

Bases Genéticas del Consumo de Sustancias: De la Variación Genética a las Alteraciones Cognitivas y Conductuales

Olga Maleni Mota Acosta¹ y Anne Santerre²

¹ Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

² Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Nota de Autor

Olga Maleni Mota Acosta  <https://orcid.org/0009-0000-9238-3878>

Anne Santerre  <https://orcid.org/0000-0003-2460-9630>

Agradecimientos. Este estudio contó con el apoyo de la SECIHTI a través del proyecto de Ciencias básicas y de Frontera (CBF-2025-I-270) y de la beca de Estudio de Doctorado de la primera autora (CVU 1186387).

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Anne Santerre. Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez #2100, Predio Las Agujas, Zapopan, Jalisco, México. C.P. 45510. Correo electrónico: anne.santerre@academicos.udg.mx

Resumen

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) representan un problema global de salud pública. La vulnerabilidad al consumo de sustancias psicoactivas resulta de la interacción entre factores genéticos, ambientales y neurobiológicos, en particular a nivel del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico por su participación en el procesamiento de la recompensa, la motivación y el control conductual. Asimismo, el consumo crónico de sustancias induce neuroadaptaciones en otros sistemas monoaminérgicos, particularmente el serotoninérgico y el noradrenérgico, implicados en la regulación emocional y motivacional. Las evidencias provenientes de estudios familiares y de gemelos indican que los TCS son altamente heredables (~50%) y los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado múltiples variantes genéticas asociadas con el riesgo de desarrollar estos trastornos, particularmente en genes relacionados con la neurotransmisión monoaminérgica (dopamina, serotonina y noradrenalina). En rasgos complejos como los TCS el efecto individual de estas variantes puede ser de pequeña magnitud, aunque su contribución acumulativa puede influir significativamente en la susceptibilidad de cada individuo. Por otra parte, se han identificado características cognitivo-conductuales, como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a la recompensa y la disfunción ejecutiva, como posibles factores de vulnerabilidad al consumo de sustancias. Estos rasgos fenotipos conductuales, modulados por sistemas monoaminérgicos, podrían mediar la relación entre variabilidad genética y riesgo de consumo. Así, la integración de evidencias genéticas, conductuales y neurobiológicas permite una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a los TCS y puede orientar en el desarrollo de estrategias de prevención e intervención más precisas.

Palabras clave: trastornos por consumo de sustancias, variantes genéticas, sistemas monoaminérgicos, vulnerabilidad, características cognitivo-conductuales, prevención

Genetic Basis of Substance Use: From Genetic Variation to Cognitive and Behavioral Alterations

Abstract

Substance use disorders (SUDs) represent a major global public health concern. Vulnerability to substance use is shaped by the interaction of genetic, environmental, and neurobiological factors, particularly involving the mesocorticolimbic dopaminergic system, given its central role in reward processing, motivation, and behavioral control. In addition, chronic substance use induces neuroadaptation in other monoaminergic systems, particularly the serotonergic and noradrenergic systems, which are involved in emotional and motivational regulation. Evidence from family and twin studies indicates that SUDs are highly heritable (~50%), and genome-wide association studies (GWAS) have identified multiple genetic variants associated with the risk of developing these disorders, particularly in genes involved in monoaminergic neurotransmission (dopamine, serotonin, norepinephrine). In complex traits such as SUDs, the individual effects of these variants are typically small; however, their cumulative

contribution may significantly influence individual susceptibility. Furthermore, cognitive and behavioral traits such as impulsivity, sensation seeking, reward sensitivity, and executive function deficits have been identified as potential vulnerability factors. These behavioral phenotypes, modulated by the monoaminergic systems, may mediate the relationship between genetic variability and the risk of developing SUDs. Thus, the integration of genetics, behavioral and neurobiological evidence provides a deeper understanding of the mechanisms underlying SUDs and supports the development of more precise prevention and intervention strategies.

Keywords: Substance use disorders, genetic variants, monoaminergic systems, vulnerability, cognitive-behavioral traits, prevention

Bases Genéticas del Consumo de Sustancias: De la Variación Genética a las Alteraciones Cognitivas y Conductuales

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) representan un problema de salud pública y de seguridad a nivel global. De acuerdo con el Informe Mundial sobre Drogas, en 2023, aproximadamente 64 millones de personas presentaban algún TCS (United Nations Office on Drugs and Crime, 2025). En México, los estimulantes de tipo anfetamínico, particularmente la metanfetamina, han mostrado un incremento sostenido como droga de impacto entre 2020 y 2024 en los centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales. En 2024, seis de cada 10 personas que solicitaron tratamiento en estos centros reportaron el consumo de metanfetamina (Secretaría de Salud, 2026).

La susceptibilidad al consumo de sustancias psicoactivas es un fenómeno complejo que emerge de la interacción entre factores genéticos, neurobiológicos y ambientales, incluyendo el contexto socioeconómico y familiar (Nestler, 2014; Tretter y Loeffler-Stastka, 2021). Esta interacción contribuye a diferencias interindividuales en rasgos fisiológicos y conductuales, que modulan el riesgo de desarrollar TCS. En este marco, la influencia genética no actúa de manera directa o sola sobre el consumo de sustancias, sino a través de su impacto en procesos intermedios de naturaleza cognitiva y conductual (Hancock et al., 2018).

Diversos estudios han identificado rasgos como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a la recompensa y las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, particularmente en el control inhibitorio, como características intermedias claves en la vulnerabilidad a los TCS (Liu y Gershon, 2024). Estos rasgos conductuales presentan una base neurobiológica bien caracterizada y se han asociado con variantes en genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión, especialmente los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico (Alfimova et al., 2017; Barnes et al., 2011; Congdon y Canli, 2008; Lage et al., 2011). Así, las alteraciones conductuales pueden entenderse como mecanismos mediante los cuales la variabilidad genética modula el riesgo de iniciar, mantener o escalar el consumo de sustancias hasta el desarrollo de un TCS. La evidencia científica proveniente de estudios familiares y de gemelos ha demostrado una contribución genética significativa en los TCS, con estimaciones de heredabilidad cercanas al 50% (Deak y Johnson, 2021). Asimismo, estos estudios sugieren una arquitectura genética compuesta tanto por factores específicos de distintos TCS como por variantes compartidas que influyen en la vulnerabilidad general al consumo de sustancias (Gelernter y Polimanti, 2021).

Desde una perspectiva molecular, los TCS son considerados rasgos complejos caracterizados por su poligenicidad (contribución acumulada de variantes genéticas en múltiples genes) y su pleiotropía, donde cada variante -con efecto individual pequeños pero acumulativo- influye en múltiples fenotipos y trastornos (Gelernter y Polimanti, 2021; Wong y Schumann, 2008). En este contexto, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) son una herramienta poderosa para identificar variantes genéticas, permitiendo caracterizar la arquitectura genética de los TCS y detectar regiones genómicas y genes candidatos implicados en el consumo de sustancias (Gelernter y Polimanti, 2021; Ikegawa, 2012). Asimismo, el modelo denominado Neurobiología de la Adicción Informada Genéticamente (GINA, por sus siglas en inglés) integró la investigación genética en una versión ampliada del modelo neurobiológico de la adicción basado en etapas, proponiendo que la interacción entre la

susceptibilidad genética y los cambios neuroadaptativos inducidos por el consumo de sustancias, contribuye a vulnerabilidad frente al consumo de sustancia y al desarrollo de los TCS (Bogdan et al., 2023).

A pesar de los avances en genética molecular y neurociencias aún no se comprende completamente cómo la variabilidad genética interactúa con alteraciones conductuales y cómo afecta la vulnerabilidad hacia el consumo de sustancias, Así, el objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia actual sobre las bases genéticas del consumo de sustancias y analizar su relación con alteraciones conductuales relevantes en la vulnerabilidad y mantenimiento del consumo de sustancias.

Neurobiología del Consumo de Psicoestimulantes

El consumo de sustancias psicoactivas induce alteraciones en múltiples sistemas neurobiológicos involucrados en el procesamiento de la recompensa, la motivación y el control de la conducta. Entre ellos, el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico constituye uno de los principales sustratos neuronales de los efectos reforzantes de las drogas de abuso. Este circuito conecta en el cerebro el área tegmental ventral (ATV) con el núcleo accumbens (NAc), la amígdala y diferentes regiones de la corteza prefrontal, estructuras claves en la evaluación de estímulos reforzantes, la formación de asociaciones estímulo-recompensa y la regulación de la conducta dirigida a metas (Maldonado et al., 2021; Nestler, 2005; Volkow et al., 2004).

Estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que las sustancias con potencial adictivo incrementan la liberación de dopamina en el NAc, por su efecto directo o indirecto sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV (Di Chiara y Imperato, 1988; Wise, 2008). Este aumento en la señalización dopaminérgica favorece el aprendizaje asociativo (asociación estímulo-recompensa) y refuerza la repetición del consumo. Con la exposición repetida a las drogas, estos procesos pueden inducir neuroadaptaciones duraderas en los circuitos de recompensa, favoreciendo la transición de un consumo voluntario a patrones compulsivos característicos de los TCS (Volkow et al., 2019).

El modelo neurobiológico propuesto por Koob y Volkow conceptualiza la adicción como un ciclo de tres etapas: atracón/intoxicación, abstinencia/afecto negativo y preocupación/anticipación. Mientras que en etapas iniciales predominan los procesos de refuerzo positivo mediado por la dopamina (activación del sistema dopaminérgico mesolímbico), en fases avanzadas los mecanismos asociados con el estrés, la disforia y el deterioro del control inhibitorio toman mayor relevancia (Koob y Volkow, 2016). Los estudios de neuroimagen en humanos respaldan este modelo. En particular, se ha observado que las sustancias psicoactivas inducen incrementos rápidos y pronunciados de liberación de dopamina, superiores a los generados por reforzadores naturales, como la comida o la interacción social (Volkow et al., 2003). Asimismo, en individuos con dependencia de sustancias se han documentado alteraciones en la función dopaminérgica, incluyendo una menor disponibilidad de receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado y una menor liberación de dopamina ante estímulos no relacionados con la droga. Estos cambios se han asociado con una disminución en la sensibilidad a recompensas naturales y con déficit en el control ejecutivo, contribuyendo al consumo compulsivo (Volkow et al., 2004).

La exposición repetida a drogas también genera adaptaciones en múltiples sistemas de neurotransmisión. Entre ellos destacan el sistema glutamatérgico, involucrado en la plasticidad sináptica y el aprendizaje, el sistema GABAérgico, que regula la excitabilidad neuronal, así como

otros sistemas moduladores como el opioide, endocannabinoide, serotoninérgico y noradrenérgico, los cuales participan en la regulación de los estados afectivos y motivacionales asociados al consumo de sustancias. La interacción entre estos sistemas neuroquímicos contribuye a la compleja red de cambios neuroadaptativos que subyacen a los TCS (Volkow et al., 2019).

Dentro de las distintas clases de sustancias psicoactivas, los psicoestimulantes se distinguen por inducir una activación, particularmente intensa, de los sistemas monoaminérgicos, especialmente el sistema dopaminérgico mesolímbico. Sustancias como la cocaína y la metanfetamina incrementan la disponibilidad sináptica de dopamina, norepinefrina y serotonina, aunque mediante mecanismos farmacológicos distintos (Ciccarone, 2011; McCreary et al., 2015).

En conjunto, estos hallazgos indican que los efectos conductuales de las sustancias de abuso están estrechamente vinculados con su capacidad para modular la neurotransmisión en circuitos cerebrales implicados con la recompensa, la motivación y el control conductual. La variabilidad individual en la sensibilidad a estos efectos podría estar parcialmente determinada por factores genéticos que influyen en la regulación de dichos sistemas y contribuyen a la vulnerabilidad al consumo de sustancias. En este contexto, diversos estudios han identificado variantes en genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica como posibles factores de esta vulnerabilidad.

Bases Genéticas de los Trastornos por Consumo de Sustancias

Los estudios familiares han mostrado de manera consistente que la presencia de TCS en un miembro de la familia incrementa el riesgo de desarrollar el fenotipo de consumo de sustancias, especialmente en descendientes directos. Estos hallazgos sugieren que la etiología de los TCS involucra la interacción significativa de factores genéticos heredables y factores ambientales (Prom-Wormley et al., 2017). En particular, los estudios en gemelos han permitido estimar una heredabilidad de estos trastornos de entre el 40-80% dependiendo de la sustancia (Deak y Johnson, 2021). La comparación entre gemelos monocigóticos (idénticos) que comparten el 100% de su ADN, y los dicigóticos (mellizos) que comparten aproximadamente el 50% de su material genético permite evaluar la proporción de la varianza fenotípica (vulnerabilidad individual) atribuible a factores genéticos, al ambiente compartido (como es el ambiente familiar) y al ambiente no compartido (producto de sus experiencias individuales) respectivamente (Prom-Wormley et al., 2017). La evidencia derivada de estos estudios indica que tanto la iniciación como la progresión del consumo de sustancias presentan una naturaleza multifactorial modulada por la interacción entre predisposición genética y exposición ambiental.

En conjunto estos hallazgos han impulsado la búsqueda de variantes genéticas específicas que contribuyen a la heredabilidad de los TCS (Gelernter y Polimanti, 2021). En este contexto, los GWAS han permitido analizar datos genómicos de miles de individuos, identificando variantes y genes compartidos entre distintos trastornos de adicción, independiente de la sustancia consumida. Muchos de estos genes están relacionados con mecanismos neurobiológicos clave, particularmente con la regulación de la señalización dopaminérgica (NIDA, 2023).

La identificación de estas asociaciones pone en evidencia la importancia de comprender el origen y las consecuencias funcionales de la variabilidad genética entre personas. Cabe mencionar que a pesar de que los individuos comparten 99.9% de su secuencia genómica -

compuesta de aproximadamente 3.2×10^9 nucleótidos-, el 0.1% restante (3.2 millones de nucleótidos) puede presentar cambios capaces de modificar la función biológica. Estas variantes pueden tener efectos neutros, beneficiosos o deletéreos dependiendo del sitio que afectan a lo largo del genoma, particularmente cuando se trata de regiones codificantes o secuencias regulatorias que modulan la expresión génica (Del Castillo Ruiz et al., 2019; Shendure y Akey, 2015). Las variantes genéticas difieren en su frecuencia poblacional y aquellas con una frecuencia igual o superior al 1% se denominan polimorfismos. Entre las formas más comunes de variación en el genoma humano se encuentran las variantes de un solo nucleótido (*single nucleotide variant* [SNV] o *single nucleotide polymorphism* [SNP]), las variantes en el número de copias (*copy number variation* [CNV]), las inserciones o deleciones (INDEL), así como las repeticiones en tándem incluyendo a los minisatélites (VNTR) y a los microsatélites (STR) (Del Castillo Ruiz et al., 2019; Kernohan y Boycott, 2024). De estas, los SNP constituyen la forma más abundante de variación interindividual y el principal objeto de estudio de las bases genéticas de los TCS (Brynildsen y Blendy, 2021).

En el contexto de rasgos complejos como el consumo de sustancias, el efecto de estas variantes en el ADN es generalmente de pequeña amplitud pero aditivo, es decir, una sola variante rara vez es suficiente para explicar el desarrollo de un TCS, resaltando su carácter poligénico. Variantes en los genes que codifican receptores, transportadores y enzimas de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos pueden alterar la respuesta a estímulos reforzantes y aumentar la vulnerabilidad al consumo de sustancias (Yu y McClellan, 2016).

Así el análisis de la variabilidad genética mediante técnicas de biología molecular (Orakpoghenor y Markus, 2020) ha permitido identificar múltiples marcadores genéticos asociados con la susceptibilidad al consumo de sustancias y con las alteraciones conductuales relacionadas. Estos análisis han facilitado la integración de datos genéticos con fenotipos conductuales y clínicos, contribuyendo a una comprensión más integral de los TCS (Bogdan et al., 2023).

Los estudios de asociación genética de TCS permiten identificar marcadores genéticos involucrados en el desarrollo o progresión de estos trastornos. En términos generales, pueden clasificarse en dos grandes enfoques. Por un lado, los estudios de asociación de genes candidatos, que prueban la asociación de marcadores seleccionados con base en su importancia funcional demostrada en estudios previos, con la etiología de TCS. Estos son muy útiles para destacar la importancia de una variante genética o vía biológica en la enfermedad (Hancock y Scott, 2012). Por otro lado, los estudios de asociación tipo GWAS, prueban asociaciones significativas entre un fenotipo -como los TCS- y cientos de miles de SNPs en el genoma sin conocimiento previo sobre su función génica. Por lo tanto, permiten identificar nuevos genes candidatos que contribuyen al fenotipo de interés (Gelernter y Polimanti, 2021; Prom-Wormley et al., 2017).

Los GWAS han evidenciado que los efectos individuales de las variantes son generalmente pequeños, pero detectables a través del estudio de muestras de gran tamaño. Adicionalmente, el efecto acumulativo de estas múltiples variantes puede modelarse mediante puntuaciones de riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés), que estiman la susceptibilidad genética individual a partir de la contribución conjunta de numerosas variantes (Prom-Wormley et al., 2017). En conjunto estos estudios aportan evidencia que conecta factores genéticos con fenotipos clínicos y conductuales, mejorando la comprensión de los

mecanismos biológicos asociados a los TCS y a comorbilidades frecuentes como por ejemplo el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Genes Candidatos Asociados al Trastorno por Consumo de Sustancias

El enfoque de los estudios de genes candidatos es una estrategia relevante para comprender las bases genéticas que subyacen a los TCS, ya que se centran en variantes seleccionadas con base en su función neurobiológica e implicación en el proceso de adicción (Lewis y Knight, 2012; Sevilla, 2007). Numerosos estudios han identificado variantes en genes relacionados con la neurotransmisión monoaminérgica (dopamina, serotonina y noradrenalina) que participan en procesos clave como el procesamiento de la recompensa, la motivación, la impulsividad y el funcionamiento ejecutivo (Barnes et al., 2011). Estas características cognitivas representan mecanismos intermedios a través de los cuales la variabilidad genética puede influir en la vulnerabilidad al consumo de sustancias.

Sistema Dopaminérgico

El sistema de neurotransmisión dopaminérgico es uno de los más importantes y estudiados en materia de adicciones, ya que está involucrado en los procesos de recompensa, motivación y aprendizaje asociados al consumo de sustancias (Volkow et al., 2004, 2016). En particular, la vía mesocorticolímbica desempeña un papel central en la atribución de valor a los estímulos reforzantes y en la regulación del comportamiento dirigido a metas (Volkow et al., 2019). Así, la presencia de polimorfismos en genes que codifican receptores dopaminérgicos y transportadores de dopamina puede modular la eficiencia de la neurotransmisión dopaminérgica y, en consecuencia, influir en diferencias individuales en la sensibilidad a la recompensa, la impulsividad y la vulnerabilidad al consumo de sustancias (Blum et al., 2012).

Uno de los genes más estudiados en este sistema es DRD4, que codifica el receptor dopaminérgico D4, el cual se expresa en gran medida en la corteza prefrontal de mamíferos, particularmente en neuronas de capas profundas (Ferré et al., 2022); su expresión se ha localizado también en el hipotálamo, tálamo, bulbo olfatorio, lóbulos occipitales y cerebelo (Aguirre-Samudio y Nicolini, 2005). Este receptor está implicado en muchos procesos neurobiológicos, incluyendo la cognición, memoria, aprendizaje y el control motor. El gen humano DRD4 muestra un alto número de polimorfismos en su secuencia codificante. El polimorfismo más extenso y ampliamente estudiado se encuentra en el exón 3 (Ferré et al., 2022) y corresponde a un VNTR de una secuencia de 48 pares de bases (pb), con 2 a 11 repeticiones, donde las variantes (alelos) con 2, 4 y 7 repeticiones (2R, 4R, 7R) son los más comunes (Ptacek et al., 2011; Van Tol, et al., 1992). Los polimorfismos de DRD4 se han asociado con diferencias interindividuales en trastorno neuropsiquiátricos relacionados con el control de impulsos, encontrándose las asociaciones más consistentes entre el alelo 7R y los TCS (Ballon et al., 2007), el TDAH, así como con rasgos específicos de la personalidad como la búsqueda de novedades (AL-Eitan et al., 2020; Martínez-Levy et al., 2013).

Otro gen clave es SLC6A3, también conocido como DAT1, que codifica el transportador de dopamina, el cual regula la neurotransmisión al encargarse de la recaptura de dopamina desde la hendidura sináptica hacia la terminal presináptica (Vandenberg et al., 1992). Se ha mostrado que las variaciones en este gen pueden provocar un sistema dopaminérgico hiperactivo o hipoactivo, lo que puede resultar en deficiencias en el funcionamiento cognitivo y conductual

(Reith et al., 2022). Los polimorfismos en DAT1 que han recibido más atención en los estudios de TCS son el VNTR de 40 pb en la región 3' no traducida (3'UTR) comúnmente llamado 3'VNTR, y otro en el intrón 8 (Int8VNTR) con una longitud de 30 pb. Cabe mencionar que ambos polimorfismos se encuentran en regiones no codificantes. El 3'VNTR tiene dos alelos comunes en la población, de 9 y de 10 repeticiones (9R, 10R) y el Int8VNTR también presenta dos alelos comunes, de 5 y 6 repeticiones (5R, 6R) (Reith et al., 2022; Stolf et al., 2017). En su metaanálisis Du et al. (2011) sugieren una asociación del alelo 9R de 3'VNTR con el alcoholismo, mientras que con respecto al Int8VNTR, se ha sugerido que este polimorfismo podría estar asociado con la dependencia de cocaína (Fernández-Castillo et al., 2010; Stolf et al., 2017). Adicionalmente, algunas investigaciones han reportado que estas variantes se asocian con funciones cognitivas, como la atención y el control de impulsos (Barnes et al., 2011).

En relación con los receptores dopaminérgicos D2, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) *Taq IA* (rs1800497) que consiste en una sustitución de citosina (C, alelo A2) por timina (T, alelo A1), ha sido ampliamente estudiado en el contexto de las adicciones. Este polimorfismo se localiza en el gen ANKK1 (Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1), el cual codifica una proteína con actividad cinasa expresada en el sistema nervioso central (SNC) durante el desarrollo y en la vida adulta (Koenke et al., 2020). Diversas evidencias sugieren que esta proteína se encuentra relacionada con el sistema dopaminérgico. Debido a que ANKK1 se encuentra en proximidad del gen del receptor de dopamina D2 (DRD2), este polimorfismo se asoció originalmente con este gen y en la literatura, es común encontrarlo referido como polimorfismo DRD2/ANKK1-TaqIA (Neville et al., 2004). Se ha propuesto que ANKK1 participa en las adicciones modulando la respuesta dopaminérgica cerebral, al menos en las neuronas dopaminérgicas y el cuerpo estriado, donde el receptor DRD2 presenta alta densidad (Koenke et al., 2020). Los individuos portadores del alelo A1 han mostrado hasta un 30% de densidad reducida del receptor D2 en comparación con individuos homocigotos para el alelo A2. Esta disminución es particularmente evidente en las partes ventrales del núcleo caudado y el putamen (Ariza et al., 2012). Varios estudios han sugerido que el alelo A1 podría ser un factor de riesgo para diversos TCS, especialmente alcoholismo, aunque los hallazgos han sido inconsistentes (Ballon et al., 2007; Rodríguez-Jiménez et al., 2006). Asimismo, el SNP ANKK1/DRD2 también se ha relacionado con procesos cognitivos y emocionales, incluyendo el desempeño en funciones ejecutivas (Ariza et al., 2012; Han et al., 2008).

En conjunto, la evidencia sugiere que la variabilidad genética en el sistema dopaminérgico puede influir en la vulnerabilidad para el consumo de sustancias, debido a que las alteraciones en la señalización de la dopamina modulan la sensibilidad a la recompensa y el control de la conducta. Lo anterior podría contribuir a la transición desde el consumo experimental hacia patrones de consumo problemáticos y finalmente el desarrollo de un TCS.

Sistema Serotoninérgico

La serotonina (5-HT) es de gran importancia para mantener la plasticidad sináptica a lo largo de la vida, así como para el tono hedónico, los procesos motivacionales y de reforzamiento, el aprendizaje y la memoria (Müller y Homberg, 2015). En particular, la 5-HT desempeña un papel esencial en el aprendizaje asociativo, un proceso clave en la conducta adictiva (Taracha, 2021). Las drogas pueden inducir cambios profundos en la actividad extracelular de 5-HT y en la función de sus receptores, ya sea de forma directa o indirecta a través de su interacción con otros

sistemas de neurotransmisión (Müller y Homberg, 2015). Estas alteraciones pueden contribuir a la vulnerabilidad y a estados neurobiológicos que favorecen la transición desde un consumo recreativo hasta el desarrollo de un TCS (Taracha, 2021).

Se ha demostrado que la neurotransmisión serotoninérgica modula la actividad dopaminérgica, pudiendo ejercer efectos tanto facilitadores como inhibidores sobre la respuesta dopaminérgica inducida por drogas, dependiendo del contexto neurobiológico y de los subtipos de receptores involucrados (Müller y Homberg, 2015). Además de su papel directo en la adicción, la evidencia respalda la participación de la 5-HT en la modulación de distintos componentes de la impulsividad (Kirby et al., 2011). En este sentido, los estudios con personas con TCS sugieren que variantes genéticas en el sistema serotoninérgico, particularmente aquellas que regulan los niveles extracelulares de 5-HT pueden conferir un mayor riesgo para el desarrollo de la adicción (Müller y Homberg, 2015).

Uno de los genes más estudiados en este sistema es SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina responsable de la recaptura de este neurotransmisor desde la hendidura sináptica (AL-Eitan et al., 2020). Una de las variantes ampliamente investigada es la inserción/delección de 44 pb en la región promotora de este gen, designada como la región polimórfica vinculada al gen del transportador de serotonina (5-HTTLPR). Este polimorfismo presenta dos variantes principales: un alelo corto (S) con 14 repeticiones y un alelo largo (L) con 16 repeticiones (Iurescia et al., 2017; Nakamura et al., 2000). El alelo S se ha asociado con una menor eficiencia transcripcional en comparación con el alelo L, lo que afecta negativamente la tasa de recaptación de serotonina (Iurescia et al., 2017).

Diversos estudios han señalado que portadores del alelo S presentan mayor riesgo de presentar trastornos relacionados con el estado de ánimo en comparación con portadores del alelo L. Además, el alelo S se ha relacionado con la dependencia de alcohol, heroína y cocaína. Sin embargo, por el momento la evidencia de la relación entre esta variante y los TCS es contradictoria (Navarro-Mateu et al., 2019).

Sistema Noradrenérgico

La norepinefrina (NE) es uno de los neurotransmisores más abundantes en el SNC y desempeña un papel fundamental en diversos procesos conductuales, incluyendo el arousal, la atención, la respuesta al estrés y la regulación emocional (Bidwell et al., 2010; Downs y McElligott, 2022). En el contexto de los TCS, la evidencia acumulada indica que el sistema noradrenérgico participa de manera relevante en distintos componentes de la conducta adictiva (Downs y McElligott, 2022).

En particular, la NE ha sido implicada en la cronicidad del consumo inducida por estrés y en los procesos asociados a la abstinencia. Asimismo, estudios farmacológicos han demostrado que la modulación de los receptores adrenérgicos α y β influye en la conducta de búsqueda de drogas, lo que respalda el papel funcional de este sistema en la adicción (Downs y McElligott, 2022). Sustancias como la cocaína pueden alterar la neurotransmisión noradrenérgica al inhibir la recaptura de NE, incrementando su disponibilidad sináptica, mientras que el consumo crónico induce adaptaciones neuroquímicas adicionales en este sistema (Havranek et al., 2017).

A nivel genético, el gen ADRA2A ha sido objeto de particular interés debido a que codifica el receptor adrenérgico $\alpha 2A$, el cual actúa como un modulador clave de la liberación de NE (Gizer et al., 2009). Este receptor se expresa de manera predominante en la corteza prefrontal, donde

participa en funciones como la atención sostenida y el control inhibitorio (Bidwell et al., 2010; Gizer et al., 2009).

Diversos estudios han analizado la asociación entre variantes del gen ADRA2A y fenotipos conductuales relevantes. El polimorfismo C-1291G (rs1800544), localizado en la región promotora de este gen, ha sido consistentemente asociado con el TDAH, particularmente con el alelo G (Park et al., 2005). Dado que el TDAH constituye un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de TCS, esta asociación sugiere un posible papel indirecto de esta variante en la vulnerabilidad al consumo de sustancias. Este SNP también se ha vinculado con la vulnerabilidad al tabaquismo (Prestes et al., 2007) y rasgos conductuales relacionados con la adicción, como la impulsividad y el descuento por demora (Havranek et al., 2017), pero la evidencia aún es limitada.

Por otro lado, otro polimorfismo común en ADRA2A, localizado en la región 3'UTR (rs553668), ha sido estudiado en relación con TDAH y rasgos conductuales (Gizer et al., 2009). La evidencia en adultos con TDAH sugiere que esta variante podría estar relacionada con dimensiones conductuales como la búsqueda de novedades, la evitación del daño y la persistencia, lo que apunta a su posible implicación en rasgos de personalidad vinculados a la vulnerabilidad adictiva (De Cerqueira et al., 2011).

En conjunto, la evidencia sugiere que el sistema noradrenérgico, y en particular el receptor $\alpha 2A$, participa en la regulación de procesos cognitivos y conductuales relevantes en la conducta adictiva. A través de estos mecanismos las variantes en el gen ADRA2A podrían contribuir a la vulnerabilidad individual para el desarrollo de TCS.

Plasticidad Neuronal y Factores Neurotróficos

Además de los sistemas de neurotransmisión de monoaminas, los procesos de plasticidad neuronal desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de los TCS. Las adaptaciones en las neuronas dopaminérgicas del ATV y en sus neuronas diana en el NAc alteran las respuestas tanto a las drogas como a las recompensas naturales, lo que contribuye al desarrollo de tolerancia, a la disfunción del sistema de recompensa, al incremento progresivo del consumo y, finalmente, al consumo compulsivo (Russo et al., 2009).

Entre los distintos mecanismos de plasticidad inducidos por las drogas, se ha propuesto que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) desempeña un papel clave a través de sus vías de señalización. Estos cambios pueden alterar la función neuronal dentro del circuito VTA-NAc y en otras regiones del circuito de recompensa, influyendo en la motivación hacia el consumo de sustancias (Bolaños y Nestler, 2004). Esta propuesta es consistente con una amplia literatura que ha implicado a BDNF en la regulación de la estructura sináptica, particularmente en la formación y remodelación de espinas dendríticas (Russo et al., 2009).

El gen BDNF codifica una proteína esencial para la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica y múltiples procesos celulares fundamentales para el aprendizaje, la memoria y la función neuronal. Asimismo, se ha implicado en diversas enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo los TCS (Bolaños y Nestler, 2004). Una de las variantes más estudiadas en este gen es el polimorfismo Val66Met (rs6265), el cual consiste en la sustitución de valina (alelo G) por metionina (Alelo A) en la posición 66, afectando la secreción dependiente de actividad de BDNF (Mei et al., 2022). Diversos estudios han reportado que el alelo G está asociado con la adicción

a distintas sustancias, así como con un mayor riesgo de recaída en los TCS. Además, esta variante ha sido relacionada con rasgos de personalidad y ansiedad (Strońska-Pluta et al., 2024).

Por otro lado, esta neurotrofina ha sido propuesta como un posible blanco terapéutico en el tratamiento de adicciones (McGinty, 2022). Un metaanálisis reportó un efecto protector del alelo menor (Met/A) en el trastorno por consumo de metanfetamina (TCM), sugiriendo que la presencia de este alelo podría reducir los niveles de BDNF y, por lo tanto, disminuir el efecto gratificante de la metanfetamina (Guerin et al., 2021).

Alteraciones Cognitivas y Conductuales Asociadas a los Trastornos por Consumo de Sustancias

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) se caracterizan no solo por patrones desadaptativos de consumo, sino también por la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales que contribuyen a su desarrollo y mantenimiento. Estas alteraciones pueden conceptualizarse como endofenotipos, es decir, rasgos intermedios medibles entre un trastorno observado y los procesos biológicos responsables de su manifestación (Wong y Schumann, 2008). En este sentido, procesos como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a la recompensa y las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo son endofenotipos ampliamente implicados en la etiología de los TCS.

Las adicciones suelen caracterizarse como formas de comportamiento impulsivo (Jentsch et al., 2014). Sin embargo, se suele señalar que la impulsividad es un constructo multidimensional que abarca diversos dominios psicológicos. Este constructo puede ser definido como la tendencia a responder de forma rápida, no planificada y sin tener en cuenta las consecuencias de esa conducta y como una falta de inhibición conductual (Iribarren et al., 2011; Kozak et al., 2019). Desde una perspectiva neurobiológica, los estudios de neuroimagen en humanos han identificado alteraciones estructurales y funcionales en los circuitos corticoestriatales en individuos impulsivos y se ha sugerido que una señalización monoaminérgica disfuncional o desregulada (sobre todo de dopamina y serotonina) subyace a la respuesta impulsiva (Mitchell y Potenza, 2014). Estas alteraciones pueden favorecer la toma de decisiones orientadas a recompensas inmediatas, incluso en presencia de consecuencias negativas a largo plazo. En materia de adicciones, los datos disponibles respaldan que la impulsividad es tanto un factor de riesgo como una consecuencia del consumo de sustancias (Jentsch et al., 2014). Se ha descrito que la impulsividad presenta un componente hereditario moderado, con estimaciones cercanas al 45%. Parte de estas diferencias individuales podría explicarse por la variabilidad genética en genes que modulan los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos, especialmente el dopaminérgico (Congdon y Canli, 2008).

Por otro lado, la búsqueda de sensaciones (BS) es un rasgo de personalidad multifacético, definido por Zuckerman como la necesidad de sensaciones y experiencias nuevas, variadas y complejas, así como por la disposición de asumir riesgos con tal de obtener dichas experiencias (Zuckerman, 1979). Este rasgo ha sido vinculado con una mayor reactividad del sistema de recompensa, particularmente en relación con la señalización dopaminérgica (Norbury y Husain, 2015). Los individuos con mayor rasgo de BS pueden presentar niveles endógenos de dopamina más elevados y mayores respuestas dopaminérgicas a las señales de recompensa. Investigaciones previas han identificado una relación entre los polimorfismos del gen DRD4 y las diferencias individuales en el autoinforme de búsqueda de sensaciones/novedades (Munafò

et al., 2008). Por lo tanto, las diferencias individuales en la eficacia de la neurotransmisión dopaminérgica en esta vía podrían contribuir a la variación interindividual en la respuesta a este tipo de estímulos llamativos, constituyendo un rasgo cuantitativo de preferencia por la novedad o la intensidad (Norbury y Husain, 2015).

La sensibilidad a la recompensa y al castigo también desempeña un papel relevante en la vulnerabilidad al consumo de sustancias. Las investigaciones sugieren que los mecanismos cerebrales de refuerzo positivo y negativo son fundamentales para la etiología y el mantenimiento de la conducta adictiva. En individuos con TCS, se ha observado un sesgo hacia la valoración de los efectos reforzantes de las drogas, acompañado de una menor sensibilidad a las consecuencias negativas del consumo (Wei et al., 2021). Este desequilibrio puede favorecer la persistencia del consumo a pesar de sus efectos adversos. Desde una perspectiva neurobiológica, recientemente se reportó que la sensibilidad a la recompensa se asocia con una mayor conectividad en los circuitos frontoestriatales, mientras que la sensibilidad al castigo involucra en mayor medida al sistema frontoinsular. Estas diferencias en la conectividad se relacionaron con conjuntos de genes implicados en el metabolismo dopaminérgico, además de la regulación mediante vías serotoninérgicas, dopaminérgicas, opioides y GABAérgicas (Xu et al., 2025).

Asimismo, las alteraciones en diversas funciones ejecutivas (FE), como el control inhibitorio, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones, han sido ampliamente documentadas en personas con TCS (Verdejo-García, 2017). Los lóbulos frontales juegan un papel importante en estos procesos de control ejecutivo, ya que ayudan a coordinar el comportamiento complejo a partir de sus conexiones con otras regiones corticales y subcorticales (Royall et al., 2002). La disfunción ejecutiva puede dificultar la regulación del comportamiento, contribuyendo a la pérdida de control sobre el consumo y a la incapacidad para modificar patrones conductuales desadaptativos. Existe evidencia que sugiere que las diferencias individuales en las FE están fuertemente influenciadas por factores genéticos, particularmente por variantes en genes monoaminérgicos. Los estudios de gemelos, en particular, han mostrado que distintos componentes de estas funciones presentan una heredabilidad considerable (Barnes et al., 2011).

Es importante destacar que estas alteraciones cognitivas y conductuales pueden actuar como factores de riesgo, pero también pueden ser consecuencia del consumo de sustancias. La evidencia sugiere que la variabilidad genética en sistemas de neurotransmisión monoaminérgica puede influir en la expresión de estos rasgos, modulando así la vulnerabilidad individual al desarrollo de un TCS.

Ambiente, Epigenética y Susceptibilidad a los TCS

El modelo GINA (Bogdan et al., 2023) enfatiza que la prevención y la intervención en los TCS requieren considerar de manera integral la influencia de factores ambientales. Entre estos, el trauma temprano se ha asociado con alteraciones en el desarrollo cerebral y un mayor riesgo de consumo y adicción; el estatus socioeconómico influye también en la exposición, acceso y las consecuencias del consumo, mientras que las políticas públicas, incluyendo regulaciones, impuestos y campañas de prevención, pueden modificar los patrones de consumo a nivel poblacional. De igual forma, el entorno social y familiar desempeña un papel relevante, ya que la

exposición al consumo en redes cercanas aumenta la probabilidad de inicio y mantenimiento del consumo (Bogdan et al., 2023).

Estos factores ambientales no actúan de manera aislada, sino que pueden influir en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos. La epigenética se refiere a cambios en la regulación de la expresión de los genes que no implican modificaciones en la secuencia del ADN, pero que pueden alterar de forma significativa la función celular. Entre los principales mecanismos epigenéticos se encuentran la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la acción de microARN, los cuales pueden activar o silenciar genes en respuesta a estímulos ambientales como el estrés, la dieta o la exposición a sustancias (Ajonijebu et al., 2017; Nielson et al., 2012).

Se ha propuesto que la interacción entre la variabilidad genética y los factores epigenéticos es clave para la expresión de fenotipos conductuales asociados a la adicción. Aunque múltiples polimorfismos en genes relacionados con el sistema de recompensa han sido implicados en conductas impulsivas, su efecto aislado suele ser limitado, y su impacto puede depender en gran medida de su modulación por mecanismos epigenéticos (Archer y Blum, 2012).

El consumo de drogas como alcohol, cocaína, metanfetamina y opioides se ha relacionado con modificaciones epigenéticas que afectan la expresión génica en regiones cerebrales clave para el procesamiento de la recompensa, la respuesta al estrés y el control cognitivo. Estos cambios contribuyen a las adaptaciones neurobiológicas que subyacen al desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva (Hediyal et al., 2025). Factores neurotróficos como el BDNF, que regula la integridad de múltiples sistemas de neurotransmisión, también pueden verse modulados epigenéticamente, influyendo en rasgos conductuales como la impulsividad (Archer y Blum, 2012).

Cabe destacar que la relación entre los cambios epigenéticos y la conducta adictiva es compleja y aún no se comprende en su totalidad, ya que estas modificaciones pueden actuar tanto como factores de riesgo como consecuencia del consumo (Hediyal et al., 2025; Kojiam et al., 2024). Además, se ha sugerido que algunos de estos cambios podrían persistir a lo largo del tiempo e incluso transmitirse entre generaciones, lo que plantea nuevas preguntas sobre el impacto epigenético del consumo de sustancias (Hediyal et al., 2025).

Así, el estudio de los mecanismos epigenéticos abre nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a revertir patrones de expresión génica desadaptativos (Kojiam et al., 2024). En conjunto, la evidencia sugiere que la epigenética constituye un puente fundamental entre los factores genéticos y ambientales, modulando la vulnerabilidad individual al desarrollo de los TCS.

Conclusión

La evidencia indica que los TCS son condiciones complejas y multifactoriales cuya vulnerabilidad emerge de la interacción dinámica entre factores genéticos, neurobiológicos y ambientales. Desde la perspectiva genética, la vulnerabilidad al consumo de sustancias no depende de la acción aislada de variantes genéticas individuales, sino del efecto combinado de múltiples genes, particularmente aquellos implicados en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica y en los mecanismos de plasticidad neuronal. Esta variabilidad influye en la expresión de rasgos conductuales como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la

sensibilidad a la recompensa y el funcionamiento ejecutivo, procesos estrechamente relacionados con la vulnerabilidad adictiva.

En este contexto, la integración de la variación genética y su expresión en la comprensión de los fenotipos conductuales resulta fundamental para estudiar los mecanismos biológicos subyacentes a los TCS, permitiendo establecer un vínculo entre la predisposición genética y las alteraciones cognitivo-conductuales que caracterizan a estos trastornos.

En conjunto, los hallazgos recientes sugieren que un enfoque integrador que considere la genética, la neurobiología, los endofenotipos conductuales y la modulación epigenética es esencial para comprender la complejidad de los TCS. Este marco no solo permite profundizar en los mecanismos de estos trastornos, sino que también abre la puerta al desarrollo de estrategias más precisas para su prevención, detección temprana y el diseño de intervenciones terapéuticas basadas en las diferencias individuales.

Referencias

- Aguirre-Samudio, A. J., & Nicolini, H. (2005). El 2023gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. *Revista de Investigación Clínica*, 57(1), 65-75.
- Ajonijebu, D. C., Abboussi, O., Russell, V. A., Mabandla, M. V., & Daniels, W. M. U. (2017). Epigenetics: A link between addiction and social environment. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(15), 2735-2747. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2493-1>
- AL-Eitan, L. N., Alshudaifat, K. M., & Anani, J. Y. (2020). Association of the DRD4 exon III and 5-HTTLPR VNTR polymorphisms with substance abuse in Jordanian Arab population. *Gene*, 733, 144267. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144267>
- Alfimova, M. V., Golimbet, V., Lezheiko, T., & Korovaitseva, G. (2017). A potential role of the 5-HTTLPR polymorphism in self-reported executive functioning. *The Spanish Journal of Psychology*, 20, E13. <https://doi.org/10.1017/sjp.2017.6>
- Archer, T., & Blum, K. (2012). Neurogenetics and epigenetics in impulsive behaviour: Impact on reward circuitry. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 03(04). <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000115>
- Ariza, M., Garolera, M., Jurado, M. A., Garcia-Garcia, I., Hernan, I., Sánchez-Garre, C., Vernet-Vernet, M., Sender-Palacios, M. J., Marques-Iturria, I., Pueyo, R., Segura, B., & Narberhaus, A. (2012). Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: Their interaction with obesity. *PLoS One*, 7(7), e41482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041482>
- Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., Bourdel, M., Olie, J., Charles-Nicolas, A., Krebs, M., & Poirier, M. (2007). Polymorphisms TaqI A of the DRD2, Ball of the DRD3, exon III repeat of the DRD4, and 3' UTR VNTR of the DAT: Association with childhood ADHD in male African-Caribbean cocaine dependents? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(8), 1034-1041. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30540>
- Barnes, J. J. M., Dean, A. J., Nandam, L. S., O'Connell, R. G., & Bellgrove, M. A. (2011). The molecular genetics of executive function: Role of monoamine system genes. *Biological Psychiatry*, 69(12), e127-e143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.040>
- Bidwell, L. C., Dew, R. E., & Kollins, S. H. (2010). Alpha-2 adrenergic receptors and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 366-373. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0136-4>
- Blum, K., Chen, A. L., Giordano, J., Borsten, J., Chen, T. J., Hauser, M., Simpatico, T., Femino, J., Braverman, E. R., & Barh, D. (2012). The addictive brain: All roads lead to dopamine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(2), 134-143. <https://doi.org/10.1080/02791072.2012.685407>
- Bogdan, R., Hatoum, A. S., Johnson, E. C., & Agrawal, A. (2023). The Genetically Informed Neurobiology of Addiction (GINA) model. *Nature Reviews Neuroscience*, 24(1), 40-57. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00656-8>
- Bolaños, C. A., & Nestler, E. J. (2004). Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *NeuroMolecular Medicine*, 5(1), 069-084. <https://doi.org/10.1385/NMM:5:1:069>
- Brynildsen, J. K., & Blendy, J. A. (2021). Linking the CHRNA5 SNP to drug abuse liability: From circuitry to cellular mechanisms. *Neuropharmacology*, 186, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108480>

- Ciccarone, D. (2011). Stimulant abuse: Pharmacology, cocaine, methamphetamine, treatment, attempts at pharmacotherapy. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 38(1), 41-58. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2010.11.004>
- Congdon, E., & Canli, T. (2008). A neurogenetic approach to impulsivity. *Journal of Personality*, 76(6), 1447-1484. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2008.00528.x>
- De Cerqueira, C. C. S., Polina, E. R., Contini, V., Marques, F. Z. C., Grevet, E. H., Salgado, C. A. I., Da Silva, P. O. G., Picon, F. A., Belmonte-de-Abreu, P., & Bau, C. H. D. (2011). ADRA2A polymorphisms and ADHD in adults: Possible mediating effect of personality. *Psychiatry Research*, 186(2-3), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.032>
- Deak, J. D., & Johnson, E. C. (2021). Genetics of substance use disorders: A review. *Psychological Medicine*, 51(13), 2189-2200. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000969>
- Del Castillo Ruíz, V., Uranga Hernández, R. D., & Zafra de la Rosa, G. F. (2019). *Genética Clínica* (2a. ed.). Manual Moderno.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(14), 5274-5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- Downs, A. M., & McElligott, Z. A. (2022). Noradrenergic circuits and signaling in substance use disorders. *Neuropharmacology*, 208, 108997. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108997>
- Du, Y., Nie, Y., Li, Y., & Wan, Y.-J. Y. (2011). The association between the SLC6A3 VNTR 9-repeat allele and alcoholism-a meta-analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(9), 1625-1634. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01509.x>
- Fernández-Castillo, N., Ribasés, M., Roncero, C., Casas, M., Gonzalvo, B., & Cormand, B. (2010). Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. *Psychiatric Genetics*, 20(6), 317-320. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833b6320>
- Ferré, S., Belcher, A. M., Bonaventura, J., Quiroz, C., Sánchez-Soto, M., Casadó-Anguera, V., Cai, N.-S., Moreno, E., Boateng, C. A., Keck, T. M., Florán, B., Earley, C. J., Ciruela, F., Casadó, V., Rubinstein, M., & Volkow, N. D. (2022). Functional and pharmacological role of the dopamine D4 receptor and its polymorphic variants. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1014678. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014678>
- Gelernter, J., & Polimanti, R. (2021). Genetics of substance use disorders in the era of big data. *Nature Reviews Genetics*, 22(11), 712-729. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00377-1>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Guerin, A. A., Nestler, E. J., Berk, M., Lawrence, A. J., Rossell, S. L., & Kim, J. H. (2021). Genetics of methamphetamine use disorder: A systematic review and meta-analyses of gene association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 48-74. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.001>
- Han, D. H., Yoon, S. J., Sung, Y. H., Lee, Y. S., Kee, B. S., Lyoo, I. K., Renshaw, P. F., & Cho, S. C. (2008). A preliminary study: Novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine

- dependence. *Comprehensive Psychiatry*, 49(4), 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.01.008>
- Hancock, D. B., & Scott, W. K. (2012). Population-based case-control association studies. *Current Protocols in Human Genetics*, 74(1). <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0117s74>
- Hancock, D. B., Markunas, C. A., Bierut, L. J., & Johnson, E. O. (2018). Human genetics of addiction: New insights and future directions. *Current Psychiatry Reports*, 20(2), 8. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0873-3>
- Havranek, M. M., Hulka, L. M., Tasiudi, E., Eisenegger, C., Vonmoos, M., Preller, K. H., Mössner, R., Baumgartner, M. R., Seifritz, E., Grünblatt, E., & Quednow, B. B. (2017). α 2A - Adrenergic receptor polymorphisms and mRNA expression levels are associated with delay discounting in cocaine users. *Addiction Biology*, 22(2), 561-569. <https://doi.org/10.1111/adb.12324>
- Hediyal, T. A., Shukri, O., Stone, E., Foroughi, A., Samikkannu, T., & Pendyala, G. (2025). Decoding encoded cravings: Epigenetic drivers of addiction. *Brain Sciences*, 15(9), 927. <https://doi.org/10.3390/brainsci15090927>
- Ikegawa, S. (2012). A short history of the genome-wide association study: Where we were and where we are going. *Genomics & Informatics*, 10(4), 220. <https://doi.org/10.5808/GI.2012.10.4.220>
- Iribarren, M. M., Jiménez-Giménez, M., García-de Cecilia, J. M., & Rubio-Valladolid, G. (2011). Validación y propiedades psicométricas de la Escala de Impulsividad Estado (EIE). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(1), 49-60.
- Iurescia, S., Seripa, D., & Rinaldi, M. (2017). Looking beyond the 5-HTTLPR polymorphism: Genetic and epigenetic layers of regulation affecting the serotonin transporter gene expression. *Molecular Neurobiology*, 54(10), 8386-8403. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0304-6>
- Jentsch, J. D., Ashenhurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 1-26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12388>
- Kernohan, K. D., & Boycott, K. M. (2024). The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nature Reviews Genetics*, 25(6), 401-415. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00683-w>
- Kirby, L. G., Zeeb, F. D., & Winstanley, C. A. (2011). Contributions of serotonin in addiction vulnerability. *Neuropharmacology*, 61(3), 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.022>
- Koeneke, A., Ponce, G., Troya-Balseca, J., Palomo, T., & Hoenicka, J. (2020). Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene, and addiction vulnerability. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2516. <https://doi.org/10.3390/ijms21072516>
- Koijam, A. S., Singh, K. D., Nameirakpam, B. S., Haobam, R., & Rajashekar, Y. (2024). Drug addiction and treatment: An epigenetic perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 115951. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115951>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: Implications for treatment.

- Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Lage, G. M., Malloy-Diniz, L. F., Matos, L. O., Bastos, M. A. R., Abrantes, S. S. C., & Corrêa, H. (2011). Impulsivity and the 5-HTTLPR polymorphism in a non-clinical sample. *PLoS One*, 6(2), e16927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016927>
- Lewis, C. M., & Knight, J. (2012). Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2012(3), 297–306. <https://doi.org/10.1101/pdb.top068163>
- Liu, C., & Gershon, E. S. (2024). Endophenotype 2.0: Updated definitions and criteria for endophenotypes of psychiatric disorders, incorporating new technologies and findings. *Translational Psychiatry*, 14(1), 502. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03195-1>
- Maldonado, R., Calvé, P., García-Blanco, A., Domingo-Rodríguez, L., Senabre, E., & Martín-García, E. (2021). Vulnerability to addiction. *Neuropharmacology*, 186, 108466. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108466>
- Martínez-Levy, G. A., Benjet, C., Briones-Velasco, M., Pérez-Molina, A., Nani, A., & Sabás Cruz-Fuentes, C. (2013). Estudio de la variabilidad genética del DRD4 y del DAT1 en individuos habitantes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 36(3), 189. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2013.024>
- McCreary, A. C., Müller, C. P., & Filip, M. (2015). Chapter four - Psychostimulants: Basic and clinical pharmacology. En P. Taba, A. Lees, & K. Sikk (Eds.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 120, pp. 41-83). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.02.008>
- McGinty, J. F. (2022). BDNF as a therapeutic candidate for cocaine use disorders. *Addiction Neuroscience*, 2, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100006>
- Mei, S., Chen, W., Chen, S., Hu, Y., Dai, X., & Liu, X. (2022). Evaluation of the relationship between BDNF Val66Met gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 888774. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.888774>
- Mitchell, M. R., & Potenza, M. N. (2014). Recent insights into the neurobiology of impulsivity. *Current Addiction Reports*, 1(4), 309-319. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0037-4>
- Müller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural Brain Research*, 277, 146–192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.007>
- Munafò, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., & Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: Meta-analysis and new data. *Biological Psychiatry*, 63(2), 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.006>
- Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., & Tanabe, H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*, 5(1), 32-38. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000698>
- Navarro-Mateu, F., Quesada, M. P., Escámez, T., Alcaráz, M. J., Seiquer De La Peña, C., Salmerón, D., Huerta, J. M., Vilagut, G., Chirlaque, M. D., Navarro, C., Husky, M., Kessler, R. C., Alonso, J., & Martínez, S. (2019). Childhood adversities and 5-HTTLPR polymorphism as risk factors of substance use disorders: Retrospective case-control study in Murcia (Spain). *BMJ Open*, 9(9), e030328. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030328>

- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445-1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.004>
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., & Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutation*, 23(6), 540-545. <https://doi.org/10.1002/humu.20039>
- Nielsen, D. A., Utrankar, A., Reyes, J. A., Simons, D. D., & Kosten, T. R. (2012). Epigenetics of Drug Abuse: Predisposition or Response. *Pharmacogenomics*, 13(10), 1149-1160. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.94>
- Norbury, A., & Husain, M. (2015). Sensation-seeking: Dopaminergic modulation and risk for psychopathology. *Behavioural Brain Research*, 288, 79-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.015>
- Orakpoghenor, O., & Markus, T. P. (2020). Diagnostic techniques in molecular biology: An overview. *MedRead Journal of Family Medicine*, 1(2), 1008.
- Park, L., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Nummy, K. A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., & Friderici, K. H. (2005). Association and linkage of α -2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Molecular Psychiatry*, 10(6), 572-580. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001605>
- Prestes, A. P., Marques, F. Z. C., Hutz, M. H., Roman, T., & Bau, C. H. D. (2007). Tobacco smoking and the ADRA2A C-1291G polymorphism. *Journal of Neural Transmission*, 114(11), 1503-1506. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0769-6>
- Prom-Wormley, E. C., Ebejer, J., Dick, D. M., & Bowers, M. S. (2017). The genetic epidemiology of substance use disorder: A review. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 241-259. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.06.040>
- Ptacek, R., Kuzelova, H., & Stefano, G. B. (2011). Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Medical Science Monitor*, 17(9), RA215-RA220. <https://doi.org/10.12659/MSM.881925>
- Reith, M. E. A., Kortagere, S., Wiers, C. E., Sun, H., Kurian, M. A., Galli, A., Volkow, N. D., & Lin, Z. (2022). The dopamine transporter gene SLC6A3: Multidisease risks. *Molecular Psychiatry*, 27(2), 1031-1046. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01341-5>
- Rodríguez-Jiménez, R., Ávila, C., Ponce, G., Ibáñez, M. I., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., Ampuero, I., Ramos, J. A., Hoenicka, J., & Palomo, T. (2006). The Taq IA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *European Psychiatry*, 21(1), 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.010>
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., LaFrance, Jr., W. C., & Coffey, C. E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the committee on research of the american neuropsychiatric association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(4), 377-405. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.4.377>
- Russo, S. J., Mazei-Robison, M. S., Ables, J. L., & Nestler, E. J. (2009). Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology*, 56, 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.059>

- Secretaría de Salud. (2026). *Informe del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA) 2024*. Dirección General de Epidemiología. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053432/Informe_SISVEA2024.pdf
- Sevilla, S. D. (2007). Metodología de los estudios de asociación genética. *Genética e Insuficiencia Cardíaca*, 2(3), 111-114.
- Shendure, J., & Akey, J. M. (2015). The origins, determinants, and consequences of human mutations. *Science*, 349(6255), 1478-1483. <https://doi.org/10.1126/science.aaa9119>
- Stolf, A. R., Müller, D., Schuch, J. B., Akutagava-Martins, G. C., Guimaraes, L. S. P., Szobot, C. M., Halpern, R., Kessler, F. H. P., Pechansky, F., & Roman, T. (2017). Association between the Intron 8 VNTR Polymorphism of the DAT1 Gene and Crack Cocaine Addiction. *Neuropsychobiology*, 75(3), 141-144. <https://doi.org/10.1159/000485128>
- Strońska-Pluta, A., Suchanecka, A., Chmielowiec, K., Chmielowiec, J., Boroń, A., Masiak, J., Sipak-Szmigiel, O., Reclaw, R., & Grzywacz, A. (2024). The relationship between the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and substance use disorder and relapse. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 788. <https://doi.org/10.3390/ijms25020788>
- Taracha, E. (2021). The role of serotonergic system in psychostimulant effects. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 30(4), 258-269. <https://doi.org/10.5114/ppn.2021.111939>
- Tretter, F., & Loeffler-Stastka, H. (2021). How does the 'environment' come to the person? The 'ecology of the person' and addiction. *World Journal of Psychiatry*, 11(11), 915-936. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i11.915>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2025). *World Drug Report 2025*. United Nations. <https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2025/2511227S.pdf>
- Van Tol, H. H., Wu, C. M., Guan, H. C., Ohara, K., Bunzow, J. R., Civelli, O., Kennedy, J., Seeman, P., Niznik, H. B., & Jovanovic, V. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358(6382), 149-152. <https://doi.org/10.1038/358149a0>
- Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Li, X., Jabs, E., & Uhl, G. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p1 5.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1104-1106. [https://doi.org/10.1016/s0888-7543\(05\)80138-7](https://doi.org/10.1016/s0888-7543(05)80138-7)
- Verdejo-Garcia, A. (2017). Executive dysfunction in addiction. En E. Goldberg (Ed.), *Executive Functions in Health and Disease* (Cap. 16, pp. 395-403). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00016-7>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1444-1451. <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., & Swanson, J. M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: Results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry*, 9(6), 557-569. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001507>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine*, 374(4), 363-371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115-2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>

- Wei, S., Xue, Z., Sun, W., Han, J., Wu, H., & Liu, X. (2021). Altered neural processing of reward and punishment in women with methamphetamine use disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 692266. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.692266>
- Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 169-183. <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
- Wong, C. C. Y., & Schumann, G. (2008). Genetics of addictions: Strategies for addressing heterogeneity and polygenicity of substance use disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3213-3222. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0104>
- Xu, T., Zhu, C., Zhou, X., Chen, Z., Gan, X., Cui, X., Zhou, F., Zhang, R., Zhao, W., Zhang, X., Chen, H., He, Q., Lei, X., Qiu, J., & Feng, T. (2025). Dissociable neural connectome mapping of reward and punishment responsiveness in young adults: Associations with genetic variability and neurotransmitter profiles. *The Journal of Neuroscience*, 45(41), e0195252025. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0195-25.2025>
- Yu, C., & McClellan, J. (2016). Genetics of substance use disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 25(3), 377-385. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.02.002>
- Zuckerman, M. (1979). *Sensation Seeking: Beyond the Optimal Level of Arousal*. Lawrence Erlbaum Associates.