

Araceli Gutiérrez-Rodríguez, Brenda Loaiza y Rodrigo Marín-Navarrete

# ¿Nos predisponen los genes al consumo de drogas?

El interés por la base genética del trastorno por consumo de sustancias (drogas) surge debido a la inminente llegada de la era de la medicina genómica de precisión, que propone el uso de genes de riesgo para un posible diagnóstico y tratamiento. En este artículo describimos los factores genéticos asociados a este trastorno y las investigaciones que se continúan realizando para entender más sobre la complejidad genética de este problema de salud pública.

## Introducción

La dependencia a sustancias de abuso (o drogas), también denominado trastorno por consumo de sustancias (TCS), se caracteriza por un deseo compulsivo y una pérdida de control sobre su consumo. Estas sustancias suelen tener efectos psicoestimulantes que afectan el sistema nervioso central (SNC), provocando alteraciones en el estado de ánimo y en la conciencia. Según la hipótesis del neurodesarrollo del TCS, existen mutaciones en diversos genes involucrados con procesos neuronales que afectan la neurotransmisión de **dopamina** en el sistema mesolímbico (o “circuito de recompensa”). Este sistema es responsable de regular la motivación, el deseo y el placer ante el consumo de sustancias de abuso.

### Dopamina

Mensajero químico producido por neuronas dopaminérgicas.

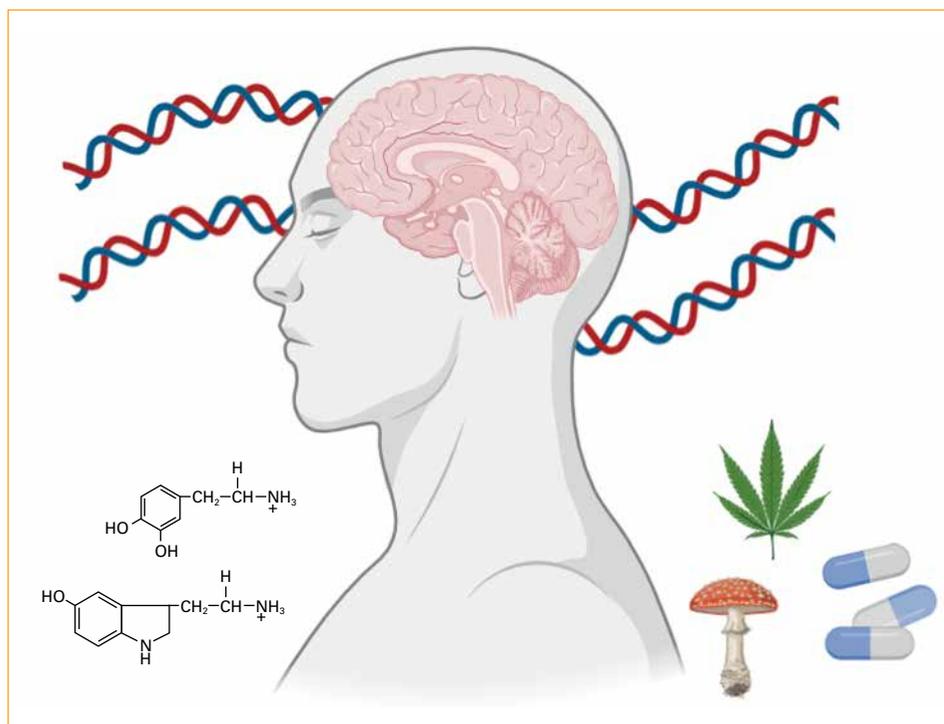
## Interacción gen-medio ambiente

El TCS es un trastorno psiquiátrico complejo y multifactorial, ya que es resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales (**Figura 1**). Los factores ambientales pueden desencadenar el desarrollo del TCS en personas que tienen predisposición genética para este trastorno. Dichos factores se clasifican en: 1) sociodemográficos (sexo, edad y región geográfica); 2) socioeconómicos (ingresos y nivel educativo), y 3) psicosociales (eventos traumáticos en la infancia y adolescencia). Además, otros elementos como la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y la **ancestría genética** del individuo también pueden aumentar la susceptibilidad de presentar TCS.

### Ancestría genética

Variantes genéticas presentes en un individuo que están determinadas por su origen étnico.





**Figura 1.** El trastorno por consumo de sustancias (tcs) es un trastorno multifactorial que involucra factores tanto genéticos como ambientales. Los factores genéticos pueden aumentar el riesgo de desarrollar el tcs en presencia de ciertos factores ambientales. Realizada con BioRender.

■ **El estudio de los factores genéticos**

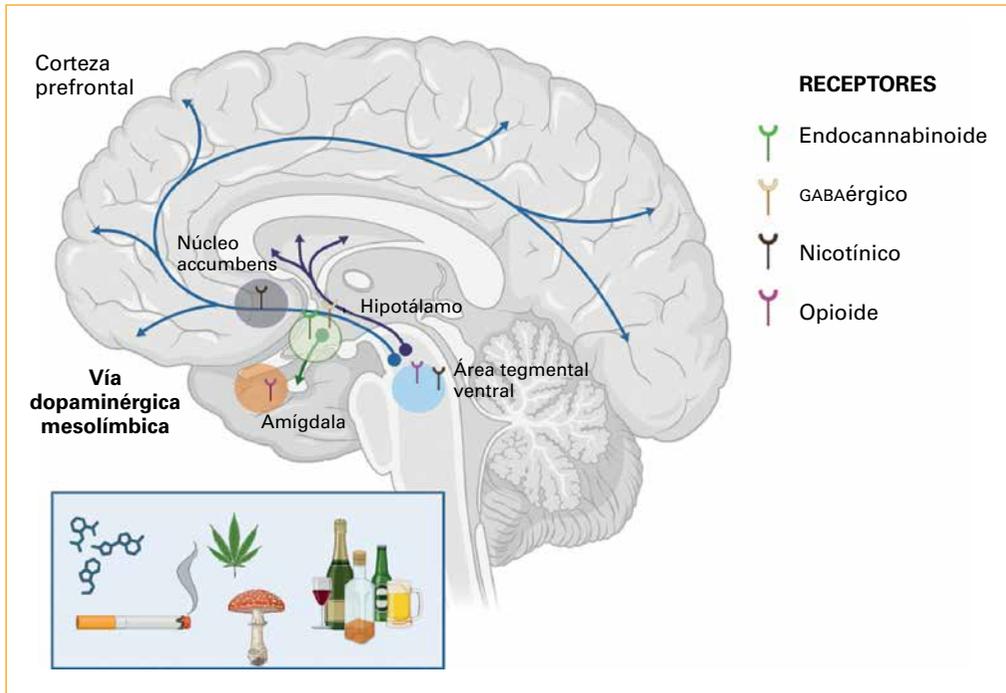
■ Los genes involucrados en el tcs se identifican a través de secuenciación de todo el genoma o por estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Estos genes (secuencias de ácido desoxirribonucleico [ADN] de longitud variable) tienen regiones codificantes que se traducen posteriormente a proteínas. Durante la replicación del ADN pueden ocurrir mutaciones en su secuencia que podrían alterar la estructura y función de estas proteínas. Aunque muchas de estas mutaciones no tienen consecuencias negativas en procesos biológicos, algunas llegan a tener repercusiones clínicas funcionales.

Las mutaciones en la secuencia de ADN pueden ser: variantes de tipo estructural en regiones específicas (eliminación, duplicación o adición de segmentos de ADN), o variantes puntuales (cambio de un solo nucleótido de la secuencia de ADN, como los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP), las cuales han sido las más estudiadas en la asociación genética con el tcs. Para estos estudios se emplean diferentes

poblaciones: 1) gemelos idénticos (comparten todo su material genético); 2) gemelos mellizos (comparten la mitad del material genético); 3) familiares (perfil genético parcialmente compartido), y 4) población de una región geográfica y ancestría específica (presentan sólo variantes frecuentes en común).

■ **Estudios de asociación genética con dependencia a sustancias**

■ Los SNP asociados con una mayor susceptibilidad al consumo y dependencia de sustancias participan principalmente en los circuitos de recompensa cerebral, así como en otros procesos fisiológicos (como el metabolismo y la respuesta al estrés). Este circuito de recompensa involucra diversas áreas cerebrales, como la corteza prefrontal, la amígdala, el núcleo accumbens y el área tegmental ventral (**Figura 2**). Además, estos SNP también se han relacionado con otras comorbilidades psiquiátricas, como esquizofrenia y depresión, entre otras. A continuación, revisaremos los principales hallazgos de la relación entre



**Figura 2.** Circuito de recompensa y sustancias de abuso. Las sustancias de abuso estimulan la liberación de dopamina sobre el sistema mesolímbico de recompensa, uniéndose a los receptores endocannabinoideos, opioides, nicotínicos, o GABA. Todos los receptores mencionados se encuentran presentes en diversas áreas cerebrales, como la corteza prefrontal, la amígdala, el núcleo accumbens y el área tegmental ventral, además del hipotálamo. Realizada con BioRender.

los SNP de genes de riesgo y la susceptibilidad al abuso de las sustancias más consumidas.

### Alcohol

Desde hace varios años se conoce que existen diferencias en la tolerancia al alcohol, determinadas por el metabolismo que realizan principalmente tres enzimas: las enzimas alcohol dehidrogenasas ADH1B y ADH1C –las cuales transforman el alcohol en acetaldehído, un compuesto químico tóxico–, y la enzima aldehído deshidrogenasa ALDH2 –que convierte el acetaldehído en acetato, un compuesto químico no tóxico–. Estas enzimas son codificadas por genes que contienen los SNP: *ADH1B His4Arg*, *ADH1C Ile349Val* y *ALDH2 Lys47Glu*, asociados con la disminución o con el exceso de acetaldehído, y que pueden ocasionar a su vez cambios en la tolerancia al alcohol, irritación, náuseas, dolor de cabeza y taquicardia.

El alcohol se puede difundir rápidamente a través de la barrera hematoencefálica –la cual permite selectivamente el paso de sustancias al cerebro–,

debido a su gran afinidad por los receptores del ácido gamma amino butírico, conocido como GABA y principal neurotransmisor inhibitor del impulso nervioso. Uno de los SNP del gen *GABRA6* –que codifica para un receptor de GABA– se asocia con una menor edad de inicio de consumo y una mayor ingesta alcohólica. Asimismo, diversos SNP del gen *catecol-O-metiltransferasa* (enzima involucrada en la degradación de la dopamina y otros neurotransmisores) han sido asociados con el consumo exacerbado de alcohol debido a la rápida activación del circuito de recompensa.

### Nicotina

La nicotina es una sustancia psicoactiva que incrementa los niveles de dopamina en los circuitos de recompensa cerebral. Estudios diversos han asociado el SNP *Taq1A* (del complejo de genes del receptor de dopamina D2 [*DRD2*] y la repetición de anquirina y dominio quinasa que contiene 1 [*ANKK1*]) con una mayor dependencia e inicio temprano del consumo de la nicotina, así como con un mayor número

**Gen cadherina**  
Gen que codifica para una proteína de unión en neuronas dopaminérgicas del circuito de recompensa.

de cigarrillos consumidos por día. También se han encontrado asociados a una mayor dependencia de esta sustancia los SNP de varios genes que codifican para los receptores nicotínicos de acetilcolina (CHRNA), los cuales permiten la transmisión de señales de relajación y depresoras del sistema nervioso. Además, con un efecto contrario, grupos de SNP del **gen cadherina** (*CDH13*) se asocian con una mayor capacidad para dejar de fumar.

### Opioides

**Endorfinas**  
Neurotransmisores que provocan bienestar.

Los opioides son altamente adictivos debido a que provocan un efecto similar a las **endorfinas**. Su consumo prolongado puede generar rápidamente una tolerancia a la sustancia; es decir, se requiere una mayor cantidad en cada ocasión para lograr la misma sensación. Su efecto analgésico los hace de gran utilidad en el tratamiento del dolor severo; no obstante, se suele continuar el consumo de la sustancia incluso después de finalizar el tratamiento, lo que puede dar lugar a la dependencia por automedicación. Curiosamente, nuestro cerebro tiene sus propios receptores a opioides, como el gen receptor opioide mu 1 (*OPRM1*). Este gen se relaciona con la respuesta a fármacos opiáceos como la morfina, el fentanilo y la metadona. Las variantes del gen *OPRM1*, entre ellas el polimorfismo A118G (cambio de adenina [A] a guanina [G] en la posición 118), se asocian con dependencia a opioides y susceptibilidad a trastornos como epilepsia y esquizofrenia.

**Glía**  
Células que funcionan como soporte y fuente de nutrientes de las neuronas.

### Cannabis

La marihuana (o cannabis) es una de las sustancias de abuso más consumidas en México y el mundo. El cerebro humano produce sus propios endocannabinoides, que son neurotransmisores similares al compuesto activo de la marihuana (tetrahidrocannabinol o THC). Éstos se unen a los receptores endocannabinoides CB1 y CB2, que activan vías biológicas del sistema inmune. El SNP rs12720071 del gen *CNR1*, que codifica para CB1, ha sido el más estudiado en el abuso de cannabis. Otros SNP de este gen se han relacionado con la dependencia a otras sustancias de abuso, así como con otros trastornos psiquiátricos, como la depresión y psicosis.



### Metanfetaminas

Las metanfetaminas son estimulantes que modifican el circuito de recompensa causando hiperactividad física, disminución del apetito, sensación placentera de bienestar y euforia prolongada. La susceptibilidad genética al consumo de metanfetaminas aún no es muy clara. Sin embargo, algunos de los genes asociados con mayor o menor susceptibilidad a su consumo participan en procesos cerebrales importantes, como el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF* por sus siglas en inglés), que participa en el crecimiento de neuronas motoras y del hipocampo. Aquí ocurre un caso curioso, debido a que algunos de los SNP de *BDNF*, como Val66Met, se han asociado a un menor riesgo de abuso de metanfetaminas, mientras que otros SNP se asocian a un mayor consumo de esta sustancia.

Otro gen relevante en el desarrollo cerebral es el gen *GDNF*, que codifica para el factor neurotrófico derivado de la **glía**. Los SNP de este gen se asocian con un aumento en el consumo de metanfetaminas y posible disminución en el número de las células de la glía, trayendo consigo consecuencias funcionales en el comportamiento de los consumidores.

### Cocaína

El consumo de cocaína modifica el estado de alerta y puede aumentar la agresividad y la presencia de delirios de persecución. El riesgo de dependencia a la cocaína se debe también al efecto sobre los circuitos cerebrales de recompensa. Las variantes de los genes que codifican para los receptores de dopamina *DRD2* (SNP Taq1A) y *DRD4* (variante de repetición del exón III) se asocian con el aumento del riesgo de



dependencia a la cocaína, así como con una edad de inicio de consumo más temprana. De forma interesante, el consumo crónico de cocaína reduce la expresión de la enzima desacetilasa de histonas 5, que provoca **cambios epigenéticos** relacionados con la “plasticidad cerebral”; es decir, hay una adaptación neuronal a diferentes cambios en el cerebro.

### ■ ¿Qué nos falta por conocer del papel de los factores genéticos en el TCS?

■ Aunque la genética puede explicar en promedio la mitad del fenotipo (rasgos observables de un individuo) de la dependencia a sustancias de abuso, aún no se conocen todas las variantes genéticas que podrían estar aumentando la susceptibilidad para desarrollar el TCS, debido a su naturaleza poligénica, esto es, que involucra a varios genes. Se necesita realizar más investigaciones que ayuden a encontrar la denominada “heredabilidad perdida”, mediante las variantes de los genes e interacción entre ellos que aún faltan por asociar con las características neurobiológicas o de comportamiento de este trastorno.

### ■ Conclusiones

■ El trastorno por consumo de sustancias (TCS) es un trastorno complejo que depende de la coocurrencia de diversos factores. La investigación de los factores genéticos facilita el entendimiento de los procesos biológicos alterados, lo que, en conjunto con el conocimiento de los factores ambientales, puede contribuir a la prevención, a un diagnóstico oportuno y

a una mejora en el tratamiento de la dependencia a sustancias de abuso o drogas, con la finalidad de reducir su impacto en la salud pública.

#### Araceli Gutiérrez-Rodríguez

Dirección de Investigación y Enseñanza, Centros de Integración Juvenil (CIJ).  
araceli.gutierrez@cij.gob.mx

#### Brenda Loaiza

Dirección de Investigación y Enseñanza, Centros de Integración Juvenil (CIJ).  
brenda.loaiza@cij.gob.mx

#### Rodrigo Marín-Navarrete

Dirección de Investigación y Enseñanza, Centros de Integración Juvenil (CIJ).  
rodrigo.marin@cij.gob.mx

◀ **Cambios epigenéticos**  
Modificación de la expresión de genes sin cambios en el ADN.

#### Lecturas recomendadas

- Bühler, K. M., E. Giné, V. Echeverry-Alzate, J. Calleja-Conde, F. Rodríguez de Fonseca y J. A. López-Moreno (2015), “Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research”, *Addiction Biology*, 20(5):845-871. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/adb.12204>, consultado el 16 de julio de 2025.
- Cruz Martín del Campo, S., B. León Parra y E. A. Angulo Rosas (2018), *Lo que hay que saber sobre drogas*, Centros de Integración Juvenil. Disponible en: <https://shorturl.at/3GchP>, consultado el 16 de julio de 2025.
- Ramírez-Bello, J. (2015), “Papel de la variabilidad genética en las enfermedades mendelianas y multifactoriales”, *Gaceta Médica de México*, 5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm195h.pdf>, consultado el 16 de julio de 2025.
- Uhl, G. R., J. Drgonova y F. S. Hall (2014), “Curious cases: Altered dose-response relationships in addiction genetics”, *Pharmacology & Therapeutics*, 141(3):335-346. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.013>, consultado el 16 de julio de 2025.
- Zhang, H., A. Khan y A. Rzhetsky (2022), “Gene-environment interactions explain a substantial portion of variability of common neuropsychiatric disorders”, *Cell Reports Medicine*, 3(9):100736. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100736>, consultado el 16 de julio de 2025.