



**FACTORES BIOLÓGICOS EN
ALCOHOLISMO Y OTRAS ADICCIONES**

Miguel Ángel Jiménez Arriero.
Jefe de Sección de Psiquiatría.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Unidad de Conductas Adictivas.

Guillermo Ponce Alfaro.
Adjunto de Psiquiatría.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Unidad de Conductas Adictivas.

PRESENTACIÓN

El alcoholismo es un trastorno caracterizado por una gran variabilidad clínica, y en el que influyen factores culturales, sociales, ambientales, biográficos, mentales, biológicos y genéticos. Además presenta una elevada concurrencia con otras enfermedades, y especialmente con problemas conductuales y de personalidad. Todo ello hace que el grupo de pacientes diagnosticados como alcohólicos sea un grupo heterogéneo, en el que se incluyen alcoholismos de muy diferente naturaleza etiológica e incluso patogénica. Para intentar identificar algunos de los posibles factores de vulnerabilidad y de riesgo es imprescindible identificar y homogeneizar aquellos grupos de alcohólicos que compartan aspectos etiológicos y patogénicos relacionados con mecanismos de naturaleza genéticomolecular y que provoquen condicionantes biológicos estables. De esa forma se podrá después identificar y valorar de una forma más controlada la posible interacción con posibles factores socio-ambientales que faciliten, provoquen o cronifiquen el trastorno alcohólico, y así entender mejor la expresión fenotípica resultante.

Con la finalidad de clarificar los diferentes condicionantes implicados, revisaremos seguidamente “los patrones de consumo”, como expresión de factores culturales y ambientales; “las tipologías”, como intento de aproximación e identificación fenotípica; “la comorbilidad conductual antisocial”, como factor de interacción y confusión en las tipologías; el posible “significado evolucionista” del contacto con el alcohol; y finalmente los factores “genéticos” y los aspectos de “genética molecular” implicados en el alcoholismo.

PATRONES DE CONSUMO

El profundo enraizamiento del consumo de alcohol en lo cultural ha propiciado en occidente el desarrollo de dos modelos clásicos de consumo de alcohol: el modelo mediterráneo y el modelo anglosajón. El modelo mediterráneo corresponde al consumo clásico existente en nuestro país hasta hace unas decenas de años; en él el contacto con el alcohol se produce en una edad temprana, suele desarrollarse dentro del ambiente familiar y cuenta con cierta tolerancia social; utilizan alcoholes de baja graduación y en él la intoxicación aguda es una consecuencia no buscada en sí misma. El modelo anglosajón es el modelo de consumo esporádico; actualmente se ha extendido geográficamente mas allá de sus zonas iniciales de influencia y desplazando poco a poco al modelo mediterráneo; preferentemente utilizan alcoholes de mayor graduación, el contacto con el alcohol se realiza mas tardíamente, fuera del contexto familiar y no está tan tolerado social; en este modelo el llegar a un estado de intoxicación es frecuentemente un objetivo en sí mismo. En ambos modelos, aunque no hay un perfil de personalidad predispuesta al consumo, la presencia de carencias afectivas, inseguridad, pasividad, desarraigo, soledad, o trastornos psiquiátricos de tipo ansioso, depresivo o psicótico, predisponen al consumo.

Una primera consideración al respecto sería la pregunta sobre si la existencia de patrones de consumo diferentes puede incidir sobre ciertos individuos que sean idiosincrásicamente (biológicamente) más vulnerables para desarrollar una adicción al alcohol en el caso de que lo consuman de determinada manera, o incluso si en la selección del patrón de consumo intervienen exclusivamente razones socioculturales o también a una tendencia individual originada en aspectos biológico genéticos propios.

TIPOLOGÍAS DE ALCOHÓLISMO

Las tipologías representan un sistema de clasificación y de estudio de los pacientes que comparten una o más características intentando reducir la heterogeneidad de la expresión del alcoholismo para así comprender mejor su historia natural y su etiología.

En las dos últimas décadas se han desarrollado diferentes tipologías, entre las que destacan las denominadas tipos 1 y 2. La primera descripción fue la de Cloninger, Tipos 1 y 2, y que se basaba en la neurobiología del aprendizaje. Posteriormente han surgido las Tipos A y B de Babor, basadas en un modelo empírico y los Tipos 1 y 2 de von Knorring, basadas en la edad de inicio de los problemas por el alcohol. También han surgido otras, que aunque menos difundidas tienen aspectos interesantes como los Tipos 1 al 4 de Zucker, basadas en el modelo secuencial del desarrollo; y las Tipologías de alcoholismo crónico de Lesch, basadas en un modelo metabólico de adaptación al alcohol.

En la mayor parte de los estudios publicados en el área anglosajona se han utilizado las tipologías de Cloninger y de Babor. Es significativo el que en ambas tipologías se considere a las conductas antisociales como un elemento principal para la identificación de diferentes subtipos. Tanto es así, que el subtipo antisocial, con un inicio joven, con mayor gravedad clínica y con conductas agresivas, es común a ellas y se le identifica con un alcoholismo de posible mayor carga genética familiar.

Ante este hecho hay que considerar que podría existir un solapamiento entre un alcoholismo tipo 2 o tipo B y los alcohólicos con un trastorno de personalidad antisocial comorbido y que indujera un alcoholismo secundario. Debido a ello algunos autores han llegado a plantear que este tipo de tipologías lo que realmente hace es distinguir entre un grupo de alcohólicos con personalidad antisocial y un grupo de alcohólicos que no la tienen, de manera que las diferencias halladas entre ambos grupos serían debidas a la existencia de dicho trastorno de personalidad.

IMPLICACIONES DE CONDUCTAS ANTISOCIALES ASOCIADAS.

La herencia genética en la personalidad antisocial también se ha puesto de manifiesto en diversos estudios de adopción y de gemelos. Los gemelos monozigotos concuerdan en un 51% de los casos y los dizigotos en un 22%, lo que indica que los factores genéticos pueden ser incluso más determinantes en la personalidad antisocial que en el alcoholismo.

450

La alta comorbilidad entre el alcoholismo y la personalidad antisocial podría por lo tanto deberse a diversos factores: (a) a una agregación debida al azar y explicada por la alta frecuencia que por separado tienen cada uno de los dos trastornos; (b) a que el alcoholismo pudiera ser secundario a problemas de impulsividad, búsqueda de sensaciones, tendencia a trasgresión, etc., de la personalidad antisocial; (c) a que la ingesta recurrente y masiva de alcohol terminase provocando trastornos de conducta de tipo antisocial o disocial; (d) a que se debiera a una coagregación por herencia genética relacionada con mecanismos etiopatogénicos compartidos.

Es destacable la posibilidad de que ambos trastornos conlleven factores etiológicos de tipo genético que provoquen una coagregación entre ellos, con transmisión conjunta genética y con factores etiopatogénicos compartidos, ya que diversos datos de herencia familiar establecen relación entre ambas enfermedades. Diversos estudios indican que los antecedentes familiares de alcoholismo tienen tendencia a asociarse con antecedentes familiares de trastorno antisocial de la personalidad, además de un inicio más temprano de la enfermedad, y más complicaciones derivadas del alcohol.

Respecto a la repercusión de los factores ambientales sobre la relación entre el alcoholismo y el trastorno antisocial de la personalidad, los estudios de adopción demostraron que en niños adoptados en edad temprana la existencia de un padre adoptivo alcohólico aumentaba el riesgo de que el niño adoptado desarrollara alcoholismo en la edad adulta, pero con un riesgo relativo más pequeño que cuando el afectado es el padre biológico: 2,6 frente a 5,9. Igualmente, la existencia de al menos un padre biológico alcohólico no psicópata aumenta el riesgo de desarrollar en la edad adulta un alcoholismo del Tipo-1 de Cloninger, y la existen-

cia de al menos un padre biológico psicópata aumenta el riesgo de desarrollar una conducta antisocial, con o sin un alcoholismo secundario de Tipo-2. Estos datos apuntan a una herencia independiente, una para el alcoholismo sin personalidad antisocial, y otra para la personalidad antisocial con alcoholismo secundario tipo 2.

Por otra parte, el estudio del efecto de un ambiente adoptivo específicamente pernicioso (conflictos conyugales, problemas legales, trastornos afectivos, adicciones, etc.) sobre la presencia de conducta antisocial durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta, demostró que el ambiente adoptivo conflictivo sólo aumentaba el riesgo de conducta antisocial si existía al menos uno de los padres biológicos con conducta antisocial. En ausencia de padres biológicos con conducta antisocial el medio adoptivo deletéreo no tenía por sí mismo suficiente efecto. Es decir, existiría un control genético de la sensibilidad a los efectos ambientales.

EL ALCOHOLISMO DESDE LA PERSPECTIVA DE EVOLUCIONISTA

Sabemos que el azúcar de la pulpa de la fruta proporciona un incentivo energético a los vertebrados para que consuman la fruta y con ello, en consecuencia, que participen más activamente en la dispersión de semillas. Por otra parte, el alcohol representa el sustrato alimenticio de la fermentación alcohólica que realizan diversos microorganismos. Es por ello que, aunque no se pueda considerar al alcohol como un constituyente de las dietas animales, se ha convertido en una molécula de amplia distribución en la dieta basada en frutas maduras que es consumida por aves y mamíferos.

Debido a ello, los animales que se alimentan de fruta (frugívoros) consumen inevitablemente alcohol en forma regular. Aunque el contenido real de alcohol en las frutas silvestres y en sus ambientes naturales es relativamente bajo (0.6%), comparado con la concentración de alcohol que puede alcanzarse en frutas procedentes de la agricultura y en cuyos residuos fermentados puede llegarse hasta un 12% de etanol, no debe desdeñarse el efecto que ha podido provocar en determinados organismos en el contexto evolutivo.

Asumiendo que el etanol ha sido encontrado regularmente por los frugívoros a lo largo de un tiempo de escala geológica, es de esperar que se hayan podido inducir y producir cambios adaptativos a esta sustancia en los diferentes grupos animales a lo largo de su proceso evolutivo. Hay que considerar que las interacciones co-evolucionarias entre plantas y animales dispersadores de semillas se han desarrollado desde el Mesozoico tardío, es decir, a lo largo de 80-90 millones de años.

La presencia del alcohol en la alimentación frugívora, es decir, una toxina en dosis bajas, pero regulares, en un grupo de nutrientes básicos, ha podido provocar cambios adaptativos biológicos y conductuales para enfrentarse a ese continuum nutriente-toxina. Ante esa situación, es frecuente que el resultado final suponga el que concentraciones bajas del tóxico sean beneficiosas, mientras que concentraciones altas sean claramente perjudiciales.

Una interacción de este tipo se ha demostrado en la fruta *Drosophila*. Las larvas de moscas de este género viven en la fruta madura y fermentada, metabolizando no sólo los azúcares de la fruta, sino también las levaduras, así como el etanol producido por las levaduras. De forma consistente con la expectativa evolucionista de la interacción organismo-toxina, la longevidad de las *Drosophila* aumenta cuando encuentran sustratos nutricionales fermentativos que presentan concentraciones bajas de etanol y aldehído, mientras que disminuye cuando encuentran concentraciones excesivas de alcohol. No sólo la longevidad, sino también la fecundidad de *Drosophila* aumentan en presencia de vapor con baja concentración de etanol.

Por otra parte, en humanos, diversos estudios epidemiológicos sugieren que existe una reducción sistemática del riesgo cardiovascular y de la mortalidad en determinados grupos poblacionales cuando consumen bajas cantidades de alcohol, tanto en comparación con quienes consumen cantidades altas, como en relación con los abstemios.

Es admitido que los humanos derivan de un linaje de primates predominantemente frugívoros, con dietas basadas en la fruta desde hace al menos 24 millones de años, y que es a lo largo de los dos últimos millones de años cuando este linaje amplió sus fuentes de nutrientes incorporando alimentos de origen animal y

vegetal. De todas formas las frutas y los carbohidratos continuaron siendo el componente mayor de la dieta en las sociedades recolectoras-cazadoras.

Una consecuencia de la dieta frugívora ancestral es la desarrollada capacidad para catabolizar el etanol. Este metabolismo implica la oxidación del etanol mediante la alcohol deshidrogenasa, y su transformación en aldehído, el cual es degradado posteriormente a acetato por medio de la aldehidodeshidrogenasa hepática. Variaciones genéticas en los genes de las enzimas ADH y ALDH humanas, al igual que ocurre en las especies de *Drosophila*, son sustanciales para presentar una mayor facilitación o aversión ante el consumo alcohólico. Por otra parte, la persistencia en la evolución de variantes genéticas facilitadoras del desarrollo de un trastorno suele ser debido a que también representan, de una u otra forma, una ventaja evolutiva para los portadores de esas variantes genéticas. En el caso de las variantes genéticas que facilitarían el consumo de alcohol estarían aquellas que permitieran sacar partido de la presencia del alcohol en el medio.

Varias podrían ser las ventajas obtenidas de desarrollar una especial sensibilidad a los efectos “adictivos” del alcohol. Como sabemos, la capacidad adictiva de una sustancia se basa en su capacidad para comportarse como un refuerzo, lo que implica el desarrollo de trabajo para volver a conseguirla en el futuro, conductas de preferencia de lugar, o condicionamiento de estímulos neutros que en lo sucesivo ayudarán a hacer más eficaz la búsqueda de la sustancia. Aquellos animales más sensibles al alcohol encontrarán con mayor facilidad la fruta, y tenderán a establecerse en zonas más ricas en frutas con alto contenido de alcohol que, obviamente, serán también las más ricas en carbohidratos. Por otro lado, la capacidad del alcohol para inhibir la saciedad permite aumentar la cantidad de fruta consumida en un medio en el que se compite con otros miembros del grupo, otras especies de frugívoros, e incluso los microorganismos responsables de la fermentación que, rápidamente, destruirían su valor nutricional.

Estas posibilidades se apoyarían en diferencias en cuanto a la capacidad de metabolización del alcohol, y posiblemente, también en diferencias en la sensibilidad que los sistemas cerebrales presentasen a los refuerzos inducidos por el alcohol. Por ejemplo, la existencia de diferencias adaptativas en los sistemas cerebrales de recompensa y, específicamente, en el sistema dopaminérgico, podrían dar lugar a una mayor sensibilidad a los efectos adictivos de las sustancias de abuso.

Con relación a este último aspecto, es conocido que el sistema dopaminérgico está implicado no sólo en los procesos de dependencia. También lo está en una amplia gama de tendencias conductuales y disposicionales que contribuyen a la variabilidad caracterial. Se ha propuesto que la extraversión y su variabilidad serían el resultado del desarrollo de un patrón comportamental de afrontamiento y respuesta a los estímulos destinados a provocar respuestas motivacionales y, por lo tanto, estrechamente relacionado con los sistemas que median las respuestas incentivadas. Debido a ello, estímulos ambientales, y no solo los naturales, pueden premiar y seleccionar determinadas variantes genéticas relacionadas con el sistema dopaminérgico que induzcan el desarrollo de actitudes de personalidad facilitadoras de ese rasgo.

Esto conduce a que pueda sospecharse que variaciones del funcionamiento del sistema dopaminérgico, seleccionadas por su influencia sobre determinadas actitudes disposicionales y por una sensibilidad especial ante los efectos adictivos de sustancias como el alcohol, y ante la ausencia de mecanismos de control, terminen induciendo el desarrollo de un alcoholismo genético familiar.

FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL ALCOHOLISMO

Hasta hace pocas décadas, el peso fundamental en la etiología del alcoholismo se otorgaba a los factores psicosociales. Se sabía que el alcoholismo familiar existía, pero eso no se interpretaba como indicador de un origen genético del alcoholismo. Desde entonces, diferentes avances biológicos y genéticos han modificado ese planteamiento etiológico y han aportado firmes argumentos sobre la importancia de los factores genéticos en la etiología del alcoholismo. Aunque, siempre dentro de un tipo de herencia compleja y poligénica, en la que diferentes genes actúan como factores de riesgo y de protección.

La importancia de los referidos factores genéticos en el alcoholismo está avalada por diferentes investigaciones de los últimos años. Tenemos estudios observacionales de asociación familiar, los cuales revelan un riesgo de problemas graves con el alcohol del doble al cuádruple, a lo largo de la vida, para los familiares cercanos de alcohólicos. Estudios con gemelos que confirman la importancia de los factores genéticos al demostrar una mayor concordancia para el desarrollo del

alcoholismo gemelos monocigóticos (30%) que en gemelos dicigóticos (16%). Igualmente estudios de adopción que muestran que los hijos adoptados tienen un marcado riesgo para el alcoholismo (hasta 6 veces superior) cuando alguno de los padres biológicos es alcohólico, mientras que el riesgo solo se incrementa al doble cuando los alcohólicos son los padres adoptivos.

Hoy en día puede considerarse que el alcoholismo es un trastorno clínicamente heterogéneo que presenta un componente genético moderado, de tipo poligenético e interactivo al igual que en otras enfermedades mentales y de la conducta y cuya herencia no explicable por las leyes mendelianas. En la etiología del alcoholismo probablemente confluyen, junto a los factores de riesgo genético, la contribución ambiental y ciertas condiciones fisiológicas. Pero será la interacción conjunta entre estos genes y de ellos con el ambiente es la que finalmente termina provocando, o evitando, un determinado fenotipo alcohólico.

GENES IMPLICADOS EN EL ALCOHOLISMO

En la actualidad, el avance de las técnicas moleculares ha permitido estudiar la asociación entre diversas variantes genéticas y trastornos como el alcoholismo. Ahora conocemos varios cromosomas y genes candidatos sobre los que existen firmes pruebas de su participación en el alcoholismo. En un reciente primer análisis genómico familiar completo, realizado sobre 139 gemelos, se ha confirmado la implicación de diferentes regiones cromosómicas (cromosomas 10, 11, 22, 2, 13, 16, 18, y 19, todos ellos con un LOD >2 y los tres primeros con un LOD próximo a 3).

Por otra parte, y desde hace algunos años se conocen la implicación de los genes de la ALDH y ADH en el desarrollo de tolerancia o aversión al consumo alcohólico. Igualmente se ha demostrado la implicación de otros genes relacionados con diferentes neurotransmisores (dopamina, serotonina, GABA, opioides, cannabinoides, etc) y con diferencias en la reacción ante el efecto que el alcohol provoca sobre ellos.

Dada la importancia que el Sistema Cerebral de Refuerzo y Aprendizaje tiene para el desarrollo de las adicciones y que la Dopamina es el principal neurotrans-

misor implicado es dicho sistema destaca especialmente el papel que juega el gen del DRD2, y sobre el que diferentes estudios aportan una mayor consistencia de su participación en el desarrollo del alcoholismo.

Sabemos en la actualidad que el potencial adictivo del alcohol y de otras drogas se basa en su capacidad para incrementar la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico, el cual es el centro fundamental del sistema de refuerzo y aprendizaje cerebral. Precisamente por ello ha sido un marcado genético del DRD2, el polimorfismo TaqI-A situado en el extremo 3' del gen, el que ha proporcionado de forma más consistente pruebas de asociación de disfunción dopaminérgica y alcoholismo.

La relación entre el alelo TaqI-A1 y el alcoholismo, especialmente el grave, ha quedado puesta de manifiesto desde el trabajo de Blum y cols en 1990, quienes lo encontraron en el 69% de alcohólicos graves frente al 20% de los no alcohólicos. Después de una importante controversia, en la que algunos grupos independientes no pudieron confirmar el hallazgo, un metaanálisis realizado por Noble en 2003 confirmó la importante asociación entre alcoholismo y el alelo TaqI-A1, con una frecuencia del doble para esta variante alélica entre alcohólicos y que llegaba al tripe en los alcohólicos graves respecto a población no alcohólica.

Conviene destacar que este alelo se ha encontrado sobrerrepresentado en otras patologías, sobre todo en las que forman parte del espectro de los trastornos de la impulsividad o de problemas compulsivos, e incluso también en algunos problemas de personalidad o en algunos trastornos psicóticos.

Habiéndose llegado a postular que este alelo podría determinar la existencia de un síndrome general de deficiencia del sistema de recompensa, que podría tener diferentes manifestaciones clínicas y llevar a comportamientos aberrantes de búsqueda de sustancias.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL ALELO TAQI-A1 EN ALCOHÓLICOS ESPAÑOLES.

Los alcohólicos del estudio presentan una prevalencia del alelo A1 del 40,8% mientras que los controles la presentan del 28,17%. Estas diferencias se incrementan cuando se comparan los alcohólicos con diagnóstico tipológico 2 o diagnóstico disocial respecto a controles.

Encontramos que los alcohólicos portadores del alelo TaqI-A1 tienen un inicio más precoz, un consumo más elevado y más antecedentes familiares de alcoholismo que los alcohólicos no portadores del alelo TaqI-A1. Igualmente, que los alcohólicos portadores del alelo TaqI-A1 presentan significativamente mayor frecuencia del diagnóstico Tipo 2 de Cloninger que los alcohólicos portadores de A2, y en todas las variables referidas a los problemas conductuales (judicial, familiar, laboral) los alcohólicos portadores del alelo TaqI-A1 presentan mayores frecuencias que los alcohólicos no portadores del alelo A1.

En el caso del trastorno comorbido de TAP también el grupo de alcohólicos portadores del alelo TaqI-A1 presentan con mayor frecuencia este diagnóstico que los no portadores del alelo A1, y de forma especial presentan diferencias en la puntuación de las subescalas de la PCL-R.

Estos resultados son contrastados con los hallazgos de la bibliografía internacional y apuntan en la misma dirección que investigaciones previas consistentes. De forma especial, los hallazgos son compatibles con la hipótesis planteada por algunos autores en estos últimos años sobre la posible existencia de un “Síndrome del Déficit de la Recompensa” del Sistema Cerebral de Refuerzo y Aprendizaje. Según dicha hipótesis, la existencia del alelo TaqI-A1 marcaría la existencia asociada de reducción de receptores dopaminérgicos D2 en las estructuras cerebrales límbicas accumbens e hipocampo, y posiblemente de una hipofunción dopaminérgica.

La alteración hipofuncional dopaminérgica haría al SCR menos reactivo a los estímulos naturales y por tanto a los portadores del alelo A1 proclives a la búsqueda

da de estímulos no naturales que provocasen una mayor intensidad en la respuesta dopaminérgica del eje tegmentalventral mesencefálico \neq accumbens. Esta situación podría ser uno de los factores implicados en el desarrollo de diferentes trastornos psiquiátricos y conductuales relacionados con la adicción, la impulsividad, las compulsiones o algunos trastornos de la personalidad.

Así podría explicarse el que la prevalencia del alelo TaqI-A1 sea más elevada entre las conductas adictivas (alcoholismo grave, el poliabuso de sustancias, el tabaquismo o la obesidad), entre problemas relacionados con la impulsividad (TDAH, el Síndrome de Gilles de la Tourette, o el Autismo), o entre las compulsiones (problemas por alteraciones de la conducta sexual o del juego patológico).

Incluso se plantea la implicación de dicho síndrome del déficit de la recompensa del SCR en alteraciones de la personalidad como los trastornos graves de conducta, la personalidad antisocial o la conducta agresiva. La relación con los problemas de conducta podría ser entendida desde una conceptualización de los trastornos de la personalidad basada en mecanismos de aprendizaje y que implicase a las mismas estructuras mesolímbicas dopaminérgicas que participan en los mecanismos de la adicción. De hecho esta relación está puesta de manifiesto en estudios que implican a la amígdala en el aprendizaje relacionado con la inhibición de conductas agresivas, mediante la percepción de sentimientos de culpa y el desarrollo de empatía ante la percepción del sufrimiento del otro. Mecanismos que facilitarían la socialización en un entorno ambiental adecuado

CONCLUSIÓN

Dada la complejidad del ser humano y de su conducta, hoy por hoy ningún estudio de aspectos genéticos puede pretender ser algo más que un parcial y pequeño incremento del conocimiento de la relación entre los genes y la conducta, en este caso de la conducta alcohólica. Incluso en el nivel actual de la genética la situación es tan complicada que solo se puede señalar la aparente asociación entre los hechos observados; y muy poco se puede afirmar aún sobre las múltiples y posibles interacciones entre los diferentes genes implicados en el SCR. Pero pensemos que fue hace sólo 50 años cuando se identificó el ADN, la estructura helicoidal, y se fijó en 46 el número de cromosomas en el ser humano.

BIBLIOGRAFÍA.

ALCOHOLISMO Y TaqI-A. MA Jiménez Arriero, G Ponce, J Hoenicka y M Aragüés. En *Avances neurocientíficos y realidad clínica* Sistema dopaminérgico y trastorno psiquiátricos. Editores: Tomás Palomo, Richard J. Beninger, Miguel A. Jiménez-Arriero y Evelio Huertas Editorial CYM. 2005. ISBN: 84-934250-2-8

ALCOHOLISMO: ADICCIÓN Y DOPAMINA. Jiménez M, Ponce G, Rubio G, Jiménez-Arriero MA. En *Manual de Evaluación y Tratamiento de Drogodependencias*. Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. Edt. Psiquiatria Editores, 2002 Barcelona. ISBN: 84-9706-046-6

BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS. Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Rubio G, Palomo T. En *Manual de Evaluación y Tratamiento de Drogodependencias*. Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. Edt. Psiquiatria Editores, 2002 Barcelona. ISBN: 84-9706-046-6

CONSENSO SOBRE PATOLOGÍA DUAL. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental, (SEP y SEPB). Psiquiatría Editores. Barcelona. 2004. ISBN: 84-9706-071-7

CONSENSO SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO Y OTRAS ADICCIONES. J. Santo-Domino, MA Jiménez-Arriero. Sociedad Española de Psiquiatría. Edit Euromedice. Madrid. 2003. ISBN: 84-931353-1-3

ESQUIZOFRENIA Y ABUSO DE DROGAS: PSICOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Rubio G, Ponce G, Marín J, Jiménez Arriero MA, Ferré F y Palomo T. Guía para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Editorial CYM. Madrid. 2002. 109-120.

IMPULSIVIDAD Y ABUSO DE SUSTANCIAS. Rubio G, Rodríguez R, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, San L, Palomo T. En *Impulsividad*. Ros S, Peris MD, Gracia Marco R. Edit Ars Medica. 2004. Barcelona. ISBN: 84-9706-062-8

PATOLOGÍA DUAL. Palomo T, Beninger R, Jiménez Arriero MA y Huertas E. Avances Neurocientíficos y Realidad Clínica VIII. Editorial CYM. Madrid 2004. ISBN: 84-921848-9-2

TRASTORNOS ADICTIVOS. T. Palomo, RJ Beninger, MA Jiménez Arriero, T. Archer. Edit. Síntesis. Madrid. 2003 ISBN: 84-7738-873-3