere que el consumo de una droga genera emociones similares a la euforia, ya sea por refuerzos positivos o negativos (proceso A). Conforme avanza la adicción será más difícil generar la misma sensación de euforia, por lo que el paciente buscará consumir la sustancia para tratar de generar los mismos efectos. Al finalizar el efecto de la droga surge un estado emocional negativo opuesto y aversivo (proceso B). Conforme avanza la adicción, el proceso B incrementará su intensidad, induciendo al paciente a consumir más de la sustancia para limitar este proceso. En este modelo, una vez establecido el patrón de consumo, existe una fluctuación entre el proceso A y el proceso B. El “craving” se manifestará como el deseo de mantener al máximo posible el proceso A, mientras se trata de limitar los efectos del proceso B; conforme aumente el consumo, el “craving” será cada vez mayor. (63–66)

### **2.3.2 Modelo de desregulación interoceptiva**

Se define a la intercepción como la recepción, el procesamiento y la integración de señales de importancia para el organismo con estímulos externos para afectar la conducta motivada actual. Puede ser vista también como la forma en que una persona “se percibe” en un momento delimitado, cumpliendo una función de homeostasis de tal manera que la conducta consiste en el acercamiento o alejamiento de estímulos externos. Por tanto, el acercamiento o la evitación de un estímulo depende del grado en que la recepción del estímulo acerca a la persona a un estado homeostático. Por ejemplo, una persona que ha ingerido alimentos participa en una conducta de búsqueda y consumo de alimentos a un nivel mucho menor que una persona hambrienta. (66–68)

A la relación entre el estímulo y el nivel asociado de aplicación o evitación en función del estado interno del individuo se le conoce como aliestesia, descrita por Cabanac. Se conocen dos tipos: la aliestesia positiva, es cuando el estado interno mejora la experiencia gratificante del consumo; y la aliestesia negativa, cuando el estado interno puede disminuir la experiencia gratificante del consumo. Es decir, una persona hambrienta puede experimentar sensaciones

más intensas que una persona saciada. Así, este modelo plantea que una persona consume drogas para sentirse mejor o para evitar sentirse peor. El “craving” según este modelo surge por la exposición continua a una determinada sustancia, en donde se pierde el control de los mecanismos normales de aliestesia; durante el consumo crónico se atenúa la aliestesia positiva y se refuerzan los mecanismos de la aliestesia negativa, por lo que el paciente intentara compensar esta deficiencia consumiendo más de la sustancia reforzando la conducta adictiva. (66–68)

### **2.3.3 Modelo neuroadaptativo (teoría de la sensibilización por incentivos)**

El modelo neuroadaptativo o teoría de la sensibilización por incentivos sugiere que el consumo recurrente de drogas adictivas puede generar cambios crónicos en las neuronas y circuitos de recompensa mesocorticolímbicos. La sensibilización cambia la estructura física de las neuronas mesolímbicas, como la alteración de la forma y el número de espinas en las dendritas de las neuronas; así mismo, hace que los sistemas mesocorticolímbicos sean más activos a las señales e imágenes asociadas con las drogas. Esta sensibilización da como resultado neuroadaptaciones en la prominencia de incentivos. La sensibilización de la prominencia de incentivos produce pulsos de mayor liberación de dopamina que conduce a activaciones cerebrales y motivaciones más duraderas. El proceso adictivo involucra circuitos de recompensa y el aprendizaje asociativo. (58,69)

El aprendizaje asociativo consta de la relación que guardan una conducta con los estímulos positivos que generan; ya sea por refuerzos positivos o negativos. Por sí solo el aprendizaje asociativo no es suficiente para explicar el abuso de sustancias. Únicamente dirige el objeto del deseo, pero es la sensibilización del circuito de recompensa el que determina la motivación patológica por el deseo de consumir una droga. Es más probable que el contexto asociado al consumo de drogas desencadene el craving, que el consumo de la droga por sí misma. Por lo tanto, el modelo neuroadaptativo expone que el “craving” surge por la sensibilización de los circuitos neuronales de recompensa por las señales asociadas al consumo de las drogas. (58,69)

## 2.2.4 Modelo de ambivalencia multidimensional

En este modelo se considera la conducta adictiva como una ambivalencia que se relaciona con la toma de decisiones. Este modelo expone al comportamiento como una balanza que se inclina hacia el acercamiento o evitación de conductas, en donde los estímulos asociados previamente al consumo de la droga pueden inclinar la balanza hacia el acercamiento. Estas experiencias son activadas por la exposición a señales relacionadas con el consumo de la droga. (59,70)

En el modelo multidimensional, la balanza se puede inclinar hacia la evitación por experiencias negativas o poco placenteras; estas experiencias pueden ser activadas por factores históricos (involucrados en el proceso de toma de decisión) como aspectos genéticos, características de personalidad, el entorno sociocultural y los refuerzos pasados. (59,70)

Es de relevancia mencionar que también hay factores históricos como el acceso a actividades alternativas de diferente valor que inclinan la balanza a un punto intermedio como lo es la indiferencia por el consumo de la droga. Por tanto, en el concepto de la ambivalencia se asume que la inclinación hacia el acercamiento o evitación es cambiante en el tiempo, en respuesta a estados subjetivos del consumidor y a circunstancias ambientales; durante una adicción los estímulos de acercamiento se incrementan mientras que los de alejamiento tienden a mantenerse constantes. Entonces el “craving” surge cuando los mecanismos de control se ven sobrepasados por los estímulos de acercamiento. (59,70)

El “craving” es un fenómeno multi casual, que tiene su origen en la mala adaptación de conductas que se repiten a lo largo del tiempo, y que, según cada droga y las vulnerabilidades presentes en los pacientes, producen cambios en las estructuras que modulan el comportamiento y en la percepción de la realidad, que culminan en un comportamiento adictivo. El mejor modelo para utilizar dependerá del enfoque terapéutico, ya que los modelos son medios que puede utilizar el terapeuta para facilitarle la comprensión al paciente de su enfermedad. Actualmente, las terapias disponibles son en su mayoría de carácter psicológico y de modificación del estilo de vida, afectando al “craving” por medio de distintos objetivos según el tipo de terapia las cuales abordaremos en el capítulo 3.

# Capítulo 3 Modalidades del tratamiento para el “Craving” asociado a las adicciones

## SUMARIO

- Terapia cognitivo-conductual
- Terapia basada en “mindfulness
- Otras terapias psicológicas
- Terapias de modificación ambiental y estilo de vida
- Terapia de estimulación magnética transcraneal

Las modalidades disponibles para el tratamiento del “craving” históricamente han sido las terapias psicológicas. Por su medio se busca que el paciente afronte su adicción comprendiendo parte o la totalidad de su enfermedad, y sea capaz de combatir los mecanismos por los que se perpetúa su adicción. Como se mencionó previamente, el tratamiento de las adicciones requiere un abordaje con múltiples intervenciones. A continuación, se exponen las distintas modalidades terapéuticas para el tratamiento del “craving”.

### 3.1 Terapia cognitivo conductual

La terapia cognitiva se basa en que el proceso de adicción es una mala adaptación, es decir, un comportamiento no adecuado que resulta de una dependencia química dada por la fisiología cerebral. Además, los efectos corporales producidos por el consumo de una determinada sustancia y el proceso cognitivo interno, que incluye la interacción con el sistema emocional, pensamientos, percepciones y suposiciones, y los estímulos externos provenientes del ambiente interactúan con el proceso cognitivo contribuyendo a la mala adaptación. La terapia basada en la cognición se enfoca en el control sobre las emociones por lo que su fundamento es comprender el proceso cognitivo, por medio del cual el paciente le asigna un significado a éste en relación a lo que experimenta y, por ende, alterar este proceso para influir y modificar en última instancia las emociones y el comportamiento mal adaptado. (14)

La terapia conductual se basa en los modelos basados en el condicionamiento, como se explicó en el capítulo 2. Por medio del consumo de una sustancia el paciente obtiene una recompensa inmediata, y en algunas instancias, evitan percibir estímulos aversivos provenientes de las vivencias diarias o estados psicológicos alterados. La terapia conductual se basa en la modificación del estilo de vida y las conductas de riesgo que derivan del consumo de drogas. (14,17,18)

La terapia cognitiva conductual para el tratamiento de una dependencia es, en principio, un proceso de aprendizaje para los pacientes por medio del cual identifican y corrigen los procesos cognitivos y conductuales abordados en los modelos teóricos del “craving”. El proceso terapéutico que se postula es el siguiente: (14,17,18)

1. Seguimiento de los pensamientos automáticos negativos
2. Identificar la cognición, afecto y comportamiento de manera individual.
3. Identificar los procesos cognitivos automáticos disfuncionales y modificarlos
4. Mapeo de las cogniciones que presenten una versión alterada de la realidad y buscar alternativas más próximas a la realidad.
5. Identificar y alterar concepciones distorsionadas que no permiten una adecuada evaluación de sus vivencias.
6. Tratar las imágenes conceptuales disfuncionales reemplazándolas por otras más próximas a la realidad.

Es importante señalar que el proceso de la adicción es dinámico por lo que su tratamiento también debe serlo. El proceso terapéutico postulado para el tratamiento comprende un camino lógico para iniciarlo, haciendo que el paciente tenga una mejor comprensión sobre su estado. Dado que cada caso es diferente es necesario evaluar y abordar al paciente según su estado actual. (14,17)

El fin de esta terapia es enseñar al paciente una autogestión en la que al final serán capaces de reconocer y confrontar sus cogniciones alteradas sin ayuda del terapeuta. Un ejemplo claro de esto es durante la violación de la abstinencia; a pesar de que el paciente haya consumido la sustancia esto no implica que volverá a su patrón de consumo anterior. Si se ha tratado para este escenario el paciente será capaz de lidiar con sus cogniciones negativas y volver a un estado de abstinencia. Es importante que el paciente autogestione este tipo de eventos debido a que, en la mayoría de los casos, el paciente percibe que al romper la abstinencia tiene sentido volver a su patrón de consumo anterior; en este caso, deberá reconocer todas las percepciones negativas tanto internas como del ambiente y corregirlas. (14,17)

### **3.2 Terapia basada en “Mindfulness “**

Esta terapia se basa en un estado de conocimiento pleno sobre los procesos internos y externos actuales que en el paciente precipitan la conducta adictiva, también explora otros

trastornos psicológicos asociados. En este trabajo, para no provocar confusiones, se utilizará el anglicismo “mindfulness”, dado que en la mayor parte de la literatura se hace referencia a este en lugar de su contraparte en español (conciencia plena). (15,16)

La terapia debe ser enseñada por una persona capacitada en la práctica., Inicia como un entrenamiento cognitivo, por medio de la meditación enfocada en la concentración y la monitorización abierta de procesos cognitivos. Se empieza con enfocarse en un objeto o estímulo por medio ejercicios de respiración o un mantra (una palabra o pensamiento que se repite y se le asigna una etiqueta cognitiva). Un ejemplo es al practicar con sentimientos enfocándose en el “craving”; esto permite observar al fenómeno y los efectos que produce de manera imparcial con el fin de entenderlo y comprender los factores precipitantes y los sentimientos producidos, de este modo se logra un mayor control y se obtiene la capacidad de desviar la atención y mitigar la acción del “craving”. (15,16,19)

La terapia de adicciones con “mindfulness” se centra en lograr un estado de sobriedad y en la prevención de recaídas; se enfoca en los desencadenantes de la adicción y en los factores que la exacerbaban. Debe centrarse en los procesos cognitivos mal adaptados iniciando por sus componentes; estos pueden ser pensamientos, emociones, sugerencias y estímulos del ambiente que se perciben como gratificantes o aversivos. Una vez establecido en qué enfocarse, el paciente iniciará el proceso de la toma de conciencia al experimentar de manera repetida los procesos cognitivos. -La terapia inicia en un ambiente controlado y posteriormente, se practicará todos los días, logrando así con el tiempo la mitigación del “craving”. (19)

Existe evidencia que durante el proceso de adicción se producen cambios en ciertas regiones del cerebro, implicadas en los centros de placer y el control de la compulsividad y la impulsividad. Estas regiones son esenciales para el mantenimiento de la adicción. Durante la terapia por medio de Mindfulness se ha encontrado cambios en regiones como la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal ventromedial, corteza del cíngulo posterior y anterior, en donde se observa un aumento de la actividad al iniciar el entrenamiento. Se sospecha que los cambios sobre estos núcleos están vinculados al control de conductas asociadas a la adicción como se expuso en el capítulo 1. Aún se siguen estudiando estos cambios y sus implicaciones, pero el mindfulness como terapia se asocia con un mejor apego al tratamiento y el estado de sobriedad. (15,16)

### **3.3 Otras terapias Psicológicas**

Estas terapias son utilizadas en la práctica como complementos y se derivan de las ya expuestas; estas agregan al entorno como un ente capaz de modificar las mecánicas en el pensamiento del paciente.

#### **3.3.1 Terapia Psicodinámica**

La psicodinámica establece que en el pasado se produjeron estados psicológicos alterados derivados de eventos traumáticos, conocidos como conflictos no resueltos. Estos conflictos deberán ser la base de la terapia; cuyo enfoque se basa en tratar los procesos inconscientes manifestados como la necesidad de consumir y abusar de sustancias. (17,18)

A diferencia de las otras terapias mencionadas, que se basan en comprender las cogniciones del paciente, la psicodinámica trabaja los pensamientos inconscientes. Durante las sesiones se reconocen y modifican aspectos externos en la vida del paciente de manera progresiva y por medio de tareas asignadas fuera del tiempo de las sesiones. (17,18)

Con el paso del tiempo se logra que el paciente resuelva sus conflictos. El beneficio de esta terapia es máximo cuando se combina con otras intervenciones como la terapia de grupo, la terapia farmacológica y cambios en el estilo de vida. (17,18)

#### **3.3.2 Terapia Interaccional estratégica breve**

La terapia interaccional estratégica breve se basa en un programa diseñado a partir de las fortalezas del paciente, abordando los períodos de abstinencia y enfocándose en los medios para lograrlos. No se abordan las causas desencadenantes del consumo de una sustancia, sino que se enfoca en las razones por las cuales el paciente logró cumplir con un periodo de abstinencia. Cada pequeño éxito se usará para incrementar la confianza del paciente en sí mismo, y se buscará establecer motivos para estar sobrio como el trabajo, las relaciones interpersonales, la economía, entre otros factores propios de cada caso en particular. Esta se terapia busca reforzar la confianza del paciente en sí mismo, para volverlo funcional y capaz de afrontar su adicción. (17)

### **3.4: Terapias de modificación ambiental y estilo de vida**

Este conjunto de terapias busca cambiar los patrones ambientales y conductuales de cada paciente. Estos cambios alteran el ciclo de la adicción incrementando las oportunidades del paciente para su recuperación. A continuación, hablaremos de las terapias disponibles:

#### **3.4.1 Terapia con ejercicio y actividad física**

Los mecanismos neurobiológicos asociados al ejercicio como tratamiento para el craving están mediados por la interacción con la Dopamina en la vía de la recompensa. El ejercicio actúa por medio una reversión en la neuro adaptación de las neuronas del sistema de recompensa, al activar las proyecciones del área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, promoviendo la liberación de Dopamina y Noradrenalina; compensando así la atrofia por el abuso de una sustancia. (19,71,72)

Investigaciones indican que participar en actividad física se asocia con una reducción en los síntomas de abstinencia, un mejor estado de ánimo, una mejor retención del tratamiento y una disminución del consumo de sustancias. Estudios en pacientes que consumen cannabis han encontrado que 10 días de ejercicio de intensidad moderada durante 30 minutos; resulta en niveles significativamente menores en el craving por consumo de cannabis, mientras que otros estudios muestran que el ejercicio aumenta la abstinencia al mismo nivel que otros tratamientos para el craving por tabaco. Debido a los beneficios físicos y psicológicos se considera a la actividad física como parte del tratamiento para el "craving". (19,71,72)

#### **3.4.2 Terapia familiar**

La familia es considerada la base de la sociedad, el lugar donde los niños y adolescentes aprenden valores morales y también el lugar donde los padres ejercen influencia duradera sobre las actitudes y creencias de sus hijos. La familia es una importante fuente de factores de riesgo y un lugar con potencial para prevenir el consumo de sustancias desde la niñez. Brook menciona que la familia otorga efectos protectores como lo son el ajuste materno y los vínculos de apego en contraposición al riesgo como la presión social y la exposición temprana a drogas. (17,73)

Se considera que los factores de riesgo para el consumo de drogas provienen de las interacciones entre el individuo, la familia y el ambiente social. Los estudios demuestran que los

hijos de padres alcohólicos tienen 3 veces más riesgo de ser alcohólicos y 2 veces más riesgo de ser drogodependientes. La evidencia científica indica que los factores genéticos condicionan la persistencia, pero no en el inicio del consumo de drogas; estos factores genéticos están implicados en el metabolismo y efecto fisiológico de las drogas. La teoría interaccional de Thornberry señala que si los vínculos con la familia están deteriorados existirá una condición favorable para que aparezca la conducta nociva. (17,73)

La terapia familiar consiste en el desarrollo de sesiones con un máximo de 25 personas que se imparten de 2 a 4 veces por semana, con la finalidad que los padres desarrollen habilidades que permitan la comunicación familiar, la negociación y la solución de problemas. Por medio de la terapia de manera progresiva se mejoran el clima y la dinámica familiar aumentando el apoyo hacia los hijos en su desarrollo social y promoviendo una participación más activa en la vida de los hijos. La duración, intensidad y grado de acción en las sesiones dependerá del riesgo de la familia y su condición actual. (17,73)

### **3.4.3 Modificación del estilo de vida**

El estilo de vida se define como los ingredientes clave que componen la salud y el bienestar de una persona en donde se incluyen las relaciones, el estado laboral, la dieta, la actividad física y el alojamiento. El concepto de equilibrio en el estilo de vida surge como un efecto protector frente al uso de sustancias, dado que, condiciones como el desempleo, las rupturas de relaciones y la falta de vivienda generan un desequilibrio en el estilo de vida, aumentando el riesgo y exposición al consumo de sustancias como mecanismo de afrontamiento. (20)

El estilo de vida de un individuo que consume sustancias se describe como caótico y se caracteriza por la falta de trabajo, dificultades económicas, inestabilidad en el hogar y relaciones sociales que incitan al consumo de sustancias. El tratamiento se basa en el modelo de equilibrio del estilo de vida (LBM), este consiste en lograr un grado de equilibrio entre la vida cotidiana y la variedad de actividades en las que una persona participa y los efectos de esas actividades en el nivel de salud y bienestar. El LBM utiliza el mapeo de enlaces de nodos también conocido como modelo de domino; esta técnica permite al individuo visualizar y dar sentido a múltiples partes de su vida y como cada una de ellas se impactan entre sí. (20)

El LBM se enfoca en las situaciones adversas en la vida de una persona adicta, dado que, es más probable que durante estos periodos se presenten pensamientos negativos y emociones

angustiantes como el estrés y la ansiedad. Estas emociones generan sensaciones aversivas que pueden motivar el consumo de drogas como medio para hacer frente. Este modelo permite a los usuarios y al médico visualizar las áreas de dominio y cómo estas pueden estar contribuyendo al consumo de sustancias y, así mismo, su recuperación. (20)

#### **3.4.4 Terapia de grupo-comunidad terapéutica:**

Durante una adicción el lugar en donde se consume una determinada sustancia se convierte en un condicionante esencial en el desarrollo y consumo de una droga, debido a que el entorno social y las personas que rodean influyen en el “craving”, se debe incluir un elemento social en el tratamiento. Las investigaciones confirman que el entorno social es importante en los efectos subjetivos de las drogas, por ejemplo, consumir alcohol estando acompañado es más gratificante que su consumo individual. La terapia farmacológica y cognitivo conductual pueden ser utilizadas en conjunto la terapia de grupo, esto potencia los efectos. (19,74)

Durante la terapia se somete a los pacientes a experimentos grupales, como el juego de roles, donde se desempeñan para aprender a superar el “craving”. Las actividades que se sugiere implementar deben estar enfocadas en mantener la abstinencia, por ejemplo, pedir una bebida sin Alcohol en un bar o rechazar el ofrecimiento de un cigarrillo mientras se está en compañía de los demás participantes. La exposición a ambientes en vivo asociados a las drogas son una situación de riesgo para las personas que forman parte de la terapia, debido a la cercanía con las sustancias y la potencial ruptura de la abstinencia, por lo que, al principio se recomienda realizarse en entornos controlados como un escenario o una simulación virtual. El potencial de esta terapia consiste en disminuir o desaparecer múltiples estímulos relacionados con el consumo de una droga limitando el “craving” y cambiando algunas vulnerabilidades del paciente. (19)

#### **3.5 Terapia de estimulación magnética transcraneal**

La estimulación magnética transcraneal es un método no invasivo que consiste en la modulación neuronal en el encéfalo; por medio de un campo magnético fluctuante a través del cráneo. Esto genera corrientes eléctricas a nivel neuronal que reduce o incrementa su actividad en función de su frecuencia; reduciendo su actividad si es de baja frecuencia (< 1 Hz) y aumentando su actividad si es de alta frecuencia (> 1 Hz), modulando así la actividad en la zona estimulada. Las conductas adictivas producen cambios en los núcleos implicados en la impulsividad, la compulsividad y el circuito de recompensa, los cuales refuerzan las conductas de

búsqueda de drogas y el “craving”. Por medio de la estimulación magnética transcraneal es posible estimular o reducir la actividad de un núcleo determinado. (19,22,23,75)

Aunque esta terapia aún está en desarrollo, los principales blancos son el NAc y la CPF. En el NAc se utiliza la estimulación de baja frecuencia para inducir una reducción en su actividad, limitando la liberación de Dopamina reduciendo el “craving” y las conductas de búsqueda. En la CPF se utilizan la estimulación con altas frecuencias para inducir un incremento en su actividad, esto promueve el aumento sobre el control de la impulsividad y disminuyendo las conductas asociadas al consumo de sustancias. (19,22,23,75)

Aún faltan estudios para establecer protocolos claros sobre el tratamiento, dado que, aún no se establece un periodo terapéutico óptimo y no se han hecho estudios en asociación con otros tratamientos como la terapia psicológica y farmacológica. Por lo que es una terapia prometedora que podría plantear una alternativa terapéutica más controlada y específica que las alternativas actuales, pero aún debe ser explorada.

Para seleccionar una o más terapias en concreto, es necesario evaluar la situación del paciente tomando en cuenta su entorno, sus creencias, el tiempo de evolución de la enfermedad y la voluntad de realizar un tipo de terapia en particular. Lo mejor es realizar una evaluación psicológica, los mejores resultados reportados son al combinar la terapia cognitivo-conductual con las terapias de modificación ambiental y de estilo de vida tiene. Sin embargo, existe casos avanzados que son resistentes a la terapia psicológica, estos requieren un tratamiento más directo con la capacidad de realizar cambios en el paciente a corto plazo. La terapia farmacológica le añade un nivel al tratamiento, al modificar los efectos de la sustancia sobre el organismo e interactuar con los mecanismos propios de cada droga como abordaremos en el capítulo 4.

## **Capítulo 4 Tratamientos farmacológicos del “craving” asociado a la dependencia de Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína utilizados en los últimos 20 años**

### **SUMARIO**

- Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Alcohol.
- Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Nicotina.
- Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Cannabis.
- Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Cocaína.
- Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Heroína.

Los distintos tratamientos farmacológicos rompen el ciclo de la adicción al reducir o eliminar los mecanismos que propician el “craving”, volviendo menos placentera la experiencia del consumo o limitando directamente las conductas de búsqueda de sustancias. Las drogas que abordaremos son Alcohol, Nicotina, Cannabis, Cocaína y Heroína las producen “craving” por mecanismos distintos.

Actualmente el manejo terapéutico con fármacos es determinado por regiones o países específicos que tienen distintas drogas aprobadas para su uso. Los principales entes encargados de aprobar los fármacos son la Food and Drug Association -FDA-, ente encargado de vigilar y aprobar para su uso los fármacos en Estados Unidos de Norteamérica; y la agencia Europea de Medicamentos (AEM) que vigila los fármacos en la Unión Europea. Además, algunos países aprueban fármacos de manera independiente. Algunos medicamentos han sido aprobados para tratar otras patologías y por su mecanismo de acción se plantea que son eficaces contra ciertas adicciones. A continuación, se describen los medicamentos que ya han sido estudiados o que son utilizados en la práctica habitual para el “craving”. Es importante no confundir el tratamiento del “craving” con el tratamiento de la intoxicación aguda, ya que son dos fenómenos diferentes con distintas pautas terapéuticas.

### **4.1 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Alcohol**

Todos los productos de origen alcohólico, independientemente de su marca o procedencia, tienen en su estructura al etanol; esta molécula consta de una cadena de dos carbonos unida a un grupo Hidroxilo. Esta estructura le confiere un balance hidrofóbico e hidrofílico que, en conjunto con su bajo peso molecular, le permite una rápida difusión por todo el

organismo, llegando a un equilibrio con el agua corporal. Es metabolizado por distintos mecanismos los cuales, si no son sobrepasados, permiten la eliminación o supresión de sus efectos en el organismo. (76,77)

El metabolismo del etanol se compone de varios pasos metabólicos: el primer paso se da a nivel gástrico y hepático. En primera instancia, el etanol es oxidado en el estómago por una isoforma de la enzima Alcohol Deshidrogenasa (ADH); el que no es metabolizado pasa rápidamente por el estómago hacia el duodeno, este proceso se acelera si el paciente solo ha ingerido Alcohol, por lo que el vaciamiento gástrico es más rápido, incrementado su absorción en el duodeno. Una vez absorbido el Alcohol pasa por la circulación entérica a la circulación sistémica, donde es procesado en el hígado por las distintas formas de la ADH y el citocromo P450. La ADH es una familia de enzimas las cuales requieren de un cofactor derivado de la niacina, el dinucleótido de nicotinamida, y adenina (NAD); el proceso da como resultado que el etanol se oxide convirtiéndose en acetaldehído al donar átomos de hidrógeno y electrones al cofactor NAD, produciendo NADH+H; este proceso es reversible. Mientras que el citocromo P450 forma parte de la cadena respiratoria en las mitocondrias, principalmente en las células del hígado en donde son oxidados por el citocromo oxidasa que reacciona con el oxígeno molecular transformándolo en acetaldehído y dejando como subproducto agua y energía en forma de ATP. (77)

En el segundo paso, el acetaldehído es oxidado a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), utilizando como cofactor el NAD<sup>+</sup> reduciéndolo a NADH. Esta reacción es irreversible por lo que este proceso está conectado con el primer paso; a lo que gran parte del acetaldehído producido por la oxidación del Alcohol es convertido a acetato en el hígado, impidiendo que su concentración en el sistema sea alta en condiciones normales. (77)

En el tercer paso, la mayor parte del acetato producido es conducido a los tejidos periféricos, donde es oxidado a acetil-CoA convertido así en un metabolito compartiendo su ruta con la oxidación de los carbohidratos, grasas y los excesos de proteínas, que según el estado nutricional, hormonal y energético puede terminar siendo convertido en CO<sub>2</sub>, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y colesterol. (77)

Una vez que el Alcohol ingresa al SNC según sea el tiempo y el grado de consumo, ejerce su efecto sobre diversos receptores y canales de iones; al potenciarlos o inhibirlos logra un efecto depresor psicotrópico sobre el SNC que producen cambios a corto y largo plazo. El Alcohol ejerce

su principal efecto agonista sobre los receptores GABA, su activación induce la apertura de los canales de cloruro provocando una hiperpolarización de la membrana neurona, aumentando el potencial de activación para inducir la excitación neuronal y por consiguiente teniendo un efecto depresor en el SNC. Los principales efectos percibidos del consumo de etanol son sedación, pérdida de inhibiciones y relajación, el grado de estos efectos varía entre personas y la cantidad de etanol consumida. (76,78)

Durante la ingesta de etanol se reduce la excitación en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual es mediada por los neurotransmisores Glutamato y Aspartato, y se incrementan la transmisión inhibitoria mediada por el GABA limitando la capacidad del SNC para excitarse durante el consumo agudo. Durante el abuso crónico se incrementan el número de receptores NMDA, mientras que se produce una reducción en el número de receptores GABA. Estos cambios crónicos explican algunas alteraciones en los adictos y su conducta. La reducción de receptores GABA a nivel orgánico crea una mayor resistencia a concentraciones séricas altas de etanol, mientras que la disminución en regiones específicas, como el hipocampo, presenta alteraciones en la memoria. Durante la abstinencia, los pacientes experimentan un mayor nivel de activación neuronal debido a los cambios crónicos de los receptores GABA y de Glutamato, provocando la pérdida del control en mecanismos mediadores de la excitación neuronal. Esto conduce a los alcohólicos a un estado de hiperactividad neuronal que se manifiestan con varios síntomas dentro de los cuales están la alteración del estado de conciencia, alucinaciones y en últimas instancias convulsiones y accidentes cerebrovasculares. Con la pérdida en el control de la excitabilidad neuronal y el aumento en los receptores estimuladores NMDA se activan los sistemas de estrés; siendo el síndrome de abstinencia producto de la pérdida del control durante los estados de hiperactividad en la ausencia de etanol. Se ha observado muerte celular por neurotoxicidad mediado por el incremento de la actividad de los receptores de NMDA, que al ser estimulados permiten la entrada celular de calcio cuyo exceso es tóxico para las neuronas e induce su apoptosis. (76,78)

Los receptores opioides están involucrados en el alcoholismo por medio de dos mecanismos independientes, que actúan de manera sinérgica. El primer mecanismo es mediado por el agonismo del etanol hacia los receptores opioides  $\mu$ , los cuales, al ser estimulados, inducen la liberación de Dopamina en el ATV y el NAc estimulando los receptores D1 y D2. Por esta vía se activa directamente el sistema de recompensa proporcionando una sensación placentera. Así, se condiciona un comportamiento de búsqueda de la sustancia. (79)

El segundo mecanismo actúa de manera indirecta por medio de los receptores GABA. En condiciones normales, los receptores GABA localizados en el sistema de recompensa inhiben la liberación de Dopamina actuando como contrapeso y reguladores, pero al ser estimulado el sistema opioide, se bloquean este sistema por lo que en presencia de etanol de manera indirecta se inhibe este control, reforzando la transmisión dopaminérgica. Se ha observado que el número de receptores opioides mu aumenta en el consumo crónico de etanol lo que potencia el efecto estimulante y propicia la conducta adictiva. Estos cambios conducen al “craving” por refuerzos positivos dado el aumento de la transmisión dopaminérgica y el aumento de las sensaciones placenteras, estableciendo una correlación entre el consumo y estos cambios. (79)

El “craving” asociado al consumo de etanol está determinado en gran medida por factores genéticos; estos determinan patrones estructurales neuronales específicos y la vulnerabilidad de los receptores diana del etanol. A corto plazo, la ingesta de etanol produce refuerzos positivos y negativos por medio de sensaciones placenteras y la limitación en los estímulos aversivo, como se ha explorado en capítulos anteriores se refuerza el comportamiento de búsqueda y abuso produciendo “craving”. A largo plazo, el consumo crónico produce cambios neurodegenerativos como la apoptosis neuronal y la disminución en la vaina de mielina. Estos cambios se producen principalmente en el lóbulo frontal y prefrontal interfiriendo directamente con el control de la impulsividad y la toma de decisiones. (78,80)

A continuación, se exponen los medicamentos para el tratamiento del “craving” asociado al alcoholismo:

#### **4.1.1 Tratamiento con Disulfiram**

Este medicamento fue el primero en ser aprobado por la FDA, en el año 1951, como un tratamiento farmacológico para el alcoholismo. Por su mecanismo de acción induce una inhibición irreversible de la enzima ALDH, la cual convierte al acetaldehído en acetato por oxidación. Cuando el paciente ha sido tratado con Disulfiram y consume etanol, se acumula acetaldehído en concentraciones de 5 a 10 veces de lo normal intoxicando al paciente y produciendo el síndrome acetaldehídico, sus síntomas son vasodilatación generalizada, disnea, náusea, vómito, sed diaforesis, debilidad, vértigo, visión borrosa, estado confusional y taquicardia; este síndrome puede durar de 30 minutos a varias horas. Estos estímulos aversivos inducen un estado cognitivo en donde la ingesta de etanol ya no se asocia con sensaciones placenteras o con la disminución

de estímulos aversivos; por lo que se interrumpen los refuerzos positivos y negativos asociados al consumo, siendo este su principal efecto anti “craving”. (78,81–83)

Se plantea que tiene otro efecto anti “craving” el cual consiste en la inhibición de la enzima dopamina-B-hidroxilasa, teniendo como resultado la disminución de las concentraciones de Noradrenalina en el SNC. Este mecanismo aún está bajo estudio, pero la Noradrenalina es un neurotransmisor importante para el control de la saciedad, el hambre, el estado de conciencia, y la conducta sexual, por lo que su inhibición puede tener un importante efecto sobre la conducta. Para ser administrado el paciente debe estar en un ambiente controlado, en donde no haya ingerido Alcohol en al menos 12 horas antes de administrarlo. Las dosis varían desde 125 a 2000mg/día, pero habitualmente es de 125-500mg/día. Sus efectos adversos sin el consumo de Alcohol pueden ser alteraciones del gusto, somnolencia, fatiga, cefalea, polineuritis, disfunción eréctil, disfunción hepática y discrasias sanguíneas, la duración del tratamiento dependerá del paciente. (78,81–83)

#### **4.1.2 Tratamiento con Naltrexona y Nalfemeno**

La Naltrexona fue autorizada para el tratamiento del alcoholismo y la adicción a opiáceos por la FDA en el año 1994, en su presentación oral, y en el año 2006, fue aprobada su presentación por vía intravenosa. Su mecanismo de acción es por medio de su metabolito activo; el 6 $\beta$  naltrexol que actúa como antagonista sobre los tres receptores opioides mu, kappa y delta, bloqueando la liberación de Dopamina sobre el sistema de recompensa y limitando la acción inhibitoria del sistema opioide hacia el sistema GABA. De esta manera, se suprime el “craving” reduciendo la respuesta de recompensa y limitando los cambios neuronales producidos por el consumo crónico de etanol, es decir limita el aumento de receptores opioides en el ATV y el NAc. La dosis que se utiliza es de 50 a 100 mg/día prologando el tratamiento según la evolución del paciente. Los principales efectos secundarios son náuseas y cefalea. Además, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática. Para limitar los efectos secundarios se recomienda que la primera dosis sea de 25mg. En obesos, es necesario incrementar la dosis de manera progresiva hasta 300 mg/día, pero con un estricto control de la función hepática. (78,81–83)

El Nalfemeno fue autorizado en Europa para el tratamiento del alcoholismo en el año 2013. Su mecanismo de acción anti “craving” es similar a la naltrexona, pero por su estructura su antagonismo es más específico hacia los receptores mu y kappa, además su vida media y tiempo

de acción es mayor y no posee el potencial hepatotóxico de la naltrexona, por lo que es una alternativa en aquellos pacientes con un riesgo mayor de daño hepático. La dosis es de 18 mg/día pudiéndose administrar con horario o a demanda según el paciente refiera “craving” o en donde refiera que se expondrá a situaciones con un riesgo elevado de consumir etanol. Sus principales efectos adversos son náuseas, mareos y trastornos del sueño los cuales se pueden atenuar disminuyendo la dosis al inicio del tratamiento. (78,81–83)

#### **4.1.3 Tratamiento con Acamprosato**

Este medicamento fue aprobado en Europa para el tratamiento del alcoholismo en el año 1989 y por la FDA en el 2006. Su estructura molecular es similar al GABA por lo que su administración parece incrementar la transmisión GABAérgica y disminuir la transmisión glutamatérgica. Se utiliza principalmente para el tratamiento durante la abstinencia. Para su administración se divide en 3 dosis al día con tabletas de 333mg, si el paciente pesa <60 kg la dosis es de 1332 mg/día, si pesa >60 kg se administra 1998 mg/día. La duración del tratamiento dependerá de la evolución del paciente, sus principales efectos anti “craving” se basan en limitar el efecto del estado de abstinencia y el refuerzo negativo. (78,81–84)

Dado que el mecanismo de anti “craving” no interfiere directamente con las vías de recompensa cerebral, se sugiere administrarlo en conjunto con Naltrexona; a la misma dosis que la planteada en el apartado de Naltrexona. Su principal efecto adverso es la diarrea, aunque puede presentar náusea, vómitos, dolor de estómago, cefalea y mareos estos síntomas son poco comunes y se pueden mitigar al iniciar con dosis menores incrementándolas hasta alcanzar el rango terapéutico según lo requiera el paciente, además es importante realizar un examen metabólico previo a su administración, dado que, está contraindicado en paciente con un aclaramiento renal de creatinina menor de 30ml/min.(78,81–84)

#### **4.1.4 Tratamiento con Baclofeno:**

Este fármaco es utilizado principalmente en Francia, en donde en el año 2014 fue autorizado como droga coadyuvante para evitar las recaídas o disminuir el consumo de etanol. En el año 2018 se autorizó su uso para el tratamiento del alcoholismo. Además, está aprobado como tratamiento para otras afecciones en países europeos y Australia. El Baclofeno actúa como agonista selectivo de los receptores GABA, produciendo un efecto depresor sobre el SNC. Se cree que su principal efecto anti “craving” deriva de su propiedad ansiolítica por su interacción

con los receptores GABA; esto reduce el estado aversivo durante la abstinencia y limita los refuerzos negativos. (78,81,82)

La dosis usual a la que se administra es de 30 a 60mg/día, pero en Francia en el año 2014 se aprobó el tratamiento con 300 mg/día, Se recomienda iniciar el tratamiento con 5mg tres veces al día e irlo incrementando según sea la evolución del paciente. Dado que tanto el etanol como el baclofeno son depresores del SNC debe ser administrado bajo vigilancia y supervisión médica. Sus principales efectos secundarios son fatiga, trastornos del sueño, vértigo, mareo y en algunos casos se han reportado casos de sedación mayor, convulsiones, episodios de manía y apnea del sueño. (78,81,82)

#### **4.1.5 Tratamiento con Topiramato:**

El Topiramato es un anticonvulsivante con propiedades neuro-protectoras. Es comúnmente utilizado para el tratamiento de la epilepsia y la migraña de origen nervioso, tanto en niños como en adultos. El principal mecanismo por el que interfiere con la química cerebral es inhibiendo la anhidrasa carbónica; que en el encéfalo se encarga de regular el pH, por medio de su inhibición. El Topiramato activa los receptores GABA y actúa como agonista directo sobre los receptores GABA, ambos mecanismos producen un efecto anticonvulsivo y sedante sinérgico. Además, el Topiramato bloquea los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje ambos implicados en la epilepsia y las crisis comiciales y se ve implicado con la familia de receptores AMPA. (81–85)

Los receptores AMPA cuentan con 4 subunidades y cada una de estas cuentan con un sitio de unión para un agonista como el Glutamato, el receptor se estimula cuando al menos dos sitios de unión están ocupados. Se cree que los receptores AMPA son importantes para las adicciones dado que están implicados en la conducción rápida del SNC y en la plasticidad neuronal proporcionada por una estimulación continua. Los efectos anti “craving” útiles para el tratamiento del alcoholismo son la potenciación de los receptores GABA, que interfiere con el circuito de recompensa al disminuir la actividad mesolímbica dopaminérgica. Además, limita los refuerzos negativos durante la abstinencia al actuar como ansiolítico y limitar la hiperactivación neuronal en ausencia de etanol. (81–85)

La dosificación del topiramato debe ser incrementada de manera paulatina durante un periodo de 5 a 8 semanas; iniciando con 25mg/día hasta llegar a 300 mg/día; múltiples estudios

muestran que es superior a la naltrexona en la prevención de recaídas pero está asociado a más efectos secundarios los cuales son pérdida de peso, cefalea, fatiga, depresión, mareo, deterioro cognitivo y alteraciones sensitivas como parestesias por lo que a pesar de que en la práctica es utilizado, aún no se aprueba para el tratamiento del alcoholismo de manera extendida. (81–85)

#### **4.1.6 Tratamiento con Metadoxina**

La Metadoxina es una mezcla de dos antioxidantes: la piridoxina y el ácido carboxílico de pirrolidona. Ésta ha sido aprobada por India, Rusia, varios países europeos y Brasil como coadyuvantes en el tratamiento del alcoholismo. En principio contribuye a la aceleración del metabolismo del etanol. Estudios en animales dan como resultado que en ratones se estimula la acción de la ADH. Además, previno la formación de hígado graso y en cerdos de guinea se incrementaron los niveles de GABA y acetilcolina en la corteza frontoparietal. En seres humanos, se ha establecido que incrementan la biotransformación del etanol y acetaldehído en cetonas menos tóxicas, incrementando el aclaramiento renal y, por ende, la excreción de etanol. A nivel del encéfalo actúa como agonista selectivo del receptor de Serotonina del subtipo 5, y muestra una alta afinidad por el transportador de GABA. (78,84,86)

En seres humanos produce un efecto similar a los ansiolíticos disminuyendo síntomas propios de la abstinencia como la agitación psicomotora, agresividad, depresión, estupor y alteraciones del equilibrio. Además, limita la dependencia de benzodiazepinas durante el síndrome de abstinencia. Su principal efecto anti “craving” es dado por el incremento en el metabolismo del etanol, lo que limita los efectos de la sustancia en el organismo y tiene como beneficio añadido limitar los daños ocasionados por la exposición crónica y acelerar la desintoxicación del paciente; con lo que limita los estímulos negativos asociados al consumo. El mecanismo anti- “craving” exacto aún no se ha establecido, pero al interferir con la síntesis del GABA y ser agonista del receptor de Serotonina implica que interviene en el circuito de recompensa y lo modifica, además al ser un agonista de receptor de Serotonina tiene la capacidad para mejorar los estados de ánimo depresivos. (78,84,86)

El tratamiento durante la intoxicación aguda son 900 mg intravenosos en única dosis, lo que ayuda a metabolizar el etanol y disminuir el tiempo de la intoxicación, y para el mantenimiento de la abstinencia la dosis recomendada es de 1000 mg/día hasta 1500 mg/días divididos en 2 o 3 dosis respectivamente. El tiempo de uso debe ser estudiado en base a la evolución del paciente. Este medicamento tiene un alto perfil de seguridad con pocos efectos secundarios, los cuales

son rash por sensibilidad al compuesto, y diarrea que varía en su intensidad y por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas. (78,84,86)

#### **4.1.7 Tratamiento con Gabapentina-Pregabalina**

La Gabapentina fue aprobada en el año 1993 para tratar convulsiones y en el año 2004 se aprobó su venta libre. Actualmente es ampliamente utilizada para el tratamiento de la neuropatía diabética, el síndrome de la pierna inquieta, la neuralgia post herpética y trastornos del sueño. La Gabapentina se une a los receptores  $\alpha\delta$  tipo 1 de los canales de calcio activados por voltaje limitando el flujo de entrada de iones calcio al espacio intracelular, esto reduce el nivel excitación postsináptico y limita el flujo de neurotransmisores excitatorios actuando con ansiolítico. Además, se ha encontrado que aumenta los niveles del neurotransmisor GABA en el encéfalo. Aunque no existen estudios disponibles en humanos, los estudios más recientes con modelos animales demuestran que están implicados los receptores GABA de la amígdala, en donde disminuyen las corrientes inhibitoras post sinápticas. La Pregabalina es un fármaco análogo de la Gabapentina que tiene un mecanismo de acción similar, pero tiene una mayor potencia, mejor absorción y una vida media más larga por lo que los esquemas de tratamiento tienen dosis menores y más espaciadas. (78,82,83,87,88)

El efecto anti craving de ambos medicamentos se da al limitar el refuerzo negativo que ocurre durante la abstinencia; debido a que pueden atenuar el estado de ansiedad durante la abstinencia. Estudios en roedores sugieren que la gabapentina tiene la capacidad para interrumpir el sistema de recompensa por medio del bloqueo de los receptores GABA ubicados en la amígdala. (78,82,83,87,88)

La dosis que se suele utilizar en la Gabapentina para mejorar la abstinencia es de 1800 mg/día, y en pacientes con poca tolerancia al medicamento los estudios sugieren dosis menores de hasta 600 mg/día. Los efectos adversos más comunes son mareo, somnolencia, ataxia y fatiga los cuales pueden atenuarse si se disminuye la dosis. La dosis utilizada para el tratamiento con pregabalina es de 150-450 mg/día, suele presentar los mismos efectos adversos que la gabapentina en menor medida y se atenúan disminuyendo la dosis. La Gabapentina se ha utilizado en combinación con Naltrexona mostrando un aumento en la eficacia de ambos medicamentos al ser combinados la dosis es 1200/50 mg/día de gabapentina/naltrexona respectivamente. (78,82,83,87,88)

#### **4.1.8 Tratamiento con Ondansetron**

Este medicamento fue aprobado en 1991 para el tratamiento de la náusea y vómitos secundarios a la quimio y radioterapia. En años recientes se ha utilizado también como medicamento para tratar el alcoholismo en asociación con Topiramato. Este medicamento actúa como un agonista del receptor 5HT<sub>3</sub> de Serotonina. Los estudios muestran que no posee un efecto anti “craving” específico, sino que ayuda a mejorar el estado depresivo durante el alcoholismo. Actualmente no se ha establecido un protocolo para su uso; los estudios muestran dosis desde 8 µg/kg/día hasta 32µg/kg/día. En Estados Unidos únicamente se dispone de su presentación parenteral. Este medicamento está bajo estudio, por lo que no se recomienda su uso en la clínica particular dado que su eficacia se asocia a estados depresivos y se necesita hospitalización para su uso eficaz. (81,83)

#### **4.1.8 Tratamiento con otros medicamentos**

El alcoholismo está relacionado con estados psicológicos y psiquiátricos alterados como la depresión, bipolaridad, esquizofrenia, alucinaciones y convulsiones, por lo que en la práctica es común utilizar medicamentos antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivantes para tratar dichos estados independientemente de la adicción. Los siguientes medicamentos aún no presentan una clara evidencia de un efecto anti “craving”, pero por su relación con la recuperación del alcoholismo se mencionan según cada condición específica. Los medicamentos antidepresivos asociados son Duloxetina, Fluoxetina, Sertralina, Venlafaxina, Citalopram y Escitalopram. Los medicamentos anticonvulsivos son Tiagabine y Levetiracetam. Los medicamentos antipsicóticos son Aripiprazol y Quetiapina. Aun no se ha establecido de manera clara que exista un mecanismo anti “craving” con estos medicamentos para el tratamiento del alcoholismo, sino que su uso está asociado a otras condiciones psiquiátricas que predisponen el uso y abuso de etanol; por lo que deben ser prescritos en la práctica médica para tratar condiciones específicas. (82,83)

## 4.2 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Nicotina

La Nicotina es un alcaloide que se obtiene de la planta del tabaco, su modo de consumo puede ser inhalado, masticado o fumado siendo este último su principal método de consumo por medio del cual la Nicotina tiene una rápida absorción y distribución en el SNC; produciendo un efecto gratificante de 10 a 20 segundos después de haber fumado un cigarrillo. El principal efecto de la Nicotina es mediado por la interacción con los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), además ejerce efecto en los sistemas glutamatérgico, cannabinoide, GABAérgico, serotoninérgico y el sistema opioide. La semivida de la Nicotina es de 2 horas, la mayor parte de se degrada en el hígado por medio del citocromo p4502A6 (CYP2A6) a su metabolito cotinina; una pequeña porción es metabolizada en los pulmones. La cotinina ejerce efecto sobre el nAChR en menor grado, pero su semivida es de 20 horas por lo que su efecto persiste por más tiempo. Es importante mencionar que los métodos fumados presentan un problema de salud pública además de la adicción; ya que son responsables de un aumento en la mortalidad, siendo las principales causas de muerte por cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar, y enfermedades cardiacas. Por esto, en ocasiones no se trata la dependencia hacia la Nicotina sino a los métodos más nocivos como el consumo de cigarrillos. (89–92)

El principal sistema afectado por el consumo de Nicotina es el colinérgico compuesto por nAChR, estos se conforman por cinco subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  en condiciones normales son estimuladas por acetilcolina (ACh) y cumplen su función fisiológica en todo el organismo humano. Están implicados en la respiración, la atención, el estado de conciencia, la frecuencia cardiaca y en la atrofia muscular. El efecto aditivo directo de la Nicotina se produce en el SNC, a este nivel los nAChR están conformados por subunidades  $\alpha$  (2-10) y  $\beta$  (2-4); en donde las combinaciones más comunes son, 5 subunidades  $\alpha$ 7 ( $\alpha$ 7) y la combinación de 2 subunidades  $4\alpha$  y 3 subunidades  $2\beta$  ( $4\alpha 2\beta$ ). (90,91,93)

Las mayores concentraciones de NACHR en estructuras cerebrales se encuentran en el cuerpo estriado, el NAc, el ATV, el hipotálamo, el hipocampo, el mesencéfalo y la corteza cerebral. Además, se encuentran altas concentraciones en el sistema dopaminérgico en la vía nigroestriada y en la vía mesolímbica. Una vez estimulado el nAChR, libera Dopamina, Serotonina, Vasopresina, hormona del crecimiento y la hormona adrenocorticotropa en estas estructuras. Los pacientes más vulnerables ante una adicción suelen tener un déficit a nivel de los nAChR en el SNC, por ejemplo, aquellos que padecen de esquizofrenia, depresión, trastorno

por déficit de atención, hiperactividad y trastorno bipolar, suelen tener relación con el consumo de tabaco y es común encontrar el uso de cigarrillos en combinación con otras drogas como Alcohol, Cannabis, Heroína y Cocaína. (90,91,93)

En condiciones normales la ACh se degrada rápidamente por la acetilcolinesterasa, pero la Nicotina no es un sustrato de esta enzima por lo que estimula el nAChR por más tiempo. Una vez estimulado, se incrementa la transmisión dopaminérgica en el sistema de recompensa en las proyecciones del ATV hacia la corteza frontal, el NAc y la amígdala. Este incremento en la transmisión dopaminérgica genera una sensación placentera que activa los mecanismos de recompensa y los mecanismos sobre el control de impulsos y las compulsiones ya descritos, estos mecanismos incrementan los refuerzos positivos obtenidos de la sensación placentera. (89,93)

El “craving” en el consumo de Nicotina está mediado por los cambios generados en los centros de recompensa. Además, están implicados los refuerzos positivos y negativos por medio de dos mecanismos propios del consumo de cigarrillos u otros métodos fumados. El primero mecanismo actúa por la rápida absorción e ingreso al SNC de la Nicotina al fumar un cigarrillo; esto estimula todos los nAChR disponible; es decir en bolus, alcanzando a estimularlos todos al mismo tiempo si la cantidad de Nicotina consumida es suficiente. Esto produce una sensación placentera intensa. El segundo mecanismo ocurre después de un consumo intenso o crónico de Nicotina, que induce una disminución en la respuesta de los nAChR, provocando una desensibilización del receptor, por lo que su respuesta hacia la Nicotina se disminuye por un determinado periodo de tiempo antes de recuperar su sensibilidad. Al ser desensibilizados los nAChR incrementan su número en el cerebro del paciente adicto por medio de una regulación positiva, lo que implica que cada vez se necesita una cantidad mayor de Nicotina para producir el mismo efecto placentero. (89,90,93)

Ambos mecanismos tienen como resultado que los pacientes consumen altas cargas de nicotina en un momento específico del día, buscando un equilibrio entre la administración del bolus de Nicotina y la desensibilización de los receptores. Además, explica porque la primera carga de Nicotina del día es la más gratificante dado que en ese momento existen más nAChR sensibles disponibles. La Nicotina interfiere con los neurotransmisores 5ht serotoninérgicos, aunque aún no está claro el mecanismo exacto disminuye los niveles en la transmisión serotoninérgica a largo plazo. (89,90,93)

#### 4.2.1 Tratamiento con terapia de reemplazo con Nicotina

La terapia de reemplazo con Nicotina es el primer tratamiento farmacológico; fue aprobado en el año 1980 y consiste en diferentes métodos de administración de Nicotina, por medio de los cuales se reduce su absorción en comparación con los métodos más adictivos. Los dispositivos de administración disponibles son: parches, chicles, comprimidos para chupar, tabletas sublinguales e inhaladores. La función principal de estos es reducir el craving hacia los cigarrillos. La Nicotina, sin importar el medio de administración, estimula los nAChR induciendo la activación del sistema de recompensa liberando Dopamina en el ATV y el NAc. La terapia de reemplazo interfiere con el comportamiento adictivo por medio de 3 mecanismos: En el primer mecanismo, se reducen los refuerzos positivos asociados al tabaquismo. Al tener otra fuente de Nicotina, se atenúa la sensación placentera obtenida de los cigarrillos. En el segundo mecanismo, se reduce el síndrome de abstinencia ya que se continúa estimulando los nAChR, evitando así los refuerzos negativos asociados al cese del consumo de cigarrillos como ansiedad, estrés y estados psicológicos alterados. El tercer mecanismo actúa por medio de la ración continua de Nicotina manteniendo una desensibilización sostenida de los nAChR, evitando la resensibilización y limitando la sensación más placentera de los bolus de Nicotina. Este es especialmente útil en caso de una recaída, restringiendo la motivación hacia el consumo. (93–95)

La dosis de administración depende del dispositivo utilizado. Así mismo, cada uno tiene sus propios beneficios y efectos secundarios particulares por lo que algunas presentaciones no se encuentran disponibles o están aún en desarrollo. En la práctica médica actual, las presentaciones orales constan de chicles y tabletas sublinguales en dosis de 2 a 4 mg: ambos se consumen al momento de sentir la necesidad de fumar. Esto administra una carga de Nicotina que se absorbe de manera más lenta, y atenúa los principales síntomas de la abstinencia, evitando el bolus de Nicotina por los mecanismos ya descritos. Sus principales efectos secundarios son dispepsia, aftas bucales, y dolor mandibular por lo que es necesario mantener una buena higiene dental y revisiones odontológicas regulares. (93–95)

Los parches están disponibles en dosis de 21/mg para 24 horas y en 15 mg/ para 16 horas. Ambas presentaciones de parches liberan de manera sostenida Nicotina a lo largo del día y no muestran diferencias en su eficacia; sin embargo, con el uso de los parches de 24 horas se pueden presentar pesadillas y problemas para conciliar el sueño en algunos pacientes, por lo que en estos casos se recomienda utilizar el parche de 16 horas; ajustando las horas sin parche al horario nocturno o retirando el parche de 24 horas antes de dormir. Es importante recalcar que

esto puede provocar que se sensibilicen los receptores de nAChR, por lo que al momento de despertarse es uno de los momentos más vulnerables para una recaída y es necesario evaluar el grado de dependencia en el momento de escoger la dosis. En cuanto a las presentaciones inhaladas no se encuentran disponibles en todos los países y han resultado controversiales por la posibilidad de presentar los bolus de Nicotina al momento de la administración por lo que continúan en estudio. (93–95)

#### **4.2.2 Tratamiento con Bupropión**

El Bupropión es ampliamente utilizado como antidepresivo ya que su mecanismo de acción consiste en bloquear la recaptación de Dopamina y Noradrenalina. Se cree que tiene un efecto anti “craving” al interferir con el circuito de recompensa aumentando la cantidad de Dopamina y Noradrenalina disponible sin depender de la estimulación nicotínica; esto limita el refuerzo positivo asociado a la Nicotina y aminora los refuerzos negativos al reducir el síndrome de abstinencia y los estados psicológicos alterados ocasionados por la deficiencia de Dopamina. Recientemente se ha descubierto el Bupropión actúa como antagonista nicotínico bloqueando los nAChR restringiendo la obtención de Dopamina por esta vía. Esto implica que la recompensa obtenida de la Nicotina a largo plazo disminuye al reducir la motivación por consumirla, pero a corto plazo, el paciente presenta un deseo por incrementar la administración de Nicotina como un intento de compensar el déficit de Dopamina. (93,94,96,97)

Es importante seguir una adecuada pauta terapéutica en cuanto a la dosis y el tiempo de tratamiento para maximizar los resultados obtenidos, ya que a dosis mayores se compensa el déficit de Dopamina producido en la vía nicotínica y con una adecuada pauta y supervisión es eficaz para disminuir el “craving”. Los efectos secundarios más frecuentes del Bupropión son cefalea, rash e insomnio. Este último suele ser el más común y se puede amortiguar al prescribir el medicamento en la mañana; el efecto secundario más grave son las convulsiones, pero son poco comunes por lo que con un adecuado plan educacional es un medicamento seguro para su prescripción. Las dosis disponibles son de 150 mg para 24 horas y 300 mg para 24 horas ambas durante 9 semanas y se debe iniciar a tomar entre 7 y 10 días previos al abandono de la Nicotina; la dosis varía según la intensidad de la adicción y los efectos secundarios reportados por lo que se recomienda iniciar con 150mg y evaluar la evolución del paciente. (93,94,96,97)

### **4.2.3 Tratamiento con Vareniclina**

La Vareniclina es un agonista selectivo potente del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$ , fue desarrollada a partir del alcaloide vegetal Citisina que es menos potente y selectivo. La afinidad por el receptor nicotínico produce una liberación de Dopamina en el sistema de recompensa, lo que modula el proceso de activación e inactivación de los nAChR, por medio de este mecanismo se inicia la atenuación de los refuerzos positivos provistos por la Nicotina y se reduce la gravedad del síndrome de abstinencia limitando los refuerzos negativos. Estos cambios producen un descenso en el “craving” al interferir en el centro de recompensa rompiendo con la autoadministración de Nicotina. Los principales efectos secundarios son náuseas, vómitos, estreñimiento, insomnio y flatulencias los cuales dependen de la dosis y el horario en que se administran; los efectos adversos más graves presentados son psicosis, depresión e ideaciones suicidas, pero estos casos se reportan de manera anecdótica y no existen datos disponibles acerca de estas últimas complicaciones por lo que se recomienda siempre realizar una evaluación psiquiátrica antes de dar una prescripción. (93,94,96)

Las dosis disponibles son de 1 mg/24 horas y de 2 mg/ cada 24 horas no existiendo una diferencia entre ambas para la prevención del “craving”, se debe iniciar la terapia de 7 a 10 días antes de cesar la administración de Nicotina y la dosis dependerá de la gravedad en la adicción y los efectos secundarios reportados en la evolución del paciente, por lo que se deberá ajustar según cada paciente. (93,94,96)

### **4.3 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Cannabis**

La adicción al Cannabis es definida en el DSM-V como un problema por el consumo de Cannabis que causa un deterioro en la vida social y personal de los pacientes por al menos 12 meses; acompañada de dificultad para el control en su consumo. El principal responsable de la adicción al Cannabis es el cannabinoide delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cual se une a los receptores CB1 y CB2 en el cerebro. Los principales responsables de la adicción son los receptores CB1 localizados fundamentalmente en las neuronas dopaminérgicas en regiones como el área tegmental ventral (VTA) y el núcleo accumbens (NAc). Estudios dictan que la activación de CB1 en el ATV libera Dopamina en el NAc con la consiguiente activación del sistema de recompensa mediada por la excitación de ambos núcleos. Los cannabinoideos, al unirse a los CB1 localizados en el núcleo accumbens, inhiben de manera directa a las neuronas

GABAérgicas; bloqueando la liberación del neurotransmisor GABA y favoreciendo la liberación de Dopamina en el núcleo accumbens. Además, aumentan la liberación de Dopamina por medio del sistema glutamatérgico en el ATV. La planta del Cannabis tiene más de 80 compuestos siendo el THC el más estudiado, se sabe que el efecto del Cannabis depende de la concentración de THC por lo que algunas variedades de Cannabis son más adictivas que otras. El THC se une a los receptores CB1 en áreas del cerebro involucradas en la atención, memoria y procesos cognitivos superiores. (98,99)

A partir de la década de 1990 se iniciaron los estudios psicoterapéuticos para el tratamiento del “craving” por consumo de Cannabis. Estas terapias obtenían resultados positivos en su manejo, pero eran ineficaces para los casos más severos. Las terapias más estudiadas son la terapia cognitiva-conductual, la terapia de mejora de la motivación y la terapia del manejo de contingencias, obteniendo mejores resultados al combinarlas. Debido a que el tratamiento con psicoterapia no es eficaz para todos los casos, surgió la necesidad de investigar terapias farmacológicas para aumentar la tasa de éxito del tratamiento. En la terapia farmacológica se pueden encontrar diferentes dianas terapéuticas enfocadas en el mecanismo de acción de los cannabinoides. Se pueden mencionar los medicamentos agonistas y antagonistas de los receptores CB1 y CB2. (99)

#### **4.3.1 Tratamiento con Agonistas cannabinoides**

Los agonistas utilizados y aprobados por la FDA son el Dronabinol, la Nabilona y el Cannabidiol los cuales son derivados del THC con variaciones en su farmacocinética. Son utilizados en su mayoría para el tratamiento de las náuseas asociadas a la quimioterapia y como estimuladores del apetito. (99–101)

El Dronabinol estimula a los receptores CB1 con una potencia y biodisponibilidad inferior al THC; en dosis de 30 a 120 mg por día ha demostrado una reducción de los síntomas de abstinencia y “craving”. Pero, por su baja potencia, su efecto anti-“craving” se limita a mitigar los refuerzos negativos del síndrome de abstinencia. Un estudio aleatorizado doble ciego, realizado en 156 personas dependientes del consumo del Cannabis, encontró que los pacientes tratados con Dronabinol a dosis de 20 mg dos veces al día, obtuvieron un mayor tiempo de retención del tratamiento antes de una recaída. (99–101)

La Nabilona es un agonista CB1 más potente que el Dronabinol con una mayor biodisponibilidad, por lo que ha demostrado reducir de mejor manera los síntomas del “craving”. Actúa a nivel del sistema de recompensa estimulando la liberación de Dopamina en el área tegmental ventral y núcleo accumbens, limitando los refuerzos positivos y negativos asociados al consumo de Cannabis. La dosis recomendada es de 2 mg/día durante una semana, incrementando la dosis cada semana en 2 mg hasta un máximo de 8mg/día. Por la biodisponibilidad del medicamento se deben partir las dosis para cada 12 horas. Sus principales efectos secundarios son cefalea, insomnio y ansiedad por lo que la dosis se debe incrementar según la evolución del paciente. (99–101)

El Cannabidiol es un agonista de baja afinidad del receptor CB1, que al igual de los dos anteriores actúa en el sistema de recompensa. Actualmente sigue en estudio, pero ha recibido interés por su potencial en el tratamiento del “craving” por Cannabis ya que estudios científicos describen que, a dosis de 300 a 600 mg por día durante 6 meses reduce los síntomas de abstinencia y el “craving”. El Cannabidiol administrado durante varias semanas no ha registrado dependencias por lo que futuros estudios pueden confirmar su eficacia y ser una alternativa terapéutica al no inducir síntomas de recaída o abstinencia. (102)

#### **4.3.2 Tratamiento con Antagonistas cannabinoides**

La terapia con antagonistas cannabinoides se basa en una reducción de los efectos positivos de la droga, facilitando la interrupción del consumo continuo. Estudios en humanos demuestran que la ingestión de un antagonista de los receptores CB1 y CB2, bloquea los efectos psicotrópicos del consumo de Cannabis. Actualmente no existe ningún fármaco aprobado para el tratamiento dentro de esta categoría. (99,103)

El más estudiado es el Rimonabant, un antagonista selectivo de los receptores CB1 que ha demostrado reducir el “craving” por Cannabis. Sin embargo, los efectos secundarios de bloquear los receptores CB1 lo vuelven un medicamento poco seguro que necesita de un monitoreo constante, por lo que actualmente está en desuso. Los síntomas más comunes son la depresión, ansiedad y tendencias suicidas como resultado del bloqueo en la compleja química neuronal implicada en el sistema de recompensa. (99,103)

#### **4.4 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de COCAÍNA**

La Cocaína es una base débil cuyo nombre científico es benzoilmetilecgonina, obtenida de la planta de coca (*Erythroxylum*) originaria de América del Sur, en donde fue utilizada antiguamente por los indios peruanos para prevenir el hambre y aumentar la resistencia física a grandes alturas. La Cocaína se une a los receptores presinápticos impidiendo la recaptación de Dopamina, Noradrenalina y Serotonina en las neuronas incrementando la biodisponibilidad de dichos neurotransmisores en la hendidura sináptica. La Cocaína puede ser absorbida por cualquier membrana mucosa y posee una semivida de 60 minutos, su efecto adictivo involucra la estimulación del sistema de recompensa y, como se ha visto en capítulos anteriores, la limitación de los estímulos aversivos. (104,105)

El principal efecto adictivo lo produce a nivel de las áreas mesolímbicas y mesocorticales del cerebro, dando como resultado que el consumo induzca la estimulación del SNC y, por consiguiente, se perciba una sensación de euforia placentera, al ser una droga estimulante tiende a ser consumida por aquellas personas con estados de ánimo depresivos. Así mismo, el lugar donde ingresa la Cocaína produce vasoconstricción y anestesia local facilitando su administración por diversas vías como la parenteral y la inhalación nasal que son poco comunes en otros fármacos. El consumo crónico de Cocaína agota los reservorios de neurotransmisores ocasionando tolerancia y por consiguiente adaptando al cerebro, predisponiendo el síndrome abstinencia de Cocaína. Además, se sabe que el etanol prolonga la euforia de la Cocaína, por lo que es común que ambas drogas se mezclen. (104,105)

El mecanismo neuronal por el que la Cocaína genera “craving” es dado por la estimulación del circuito de recompensa, así como del hipocampo y la amígdala, que son importantes centros de la memoria y se activan al estimular neuronas dopaminérgicas ayudando a relacionar las acciones con un estímulo placentero. Así mismo, se ve deteriorada la corteza prefrontal durante el consumo crónico, impidiendo restringir el consumo de manera consciente y limitando el impacto de los efectos negativos asociados al consumo sobre la percepción de la droga. (105)

El tratamiento del “craving” asociado a Cocaína en la mayoría de los países es psicológico y de modificación del estilo de vida, ya que actualmente la FDA no ha validado ningún tratamiento farmacológico. La terapia más extendida es la terapia cognitivo–conductual, la que ha demostrado ser efectiva en algunos casos, pero existen pacientes resistentes a la terapia

psicológica limitando sus resultados, con una alta tasa de abandono. Las investigaciones en neurología biológica han demostrado que varios medicamentos tienen potencial en el tratamiento del “craving” asociado a Cocaína, los más prometedores son los agonistas dopaminérgicos y GABAérgicos. (106)

#### **4.4.1 Tratamiento con Modafinilo**

El Modafinilo es un agonista de Dopamina, su acción la realiza bloqueando los transportadores de Dopamina presinápticos en las neuronas dopaminérgicas; conservando al neurotransmisor más tiempo en el espacio extracelular y prolongando su efecto. Actuando así, de manera similar a la Cocaína, pero con menos potencia y probabilidad de generar un efecto adictivo. El principal mecanismo para prevenir el “craving” es por medio de la estimulación de las vías de recompensa y la limitación de síndrome de abstinencia. Los últimos estudios sugieren que el modafinilo en dosis de 200 mg/día o 400 mg/día por 12 semanas, compiten con la Cocaína y es capaz de inhibir los receptores presinápticos aumentando la concentración extracelular de Dopamina en ausencia de Cocaína. Así mismo, por este mecanismo también es capaz de reducir el “craving”. Pero existen diversos estudios contradictorios en cuanto a su eficacia a largo plazo, por lo que aún no se establece una pauta terapéutica y el medicamento sigue bajo estudio. (107–109)

#### **4.4.2 Tratamiento con Topiramato**

Como se expuso en el apartado (4.1.5) el Topiramato es un agonista GABA que aumenta la concentración del neurotransmisor e inhibe la neurotransmisión de Glutamato bloqueando los receptores AMPA. En modelos animales, el bloqueo de los receptores AMPA en el NAc disminuye la autoadministración de Cocaína mientras que, en ensayos clínicos la administración de topiramato durante 12 a 13 semanas a dosis de 200 mg a 300 mg reduce el consumo de la Cocaína durante el tratamiento y mejora la abstinencia por lo menos 3 semanas después de su administración. El mecanismo anti- “craving” no se ha establecido del todo, pero se sospecha que esta mediado por la reducción en el circuito de recompensa al estimular el sistema GABAérgico y limitar la secreción de Dopamina en el ATV y el NAc limitando la sensación de euforia proveniente del consumo de Cocaína. (105)

## **4.5 Tratamiento farmacológico para el “craving” asociado al consumo de Heroína**

El consumo de opioides recetados o adquiridos de forma ilegal (como lo es la Heroína), es un problema de salud pública con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La falta de autocontrol y su consumo excesivo se conoce como el trastorno por consumo de opioides, siendo el “craving” un síntoma importante que se incluye en la definición del trastorno. En el consumo por opioides se activa la vía mesolímbica y la corteza frontal por medio de los receptores opioides mu, kappa y delta activando la liberación de Dopamina principalmente en el ATV y el NAc, dando lugar a sensaciones de refuerzo positivo como lo es la euforia. Al avanzar el proceso adictivo, el sistema anti-recompensa es activada durante la abstinencia, acompañándose de un aumento en la liberación del CRF y de las dinorfinas, generando los síntomas de disforia y el comportamiento compulsivo de búsqueda de drogas. Estudios demuestran que durante el uso activo de opioides los niveles de cortisol están disminuidos y durante la abstinencia se elevan, dado que, el CRF liberado en el hipotálamo conduce a la liberación de cortisol por la glándula suprarrenal, esto activa los sistemas de estrés contribuyendo al síndrome de abstinencia y desregulando el eje hipotálamo/hipófisis/adrenal. (110)

El tratamiento del “craving” por consumo de opioides es un objetivo terapéutico desde los años de 1960. El proceso de adicción a la Heroína es particular dada su alta afinidad por el receptor opioide mu, lo que genera una rápida dependencia y tolerancia, además, por su corta semivida de 2 a 3 minutos el síndrome de abstinencia se mantiene presente la mayor parte del tiempo, generando síntomas como sudoración, diarrea, dolor abdominal y el ansia por consumir la droga. En el tratamiento del “craving” por Heroína los blancos farmacológicos son los agonistas y antagonistas opioides que reducen los síntomas eufóricos y el síndrome de abstinencia según cada mecanismo de acción particular. (45)

### **4.4.1 Tratamiento con Metadona**

La Metadona ha sido utilizada desde el año 1964 para el tratamiento del “craving” asociado a opioides. Actualmente es ampliamente utilizada por la Organización Mundial de la Salud, actúa como un agonista completo de los receptores opioides mu, con una semivida promedio de 24 horas. Tiene un importante efecto anti- “craving” al estimular la vía de recompensa por más tiempo que la Heroína, pudiendo tener una dosis de mantenimiento y evitando así el síndrome de abstinencia, por lo que se restringe los refuerzos positivos y negativos. El principal problema de la Metadona es que puede ocasionar depresión respiratoria

si la dosis inicial es elevada, por lo que se debe indicar a bajas dosis y los aumentos de dosis deben ser dados con precaución, alcanzando su objetivo terapéutico en las primeras semanas de tratamiento. (111,112)

Debido a que es metabolizada por la enzima CYP450 3A4, tiene interacciones farmacológicas con la cimetidina, la eritromicina, la ciprofloxacina, el fluconazol, y algunos antidepresivos. Sus efectos secundarios incluyen estreñimiento, sudoración, náuseas, disfunción sexual, somnolencia, aumento de peso y edema. además, recientemente se ha descubierto que puede producir prolongación del QTc en el electrocardiograma. Sin embargo, no se ha visto que se relacione con arritmias, pero se recomienda estudiar el historial familiar en caso de afecciones cardiacas. Se debe iniciar con <30/mg/día según lo requiera cada paciente se debe incrementar la dosis en 5-10mg cada 5 días de manera paulatina hasta llegar a su dosis de mantenimiento, que se encuentra entre 60 y 120 mg al día. Según los estudios el tratamiento tiene una retención media anual de un 60%. (111,112)

#### **4.4.2 Tratamiento con Buprenorfina**

Sintetizada en el año 1966 ha sido utilizada en el tratamiento del trastorno por consumo de opioides a partir del año 1978, pero fue aprobada por la FDA hasta en el año 2000. La Buprenorfina es un agonista semisintético de los receptores mu opioides, con efectos agonistas débiles de los receptores delta y kappa. Para el tratamiento de la adicción a los opiáceos la buprenorfina cuenta con una presentación sublingual; que le permite alcanzar una biodisponibilidad del 50%, a pesar de que su administración oral sufre un metabolismo extenso del primer paso que reduce su biodisponibilidad. Su vida media es de 36 horas lo que permite una administración una vez al día cada dos días. Al igual que la metadona, su metabolismo hepático es mediado por la enzima CYP450 3A4, generando las mismas interacciones farmacológicas que la metadona, pero al ser un agonista parcial de los receptores mu, su potencia es menor que la y causa menos eventos de insuficiencia respiratoria. (111,112)

La posología se debe iniciar con 2 a 8 mg día, según los síntomas del paciente se deben incrementar de 2 a 4 mg diarios hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 16 a 32 mg. Para reducir sus efectos supresores en la respiración, se puede dar en combinación con naloxona con la finalidad de que la naloxona compita con la unión de los receptores y así disminuir el efecto rápido de la buprenorfina, la dosis es de 1mg de naloxona por cada 4 mg de buprenorfina. (111,112)

#### 4.4.2 Tratamiento con Naltrexona

Aprobada para su uso en 1994 por la FDA, la Naltrexona actúa como un antagonista competitivo de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , como se explica en el apartado (4.1.2) por medio de su metabolito activo el  $6\beta$  naltrexol. Además, compite directamente con la Heroína por los receptores opioides. Las presentaciones disponibles de Naltrexona para el tratamiento de la dependencia a la Heroína son por vía intramuscular de liberación prolongada y por vía oral. Actualmente, el beneficio máximo se ha logrado por la vía intramuscular, dado que su dosificación es mensual y presenta una ventaja en comparación con los regímenes orales diarios; debido al débil apego terapéutico de los pacientes asociado a los regímenes orales. A diferencia de los agonistas parciales y completos, la Naltrexona no ocasiona supresión respiratoria siendo sus principales efectos secundarios insomnio, dolor en el lugar de administración y elevación de las enzimas hepáticas, por lo que se recomienda precaución en su uso con pacientes con alguna hepatopatía. (111,112)

Para que el tratamiento sea eficaz se deben obtener niveles séricos de naltrexona de 1-2ng/ml; esto permite bloquear el consumo de hasta 25mg de Heroína. La posología recomendada es iniciar con 25mg por vía oral el primer día, monitorizando al paciente la supresión del síndrome de abstinencia y efectos secundarios importantes el segundo día se deben administrar 50mg, a lo que si existe una tolerancia adecuada el tercer día se empleara la dosis intramuscular de. El uso de naltrexona de liberación prolongada tiene un efecto similar al uso de opioides sobre los sistemas de estrés, al competir directamente con la Heroína restringiendo los refuerzos positivos asociados al consumo de Heroína. Otra presentación en estudio son los implantes subdérmicos de liberación prolongada, que han demostrado ser efectivos en la retención del tratamiento, pero aún se requieren estudios más amplios para establecer guías terapéuticas. (111,112)

La terapia farmacológica es otro escalón para el tratamiento del “craving” por consumo de drogas, debido a que intervienen en los mecanismos neurológicos causantes de la dependencia; esto permite que interactúe con los distintos neurotransmisores y sistemas implicados en el comportamiento. Para iniciar el tratamiento farmacológico es importante realizar una evaluación completo del paciente, ya que, cada uno presenta características propias. Los medicamentos recomendados son los aprobados por la FDA y la AEM, ya que estos presentan los mayores niveles de evidencia en su beneficio y han sido utilizados durante más tiempo.

## Capítulo 5. Análisis

El proceso de adicción está compuesto por las etapas de atracón, abstinencia y “craving”. Sin embargo, las adicciones son un ente dinámico que en la mayoría de pacientes no presenta una secuencia en sus etapas, por lo que puede manifestarse más de una etapa al mismo tiempo. La adicción es un ente multicausal dependiente de la alteración de múltiples sistemas; involucra tanto procesos internos psicoemocionales como alteraciones de los sistemas de neurotransmisores específicos como el dopaminérgico, el glutamatérgico, el opioide, el GABA, el endocannabinoide. Además, están involucrados sistemas más complejos que modulan el comportamiento por la interacción entre sus núcleos y redes de neuronas, tales como el sistema de motivación-recompensa y el sistema de impulsividad y compulsividad.

En la literatura revisada se encontró que, a lo largo del tiempo se ha intentado dar una explicación subjetiva al “craving”, iniciando con los modelos explicativos de condicionamiento clásico. Sin embargo, éstos fueron insuficientes por la cantidad de factores implicados en el proceso adictivo. Estudios posteriores avanzaron hacia los modelos basados en la cognición, que de forma más extensa integran a los factores que afectan a las partes intangibles del comportamiento; es decir, la construcción de la cognición como partes del proceso mental por medio del cual el individuo toma las decisiones. Sin embargo, es hasta en los estudios más recientes que se toman en cuenta los componentes orgánicos involucrados en el comportamiento, como las redes neuronales, los sistemas de recompensa, los sistemas de impulsividad-compulsividad, los distintos neurotransmisores y la modificación de estos factores como parte del fenómeno conocido como “craving”.

El tratamiento del “craving” empezó como una búsqueda para entender los procesos internos intangibles de los pacientes que los orillan a consumir drogas de manera compulsiva, por lo que las principales terapias han sido de carácter psicológico. La terapia más extendida es la cognitivo conductual, que busca modificar los comportamientos del paciente por medio de la modificación de la percepción de este sobre su adicción, con el objetivo de interrumpir conductas adictivas. Hay terapias innovadoras como el “mindfulness”, que consiste en la meditación, por su medio, el paciente es capaz de comprender su proceso de enfermedad y modificar los aspectos negativos que lo conducen al consumo de drogas. Durante la ejecución de esta terapia se encontraron cambios a nivel de la corteza prefrontal en estudios preliminares, lo que podría indicar una mejora en el control de impulsos a largo plazo, pero aún son necesarios más estudios. Sin embargo, esta terapia ya ha demostrado tener beneficios por lo que es una alternativa válida en el proceso terapéutico.

Dentro de las terapias más actuales, aunque aún en desarrollo, se encuentra la estimulación magnética transcraneal. En un futuro puede representar un tratamiento no invasivo y específico para cada tipo de dependencia. Lamentablemente, aún no existe información específica sobre su uso extendido, por lo que será necesario continuar recopilando información sobre este tratamiento.

Actualmente, los tratamientos más efectivos toman en cuenta al paciente como individuo inserto en un contexto, por lo que algunas terapias se enfocan en modificar el estilo de vida del paciente, disminuyendo así los riesgos de consumo. Así mismo, se maximiza el tiempo de terapia, al inducir al paciente a la realización de actividad física, a la terapia familiar y al uso de grupos o comunidades terapéuticas por medio de los cuales recibe apoyo y se crea un ambiente menos propicio para las adicciones.

La mejor forma de tratar una adicción es de manera preventiva, ya que cualquier paciente puede presentar vulnerabilidades que desemboquen en una adicción. Por lo que es necesario plantearse quienes son los pacientes más vulnerables, como en el caso de aquellos con trastornos psiquiátricos y psicológicos. Por lo que las terapias de modificación ambiental y del estilo de vida pueden ser implementadas aún si no hay un proceso adictivo todavía instalado.

Los principales avances de la terapia farmacológica consisten en limitar los refuerzos positivos y negativos provistos por el uso y abuso de sustancias, a partir de restringir la estimulación de los centros de placer y reducir la activación de los centros de estrés en el cerebro. Entretanto, los fármacos tienen esta capacidad ya que interfieren con múltiples elementos implicados en el “craving” como el metabolismo de las drogas, sus dianas neurológicas, la neuroadaptación, implicada en los procesos de adicción, el sistema de recompensa y el del síndrome de abstinencia logrando modificar el “craving” y, por ende, la conducta adictiva.

## Conclusiones

Fisiopatológicamente las adicciones están mediadas principalmente por la Dopamina y el sistema de recompensa. A pesar de esto, la dinámica cerebral es compleja por tanto se concluye que, a nivel neurológico, los procesos subyacentes en las adicciones son diferentes en cada individuo y dependen de la sustancia consumida; involucrando, además, a los sistemas glutamatérgico, opioide, GABAérgico, endocannabinoide y el sistema de impulsividad-compulsividad.

Por lo tanto, se concluye que el “craving” es un fenómeno multi casual, que tiene su origen en la mala adaptación de conductas que se repiten a lo largo del tiempo, y que, según cada droga y las vulnerabilidades presentes en los pacientes, producen cambios en las estructuras que modulan el comportamiento y en la percepción de la realidad, que culminan en un comportamiento adictivo.

Las modalidades terapéuticas disponibles para el tratamiento del “craving” son psicológicas, ambientales, farmacológicas y de modificación del estilo de vida. Por lo tanto, se concluye que las terapias que contengan estos elementos tendrán más éxito que las terapias individuales; tomando cada elemento como un componente de la terapia.

En la literatura revisada se encontró que las terapias farmacológicas más extendidas son las que están aprobadas por la FDA y la AEM. Sin embargo, actualmente existen múltiples medicamentos utilizados habitualmente en la práctica médica, que en la revisión bibliográfica resultaron efectivas. Por lo que los medicamentos expuestos son seguros de utilizar, siempre que el paciente sea evaluado y sean administrados por un profesional.

## Recomendaciones

Durante la realización de la monografía se identificaron tecnologías y medicamentos que aún están en desarrollo. Se recomienda que posteriores investigaciones sobre el tema den seguimiento a las mismas, particularmente aquellas que tratan el “craving”, con un enfoque no invasivo y que combinan modelos de abordaje integradores y multidisciplinarios.

En la monografía se documentó el proceso adictivo, con un enfoque global basado en las 5 sustancias investigadas, abordando la mayor cantidad de mecanismos que generan adicciones. Se recomienda, no obstante, que próximas investigaciones se enfoquen en cada sustancia de manera individual, centrándose en los mecanismos propios de cada droga, ampliando los mecanismos adictivos ya expuestos.

La presente investigación no se centró en ningún grupo etario en particular, pero debería investigarse a futuro los mecanismos y terapias farmacológicas para los distintos grupos, considerando en particular, los riesgos del inicio de adicciones en la pubertad y/o adolescencia temprana. En particular, se recomienda realizar investigaciones en el grupo etario de 13-14 años ya que, como se expuso en el planteamiento del problema, son estas edades en las que se inicia el consumo sustancias en Guatemala.

## Bibliografías

1. Gómez Córdova JN. Principios, objetivos, estrategias, líneas de acción, competencias, roles y resultados de las políticas de reducción de la demanda de drogas en Guatemala durante los últimos diez años [en línea]. Guatemala: USAC, DIGI; 2012 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: <https://digi.usac.edu.gt/bvirtual/informes/informes2012/INF-2012-05.pdf>
2. Guatemala. Secretaria Ejecutiva del Servicio Cívico, Consejo Nacional de Juventud, Instituto Nacional de Estadística. Primera encuesta nacional de juventud en Guatemala [en línea]. Guatemala; 2011 [citado 5 de Oct 2021]. Disponible en: <https://conjuve.gob.gt/descargas/enju.pdf>
3. Guatemala. Secretaría ejecutiva de la comisión contra las adicciones y el tráfico ilícito de drogas. Observatorio nacional sobre drogas. Boletín anual 2020 [en línea]. Guatemala; 2020 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: [https://www.seccatid.gob.gt/images/Informacion\\_Publica/BoletinesOND/Boletn\\_Anuar\\_2020.pdf](https://www.seccatid.gob.gt/images/Informacion_Publica/BoletinesOND/Boletn_Anuar_2020.pdf)
4. García Estrada M, Mann R, Strike C, Brands B, Khenti A. Comorbilidad entre el distrés psicológico y abuso/dependencia de drogas, ciudad de Guatemala – Guatemala [en línea]. Enfermagem. Guatemala; 2012 [citado 5 de Oct 2021]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072012000500016&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072012000500016&lng=es&tlng=es)
5. Organización de las Naciones Unidas. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe mundial sobre las drogas 2018 [en línea]. Austria: Viena; 2018 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: [https://www.mpf.gob.ar/procurar/files/2018/07/WDR18\\_ExSum\\_Spanish.pdf](https://www.mpf.gob.ar/procurar/files/2018/07/WDR18_ExSum_Spanish.pdf)
6. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018 Resumen [en línea]. Washington: OPS/OMS; 2019 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51352/OPSNMH19012\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51352/OPSNMH19012_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Informe sobre el control del tabaco en la región de las Américas 2018 [en línea]. Washington; OPS; 2018 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49237>
8. American psychiatric association. What is a substance use disorder? [en línea]. Washington; Am Psychiatr Assoc; 2020 [citado 5 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/patients-families/addiction/what-is-addiction>

9. Valdés I, Vento L, Hernández D, Álvarez A, Díaz G, Hernández M. Drogas, un problema de salud mundial. *Univ Médica Pinareña* [en línea]. 2018 [citado 5 Oct 2021]; 14(2): 168–83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revunimedpin/ump-2018/ump182j.pdf>
10. Fulton SL, Maze I. Translational molecular approaches in substance abuse research. *handb exp pharmacol* [en línea]. 2020 [citado 5 Oct 2021]; 258: 31–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166137/>
11. Koob G. Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder. *Front Psychiatry* [en línea]. 2013 [citado 5 Oct 2021]; 4: 72. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00072>
12. Verdejo-Garcia A, Garcia-Fernandez G, Dom G. Cognition and addiction. *Dialogues clin neurosci* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 21(3): 281–90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829168/>
13. Elias D, Kleber HD. Minding the brain: The role of pharmacotherapy in substance-use disorder treatment. *Dialogues Clin Neurosci* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 19(3): 289–97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741112/>
14. Silva CJ da, Serra AM. Cognitive and cognitive-behavioral therapy for substance abuse disorders. *Brazilian J Psychiatry* [en línea]. 2004 [citado 22 Oct 2021]; 26:33–9. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/mZVcWyLvfsWZDm4gYqqKhy/?lang=en>
15. Massaro A, Massaro Bologni AF. Tratamiento basado en mindfulness para pacientes con adicción al alcohol y cocaína. [tesis de Doctorado en línea]. Madrid: Universidad Autonoma de Madrid; 2017 [citado 22 Oct 2021]; Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681418/massaro\\_bologni\\_alessandro\\_francesco.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681418/massaro_bologni_alessandro_francesco.pdf?sequence=1)
16. Tang Y-Y, Tang R, Posner MI. Mindfulness meditation improves emotion regulation and reduces drug abuse. *Drug alcohol depend*. [en línea]. 2016 [citado 22 Oct 2021]; 163: 13–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.041>
17. Sánchez Hervás E, Tomás Gradolí V. Intervención psicológica en conductas adictivas. *Trastor Adict* [en línea]. 2001 Ene [citado 28 sep 2021]; 3(1): 21–7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-intervencion-psicologica-conductas-adictivas-13012721>
18. Sánchez Hervás E, Tomás Gradolí V, Morales Gallús E. Un modelo de tratamiento psicoterapéutico en adicciones. *Trastor Adict* [en línea]. 2004 [citado 22 Oct 2021]; 6(3): 159–66. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-un-modelo-tratamiento-psicoterapeutico-adicciones-13065158>
19. LeCocq MR, Randall PA, Besheer J, Chaudhri N. Considering drug-associated contexts in

- substance use disorders and treatment development. *Neurotherapeutics* [en línea]. 2020 [citado 22 Oct 2021]; 17(1): 43–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007469/>
20. Davies G, Elison S, Ward J, Laudet A. The role of lifestyle in perpetuating substance use disorder: the lifestyle balance model. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [en línea]. 2015 [citado 22 Oct 2021]; 10(2): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326198/>
21. Zschucke E, Heinz A, Ströhle A. Exercise and physical activity in the therapy of substance use disorders. *ScientificWorldJournal* [en línea]. 2012 May [citado 22 Oct 2021]; 901741. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354725/>
22. Gorelick D, Zangen A, George M. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Ann N Y Acad Sci* [en línea]. 2014 Oct [citado 22 Oct 2021]; 1327(1): 79–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206564/>
23. Vázquez Beceiro P. Estimulación magnética transcraneal para el tratamiento del tabaquismo: Una revisión sistemática. *UOC* [en línea]. 2018 Jul [citado 25 Oct 2021]; Disponible en: <http://hdl.handle.net/10609/113426>
24. Alizadehgoradel J, Nejati V, Sadeghi F, Imani S, Taherifard M, M M-S, et al. Repeated stimulation of the dorsolateral-prefrontal cortex improves executive dysfunctions and craving in drug addiction: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Brain Stimul* [en línea]. 2020 [citado 22 Oct 2021]; 582–93. Disponible en: [https://www.brainstimjrn.com/article/S1935-861X\(19\)30499-1/fulltext](https://www.brainstimjrn.com/article/S1935-861X(19)30499-1/fulltext)
25. Liu J, Li J. Drug addiction: a curable mental disorder?. *Acta Pharmacol Sin* [en línea]. 2018 [citado 22 Oct 2021]; 39(12): 1823–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289334/>
26. Epstein D, Marrone G, Heishman S, Schmittner J, Preston K. Tobacco, cocaine, and heroin: Craving and use during daily life. *Addict Behav* [en línea]. 2010 [citado 22 Oct 2021]; 35(4): 318–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849634/>
27. Morissette A, Ouellet C, Jutras D. Le craving comme symptôme central de la toxicomanie : de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique. *Sante Ment Que* [en línea]. 2014 [citado 22 Oct 2021]; 39(2): 21-37. Disponible en: <https://id.erudit.org/iderudit/1027830ar>
28. Tiffany S, Wray J. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* [en línea]. 2012 [citado 22 Oct 2021]; 1248: 1–17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041083/>
29. Shorey R, Gawrysiak M, Elmquist J, Brem M, Anderson S, Stuart G. Experiential avoidance,

- distress tolerance, and substance use cravings among adults in residential treatment for substance use disorders. *J Addict Dis* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021];36(3):151–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126664/>
30. Yücel M, Oldenhof E, Ahmed SH, Belin D, Billieux J, Bowden-Jones H, et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 114(6): 1095–109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386631/>
  31. Martínez-González JM, Vilar López R, Lozano-Rojas O, Verdejo-García A. Cuestionario de creencias nucleares relacionadas con el consumo de drogas y el craving, para la valoración del riesgo de recaída [en línea]. *Adicciones*; 2017 [citado 22 Oct 2021]; 30(9): 1-8. Disponible en: <https://adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/809/890>
  32. Cooper S, Robison A, Mazei M. Reward circuitry in addiction. *Neurotherapeutics* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 14(3): 687–97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509624/>
  33. Feltenstein M, See R, Fuchs R. Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction . *Cold Spring Harb Perspect Med* [en línea]. 2021 [citado 22 Oct 2021]; 11(4): a039628. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923743/>
  34. Volkow N, Koob G, McLellan A. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* [en línea]. 2016 [citado 22 oct 2021]; 374(4): 363–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135257/>
  35. Sofuoglu M, DeVito E, Waters A, Carroll K. Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions. *Neuropharmacology* [en línea]. 2013 [citado 22 Oct 2021]; 64(1): 452–63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3445733/>
  36. George O, Koob G. Individual differences in the neuropsychopathology of addiction. *Dialogues Clin Neurosci* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 19(3): 217–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741105/>
  37. Zehra A, Burns J, Liu C, Manza P, Wiers C, Volkow N, et al. Cannabis addiction and the brain: a review. *J Neuroimmune Pharmacol* [en línea]. 2018 [citado 22 Oct 2021]; 13(4): 438–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223748/>
  38. Koob G, Volkow N. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* [en línea]. 2010 [citado 22 Oct 2021]; 35(1): 217–38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805560/>
  39. Koob G, Volkow N. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet Psychiatry* [en línea]. 2016 [citado 22 Oct 2021]; 3(8): 760–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135092/>

40. Baik J. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits* [en línea]. 2013 [citado 22 Oct 2021]; 7: 152. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795306/>
41. Baik J. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med* [en línea]. 2020 [citado 22 oct 2021]; 52(12): 1879–90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080624/>
42. Goto Y, Otani S, Grace A. The yin and yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* [en línea]. 2007 [citado 22 Oct 2021]; 53(5): 583–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2078202/>
43. Gass J, Olive M. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* [en línea]. 2008 [citado 22 Oct 2021]; 75(1):2 18–65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2239014/>
44. Spencer S, Kalivas P. Glutamate transport: a new bench to bedside mechanism for treating drug abuse. *Int J Neuropsychopharmacol* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 20(10): 797–812. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632313/>
45. Wang S. Historical review: opiate addiction and opioid receptors. *Cell Transplant* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 28(3):233–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425114/>
46. Steenbergen H, Eikemo M, Leknes S. The role of the opioid system in decision making and cognitive control: A review. *Cogn Affect Behav Neurosci* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 19(3): 435–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599188/>
47. Ting R, Kooy D. The neurobiology of opiate motivation. *Cold Spring Harb Perspect Med* [en línea]. 2012 [citado 22 oct 2021]; 2(10): a012096. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475407/>
48. Valentino R, Volkow N. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology* [en línea]. 2018 [citado 22 Oct 2021]; 43(13): 2514–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224460/>
49. Popescu A, Marian M, Drăgoi A, Costea R. Understanding the genetics and neurobiological pathways behind addiction: review. *Exp Ther Med* [en línea]. 2021 [citado 22 Oct 2021]; 21(5): 544. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014976/>
50. Galaj E, Han X, Shen H, Jordan C, He Y, Humburg B, et al. Dissecting the role of GABA neurons in the VTA versus SNr in opioid reward. *J Neurosci* [en línea]. 2020 [citado 22 Oct 2021]; 40(46): 8853–69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659457/>
51. Araque A, Castillo P, Manzoni O, Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling

- in health and disease. *Neuropharmacology* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 124: 13–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5662005/>
52. De Petrocellis L, Cascio M, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* [en línea]. 2004 [citado 22 Oct 2021]; 141(5): 765–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1574255/>
53. Mendez Diaz M, Romero Torres B, Cortez Morelos J, Ruiz Contreras A, Prospero Garcia O. Neurobiología de las adicciones. *Rev Fac Med UNAM* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 60(1): 6–16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70500&id2=>
54. Gardner E. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med* [en línea]. 2011 [citado 22 Oct 2021]; 30: 22–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549070/>
55. Gerfen C, Surmeier D. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* [en línea]. 2011 [citado 22 Oct 2021]; 34: 441–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487690/>
56. Dalley J, Everitt B, Robbins T. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* [en línea]. 2011 [citado 25 Oct 2021]; 69(4): 680–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
57. Sánchez E, Molina N, Olmo R, Tomás V, Morales E. Craving y adicción a drogas. *Trastor Adict* [en línea]. 2001 [citado 22 Oct 2021]; 3(4):237–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-craving-adiccion-drogas-13021690?referer=buscador>
58. Berridge K, Robinson T. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol* [en línea]. 2016 [citado 22 oct 2021]; 71(8): 670–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171207/>
59. Breiner M, Stritzke W, Lang A. Approaching avoidance. A step essential to the understanding of craving. *Alcohol Res Health* [en línea]. 1999 [citado 22 oct 2021]; 23(3): 197–206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760377/>
60. Rehman I, Mahabadi N, Sanvictores T, Rehman CI. Classical conditioning [en línea]. 2 ed. Florida: StatPearls; 2021 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470326/>
61. Jiménez M, Graña J, Rubio G. Modelos teóricos de conceptualización del craving. *Trastor Adict* [en línea]. 2002 [citado 22 oct 2021]; 4(4): 209–15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-modelos-teoricos-conceptualizacion-del-craving-13041847?referer=buscador>

62. Tiffany ST. Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health* [en línea]. 1999 [citado 22 oct 2021]; 23(3): 215–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760370/>
63. Radke A, Rothwell P, Gewirtz J. An anatomical basis for opponent process mechanisms of opiate withdrawal. *J Neurosci* [en línea]. 2011 [citado 22 oct 2021]; 31(20): 7533–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114886/>
64. Koob G, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [en línea]. 2008 [citado 22 oct 2021]; 363(1507): 3113–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607326/>
65. Koob G. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* [en línea]. 2009 [citado 22 oct 2021]; 56 (1): 18–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2637927/>
66. Jakubczyk A, Trucco E, Klimkiewicz A, Skrzyszewski J, Suszek H, Zaorska J, et al. Association between interoception and emotion regulation in individuals with alcohol use disorder. *Front psychiatry* [en línea]. 2020 Feb [citado 22 oct 2021];10:1028. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7008234/>
67. Paulus M, Tapert S, Schulteis G. The role of interoception and alliesthesia in addiction. *Pharmacol Biochem Behav* [en línea]. 2009 [citado 22 oct 2021]; 94(1): 1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2753707/>
68. Paulus M, Stewart J. Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology* [en línea]. 2014 [citado 22 oct 2021]; 76: 342–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858461/>
69. Robinson T, Berridge K. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [en línea]. 2008 [citado 22 oct 2021]; 363(1507): 3137–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607325/>
70. Schlauch R, Rice S, Connors G, Lang A. Ambivalence model of craving: a latent profile analysis of cue-elicited alcohol craving in an inpatient clinical sample. *J Stud Alcohol Drugs* [en línea]. 2015 Sep [citado 22 oct 2021]; 76(5): 764–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714827/>
71. Lynch W, Abel J, Robinson A, Smith M. Exercise as a sex-specific treatment for substance use disorder. *curr addict reports* [en línea]. 2017 Dec [citado 22 Oct 2021]; 4(4): 467–81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796660/>
72. Brellenthin AG, Koltyn KF. Exercise as an adjunctive treatment for cannabis use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* [en línea]. 2016 Sep [citado 22 Oct 2021]; 42(5): 481–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055462/>

73. Martínez F. Prevención familiar del consumo de drogas. *Trastor Adict* [en línea]. 2001 [citado 22 Oct 2021]; 3(4): 263–79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-prevencion-familiar-del-consumo-drogas-13021694>
74. Thiel K, Okun A, Neisewander J. Social reward-conditioned place preference: a model revealing an interaction between cocaine and social context rewards in rats. *Drug Alcohol Depend* [en línea]. 2008 [citado 22 Oct 2021]; 96(3): 202–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2488154/>
75. Vassoler F, Schmidt H, Gerard M, Famous K, Ciraulo D, Kornetsky C, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci* [en línea]. 2008 [citado 22 Oct 2021]; 28(35): 8735–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2585378/>
76. Costardi J, Nampo R, Silva G, Ribeiro M, Stella H, Stella M, et al. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency. *Rev Assoc Med Bras* [en línea]. 2015 Aug [citado 22 Oct 2021]; 61(4):381–7. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302015000400381&lng=en&tlnq=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000400381&lng=en&tlnq=en)
77. Cederbaum A. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* [en línea]. 2012 Nov [citado 22 Oct 2021]; 16(4):667–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484320/>
78. Murillo G. Medicamentos améticos. *Med Int Méx* [en línea]. 2020 [citado 22 Oct 2021]; 36(2): 225-232. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim202k.pdf>
79. Pérez S, Ortíz S, Manzanares J. Neurobiología de la dependencia alcohólica. *Trastor Adict* [en línea]. 2003 [citado 22 Oct 2021]; 5(1): 4–12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-neurobiologia-dependencia-alcoholica-13045021>
80. Costin B, Miles M. Molecular and neurologic responses to chronic alcohol use. *Handb Clin Neurol* [en línea]. 2014 [citado 22 Oct 2021]; 125:157–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412740/>
81. Witkiewitz K, Litten R, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 5(9): eaax4043. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760932/>
82. Akbar M, Egli M, Cho Y, Song B, Noronha A. Medications for alcohol use disorders: an overview. *Pharmacol Ther* [en línea]. 2018 [citado 22 Oct 2021]; 185: 64–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898984/>
83. Shen W. Anticraving therapy for alcohol use disorder: a clinical review. *Neuropsychopharmacol reports* [en línea]. 2018 2018 [citado 22 Oct 2021]; 38(3): 105–16.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292332/>

84. Goh E, Morgan M. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence - the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 45(7): 865–82. Disponible en: [https://core.ac.uk/reader/79557395?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/79557395?utm_source=linkout)
85. Meldrum B, Rogawski M. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* [en línea]. 2007 Jan [citado 22 Oct 2021]; 4(1): 18–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1852436/>
86. Addolorato G, Ancona C, Capristo E, Gasbarrini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review. *Int J Immunopathol Pharmacol* [en línea]. 2003 Sep [citado 22 Oct 2021]; 16(3): 207–14. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463200301600304>
87. Mason B, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs* [en línea]. 2018 Jan [citado 25 Oct 2021]; 27(1):113–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5957503/>
88. Roberto M, Gilpin N, O'Dell L, Cruz M, Morse A, Siggins G, et al. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J Neurosci* [en línea]. 2008 May [citado 22 Oct 2021]; 28(22): 5762–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493536/>
89. Tiwari R, Sharma V, Pandey R, Shukla S. Nicotine addiction: neurobiology and mechanism. *J pharmacopuncture* [en línea]. 2020 Mar [citado 22 Oct 2021]; 23(1):1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163392/>
90. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive effects of nicotine: recent progress. *Curr Neuropharmacol* [en línea]. 2018 [citado 22 Oct 2021]; 16(4):403–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018192/>
91. Berrendero F, Robledo P, Trigo J, Martín E, Maldonado R. Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: participation of the endogenous opioid system. *Neurosci Biobehav Rev* [en línea]. 2010 Nov [citado 22 Oct 2021]; 35(2): 220–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908214/>
92. Pozuelos J, Martinena E, Monago I, Viejo I, Pérez T. Farmacología de la nicotina. *Med Integr* [en línea]. 2000 [citado 22 Oct 2021]; 35(9): 409–17. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-farmacologia-nicotina-11678>
93. Xi Z, Spiller K, Gardner E. Mechanism-based medication development for the treatment of nicotine dependence. *Acta Pharmacol Sin* [en línea]. 2009 Jun [citado 22 Oct 2021]; 30(6): 723–39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3713229/>
94. Olano E, Minué C, Ayesta F. Tratamiento farmacológico de la dependencia de la nicotina:

- revisión de la evidencia científica y recomendaciones de la sociedad española de especialistas en tabaquismo sobre su elección e individualización. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2011 [citado 22 Oct 2021]; 136(2): 79–83. Disponible en: [http://gestor.papsf.cat/Adm3/upload/docs/doc\\_329.pdf](http://gestor.papsf.cat/Adm3/upload/docs/doc_329.pdf)
95. Islam N, Rahman S. Improved treatment of nicotine addiction and emerging pulmonary drug delivery. *Drug Discov Ther* [en línea]. 2012 Jun [citado 22 Oct 2021]; 6(3): 123–32. Disponible en: [dx.doi.org/10.5582/ddt.2012.v6.3.123](http://dx.doi.org/10.5582/ddt.2012.v6.3.123)
96. Prochaska J, Benowitz N. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* [en línea]. 2016 [citado 22 Oct 2021]; 67: 467–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117107/>
97. Holliday ED, Gould TJ. Chronic Nicotine Treatment During Adolescence Attenuates the Effects of Acute Nicotine in Adult Contextual Fear Learning. *Nicotine Tob Res* [en línea]. 2017 [citado 22 Oct 2021]; 19(1): 87–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415932/>
98. Filbey FM, DeWitt SJ. Cannabis cue-elicited craving and the reward neurocircuitry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [en línea]. 2012 Jul [citado 22 Oct 2021]; 38(1): 30–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3623277/>
99. Balter R, Cooper Z, Haney M. Novel pharmacologic approaches to treating cannabis use disorder. *Curr Addict reports* [en línea]. 2014 Jun [citado 22 Oct 2021]; 1(2): 137–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061701/>
100. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes E V. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* [en línea]. 2011 Jun [citado 22 Oct 2021]; 116(1–3): 142–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154755/>
101. Hill K, Palastro M, Gruber S, Fitzmaurice G, Greenfield S, Lukas S, et al. Nabilone pharmacotherapy for cannabis dependence: a randomized, controlled pilot study. *Am J Addict* [en línea]. 2017 Dec [citado 22 Oct 2021]; 26(8):795–801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699926/>
102. Morel A, Lebard P, Dereux A, Azuar J, Questel F, Bellivier F, et al. Clinical trials of cannabidiol for substance use disorders: Outcome measures, surrogate endpoints, and biomarkers. *Front psychiatry* [en línea]. 2021 [citado 22 Oct 2021]; 12: 565617. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937926/>
103. Khiabani H, Mørland J. Cannabis and cannabinoids as drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen* [en línea]. 2007 Mar [citado 22 Oct 2021]; 127(5): 579–82. Disponible en: <https://tidsskriftet.no/2007/03/oversiktsartikkel/cannabis-og-cannabinoider-som-legemidler>

104. Treadwell S, Robinson T. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J* [en línea]. 2007 Jun [citado 22 Oct 2021]; 83(980): 389–94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600058/>
105. Nestler E. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect* [en línea]. 2005 Dec [citado 22 Oct 2021]; 3(1): 4–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791559/>
106. Kampman K. The treatment of cocaine use disorder. *Sci Adv* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 5(10): eaax1532. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795516/>
107. Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. *Front Neurol* [en línea]. 2013 Oct [citado 22 Oct 2021]; 4:139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791559/>
108. Brandt L, Chao T, Comer S, Levin F. Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder-what do we have to offer? *Addiction* [en línea]. 2021 Oct [citado 22 Oct 2021]; 116(4): 694–710. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7930140/>
109. Volkow N, Fowler J, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* [en línea]. 2009 Mar [citado 22 Oct 2021]; 301(11):1148–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696807/>
110. Kakko J, Alho H, Baldacchino A, Molina R, Nava FA, Shaya G. Craving in opioid use disorder: from neurobiology to clinical practice. *Front psychiatry* [en línea]. 2019 [citado 22 Oct 2021]; 10: 592. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6728888/>
111. Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J Addict Dis* [en línea]. 2012 [citado 22 Oct 2021]; 31(3): 207–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411273/>
112. Azhar N, Chockalingam R, Azhar A. Medications for opioid use disorder: a guide for physicians. *Mo Med* [en línea]. 2020 Jan [citado 22 Oct 2021]; 117(1):59–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023948/>

## Anexos

### Anexo No.1 Términos de búsqueda para el craving por consumo de sustancias

Tipo de Artículo	Término utilizado	Numero de artículos
Todos los artículos de acceso libre.	(((((("tobacco") OR ("alcohol")) OR ("marijuana")) OR ("cocaine")) OR ("heroin")) OR ("substance related disorders")) AND ("treatment")) AND ("craving"))	1,216
Meta-análisis	(((((("tobacco") OR ("alcohol")) OR ("marijuana")) OR ("cocaine")) OR ("heroin")) OR ("substance related disorders")) AND ("treatment")) AND ("craving"))	26
Investigación clínica aleatorizada	(((((("tobacco") OR ("alcohol")) OR ("marijuana")) OR ("cocaine")) OR ("heroin")) OR ("substance related disorders")) AND ("treatment")) AND ("craving"))	355
Revisión sistemática	(((((("tobacco") OR ("alcohol")) OR ("marijuana")) OR ("cocaine")) OR ("heroin")) OR ("substance related disorders")) AND ("treatment")) AND ("craving"))	36
Reporte de casos	(((((("tobacco") OR ("alcohol")) OR ("marijuana")) OR ("cocaine")) OR ("heroin")) OR ("substance related disorders")) AND ("treatment")) AND ("craving"))	14

Fuente: Tabla de elaboración propia basada en los resultados de búsqueda con los descriptores

### Anexo No.2 Matriz de artículos utilizados.

Tipo de artículo	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	No filtrados	112
Revisión	"Review" [Publication Type] [MeSH]	78
Revisión sistemática	"Systematic Review" [Publication Type] [MeSH]	16
Material electrónico suplementario	"Electronic Supplementary Materials" [Publication Type] [Mesh]	5
Ensayo control aleatorio	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type] [MeSH]	4
Publicación gubernamental	"Government Publication" [Publication Type] [MeSH]	2
Estudio de consenso	"Consensus Development Conference" [Publication Type] [MeSH]	2
Libro	"Book Review" [Publication Type] [MeSH]	2
Tesis	"Electronic Thesis" [DeCS]	1
Estudio comparativo	"Comparative Study" [Publication Type] [MeSH]	1
Artículo de revista	"Journal Article" [Publication Type] [MeSH]	1

Fuente: tabla de elaboración propia basada en la matriz de artículos recopilados

### Anexo No.3 Siglario

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
2AG	2-araquidonoil-glicerol
Ach	Acetilcolina
ADH	Alcohol deshidrogenasa
AEA	Andamina
ALDH	Aldehído deshidrogenasa
AMI	Amígdala
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico
ATV	Área tegmental ventral
BLA	Amígdala basolateral
CPF	Corteza prefrontal
CRF	Factor Liberador de Corticotropina
DIGI	Dirección General de Investigación
DSMV	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V
eCB	Endocannabinoides
FDA	Federal Drug Administration
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GLU	Proyecciones glutamatérgicas
KA	Ácido kaínico
LBM	Modelo de equilibrio del estilo de vida
MSM	Neuronas espinosas medianas
NAc	Núcleo accumbens
nAChR	Receptores nicotínicos de acetilcolina
NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADA	N-araquidonoil-dopamina
NED	Núcleo estriado dorsal
NMDA	N-metil-D-aspartato
OFC	Corteza orbitofrontal
OMS	Organización Mundial de la Salud
UNODC	Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el Delito
ONU	Organización de Naciones Unidas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PKA	Proteína quinasa A
PVT	Región paraventricular
SECCATID	Secretaría Ejecutiva de la Comisión Contra las Adicciones y el Tráfico Ilícito de Drogas
SNC	Sistema Nervioso Central
TA	Tálamo
THC	Delta-9-tetrahidrocannabinol
TMS	Estimulación magnética transcraneal
Vhipp	Hipocampo ventral
VMPFC	Corteza prefrontal ventromedial

