

NEUROBIOLOGÍA DE LA PATOLOGÍA DUAL

DUAL DISORDERS NEUROBIOLOGY

Luz Angela Rojas Bernal y Guillermo Alonso Castaño Pérez

Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES, Medellín, Colombia

Abstract

Introduction. Patients with Dual Pathology are characterized by a heterogeneous, more severe and difficult to treat. Due to the frequent association of both pathologies, the existence of common neurobiological pathways is considered. *Objective.* To review the existing literature on Neurobiology of Dual Pathology Pubmed databases were reviewed using the keywords Dual Disorders, Dual Pathology, co-occurring disorders, concurrent disorders and Neurobiology or Neurobiological aspects, to know the latest advances in this regard. Only articles dealing with the subject and texts dealing with the specific topic Neurobiology of Dual Pathology were included. *Theme development.* The present article describes that the relationship between mental disorders and substance use disorders is explained by common shortfalls in the dopaminergic, glutamatergic, opioid, endocannabinoid, cholinergic-nicotinic neurobiological systems. *Conclusions.* The biological pathways of vulnerability described play a central role in the development of both pathologies, possibly resulting from common alterations in neurodevelopment. This approach of common neurobiological pathways will open new fields of research on the pathophysiology of Dual Pathology and provide new targets for its prevention and treatment.

Keywords: neurobiology, substance-related disorders, mental disorders, review.

Resumen

Introducción. Los pacientes con Patología Dual se caracterizan por una presentación clínica heterogénea, más severa y difícil de tratar. Debido a la frecuente asociación de ambas patologías se postula la existencia de vías neurobiológicas comunes. *Objetivo.* Revisar la bibliografía existente acerca de la neurobiología de la Patología Dual en Pubmed con las palabras clave: Dual Disorders, Dual Pathology, co-occurring disorders, concurrent disorders y Neurobiology o Neurobiological aspects, para conocer los avances que se tienen a este respecto. Se incluyeron solo los artículos y textos que trataran el tema específico Neurobiología de la Patología Dual. *Desarrollo del tema.* El presente artículo expone la relación que existe entre los trastornos mentales y los trastornos por uso de sustancias en los substratos neurobiológicos dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico, opioide, endocannabinoide y colinérgico-nicotínico. *Conclusiones.* Las vías de vulnerabilidad biológicas descritas juegan un rol central para el desarrollo de la patología dual, posiblemente resultado de alteraciones comunes en el neurodesarrollo. Este enfoque de vías neurobiológicas comunes permitirá abrir nuevos campos de investigación sobre la fisiopatología de la Patología Dual, y proveer nuevos blancos para su prevención y tratamiento.

Palabras clave: neurobiología, trastornos relacionados con sustancias, trastornos mentales, revisión.

Los trastornos y conductas adictivas son cada vez más prevalentes en el mundo, y cursan con manifestaciones clínicas variables dependiendo de la interacción en diferente grado de múltiples factores genéticos y ambientales, siendo frecuente la comorbilidad con otros trastornos mentales (McCrory & Mayes, 2015). Es inusual que al ingresar a un programa de rehabilitación se realice solamente el diagnóstico del trastorno adictivo, por lo que el tratamiento óptimo requiere también tener en cuenta la posible presencia de otro trastorno mental (Szerman et al., 2013), pues en personas con trastornos adictivos severos, la comorbilidad con otra enfermedad mental es más común que la esperada (Reissner et al., 2012).

Los individuos con trastornos mentales y entre ellos lo que padecen estrés posttraumático (TEPT), trastornos del estado del ánimo, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos de personalidad límite y antisocial, son especialmente vulnerables a consumir sustancias psicoactivas y a desarrollar trastornos por consumo de sustancias, comparadas con poblaciones sin estos trastornos (Reissner et al., 2012; Swendsen et al., 2010).

Debido a esta frecuente asociación entre los trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos mentales, se ha popularizado el uso de términos como diagnóstico dual, trastorno dual, abusadores químicos mentalmente enfermos, trastorno comórbido, co-occurring disorders (Lembke, 2012; Swendsen et al., 2010). En Iberoamérica, Szerman y colaboradores han propuesto el término Patología Dual para referirse a la coexistencia de al menos un trastorno adictivo, con al menos otro trastorno mental (Casas, 2000; Szerman et al., 2013).

El abordaje de la Patología Dual es complejo y representa un gran desafío, desde el diagnóstico diferencial hasta su tratamiento farmacológico y psicoterapéutico (Patel et al., 2015). De hecho, en cualquier trastorno psiquiátrico, la adicción se asocia con el empeoramiento de los síntomas, incumplimiento del tratamiento, ideación suicida, y aumento del riesgo de violencia, problemas legales, desempleo, indigencia, y problemas médicos como el VIH y hepatitis C (Krupski et al., 2015; Patel et al., 2015; Pickard & Fazel, 2013).

En cuanto a las hipótesis que intentan explicar la Patología Dual, estas se dividen principalmente en dos.

La hipótesis de la automedicación, que considera el consumo de sustancias psicoactivas como el resultado de la búsqueda de aliviar los síntomas del trastorno mental (Hall & Queener, 2007; Henwood & Padgett, 2007), y la hipótesis que sugiere la existencia de vulnerabilidades neurobiológicas comunes que hace a los individuos susceptibles de desarrollar ambas enfermedades (Lembke, 2012; Samaha & Potvin, 2014). La segunda ha tenido más apoyo gracias a los resultados de los estudios preclínicos en seres humanos y animales.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura existente acerca de la neurobiología de la Patología Dual en Pubmed con las palabras clave: Dual Disorders, Dual Pathology, co-occurring disorders, concurrent disorders y Neurobiology o Neurobiological aspects, Neurobiological Drug dependences, Neurobiological mental disorders, pues comprender las vías neurobiológicas comunes implicadas en ésta, podría permitir abrir nuevos campos de investigación no solo en la fisiopatología de ambos trastornos, sino también dar pistas de nuevos blancos para la prevención y el tratamiento (Ambrosio & Roncero, 2016).

Se utilizó como base de datos Pubmed, por ser la más completa herramienta para la búsqueda de bibliografía de carácter biomédico y poseer referencias de unas 220.000 revisiones sistemáticas (más de 8.000 realizadas por los grupos de revisión de la Colaboración Cochrane) y más de 1,8 millones de artículos de revisión (para septiembre de 2013), con una tendencia marcada a procesar materiales publicados por revistas de los Estados Unidos (Cañedo -Andalia, Nodarse- Rodríguez, & Labañino- Mulet, 2015), siendo en este país, donde mas desarrollos de la Neurobiología de las adicciones y los trastornos mentales se han tenido

ENFOQUE NEUROBIOLÓGICO DE LAS ADICCIONES Y LOS TRASTORNOS MENTALES

Aunque la evidencia no es concluyente, si se sugiere que existe un pequeño subconjunto de sitios y mecanismos en donde podrían traslaparse o interactuar los efectos de las sustancias psicoactivas y la neurobiología de algunos trastornos mentales, y que podría resultar en el alto grado de comorbilidad entre ambos trastornos (McCrory & Mayes, 2015; Morein-Zamir, Simon Jones, Bullmore, Robbins, & Ersche, 2013).

Aunque muchos de los mecanismos neurobiológicos que se mencionaran son especulativos, la reciente atención puesta en la cuestión de la patología dual ha provocado el inicio de múltiples estudios clínicos y preclínicos, que tratan de explicar del cómo y porqué hay tantos pacientes con trastornos mentales que usan sustancias psicoactivas, en comparación a la población general (Bandelow, Schmahl, Falkai, & Wedekind, 2010; Benjet, Borges, Medina-Mora, & Méndez, 2013; R. Andrew Chambers, 2007).

Dependiendo del enfoque y del nivel biológico del que se esté hablando, la adicción se puede definir como un trastorno en el cerebro, el aprendizaje, la memoria, la maduración neuronal, la neuroplasticidad, la regulación homeostática, y la compulsión (Nathan, Conrad, & Skinstad, 2015). A su vez, las diferentes sustancias de abuso tienen efectos variables en los diferentes sistemas neurobiológicos, por ejemplo, la cocaína y la metanfetamina tienen su efecto en el sistema catecolaminérgico, los opioides actúan en el sistema opioide endógeno, la nicotina a través de los receptores colinérgico-nicotínicos, las benzodiazepinas y el alcohol en el sistema gabaérgico y glutamatérgico, y la marihuana en el sistema cannabinoide (Grotenhermen, 2005; Nora D. Volkow & Morales, 2015).

Sin embargo, la idea de que la adicción a sustancias psicoactivas específicas representan entidades patológicas independientes, se debilita debido a las grandes similitudes dentro de las diferentes categorías de los trastornos adictivos incluidas las adicciones no químicas o comportamentales (Vanyukov et al., 2012). Cualquier sustancia adictiva, aunque con distinta ruta de administración, biotransformación y blanco neuroquímico, tiene mecanismos no específicos similares (Volkow & Koob, 2015). Esto se refleja en la alta comorbilidad entre los diferentes trastornos adictivos y la alta frecuencia de intercambio de una sustancia a otra durante la adicción (Volkow & Baler, 2014; Volkow & Morales, 2015) así como en la implicación de los niveles de dopamina del núcleo accumbens como factor relacionado con el circuito de recompensa en la mayoría de las sustancias de abuso y la activación del factor liberador de corticotropina (CRF) y el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA) durante el uso y el abuso (George, Le Moal, & Koob, 2012).

De otro lado tras varias décadas de investigaciones dedicadas a las bases biológicas de las enfermedades mentales, se han logrado considerables progresos en el conocimiento del funcionamiento del cerebro y se han podido proponer hipótesis respecto a la fisiopatología de dichas enfermedades. Tales observaciones se refieren sobre todo a tres grandes sistemas de neurotransmisores cerebrales: el dopaminérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico, donde las principales estructuras cerebrales que parecen estar implicadas son el córtex prefrontal, hipocampo, amígdala, tálamo y el cuerpo estriado, aunque también se ha referenciado el sistema endocannabinoide relacionado con la actividad dopaminérgica en el caso de la esquizofrenia y otros trastornos mentales (de Beurepaire, 2005; Kuepper et al., 2010; T. Rubino & Parolaro, 2014).

Con respecto a la depresión se han descrito los substratos neurobiológicos involucrados, como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, además de cambios en el metabolismo y en el tamaño neuronal y de la densidad glial. Se conoce debidamente la participación de las monoaminas (dopamina, serotonina). También se han implicado otros neurotransmisores, como el ácido-amino- γ -butírico (GABA) y el glutamato y su papel en la citotoxicidad neuronal (Villa & González, 2012). La evidencia neurobiológica sugiere varios puntos en común en la neurobiología de la sintomatología de la depresión y la farmacodependencia. En individuos con depresión se han observado alteraciones en la neurotransmisión de serotonina, norepinefrina, acetilcolina, dopamina, GABA, factor liberador de corticotropina (CRF), neuropéptido Y (NPY) y somatostatina (Markou, Kosten, & Koob, 1998).

Muchos de estos mismos sistemas también han sido implicados en la abstinencia de sustancias psicoactivas, aunque no todos han quedado implicados en la abstinencia de toda sustancia psicoactiva. Además, algunos de estos sistemas están directamente asociados con los aspectos afectivos y depresivos de la abstinencia de sustancias que constituyen la sintomatología común de la dependencia y la depresión (Markou et al., 1998).

En relación con la ansiedad, desde el punto de vista neurobiológico, ésta tiene su base en ciertas zonas del tallo cerebral (núcleos del Rafé, locus ceruleus) que están involucrados en el desarrollo y transmisión de la

angustia, y en el hipocampo y la amígdala pertenecientes al sistema límbico. El sistema GABA es el neurotransmisor involucrado de manera más importante, el cual a veces funciona como ansiolítico y otras como generador de angustia (Segura, 2008). Así mismo el sistema serotoninérgico está implicado en esta patología, en estrecha interacción con la adrenalina y la dopamina, jugando un papel tranquilizante o excitatorio. El cortisol y ACTH tienen un rol destacado también en la ansiedad (Segura, 2008).

Con respecto a la Esquizofrenia, la hipótesis Dopaminérgica ha sido la más aceptada (Matthysse, 1974), resultando sin embargo insuficiente para explicar toda la fenomenología de esta enfermedad, existiendo por tanto hallazgos que implican otros sistemas de neurotransmisión como la hipótesis Glutamatérgica (Coyle, 2006); hipótesis Serotoninérgica (Kapur & Remington, 1996); implicaciones del sistema Colinérgico (Peralta & Cuesta, 1995), y sistema Gabaérgico (Lewis, Hashimoto, & Volk, 2005), donde las estructuras involucradas son el área tegmental ventral del mesencéfalo, el núcleo accumbens, córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral, sustancia nigra, núcleos del rafe y locus ceruleus (Grace, 1991b).

Existen de otro lado, evidencia que indica que los factores neurobiológicos relacionados con el riesgo para desarrollar trastornos adictivos, se asocian con la patogénesis de diferentes trastornos mentales, representando una vulnerabilidad biológica común para ambos trastornos (Lembke, 2012; Samaha & Potvin, 2014). Los estudios preclínicos apuntan a que en esta comorbilidad están implicados varias vías de neurotransmisores y circuitos cerebrales cuya disregulación es el responsable de la aparición de la Patología Dual, siendo especialmente importante la vía dopaminérgica del sistema mesocorticolímbico, la cual se sabe está relacionada con el refuerzo en el ciclo de la adicción (Ambrosio & Roncero, 2016), lo cual concuerda con la presentación clínica crónica de la Patología Dual, consistente en episodios de recaídas y periodos de recuperación, en donde la exacerbación se puede asociar con factores ambientales o sociales desestabilizantes, estrés y reexposición a la sustancia adictiva (Patel et al., 2015).

Es probable entonces que los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico, opioide,

endocannabinoide, y colinérgico-nicotínico estén implicados tanto en las enfermedades mentales como en los trastornos adictivos, por las correlaciones que existen entre los mecanismos neurobiológicos (Ambrosio & Roncero, 2016; Szerman et al., 2013). Un resumen de los sistemas de neurotransmisores y los substratos neurobiológicos donde interactúan las sustancias psicoactivas y la ocurrencia de los trastornos mentales puede verse en la Tabla 1.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La dopamina es una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central mediante su acción en los receptores de dopamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅, y es sintetizado principalmente en las neuronas del área tegmental ventral (ATV) y la sustancia nigra a nivel del tronco encefálico, cuyas proyecciones se extienden hacia diferentes partes del sistema nervioso (Ambrosio & Roncero, 2016). Dicho neurotransmisor tiene un rol central en el efecto de recompensa de las sustancias de abuso, especialmente las sustancias que producen liberación de dopamina en el núcleo accumbens como la anfetamina, la cocaína y la nicotina (Edwards & Koob, 2010). De los cinco subtipos de receptores mencionados, el receptor D₃ ubicado principalmente en las áreas subcorticales del circuito cerebral de recompensa, ha demostrado que tiene la mayor afinidad por la dopamina, siendo más sensible a las concentraciones basales (Boileau, Nakajima, & Payer, 2015). Estudios en animales y seres humanos reportan la activación de este receptor en la adicción a cocaína y a la metanfetamina apoyando la estrecha relación entre este receptor y los fenómenos relacionados con la adicción (Chen, Song, Yang, Wu, & Li, 2014; Le Foll et al., 2014).

Existen considerables evidencias de que una actividad incrementada del sistema mesolímbico dopaminérgico está crucialmente implicada en la mediación de los efectos gratificantes de casi todas las sustancias psicoactivas (Wise, 1998), y posiblemente en la avidez de la droga (Kilts et al., 2001). Se ha demostrado que la administración de la mayoría de las sustancias psicoactivas, como cocaína, anfetamina, nicotina y opioides, incrementa los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (Chiara et al., 1999).

Tabla 1. Correlaciones neurobiológicas en Patología Dual

Substratos Neurobiológicos	Neurotransmisores	Transtornos Mentales	Trastorno por Uso de Sustancias
Núcleo basal de Meynert con proyecciones al córtex y sistema límbico, y en el sistema reticular cuyos axones se extienden hasta el córtex, sistema límbico, hipotálamo y tálamo.	Acetilcolina	Psicosis, ansiedad, depresión	Nicotina
Área tegmental ventral del mesencéfalo, el núcleo accumbens, córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral, sustancia nigra, núcleos del rafe y locus ceruleus	Dopamina	Psicosis, ansiedad, depresión	Cocaína, Anfetamina, nicotina
Hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal	Monoaminas (serotonina)	Depresión	Anfetamina y derivados
Hipotálamo, diencefalo, protuberancia, hipocampo y cerebro medio	Endorfinas, encefalinas y dinorfinas	Trastorno de personalidad límite	Opiáceos, alcohol
Hipocampo	N-metil-D-aspartato de glutamato (NMDA)	Psicosis	Ketamina, Fenciclidina (PCP)
Córtex, sistema límbico y región troncoencefálica	Ácido γ -aminobutírico (GABA _A)	Trastornos afectivos y ansiedad	Barbitúricos, benzodiacepinas, alcohol
Ganglios basales, cerebelo, hipocampo, corteza cerebral, sustancia gris periacueductal	Anandamida, Agonistas del receptor CB1	Psicosis, autismo, depresión mayor, el TEPT, trastorno afectivo bipolar I (TAB I), trastorno de ansiedad	Cannabis
Núcleos de rafe del tronco cerebral	Agonista del receptor 5-HT _{2A}	Depresión, ansiedad, psicosis, trastorno obsesivo compulsivo	LSD, mescalina, y derivados

Fuente: Elaboración propia

De otro lado, existen varios sistemas cerebrales en donde pueden interactuar las anomalías relacionadas con la esquizofrenia y los efectos de las sustancias psicoactivas. Uno de estos sistemas es el mesolímbico dopaminérgico, junto con sus conexiones eferentes y aferentes con otros lugares y sistemas del cerebro. La hipótesis dopaminérgica aparece como la más aceptada en la génesis de la esquizofrenia (Matthysse, 1974). En la versión revisada de esta hipótesis, se propone que la Esquizofrenia se asociaría a una disregulación en la transmisión dopaminérgica en la cual por un lado se observaría una hiperfunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, que resultaría en la hiperestimulación de los receptores D2 con aparición de sintomatología positiva y por otro lado, una hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales al córtex prefrontal, que resulta en la hipoestimulación de los receptores D1 con la consecuente sintomatología negativa, afectiva y cognitiva (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991; Laruelle, Kegeles, & ABI-DARGHAM, 2003).

Las medicaciones neurolépticas antipsicóticas son antagonistas de los receptores de dopamina y, por consiguiente, se piensa que sus efectos terapéuticos implican amortiguar un sistema dopaminérgico demasiado activo (Carlsson, 1978). En consistencia con esta noción está el hallazgo de drogas psicoestimulantes que incrementan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens también pueden inducir un estado psicótico transitorio en individuos sanos (Griffith, Cavanaugh, Held, & Oates, 1972). Por consiguiente, se ha argumentado que la hiperactividad del sistema dopaminérgico, o hiperdopaminergia de los pacientes esquizofrénicos, los hace más susceptibles a buscar y usar sustancias psicoactivas, y a ser más susceptibles a sus efectos gratificantes (R. A. Chambers, Krystal, & Self, 2001).

Además de un exceso de funciones dopaminérgicas en las regiones mesolímbica y mesocortical, otra anomalía neurobiológica que caracteriza la esquizofrenia es un menor funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos corticales (Hazlett et al., 2000). Los incrementos en el funcionamiento del sistema

dopaminérgico cortical también pueden ser inducidos mediante la administración de una variedad de sustancias psicoactivas que utilizan los pacientes esquizofrénicos. Específicamente, los psicoestimulantes como anfetamina, cocaína y nicotina incrementan los niveles de dopamina en la corteza frontal (Balla et al., 2001).

Finalmente y en relación con la vía mesolímbica que se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo a ciertas áreas límbicas, como el núcleo accumbens y que forma parte del circuito de recompensa, teóricamente la hiperactividad dopaminérgica explicaría la producción de los síntomas positivos en las psicosis, además de la regulación de las respuestas emocionales, la motivación, el placer y la recompensa, por lo que una disfunción a este nivel, podría explicar parte de los síntomas negativos observados en la Esquizofrenia, en donde existiría un déficit en la función dopaminérgica, lo que explicaría, quizás, la mayor incidencia de abuso de sustancias en esta patología, lo cual ocurriría como un intento de potenciar la función deficitaria de este sistema de recompensa o centro del placer mesolímbico (Grace, 1991a, 1993).

SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

El glutamato es un neurotransmisor aminoácido excitatorio que aparece en todo el cerebro. El glutamato actúa en cuatro subtipos receptores: N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA, kainato, y receptores metabotrópicos. El glutamato desempeña un papel esencial en el hipocampo. Los alucinógenos, como la fenciclidina (PCP), actúan sobre el subtipo NMDA del receptor de glutamato. Además, se piensa que las rutas de glutamato desempeñan un papel sumamente relevante para modular las respuestas neuronales a muchas otras sustancias psicoactivas (Nestler & Aghajanian, 1997).

El glutamato, ha sido implicado además en múltiples comportamientos asociados a la adicción y la recaída en el consumo, debido a que interactúa de forma estrecha con el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, y es capaz de inducir cambios en la neuroplasticidad asociados a disfunción prefrontal con el consumo crónico de sustancias psicoactivas, que resulta en alteración del control inhibitorio e incapacidad para

modificar conductas maladaptativas (Volkow, Wang, Fowler, Tomasi, & Telang, 2011). La hipótesis glutamatérgica, también ha sido incluida en la etiopatogenia de la Esquizofrenia fundamentada en la neurotoxicidad inducida por este neurotransmisor y su interacción con la dopamina (Coyle, 2006).

Se ha formulado la hipótesis de que las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica están críticamente implicadas en la mediación de los síntomas de esquizofrenia, con base a las bien establecidas observaciones de que la administración de fenciclidina (PCP) induce síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia en usuarios de PCP y voluntarios humanos, y exacerba los síntomas positivos y negativos en pacientes esquizofrénicos, que asemejan un episodio psicótico agudo (Jentsch & Roth, 1999). PCP es un antagonista no competitivo en el receptor NMDA de glutamato (Lodge & Johnson, 1990). Similarmente, la ketamina, un análogo PCP que presenta una mayor selectividad que PCP para el receptor NMDA (Lodge & Johnson, 1990), también induce efectos similares a la psicosis en voluntarios sanos (Newcomer et al., 1999), y exacerba los síntomas en pacientes con esquizofrenia (Malhotra et al., 1997).

Con base a lo anterior, se especula que una disminución en la acción glutamatérgica en los receptores NMDA puede mediar los síntomas de la psicosis. A favor del argumento de que las psicosis inducidas por PCP y ketamina son neurobiológicamente similares a la esquizofrenia, existen datos que demuestran que los efectos de PCP y ketamina se revierten mediante medicaciones antipsicóticas atípicas en sujetos tanto humanos como animales (Malhotra et al., 1997), aunque no mediante el neuroléptico típico haloperidol (Lahti, Koffel, LaPorte, & Tamminga, 1995).

Es por ello que si una menor neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la esquizofrenia, entonces la administración de sustancias psicoactivas como cocaína, anfetamina y nicotina podrían revertir este déficit aumentando agudamente la neurotransmisión glutamatérgica en áreas límbicas. Se ha demostrado que la administración de antagonistas de receptores NMDA junto con sustancias psicoactivas bloquea el desarrollo de desensibilización conductual a los efectos activadores motores de las sustancias psicoactivas, como cocaína y nicotina (Shoaib & Stolerman, 1992; Wolf & Jezierski,

1993); y el desarrollo o expresión de la dependencia de los opioides (González, Cabello, Germany, Norris, & Contreras, 1997), etanol (Liljequist, 1991), y benzodiazepinas (Steppuhn & Turski, 1993).

Estos hallazgos sugieren que las acciones glutamatérgicas en los receptores NMDA están implicados en el desarrollo de la dependencia de sustancias. Esta hipótesis se ve apoyada por datos que demuestran que la administración aguda de sustancias psicoactivas, como cocaína o anfetamina, incrementan los niveles de glutamato en el ATV y el núcleo accumbens, lo que a su vez incrementa la neurotransmisión dopaminérgica en áreas límbicas, como el núcleo accumbens (Kalivas, Duffy, & Barrow, 1989), que median parcialmente los efectos gratificantes de las sustancias psicoactivas (Wise, 1998).

A su vez, esta neurotransmisión glutamatérgica aumentada podría producir alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica (incrementos o decrementos, dependiendo del lugar del cerebro) que podrían producir efectos gratificantes, pero que potencialmente podrían agravar algunos síntomas de esquizofrenia si es que la hiperdopaminergia es una de las anormalidades centrales de la esquizofrenia. Uno de los lugares del cerebro en donde podrían ocurrir las interacciones múltiples anteriormente discutidas es el ATV (Mogenson, Jones, & Yim, 1980). Los aferentes glutamatérgicos al ATV, que se originan en la corteza prefrontal, incrementan el disparo de neuronas dopaminérgicas en la ATV, lo que produce mayores niveles de dopamina en el núcleo accumbens (Taber & Fibiger, 1995).

Existen receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ presinápticos ubicados sobre estos aferentes glutamatérgicos (Mansvelter & McGehee, 2000), que al estimularse incrementan la liberación del glutamato. Esta mayor liberación de glutamato actúa sobre los lugares receptores NMDA y no NMDA en neuronas dopaminérgicas postsinápticas e incrementan su actividad (Fu, Matta, Gao, Brower, & Sharp, 2000). Estas interacciones entre los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico y los receptores de acetilcolina nicotínica son particularmente relevantes por la extremadamente alta incidencia de tabaquismo en pacientes esquizofrénicos. Además de una mayor liberación de glutamato en la ATV, la nicotina también incrementa la

liberación de glutamato en otros sitios del sistema límbico como el núcleo accumbens (Reid, Fox, Ho, & Berger, 2000), la corteza prefrontal (Gioanni et al., 1999), y el hipocampo (R. Gray, Rajan, Radcliffe, Yakehiro, & Dani, 1996).

SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO

Entre los neuropéptidos más estudiados se encuentran los opioides endógenos. Se han identificado tres tipos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Las neuronas que contienen opioides endógenos se encuentran en diferentes regiones cerebrales como el hipotálamo, diencefalo, protuberancia, hipocampo y cerebro medio. Los opioides endógenos se les ha implicado en la respuesta al estrés, en la analgesia y en la patogénesis de conductas adictivas (Cooper, Bloom, & Roth, 2003).

El sistema opioide endógeno se ha relacionado principalmente con el consumo y la búsqueda compulsiva de sustancias como los opiáceos y el alcohol, debido también en parte a su interacción estrecha con el sistema dopaminérgico. Las β -endorfinas liberadas tras la ingesta de alcohol, al igual que los opiáceos, estimulan los receptores μ , los cuales a su vez producen la liberación de dopamina en el sistema cerebral de recompensa, reforzando su efecto adictivo (Cowen & Lawrence, 1999). El sistema opioide y específicamente los receptores μ también se han visto directamente relacionados con la fisiopatología de algunos trastornos mentales como el trastorno de personalidad límite (Prossin, Love, Koeppe, Zubieta, & Silk, 2010). Prossin y colaboradores reportaron en un grupo de pacientes con este trastorno, mayor concentración de receptores μ en la corteza orbitofrontal, caudado, núcleo accumbens y amígdala izquierda, menor concentración en el tálamo posterior, y reducción en su activación en respuesta a cambios emocionales negativos, y algunas características clínicas del trastorno (Prossin et al., 2010). Todo lo cual explica el abuso opiáceo y alcohol en este tipo de pacientes, e interpreta los esfuerzos para evitar el abandono, las conductas sexuales de riesgo, la autoagresión, y las conductas restrictivas de la ingesta alimentaria, como un esfuerzo para movilizar las reservas de opioides endógenos (Bandelow et al., 2010).

SISTEMA GABA

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitor más abundante en el encéfalo. Las neuronas gabaérgicas se distribuyen de forma extensa en córtex, sistema límbico y en la región troncoencefálica (Feinberg & Farah, 2003). El receptor GABA_A es un receptor inhibitor sobre el que actúan las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol y otros fármacos con acción sedante. El receptor GABA_B también ejerce una acción inhibitoria a nivel presináptico (Uhde & Tancer, 1995). En los trastornos del estado del ánimo y los trastornos ansiosos se han implicado a los neurotransmisores glutamato (excitatorio) y GABA (inhibitorio) (Walter et al., 2009).

El consumo de alcohol a corto plazo incrementa la función del receptor GABA_A y disminuye la del receptor glutamatérgico, el consumo prolongado tiene el efecto contrario (Devaud, 2001), es decir, reducción en la función GABAérgica por muerte neuronal en el giro dentado hipocampal (Cadete-Leite, BRANDÃO, Andrade, Ribeiro-da-Silva, & Paula-Barbosa, 1997), y disminución de la expresión de la sub-unidad alfa-1 del receptor GABA_A en hipocampo y área tegmental ventral (Devaud, 2001), y aumento de la actividad excitatoria glutamatérgica en el núcleo central de la amígdala (Tabakoff & Hoffman, 1996).

En la dependencia alcohólica es necesario considerar además la participación de otros sistemas neurotransmisores ya que, por ejemplo, las neuronas GABAérgicas actúan sobre las neuronas dopaminérgicas del área del tegmento ventral modulando el refuerzo, lo mismo que las neuronas encefalinérgicas actúan sobre los receptores opioides situados en estas mismas neuronas dopaminérgicas. A su vez, esas neuronas encefalinérgicas están activadas por receptores serotoninérgicos 5-HT₃, contribuyendo este hecho al efecto reforzante del alcohol (Matsuzawa, Suzuki, Misawa, & Nagase, 1999).

En relación con la depresión se encuentran concentraciones corticales menores de GABA y mayores de glutamato, tejido cerebral menos denso y una proporción significativamente menor de sustancia blanca (Sanacora et al., 2004). La glutamina sintetasa, que es responsable del reciclaje del glutamato por su conversión en glutamina (que posteriormente se reconvierte en glutamato o GABA), se encuentra disminuida en varias

áreas prefrontales y parietales de suicidas con depresión mayor, pero no en suicidas sin depresión mayor, lo que sugiere una desregulación específica en la depresión del reciclaje del glutamato, probablemente llevando a una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica o GABAérgica. Al mismo tiempo, la expresión aumentada de la mayoría de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos; en estas regiones cerebrales de pacientes deprimidos suicidas refuerzan la idea de una alteración importante en la neurotransmisión glutamatérgica en esta población (Sequeira et al., 2009).

En esta misma línea otros estudios describen la expresión alterada de genes relacionados con GABA y glutamato en la corteza del cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Ambas regiones corticales mostraron una disminución del transportador glial de glutamato de alta afinidad SLC1A2 y SLC1A3 y de la glutamina sintetasa. Las alteraciones consistentes de los genes transportadores de glutamato sugieren una participación mayor de la neuroglia en la patología de la depresión, ya que los genes SLC1A2 y SLC1A3 tiene una distribución principalmente astrogliar (Choudary et al., 2005).

De otro lado en los trastornos de ansiedad, entre los sustratos neurobiológicos, además de la noradrenalina y el locus ceruleus, se ha vinculado al sistema de receptor benzodiazepínico que se encuentra en altas concentraciones en el Sistema Límbico, a nivel de las estructuras septohipocámpicas; al receptor GABA_A, cuya activación produce efecto inhibitor postsináptico y al complejo receptor GABA/benzodiazepina (GABA_A) (Salín Pascual, 1997).

También hay evidencia de la existencia de ligandos naturales en el cerebro de mamíferos que modulan el complejo receptor GABA/Benzodiazepina actuando como agonista, lo cual hace plantear la posibilidad de que los estados de ansiedad puedan ser consecuencia del déficit en la disponibilidad de dichos ligandos (Leonard, 1994).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Los endocannabinoides y sus receptores, denominados CB, constituyen el sistema endocannabinoide. Hasta la fecha se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, los CB1 y los CB2.

Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. La activación de los receptores cannabinoides da lugar a una inhibición de la adenilciclasa, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPC) (Grotenhermen & Russo, 2006).

Ambos, CB1 y CB2, pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G (G-proteincoupled receptors, GPCR). Son los más comunes, existiendo de 1.000 a 2.000 en los vertebrados. Los receptores cannabinoides CB1 son los GPCR más abundantes y extensamente distribuidos del cerebro. La activación de los receptores CB1 da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB2 no los produce (Baker, Pryce, Davies, & Hiley, 2006). Los CB1 se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal (Grotenhermen & Russo, 2006).

Hay muchos receptores CB1 en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores. De ésta manera, la activación de los receptores CB1 protege al sistema nervioso contra la sobre-activación o la sobre-inhibición provocada por los neurotransmisores. Los receptores CB1 se hallan en abundancia en las regiones del cerebro como los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, corteza cerebral y sustancia gris periacueductal, mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja, lo que puede explicar la falta de adversidades agudas relacionadas con el consumo de cannabis (Price et al., 2005).

Desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide endógeno, hay cada vez más evidencia de que contribuyen a la fisiopatología de diferentes trastornos mentales como la esquizofrenia, el autismo, la depresión mayor, el TEPT, el trastorno afectivo bipolar (TAB), y el trastorno de ansiedad, y es capaz de mediar síntomas y comportamientos maladaptativos en respuesta a la exposición a sustancias con potencial adictivo (Tiziana Rubino, Zamberletti, & Parolaro, 2015; Sidhpura & Parsons, 2011). También se conoce que existe una interacción compleja entre el sistema endocannabinoide y el sistema dopaminérgico.

Por ejemplo, el cannabidiol, uno de los componentes de la marihuana, ha resultado ser bien tolerado y efectivo en el tratamiento de los síntomas psicóticos (Iseger & Bossong, 2015). Por otro lado, la interacción entre el sistema endocannabinoide y el sistema dopaminérgico puede influenciar fenómenos que incluyen la abstinencia y la expectativa de recompensa condicionada por la sustancia adictiva (Oleson & Cheer, 2012). Esta relación también sugieren que el aumento de la dopamina estriatal se relaciona con los efectos agudos del cannabis (Ghazzaoui & Abi-Dargham, 2014).

En relación con la esquizofrenia modelos animales con alteraciones de genes que codifican para proteínas que regulan la señalización de dopamina y el desarrollo de neuronas dopaminérgicas como la catecol-o-metiltransferasa (COMT), AKT1, y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), sugieren que el consumo de cannabis puede comprometer la maduración normal del sistema endocannabinoide durante la adolescencia resultando en una alteración de la red neuronal especialmente en hipocampo, similar a lo visto en Esquizofrenia (O'Tuathaigh, Gantois, & Waddington, 2014; T. Rubino & Parolaro, 2014).

Resultados de investigaciones también implican al sistema cannabinoide en los sistemas de recompensa a determinadas drogas como el alcohol, la nicotina, cocaína, y los derivados opiáceos (B. L. Hungund & Basavarajappa, 2000). En efecto, la exposición crónica a vapores de etanol induce una disminución tanto en la densidad como en la funcionalidad del receptor cannabinoide CB1 en las membranas plasmáticas del cerebro de ratón (Basavarajappa & Hungund, 1999). De hecho, la densidad del receptor cannabinoide CB1 es menor en cepas de ratones seleccionadas por su preferencia por el consumo de alcohol como la C57BL/6 en comparación con las DBA/2 (no preferentes) (Baslingappa L. Hungund & Basavarajappa, 2000).

SISTEMA COLINÉRGICO-NICOTÍNICO

En este sistema, el neurotransmisor mediador es la acetilcolina y el substrato neurobiológico se sitúa en el núcleo basal de Meynert con proyecciones al córtex y sistema límbico, y en el sistema reticular cuyos axones se extienden hasta el córtex, sistema límbico, hipotálamo y tálamo (Mesulam, 1995). En él se diferencian dos tipos

esenciales de receptores colinérgicos: muscarínicos y nicotínicos. Los receptores de acetilcolina se han relacionado con la dependencia de la nicotina, pero también parecen contribuir a los efectos de la cocaína y de las anfetaminas (Marks et al., 1992).

En los trastornos mentales se ha reportado también disminución en la expresión de receptores nicotínicos (Szerman et al., 2013). En sujetos con TDAH, se demostró la relación entre la alteración de los procesos de refuerzo mediados por dopamina y el aumento de la vulnerabilidad al uso y dependencia al tabaco por hallazgos que sugieren hipoactivación de áreas cerebrales dopaminérgicas (Kollins & Adcock, 2014). En pacientes con esquizofrenia, la vulnerabilidad al abuso y la adicción al tabaco también puede estar relacionada con alteraciones en los procesos de recompensa, pero además con la habilidad de la sustancia de disminuir los síntomas asociados al trastorno psiquiátrico (Samaha & Potvin, 2014).

El sistema colinérgico septo-hipocampal se ha relacionado además con el control de la ansiedad y la depresión (J. A. Gray, 1988), y a la nicotina se le han atribuido también efectos antiansiolíticos al actuar directamente sobre el hipocampo (Ouagazzal, Kenny, & File, 1999).

De otro lado y en relación con este sistema se ha encontrado que individuos con rasgos esquizotípicos presentan disfuncionalidades importantes de diversos sistemas neurobiológicos, entre ellos el endocannabinoide o el colinérgico nicotínico, que les provoca una atracción genética y medioambiental para el uso de sustancias como el tabaco o el cannabis (Griffith-Lendering et al., 2013).

CONCLUSIONES

Los trastornos adictivos tienden a la cronicidad dada la presencia de múltiples recaídas durante su curso; más de dos tercios de los individuos recaen en un lapso de semanas a meses después del inicio del tratamiento (Krupski et al., 2015). Pero cuando se presenta como Patología Dual, el cuadro clínico es mucho más complejo, con un curso más tórpido, más número de reactivación de los síntomas psiquiátricos e ingresos hospitalarios, también asociadas con ambientes familiares y sociales

inestables, estrés, y reinicio en el consumo de la sustancia adictiva (Casas, 2000; Pickard & Fazel, 2013). La naturaleza multifactorial y crónica de la Patología Dual contribuye a la alta carga de enfermedad, que se suma a la ausencia del abordaje terapéutico y multidisciplinario que requiere este tipo de patología (Casas, 2000).

Como se describe aquí, distintos cambios dentro de diferentes dimensiones neurobiológicas se relacionan con el riesgo para que un individuo presente Patología Dual. Las alteraciones en los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico, opioide, endocannabinoide, colinérgico-nicotínico, pueden ser propuestos como mecanismos centrales en su patogénesis. Esta reflexión debe dirigirse hacia la generación de nuevos estudios sobre las causas y mecanismos del consumo de sustancias adictivas en las personas con trastornos mentales, que permitan comprender mejor la interacción y el peso de los diferentes factores genéticos, neurobiológicos, y ambientales involucrados. Esto es coherente con la iniciativa RDoC (Dominios de Criterios de Investigación) del NIMH (Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos) que propone una clasificación de las enfermedades mentales como enfermedad cerebral orientada a la investigación (Cuthbert, 2015). Esta visión diferencial de la patología dual puede ser el marco a través del cual se pueden abrir nuevos caminos para explorar no solo la patogénesis sino también nuevos objetivos terapéuticos e intervenciones preventivas, siempre que se cuente con el trabajo en equipo de investigadores, personal asistencial, instituciones y tomadores de decisiones.

REFERENCIAS

- Ambrosio, E., & Roncero, C. (2016). *Neurobiología de la Patología Dual. Patología Dual Fundamentos clínicos y terapéuticos* (1.ª ed.). España: MERGE BOOKS.
- Baker, D., Pryce, G., Davies, W. L., & Hiley, C. R. (2006). In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends in pharmacological sciences*, 27(1), 1-4.
- Balla, A., Hashim, A., Burch, S., Javitt, D. C., Lajtha, A., & Sershen, H. (2001). Phencyclidine-induced dysregulation of dopamine response to amphetamine in prefrontal cortex and striatum. *Neurochemical Research*, 26(8-9), 1001-1006.
- Bandelow, B., Schmahl, C., Falkai, P., & Wedekind, D. (2010). Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid

- system? *Psychological Review*, 117(2), 623-636. <https://doi.org/10.1037/a0018095>
- Basavarajappa, B. S., & Hungund, B. L. (1999). Down-regulation of cannabinoid receptor agonist-stimulated [35S] GTPγS binding in synaptic plasma membrane from chronic ethanol exposed mouse. *Brain research*, 815(1), 89-97.
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., & Méndez, E. (2013). Chronic childhood adversity and stages of substance use involvement in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1-2), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.002>
- Boileau, I., Nakajima, S., & Payer, D. (2015). Imaging the D3 dopamine receptor across behavioral and drug addictions: Positron emission tomography studies with [(11)C]-(+)-PHNO. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(9), 1410-1420. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.002>
- Cadete-Leite, A., BRANDÃO, F., Andrade, J. P., Ribeiro-da-Silva, A., & Paula-Barbosa, M. M. (1997). The GABAergic system of the dentate gyrus after withdrawal from chronic alcohol consumption: effects of intracerebral grafting and putative neuroprotective agents. *Alcohol and alcoholism*, 32(4), 471-484.
- Cañedo -Andalía, R., Nodarse-Rodríguez, M., & Labañino- Mulet, N. (2015). Similitudes y diferencias entre PubMed, Embase y Scopus. *Rev. Cuba. Inf. Cienc. Salud*, 26 (1), 84-91
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135(2), 164-173.
- Casas, M. (2000). *Trastornos duales. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión* (2nd ed). Barcelona [etc.: Masson.
- Chambers, R. A. (2007). Animal Modeling and Neurocircuitry of Dual Diagnosis. *Journal of Dual Diagnosis*, 3(2), 19-29. https://doi.org/10.1300/J374v03n02_04
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., & Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(2), 71-83.
- Chen, Y., Song, R., Yang, R.-F., Wu, N., & Li, J. (2014). A novel dopamine D3 receptor antagonist YQA14 inhibits methamphetamine self-administration and relapse to drug-seeking behaviour in rats. *European Journal of Pharmacology*, 743, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.026>
- Chiara, G., Tanda, G., Bassareo, V., Pontieri, F., Acquas, E., Fenu, S., ... Carboni, E. (1999). Drug addiction as a disorder of associative learning: role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1), 461-485.
- Choudary, P. V., Molnar, M., Evans, S. J., Tomita, H., Li, J. Z., Vawter, M. P., ... Watson, S. J. (2005). Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(43), 15653-15658.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (2003). *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, USA.
- Cowen, M. S., & Lawrence, A. J. (1999). The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23(7), 1171-1212.
- Coyle, J. T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and molecular neurobiology*, 26(4-6), 363-382.
- Cuthbert, B. N. (2015). Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 89-97.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- de Beaurepaire, R. (2005). Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie. *EMC - Psychiatrie*, 2(1), 1-23. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(05\)16945-4](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(05)16945-4)
- Devaud, L. L. (2001). Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rat brain. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(4), 606-611.
- Edwards, S., & Koob, G. F. (2010). Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurology*, 5(3), 393-401. <https://doi.org/10.2217/fnl.10.14>
- Feinberg, T. E., & Farah, M. J. (2003). *Behavioral neurology and neuropsychology*. McGraw-Hill Professional.
- Fu, Y., Matta, S. G., Gao, W., Brower, V. G., & Sharp, B. M. (2000). Systemic Nicotine Stimulates Dopamine Release in Nucleus Accumbens: Re-evaluation of the Role of N-Methyl-d-aspartate Receptors in the Ventral Tegmental Area. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294(2), 458-465.
- George, O., Le Moal, M., & Koob, G. F. (2012). Allostatics and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiology & Behavior*, 106(1), 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.004>
- Ghazzaoui, R., & Abi-Dargham, A. (2014). Imaging dopamine transmission parameters in cannabis dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 52, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.10.013>
- Gioanni, Y., Rougeot, C., Clarke, P. B. S., Lepouse, C., Thierry, A. M., & Vidal, C. (1999). Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex: increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission. *European Journal of Neuroscience*, 11(1), 18-30.
- González, P., Cabello, P., Germany, A., Norris, B., & Contreras, E. (1997). Decrease of tolerance to, and physical dependence on morphine by glutamate receptor antagonists. *European journal of pharmacology*, 332(3), 257-262.
- Grace, A. A. (1991a). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1), 1-24.

- Grace, A. A. (1991b). The cortical regulation of dopamine system responsivity: A hypothesis regarding its role in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 4(3), 345.
- Grace, A. A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, 91(2-3), 111-134.
- Gray, J. A. (1988). Behavioural and neural-system analyses of the actions of anxiolytic drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29(4), 767-769.
- Gray, R., Rajan, A. S., Radcliffe, K. A., Yakehiro, M., & Dani, J. A. (1996). Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 383(6602), 713-716.
- Griffith, J. D., Cavanaugh, J., Held, J., & Oates, J. A. (1972). Dextroamphetamine: Evaluation of psychomimetic properties in man. *Archives of General Psychiatry*, 26(2), 97-100.
- Griffith-Lendering, M. F. H., Wigman, J. T. W., Prince van Leeuwen, A., Huijbregts, S. C. J., Huizink, A. C., Ormel, J., ... Vollebergh, W. A. M. (2013). Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence-a TRAILS study: Cannabis use and vulnerability for psychosis. *Addiction*, 108(4), 733-740. <https://doi.org/10.1111/add.12050>
- Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders*, 4(5), 507-530.
- Grotenhermen, F., & Russo, E. B. (2006). *Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside; [a Compilation of Selected Articles from the Journal of Cannabis Therapeutics... from 2001 to 2004]*. Haworth Press.
- Hall, D. H., & Queener, J. E. (2007). Self-medication hypothesis of substance use: testing Khantzian's updated theory. *Journal of Psychoactive Drugs*, 39(2), 151-158. <https://doi.org/10.1080/02791072.2007.10399873>
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Jeu, L. A., Nenadic, I., Fleischman, M. B., Shihabuddin, L., ... Harvey, P. D. (2000). Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophrenia research*, 43(1), 33-46.
- Henwood, B., & Padgett, D. K. (2007). Reevaluating the self-medication hypothesis among the dually diagnosed. *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 16(3), 160-165. <https://doi.org/10.1080/10550490701375368>
- Hungund, B. L., & Basavarajappa, B. S. (2000). Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol and Alcoholism*, 35(2), 126-133.
- Hungund, B. L., & Basavarajappa, B. S. (2000). Distinct differences in the cannabinoid receptor binding in the brain of C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *Journal of neuroscience research*, 60(1), 122-128.
- Iseger, T. A., & Bossong, M. G. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research*, 162(1-3), 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033>
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201-225.
- Kalivas, P. W., Duffy, P., & Barrow, J. (1989). Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 251(1), 378-387.
- Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153(4), 466-476.
- Kilts, C. D., Schweitzer, J. B., Quinn, C. K., Gross, R. E., Faber, T. L., Muhammad, F., ... Drexler, K. P. (2001). Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of general psychiatry*, 58(4), 334-341.
- Kollins, S. H., & Adcock, R. A. (2014). ADHD, altered dopamine neurotransmission, and disrupted reinforcement processes: implications for smoking and nicotine dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 52, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.002>
- Krupski, A., West, I. I., Graves, M. C., Atkins, D. C., Maynard, C., Bumgardner, K., ... Roy-Byrne, P. (2015). Clinical Needs of Patients with Problem Drug Use. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, 28(5), 605-616. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2015.05.150004>
- Kuepper, R., Morrison, P. D., van Os, J., Murray, R. M., Kenis, G., & Henquet, C. (2010). Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.031>
- Lahti, A. C., Koffel, B., LaPorte, D., & Tamminga, C. A. (1995). Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13(1), 9-19.
- Laruelle, M., Kegeles, L. S., & ABI-DARGHAM, A. (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003(1), 138-158.
- Le Foll, B., Collo, G., Rabiner, E. A., Boileau, I., Merlo Pich, E., & Sokoloff, P. (2014). Dopamine D3 receptor ligands for drug addiction treatment: update on recent findings. *Progress in Brain Research*, 211, 255-275. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63425-2.00011-8>
- Lembke, A. (2012). Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(6), 524-529. <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.694532>
- Leonard, B. E. (1994). Sleep disorders and anxiety: biochemical antecedents and pharmacological consequences. *Journal of psychosomatic research*, 38, 69-87.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 312-324.

- Liljequist, S. (1991). NMDA receptor antagonists inhibit ethanol-produced locomotor stimulation in NMRI mice. *Alcohol*, 8(4), 309-312.
- Lodge, D., & Johnson, K. M. (1990). Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in pharmacological sciences*, 11(2), 81-86.
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Adler, C. M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., & Breier, A. (1997). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 17(3), 141-150.
- Mansvelder, H. D., & McGehee, D. S. (2000). Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, 27(2), 349-357.
- Markou, A., Kosten, T. R., & Koob, G. F. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 18(3), 135-174. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00113-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00113-9)
- Marks, M. J., Pauly, J. R., Gross, S. D., Deneris, E. S., Hermans-Borgmeyer, I., Heinemann, S. F., & Collins, A. C. (1992). Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *The Journal of neuroscience*, 12(7), 2765-2784.
- Matsuzawa, S., Suzuki, T., Misawa, M., & Nagase, H. (1999). Roles of 5-HT 3 and opioid receptors in the ethanol-induced place preference in rats exposed to conditioned fear stress. *Life sciences*, 64(21), PL241-PL249.
- Matthysse, S. (1974). Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: the state of the evidence. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 107-113.
- McCrory, E. J., & Mayes, L. (2015). Understanding Addiction as a Developmental Disorder: An Argument for a Developmentally Informed Multilevel Approach. *Current Addiction Reports*, 2(4), 326-330. <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0079-2>
- Mesulam, M. (1995). Cholinergic Pathways and the Ascending Reticular Activating System of the Human Brain. *Annals of the New York academy of sciences*, 757(1), 169-179.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in neurobiology*, 14(2), 69-97.
- Morein-Zamir, S., Simon Jones, P., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Ersche, K. D. (2013). Prefrontal Hypoactivity Associated with Impaired Inhibition in Stimulant-Dependent Individuals but Evidence for Hyperactivation in their Unaffected Siblings. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1945-1953. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.90>
- Nathan, P. E., Conrad, M., & Skinstad, A. H. (2015). History of the Concept of Addiction. *Annual Review of Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093546>
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278(5335), 58-63.
- Newcomer, J. W., Farber, N. B., Jevtic-Todorovic, V., Selke, G., Melson, A. K., Hershey, T., ... Olney, J. W. (1999). Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 20(2), 106-118.
- Oleson, E. B., & Cheer, J. F. (2012). A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012229>
- O'Tuathaigh, C. M. P., Gantois, I., & Waddington, J. L. (2014). Genetic dissection of the psychotomimetic effects of cannabinoid exposure. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 52, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.11.002>
- Ouagazzal, A.-M., Kenny, P. J., & File, S. E. (1999). Stimulation of nicotinic receptors in the lateral septal nucleus increases anxiety. *European Journal of Neuroscience*, 11(11), 3957-3962.
- Patel, V., Chisholm, D., Parikh, R., Charlson, F. J., Degenhardt, L., Dua, T., ... DCP MNS Author Group. (2015). Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* (London, England). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00390-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00390-6)
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1995). Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *The American journal of psychiatry*, 152(10), 1450.
- Pickard, H., & Fazel, S. (2013). Substance abuse as a risk factor for violence in mental illness: some implications for forensic psychiatric practice and clinical ethics. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(4), 349-354. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328361e798>
- Price, M. R., Baillie, G. L., Thomas, A., Stevenson, L. A., Easson, M., Goodwin, R., ... Walker, G. (2005). Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. *Molecular pharmacology*, 68(5), 1484-1495.
- Prossin, A. R., Love, T. M., Koeppe, R. A., Zubieta, J.-K., & Silk, K. R. (2010). Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 167(8), 925-933. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091348>
- Reid, M. S., Fox, L., Ho, L. B., & Berger, S. P. (2000). Nicotine stimulation of extracellular glutamate levels in the nucleus accumbens: neuropharmacological characterization. *Synapse*, 35(2), 129-136.
- Reissner, V., Kokkevi, A., Schifano, F., Room, R., Storbjörk, J., Stohler, R., ... Scherbaum, N. (2012). Differences in drug consumption, comorbidity and health service use of opioid addicts across six European urban regions (TREAT-project). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(6), 455-462. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.10.001>
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2014). Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: a brief review of the preclinical evidence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 52, 41-44. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.07.020>
- Rubino, T., Zamberletti, E., & Parolaro, D. (2015). Endocannabinoids and Mental Disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 231, 261-283. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_9

- Salín Pascual, R. (1997). *Neurobioquímica de la Depresión. Bases bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría*. MacGraw Hill Interamericana, 95-147.
- Samaha, A.-N., & Potvin, S. (2014). Drugs of abuse and psychiatric disorders: Neurobiological and clinical aspects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 52, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.03.012>
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., Wu, Y.-T., Appel, M., Rothman, D. L., ... Mason, G. F. (2004). Subtype-specific alterations of γ -aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of general psychiatry*, 61(7), 705-713.
- Segura, L. Y. (2008). Algunos aspectos psicodinámicos de los trastornos de ansiedad. *Avances en Salud Mental Relacional*, 7(3).
- Sequeira, A., Mamdani, F., Ernst, C., Vawter, M. P., Bunney, W. E., Lebel, V., ... Benkelfat, C. (2009). Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS one*, 4(8), e6585.
- Shoaib, M., & Stolerman, I. P. (1992). MK801 attenuates behavioural adaptation to chronic nicotine administration in rats. *British journal of pharmacology*, 105(3), 514-515.
- Sidhpura, N., & Parsons, L. H. (2011). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction-related behavior. *Neuropharmacology*, 61(7), 1070-1087. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.05.034>
- Steppuhn, K. G., & Turski, L. (1993). Diazepam dependence prevented by glutamate antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(14), 6889-6893.
- Swendsen, J., Conway, K. P., Degenhardt, L., Glantz, M., Jin, R., Merikangas, K. R., ... Kessler, R. C. (2010). Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction (Abingdon, England)*, 105(6), 1117-1128. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02902.x>
- Szerman, N., Martinez-Raga, J., Peris, L., Roncero, C., Basurte, I., Vega, P., ... Casas, M. (2013). Rethinking Dual Disorders/Pathology: Addictive Disorders & Their Treatment, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1097/ADT.0b013e31826e7b6a>
- Tabakoff, B., & Hoffman, P. L. (1996). Alcohol addiction: an enigma among us. *Neuron*, 16(5), 909-912.
- Taber, M. T., & Fibiger, H. C. (1995). Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *The Journal of neuroscience*, 15(5), 3896-3904.
- Uhde, T. W., & Tancer, M. E. (1995). Benzodiazepine receptor agonists and antagonists. *Comprehensive textbook of psychiatry V*, 2, 1939.
- Vanyukov, M. M., Tarter, R. E., Kirillova, G. P., Kirisci, L., Reynolds, M. D., Kreek, M. J., ... Ridenour, T. A. (2012). Common liability to addiction and «gateway hypothesis»: Theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug and Alcohol Dependence*, 123, S3-S17. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.018>
- Villa, B. A. D., & González, C. G. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 11(3), 106.
- Volkow, N. D., & Baler, R. D. (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*, 76 Pt B, 235-249. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.007>
- Volkow, N. D., & Koob, G. (2015). Brain disease model of addiction: why is it so controversial? *The Lancet. Psychiatry*, 2(8), 677-679. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00236-9)
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712-725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037-15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>
- Walter, M., Henning, A., Grimm, S., Schulte, R. F., Beck, J., Dydak, U., ... Northoff, G. (2009). The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 66(5), 478-486.
- Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and alcohol dependence*, 51(1), 13-22.
- Wolf, M. E., & Jeziorski, M. (1993). Coadministration of MK-801 with amphetamine, cocaine or morphine prevents rather than transiently masks the development of behavioral sensitization. *Brain research*, 613(2), 291-294.