

Control epigenético de las drogas de abuso: ¿nueva contribución a la salud mental?*

Aldo Pacheco Ferreira¹

 <https://orcid.org/0000-0002-7122-5042>

Maria José Cruz-Hernández²

 <https://orcid.org/0000-0002-6735-4247>

Objetivo: mapear la producción de conocimiento sobre el papel de la epigenética en respuesta a las drogas de abuso, así como los cambios epigenéticos observados en la adicción y la salud mental. **Metodología:** se realizó una revisión del alcance. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas: *PubMed/Medline, Science Direct, Scopus, Bentham Science, Embase, Web of Science* y *Gale Academic OneFile*. Los datos generados fueron analizados temáticamente en tres etapas: a) selección y análisis de artículos; b) análisis de datos textuales; c) generación de mapas bibliográficos. **Resultados:** la búsqueda identificó 21 artículos relacionados con los efectos epigenéticos de las drogas de abuso sobre los mecanismos que generan dependencia química. **Conclusión:** los resultados obtenidos permitieron identificar y verificar que los mecanismos epigenéticos ocurren en respuesta al uso de drogas de abuso, resultando así en cambios en la expresión genética. Se señala que la epigenética pretende ofrecer un mecanismo adicional de control sobre la transcripción y cómo se expresan los genes, buscando mitigar el impacto de las drogas de abuso en el tratamiento de los trastornos mentales y la dependencia química.

Descriptores: Vulnerabilidad en Salud; Trastornos Relacionados con Sustancias; Epigenómica; Salud Mental.

* Apoyo financiero de la Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), proceso nº E-26/211.548/2021, Brasil.

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Departamento de Estudos sobre Violência e Saúde Jorge Careli, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Secretaría de Salud, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Ciudad de México, CDMX, México.

Cómo citar este artículo

Ferreira AP, Cruz-Hernández MJ. Epigenetic control of drugs of abuse: new contribution to mental health? SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. 2024;20:e-216898 [cited ____-____-____]. Available from: _____ <https://doi.org/10.11606/issn.1806-6976.smad.2024.216898>

año mes día URL

Controle epigenético das drogas de abuso: novo aporte à saúde mental?

Objetivo: mapear a produção de conhecimento sobre o papel da epigenética na resposta às drogas de abuso, bem como as alterações epigenéticas observadas na dependência e na saúde mental. **Metodologia:** foi realizada uma revisão de escopo. A busca foi realizada nas bases de dados bibliográficas: *PubMed/Medline, Science Direct, Scopus, Bentham Science, Embase, Web of Science e Gale Academic OneFile*. Os dados gerados foram analisados tematicamente em três etapas: a) seleção e análise dos artigos; b) análise de dados textuais; c) geração de mapas bibliográficos. **Resultados:** a busca identificou 21 artigos relacionados aos efeitos epigenéticos das drogas de abuso sobre os mecanismos geradores da dependência química. **Conclusão:** os resultados obtidos permitiram identificar e verificar que mecanismos epigenéticos ocorrem em resposta ao uso de drogas de abuso, resultando em alterações na expressão genética. Aponta-se que a epigenética visa oferecer um mecanismo adicional de controle sobre a transcrição e a forma como os genes são expressos, buscando mitigar o impacto das drogas de abuso no tratamento de transtornos mentais e dependência química.

Descritores: Vulnerabilidade em Saúde; Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias; Epigenômica; Saúde Mental.

Epigenetic control of drugs of abuse: new contribution to mental health?

Objective: to map the production of knowledge on the role of epigenetics in response to drugs of abuse, as well as the epigenetic changes observed in addiction and mental health. **Methodology:** a scoping review was conducted. The search was carried out in the bibliographic databases: *PubMed/Medline, Science Direct, Scopus, Bentham Science, Embase, Web of Science and Gale Academic OneFile*. The data generated were analysed thematically in three stages: a) selection and analysis of articles; b) analysis of textual data; c) generation of bibliographic maps. **Results:** the search identified 21 articles related to the epigenetic effects of drugs of abuse on the mechanisms that generate chemical dependence. **Conclusion:** the results obtained allowed us to identify and verify that epigenetic mechanisms occur in response to the use of drugs of abuse, thus resulting in changes in genetic expression. It's pointed out that epigenetics aims to offer an additional mechanism of control over transcription and how genes are expressed, seeking to mitigate the impact of drugs of abuse in the treatment of mental disorders and chemical dependency.

Descriptors: Health Vulnerability; Substance-Related Disorders; Epigenomics; Mental Health.

Introducción

La realización de este estudio surge de la búsqueda de aprendizaje y aporte al campo de estudio de las políticas de drogas, especialmente en el área de prevención del consumo de drogas. La expectativa de la prevención como campo eficaz para gestionar la relación entre el hombre y las drogas es fundamental para las acciones de salud pública⁽¹⁻²⁾. Aquí revisamos cómo actúan las drogas de abuso a nivel epigenético y la importancia de estos cambios epigenéticos en la adicción. Las investigaciones revelan y actualizan conocimientos científicos que se traducen en intervenciones para reducir las disparidades en salud, que incluyen: comportamientos individuales, estilos de vida, procesos biológicos, genética y epigenética, que se ven potencialmente afectados por la dependencia química⁽³⁾.

La adicción se desarrolla en varias etapas: inicio en el consumo de drogas, consumo intermitente a regular y, finalmente, adicción y recaída⁽⁴⁾. Las características de la adicción son el desarrollo de dependencia de la droga, de modo que existe una necesidad fisiológica de la droga para que el individuo funcione correctamente; el desarrollo de tolerancia, por lo que se requieren dosis mayores de droga para lograr el mismo efecto; y el desarrollo de abstinencia, síntomas que ocurren una vez que se suspende su uso⁽⁴⁻⁵⁾. Las drogas de abuso alteran los sistemas fisiológicos, contribuyen al mantenimiento del estado adictivo e influyen en la abstinencia y la recaída⁽⁴⁾.

Los factores biológicos, sociales, ambientales y genéticos convergentes influyen en la vulnerabilidad a la adicción y la adicción crónica⁽⁶⁾. Los estudios con gemelos han revelado que los componentes genéticos hereditarios estándar predisponen a un individuo a la adicción a las drogas. Estos factores genéticos contribuyen aproximadamente entre un 20 y un 50% a la varianza del desarrollo de una adicción a las drogas, y el resto se debe a factores no genéticos⁽⁷⁻⁹⁾. Estudios recientes han dilucidado la naturaleza interrelacionada de estos determinantes, aclarando la idea de que interactúan factores biológicos individuales e influencias biosociales más amplias⁽¹⁰⁻¹⁷⁾.

Aunque los efectos de las interacciones gen-ambiente aún no están claros, puede haber una mayor influencia genética en los fenotipos exhibidos de lo que indicarían los estudios tradicionales⁽¹⁸⁻²¹⁾. En el contexto de la drogadicción, las interacciones entre el genotipo y los factores ambientales apuntan hacia un papel importante de los mecanismos epigenéticos en la respuesta aguda a las drogas y el desarrollo de la adicción⁽²²⁾. Esta perspectiva epigenética es consistente con la longevidad de las condiciones psiquiátricas y la dificultad para desarrollar eficazmente intervenciones farmacoterapéuticas para tratar los trastornos crónicos del comportamiento⁽²³⁾.

La epigenética es el estudio de las alteraciones en la expresión genética que se transmiten de generación en generación y tienen lugar sin una alteración en la secuencia

del ácido desoxirribonucleico (ADN), pero que se deben a la modulación de factores asociados a la cromatina por efectos ambientales. La drogadicción sigue siendo un grave problema médico y social⁽²⁴⁻²⁶⁾. La vulnerabilidad a desarrollar drogodependencia depende de factores genéticos, ambientales, sociales y biológicos⁽²⁷⁾, en particular, las interacciones de factores ambientales y genéticos. Los conocimientos de la investigación a nivel genético y epigenético potencialmente brindan espacios que permiten traducir la biología de las drogas de abuso a nuevos medios para tratar el trastorno por uso de drogas de abuso utilizando herramientas farmacoterapéuticas⁽²⁸⁾.

Esta investigación tuvo como objetivo mapear la producción de conocimiento sobre el papel de la epigenética en la respuesta a las drogas de abuso, así como los cambios epigenéticos observados en la adicción y la salud mental. De esta forma, analiza el papel de la epigenética en respuesta a las drogas de abuso, así como los cambios epigenéticos observados en la adicción y la salud mental.

Metodología

El estudio fue diseñado como una revisión del alcance. Este tipo de revisión (*Scoping Study* o *Scoping Review*) proporciona un mapeo de los principales conceptos que subyacen a un área de conocimiento, además de examinar el alcance y la naturaleza de la investigación, permitiendo, al difundir los datos de la investigación, aclarar lagunas en las investigaciones existentes, y por lo tanto, tiende a obtener resultados integrales⁽²⁹⁾. Dada la relevancia del contenido cubierto, la elección de esta metodología gana fuerza porque puede abarcar todos los tipos posibles de literatura científica, yendo más allá de cuestiones relacionadas únicamente con la efectividad de una intervención o experiencia con tratamientos o cuidados⁽³⁰⁾.

Para realizar el estudio, desarrollado según la metodología del protocolo del *Joanna Briggs Institute* (JBI), se siguieron los nueve pasos propuestos: 1) definición y alineación de objetivos y preguntas; 2) desarrollo y alineación de los criterios de inclusión con el objetivo y la pregunta; 3) descripción del enfoque planificado para la búsqueda de evidencia, 4) selección, extracción de datos y presentación de evidencia; 5) búsqueda de pruebas; 6) selección de pruebas; extracción de pruebas; evaluación de pruebas; 7) presentación de resultados; 8) resumir la evidencia en relación con el propósito de la revisión, 9) sacar conclusiones y señalar cualquier implicación de los hallazgos⁽³¹⁾.

Recolección de datos

La naturaleza de la Revisión de Alcance lleva a cabo una investigación exhaustiva. De esta manera, incluye bases de datos con un amplio rango de

cobertura, con el objetivo de brindar una investigación con mayor alcance de producciones científicas sobre el tema⁽³²⁾. Para esta revisión, se utilizaron bases de datos electrónicas como fuente de búsqueda de evidencia, utilizando los descriptores que se encuentran en los *Medical Subject Headings* (MeSH). El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en abril/julio de 2023.

Para guiar la búsqueda, se formuló la pregunta de investigación utilizando la estrategia PICO⁽³³⁾ (*P: population/patients; I: intervention; C: control; O: outcome*), definiendo "Dependientes de drogas de abuso" como población, "Mecanismos epigenéticos que generan dependencia química" como fenómeno de interés, "Mecanismos epigenéticos que generan dependencia química" como fenómeno de interés y "salud pública" como contexto. Así, la pregunta estructurada fue: ¿Qué daños a la salud mental de los consumidores de drogas están relacionados con la ocurrencia de modificaciones epigenéticas y su relevancia en la caracterización de la drogodependencia?

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos, abarcando periodo abierto: *PubMed/Medline, Science Direct, Bentham Science, Embase, Scopus, Web of Science* y *Gale Academic OneFile*. En las bases de datos antes mencionadas se ingresaron los siguientes términos de investigación (estrategia de búsqueda): "epigenetics AND drugs of abuse AND mental health OR addiction AND health vulnerability AND substance-related disorders").

Procedimientos operativos para análisis de artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica

Los procedimientos operativos se llevaron a cabo en tres etapas:

1. Se seleccionaron artículos de acceso abierto en inglés, utilizando protocolo JBI⁽³¹⁾, se seleccionaron y organizaron los artículos que conforman la muestra de este estudio.
2. Para acceder a los elementos discursivos de los artículos en relación con el tema (evidencia epigenética y impacto en la salud mental por el uso de drogas de abuso), se utilizaron extractos de los resúmenes de los artículos seleccionados en la etapa 1. Se eligió el resumen porque resume la propuesta teórica de los objetivos, métodos y reflexiones del autor respecto de los resultados encontrados, creando así condiciones para analizar su línea discursiva de manera más sucinta y objetiva que el análisis de todo el artículo. Esto favorece la adquisición de resultados que resalten los hallazgos académicos producidos sobre el tema, siendo necesarios análisis de calidad posteriores para evaluar la equidad de los resultados obtenidos.

Para formar el *corpus* textual se seleccionaron 56 extractos extraídos de los resúmenes. Estos, por lo general, contenían en su estructura información sobre el marco teórico, el objetivo, el método y la discusión de los resultados. Luego, los resúmenes se clasificaron según el tipo de estudio, área de conocimiento y revista publicada. Luego de este proceso, fueron sometidos al programa IRAMuTeQ® (*Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires*)⁽³⁴⁻³⁵⁾.

El análisis de datos textuales, o análisis léxico⁽³⁶⁻³⁷⁾, propone superar la clásica dicotomía entre cuantitativo y cualitativo en el análisis de datos, ya que nos permite cuantificar y emplear cálculos estadísticos sobre variables esencialmente cualitativas: los textos. A partir del análisis textual es posible describir material producido por un determinado productor, ya sea individual o colectivamente (un individuo o un grupo), y el análisis textual también puede usarse con fines comparativos y relacionales, comparando diferentes producciones en función de variables específicas que describen quién produjo el texto.

3. Así, el material recopilado fue enviado al *software VOSviewer* versión 1.6.16 con el objetivo de generar mapas bibliográficos y presentar redes cuantitativas en formatos de paisaje científico capaces de revelar las relaciones entre elementos específicos.

VOSviewer es una herramienta de *software* que permite la construcción y visualización de redes bibliométricas. Según lineamientos definidos para la presentación descriptiva de los datos se extrajeron mapas bibliométricos (*output* del *software*)⁽³⁸⁾, cuyos ítems se conectan mediante acoplamientos o enlaces bibliográficos, formando redes (elementos y enlaces entre sí) de citación, cocitación, coautoría y acoplamiento bibliográfico.

Finalmente, los elementos se pueden ubicar en grupos, con cada grupo representado por un conjunto de elementos reunidos en un mapa, representación gráfica.

Resultados

La búsqueda identificó 134 artículos relacionados con el uso de drogas de abuso, de los cuales 21 fueron excluidos por estar repetidos en las bases de datos. Después del análisis de los títulos y resúmenes, se excluyeron 36 artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad de la investigación. Los 77 artículos restantes fueron leídos y analizados en su totalidad. De ellos, 38 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. Los 39 artículos restantes fueron analizados según lo procedimiento *Checklist* SRQR

(Standards for Reporting Qualitative Research)⁽³⁹⁾, del 80% de los ítems, quedando 21 artículos. La Figura 1 excluyéndose 18 por no cumplir con la puntuación mínima muestra el proceso de selección de los artículos.

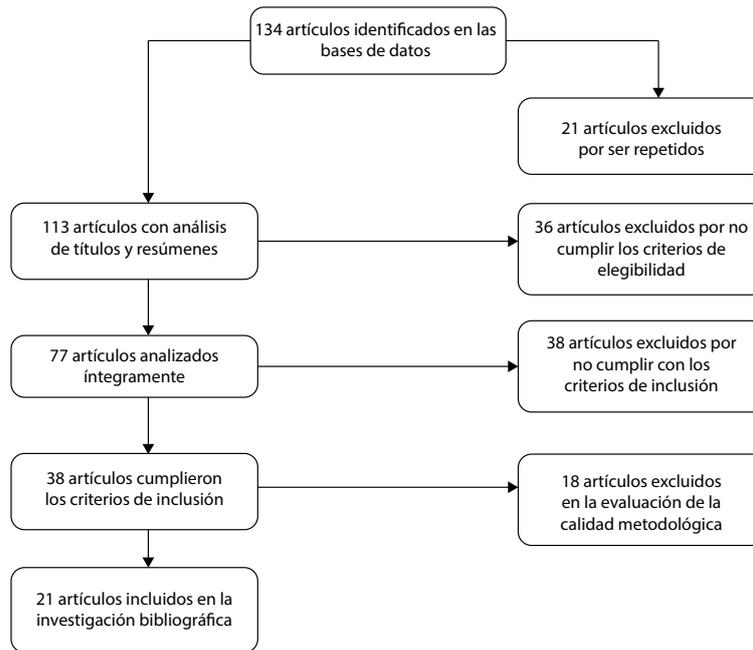


Figura 1 - Diagrama de flujo PRISMA para el proceso de revisión de alcance⁽³¹⁾

La Figura 2 presenta las características generales de los artículos seleccionados para esta investigación, los cuales fueron identificados y categorizados en los temas de epigenética y dependencia química.

La distribución de resultados se presenta según autores, año de publicación, periódico, descripción del objeto de investigación y resultado. Se observó que 95,24% de los artículos fueron publicados después de 2010.

Referencias	Año	Periódico	Objetivo	Resultado
Nestler E ⁽⁴⁰⁾	2008	<i>Philosophical Transactions of the Royal Society B</i>	Investigar los mecanismos moleculares detallados mediante los cuales <i>Delta FosB</i> regula los genes focales y produce sus efectos de comportamiento.	Entre los muchos factores de transcripción que se sabe que influyen en el proceso de adicción a las drogas, uno de los mejor caracterizados es <i>Delta FosB</i> , que se induce en regiones de recompensa del cerebro por la exposición crónica a prácticamente todas las drogas ilícitas y media las respuestas de sensibilización a la exposición a las drogas.
Deng JV, Rodriguez RM, Hutchinson AN, Kim IH, Wetsel WC, West AE ⁽⁴¹⁾	2010	<i>Nature Neuroscience</i>	Demostrar que la expresión de <i>MeCP2</i> (mutaciones en pacientes con retraso mental) en el <i>nucleus accumbens</i> (NAcC) modula bidireccionalmente la preferencia de lugar inducida por amfetamina (AMPH).	Los datos revelan nuevas funciones para <i>MeCP2</i> tanto en el desarrollo del circuito mesolimbocortical como en la regulación de las conductas inducidas por psicoestimulantes.
Koob G, Volkow N ⁽⁴²⁾	2010	<i>Neuropsychopharmacology</i>	Investigar la estructura motivacional psiquiátrica que proporciona fuentes de refuerzo positivo y negativo para el consumo de drogas.	La drogadicción ha sido conceptualizada como un trastorno que involucra elementos de impulsividad y compulsividad que generan un ciclo de adicción compuesto por tres etapas: "compulsión/intoxicación", "abstinencia/afecto negativo" y "preocupación/anticipación" (deseo).
Bali P, Im HI, Kenny P ⁽²⁵⁾	2011	<i>Epigenetics</i>	Descubrir cómo la regulación epigenética en sitios cerebrales corticales remotos puede estar impulsada por la plasticidad relacionada con la memoria en el hipocampo y cómo puede ser esencial en el almacenamiento de la memoria a largo plazo.	La drogadicción ha sido conceptualizada como una forma aberrante de aprendizaje y memoria. Curiosamente, la metilación del ADN también ha surgido como un mecanismo clave que rige la plasticidad sináptica inducida por el abuso de drogas, como la cocaína, y, por lo tanto, puede desempeñar un papel clave en la transición del uso controlado del tratamiento farmacológico al consumo compulsivo de drogas que caracteriza la adicción.

(continúa en la página siguiente...)

Referencias	Año	Periódico	Objetivo	Resultado
Wong C, Mill J, Fernandes C ⁽⁴³⁾	2011	<i>Addiction</i>	Evidenciar el papel potencial de los cambios epigenéticos dinámicos en la mediación de conductas adictivas a través de cambios duraderos en la expresión genética.	La evidencia actual muestra que los cambios epigenéticos del genoma, incluida la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, son mecanismos importantes que subyacen a la adicción y la respuesta neurobiológica a las sustancias adictivas.
Volkow N, Wang GJ, Fowler J, Tomasi D ⁽⁴⁴⁾	2012	<i>Annual Review of Pharmacology and Toxicology</i>	Comprender los trastornos por uso de drogas ilícitas y descubra por qué algunas personas se vuelven dependientes cuando se exponen a las drogas.	Varios circuitos cerebrales son relevantes para la neurobiología de la adicción y dan como resultado un mayor valor motivacional de la droga a expensas de otros reforzadores y una capacidad deteriorada para inhibir acciones intencionales asociadas con fuertes deseos de usar la droga que resultan en un uso compulsivo.
Boyadjieva N, Varadinova M ⁽⁴⁵⁾	2012	<i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i>	Destacar los mecanismos epigenéticos en referencia a la regulación hereditaria pero reversible de diversas funciones biológicas, como la metilación del ADN y la estructura de la cromatina derivadas de modificaciones en las histonas implicadas en el desarrollo cerebral, la patogénesis y la farmacoterapia de los trastornos cerebrales.	Análisis de las aberraciones epigenéticas en los mecanismos de las drogas psicoactivas ayuda a determinar genes y vías disfuncionales en el cerebro, predecir los efectos secundarios de las drogas en el genoma humano y identificar nuevos objetivos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.
Tuesta LM, Zhang Y ⁽⁴⁶⁾	2014	<i>The EMBO Journal</i>	Examinar la regulación epigenética de la adicción a drogas ilícitas y mirar hacia el futuro para discutir sus posibles implicaciones para la memoria de recompensa y el desarrollo de la adicción a las drogas.	Los mecanismos epigenéticos pueden regular la capacidad de almacenar recuerdos a largo plazo. El mantenimiento de estos recuerdos puede durar toda la vida de un individuo, y resulta intrigante especular cómo las drogas ilícitas podrían inducir cambios similares y duraderos en las vías de recompensa que podrían predisponer a una persona a la adicción.
Umesh S, Khess CRJ, Simlai J, Bose S ⁽⁴⁷⁾	2015	<i>Hereditary Genetics</i>	Proporcionar una visión general de los diversos tipos de modificaciones epigenéticas y su aplicación a los trastornos por abuso de drogas.	Según las investigaciones actuales, es evidente que existe un crecimiento exponencial en la investigación epigenética para comprender los mecanismos subyacentes al trastorno por consumo de drogas ilícitas y sus comportamientos relacionados. Así, mucho se anticipa en el futuro en relación con la epigenética en los trastornos psiquiátricos y, más concretamente, en los trastornos provocados por el uso de drogas de abuso.
Farris SP, Harris RA, Ponomarev I ⁽⁴⁸⁾	2015	<i>Frontiers in Neuroscience</i>	Revelar la causa de los efectos pronunciados sobre los sistemas neurobiológicos dentro del hipocampo de una manera específica de la acción de las drogas de abuso.	Las modificaciones epigenéticas de las histonas son capaces de regular cambios duraderos en la expresión genética. Aunque la adicción a diferentes sustancias de abuso puede converger en algunos genes comunes, algunas redes mecanísticas sobre las que actúa pueden ser diferentes entre diferentes regiones del cerebro y diferentes drogas de abuso.
McCowan TJ, Dhasarathy A, Carvelli L ⁽⁴⁹⁾	2015	<i>Addiction & Prevention</i>	Examinar los cambios epigenéticos inducidos por tratamientos crónicos y agudos con anfetaminas (AMPH).	AMPH es un psicoestimulante y el fármaco más recetado para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Aunque las dosis utilizadas terapéuticamente son generalmente bien toleradas, aún pueden producirse numerosos efectos secundarios, como nerviosismo, pérdida de apetito y psicosis. Un creciente conjunto de pruebas indica que las drogas ilícitas, incluido el AMPH, controlan la expresión genética mediante modificaciones de la cromatina.
Szutorisz H, Hurd YL ⁽⁵⁰⁾	2016	<i>Biological Psychiatry</i>	Examinar los efectos epigenéticos de los cannabinoides.	La última década ha sido testigo de una serie de cambios sociales y políticos que han planteado preguntas críticas sobre el impacto a largo plazo de la marihuana (<i>Cannabis sativa</i>). En general, se ha planteado la hipótesis de que las perturbaciones del epigenoma son la maquinaria molecular subyacente a los efectos transcripcionales y conductuales persistentes, a menudo específicos de cada tejido, de los cannabinoides que se han observado a lo largo de la vida e incluso en generaciones posteriores.

(continúa en la página siguiente...)

Referencias	Año	Periódico	Objetivo	Resultado
Gajewski P, Turecki G, Robison A ⁽⁵¹⁾	2016	<i>PLoS One</i>	Identificar la expresión diferencial de proteínas <i>FosB</i> y posibles genes diana en regiones cerebrales seleccionadas de pacientes con adicción y depresión.	La exposición crónica al estrés o a drogas ilícitas se ha relacionado con una expresión genética alterada en todo el cuerpo, y se cree que los cambios en la expresión genética en distintas regiones del cerebro son la base de muchas enfermedades psiquiátricas, incluido el trastorno depresivo mayor y la dependencia de drogas.
Walker D, Nestler E ⁽⁵²⁾	2018	<i>Nature Reviews Genetics</i>	Revelar genes potenciales implicados en el riesgo de adicción a través de estudios de asociación de todo el genoma.	La drogadicción es un síndrome multifactorial que implica una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente. La evidencia sugiere que los mecanismos subyacentes que regulan estas anomalías conductuales persistentes implican cambios en la expresión genética en todo el circuito de recompensa del cerebro, en particular, en el sistema dopaminérgico mesolímbico.
Mason B, Donaldson ST, Hunter RG ⁽¹¹⁾	2018	<i>Journal of Drug and Alcohol Research</i>	Identificar avances en tecnología que han permitido expandir el campo de la epigenética, proporcionando una comprensión más profunda de las interacciones gen-ambiente.	Las investigaciones sobre las bases neurobiológicas del abuso de sustancias se han beneficiado de estos avances, con hallazgos que sugieren que los mecanismos epigenéticos subyacen a las modificaciones inducidas por las drogas en la morfología del cerebro, la plasticidad sináptica y el comportamiento. Las marcas epigenéticas median cambios duraderos y potencialmente transgeneracionales en la cromatina neuronal y la posterior expresión genética que pueden conducir a una vulnerabilidad persistente a la recaída y/o a la vulnerabilidad de la descendencia a la adicción.
Hamilton D, Nestler E ⁽²²⁾	2019	<i>Current Opinion in Neurobiology</i>	Apuntar a los cambios epigenéticos para aumentar la comprensión de las bases biológicas de la adicción y producir terapias contra la adicción más efectivas.	Cuando un individuo se vuelve adicto a una droga de abuso, las células nerviosas dentro de los circuitos de recompensa del cerebro se adaptan a nivel epigenético durante el curso de la exposición repetida a la droga. Estas adaptaciones epigenéticas inducidas por drogas median cambios duraderos en la función cerebral que contribuyen a las anomalías de comportamiento relacionadas con las drogas que definen la adicción y que duran toda la vida.
Stewart AF, Fulton SL, Maze J ⁽⁵³⁾	2021	<i>Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine</i>	Examinar las implicaciones de los conceptos básicos de la epigenética, como la arquitectura de la cromatina, las histonas y sus modificaciones postraduccionales, la metilación del ADN y el ácido ribonucleico (ARN) no codificantes, con especial atención a la plasticidad neuroepigenética mediada por la cocaína en múltiples modelos conductuales de adicción.	Los trastornos por consumo de drogas ilícitas son enfermedades cerebrales crónicas caracterizadas por transiciones del consumo de drogas recreativas al consumo compulsivo. Por lo tanto, los mecanismos epigenéticos representan una estructura reguladora convergente a través de la cual la plasticidad necesaria para alcanzar un estado adictivo puede surgir y persistir mucho después de que haya cesado el consumo de drogas.
Cadet JL, Jayanthi S ⁽¹²⁾	2021	<i>Neurochemistry International</i>	Evaluar la literatura actual sobre los efectos de las drogas de abuso en marcadores epigenéticos que apoyan la idea de que estas drogas pueden tener efectos agudos y persistentes en la expresión de varias enzimas involucradas en causar modificaciones postraduccionales de histonas y metilación/hidroximetilación del ADN en el cerebro.	Los cambios epigenéticos informados en modelos de trastornos por consumo de cocaína, metanfetamina y opioides. Los datos acumulados sugieren que las futuras intervenciones terapéuticas deberían centrarse en el desarrollo de fármacos epigenéticos contra las enfermedades adictivas.

(continúa en la página siguiente...)

Referencias	Año	Periódico	Objetivo	Resultado
Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Azadi M, Halliwell RF, Azizi H ⁽¹³⁾	2021	<i>Current Neuropharmacology</i>	Proporcionar una evaluación de los fenotipos transgeneracionales y multigeneracionales derivados de padres expuestos a drogas de abuso sólo durante la adolescencia. En concreto, se considerarán los cambios encontrados tras la administración de cannabinoides, nicotina, alcohol y opiáceos.	Ha surgido un creciente conjunto de pruebas que demuestran que las drogas de abuso inducen cambios epigenéticos que pueden tener efectos notablemente multigeneracionales. Por lo tanto, la descendencia puede enfrentar niveles alterados de susceptibilidad a una variedad de trastornos debido a la exposición de los padres años, incluso décadas, antes de ser concebidos. La importancia de la salud materna para los no nacidos en el útero es ampliamente reconocida, y la posibilidad de que la exposición materna y paterna a las drogas, incluso durante la adolescencia, también pueda inducir efectos persistentes en la descendencia añade un nuevo nivel de complejidad. Aún más desafiante es el impacto del abuso de múltiples drogas, que es común durante la adolescencia, en las generaciones posteriores.
Werner CT, Altshuler RD, Shaham Y, Li X ⁽¹⁴⁾	2021	<i>Biological Psychiatry</i>	Examinar los mecanismos epigenéticos (p. ej., modificaciones de histonas, modificaciones asociadas al remodelador de la cromatina y metilación del ADN que contribuyen a la recaída en la búsqueda de las drogas.	Prevenir las recaídas es el principal desafío en el tratamiento de la adicción a las drogas. La evidencia sugiere que la exposición a drogas adictivas causa cambios epigenéticos en múltiples áreas del cerebro, pero la mayoría de los estudios preclínicos se han centrado en los cambios epigenéticos observados durante la abstinencia aguda (<24 h después de la exposición a las drogas) y los mecanismos epigenéticos que subyacen a la sensibilización psicomotora y el refuerzo de las drogas.
Mazzeo F, Meccariello R ⁽⁵⁴⁾	2023	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>	Resumir los principales avances en herencia epigenética mediante el uso de <i>Cannabis</i> en este campo, sugiriendo la necesidad de prestar atención a posibles riesgos epigenéticos a largo plazo para la salud reproductiva de los consumidores de cannabis y la salud de sus descendientes.	El cannabis es la droga ilícita más consumida en la gran mayoría de países y su consumo es excepcionalmente elevado entre adolescentes y adultos jóvenes. Su principal componente psicotrópico, el cannabinoide delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), interfiere con el sistema endocannabinoide endógeno. Este sistema de señalización participa en el control de muchas actividades biológicas, incluida la formación de gametos masculinos de alta calidad. Recientemente se han informado los efectos adversos directos del THC sobre la reproducción masculina, la posibilidad de efectos a largo plazo debido a mecanismos epigenéticos.

Figura 2 - Características descriptivas de los 21 estudios seleccionados que examinaron los mecanismos epigenéticos de las drogas de abuso que generan dependencia química

A través de la Clasificación Jerárquica Descendente (CJD) se revelaron cuatro clases semánticas relacionadas entre sí, las cuales fueron generadas a partir del procesamiento del *corpus* por el *software* IRAMuTeQ®, que dispuso de un informe completo y, posteriormente, luego de una lectura y análisis en profundidad, generó el esquema mostrado abajo. La CJD, en forma de dendrograma, es una importante herramienta de visualización y análisis, ya que permite identificar grupos y su ordenamiento jerárquico descendente, con base en las palabras más frecuentes dentro de los respectivos descriptores.

Para construir el dendrograma (Figura 3) se consideraron palabras con una frecuencia igual o mayor que la frecuencia promedio. Cada clase se describe mediante las palabras más significativas (más frecuentes) y sus respectivas asociaciones con

la clase. Con el dendrograma se pudo visualizar las palabras que tuvieron mayor porcentaje en cuanto a frecuencia promedio entre sí y diferentes entre ellas. Este diccionario de palabras permitió, mediante el uso de chi-cuadrado (χ^2), el análisis de palabras que presentaron un valor mayor a 2,78 y $p < 0,0001$.

Así, podemos ver las palabras que tuvieron mayor frecuencia promedio dentro de las clases. En la clase 1 se hacen explícitas las consecuencias de la drogadicción. La clase 2 explica los trastornos de dependencia química. La clase 4 demuestra los impactos epigenéticos (irreversibles) causados por el uso sistemático de drogas de abuso.

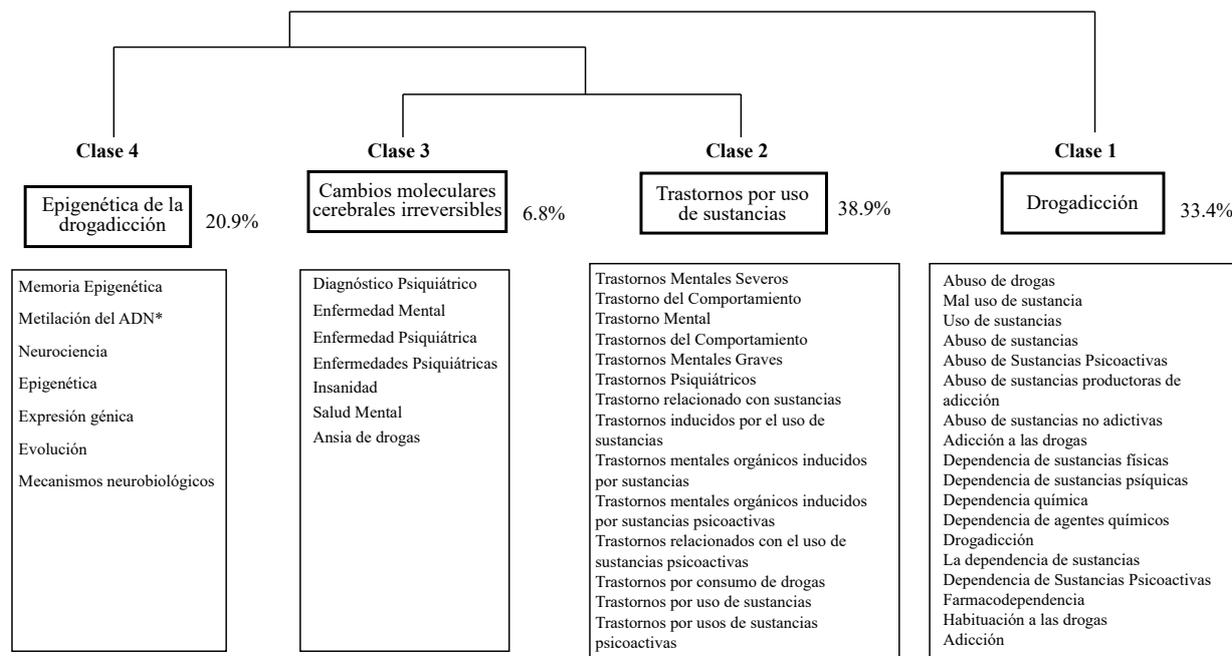
De esta forma, las palabras analizables quedaron distribuidas en las cuatro clases de esta investigación, así: clase 1, con 18 segmentos de texto, correspondiente al 33,4%; clase 2, con 14 segmentos de texto,

correspondiente al 38,9%; clase 3, con 7 segmentos de texto, totalizando el 6,8%; clase 4, con 7 segmentos de texto, puntuación del 20,9%.

Este dendrograma ilustra las particiones realizadas en el *corpus*, hasta obtener las clases finales. Cuando leímos de izquierda a derecha, como recomienda IRAMuTeQ®, identificamos que *a priori* hubo una división del *corpus* principal con el surgimiento de uno segmento,

o sea, a clase 1 generó la clase 4 que se desdobló en dos clases (2 y 3).

Con efecto, la representación factorial proporcionada por el software, por lo tanto, confirmó la interconexión de las clases, en comparación con las realizadas en la investigación durante el análisis de los datos cualitativos, y permitió recuperar el contexto en el que las palabras se asociaron con significancia estadística.



*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

Figura 3 - Clasificación Jerárquica Descendente, organizada con base en el *software* IRAMuTeQ®

La información elaborada a través de estudios bibliométricos mide el aporte del conocimiento científico derivado de las publicaciones en un campo determinado. Los indicadores de producción son beneficiosos para el conocimiento que tiene la comunidad científica del sistema en el que opera. La bibliometría implica observar el estado de la ciencia a través de la producción científica registrada en un repositorio de datos determinado. De esta forma, con ayuda del *software* VOSviewer fue posible detectar las principales palabras clave en los títulos y resúmenes de los artículos de las revistas seleccionadas. Las palabras clave se detectaron en base a una red de coocurrencia, como se puede observar en la Figura 3. Utilizando la técnica de *clustering* de VOSviewer, se observa que se formaron tres *clusters* a partir de 68 palabras clave identificadas algorítmicamente por el *software*. También se encontró que las palabras clave presentadas en cada *cluster* están estrictamente relacionadas con el tema de investigación.

Los colores que se muestran en la Figura 4 son aleatorios, separando únicamente los grupos de palabras. Cada círculo representa un término y solo una

parte de ellos tiene su nombre presentado, ya que el *software*, para evitar superposiciones, identifica solo algunos. El tamaño del círculo se refiere al número de apariciones del término. Las palabras presentes en los *clusters* tienen una relación directa entre sí, correspondiente a su factor de separación. El tamaño de cada palabra en el *cluster* está relacionado con su peso, es decir, su coocurrencia en las publicaciones.

En el mapa que se muestra en la Figura 5 se puede observar que el grupo relacionado con los efectos epigenéticos de las drogas de abuso se encuentra en el mismo *cluster* que contiene las publicaciones más recientes. El año de publicación afecta el color del grupo.

Los grupos se refieren a palabras extraídas de artículos publicados con mayor énfasis entre 2010 y 2013, que, según el cuadro, demuestran mayor cantidad y preocupación por los mecanismos que generan dependencia química, apuntando a efectos epigenéticos.

Por lo tanto, se entiende que el número de artículos sobre el tema ha aumentado considerablemente en los últimos años, lo que indica que es un tema emergente en el campo de la investigación científica.

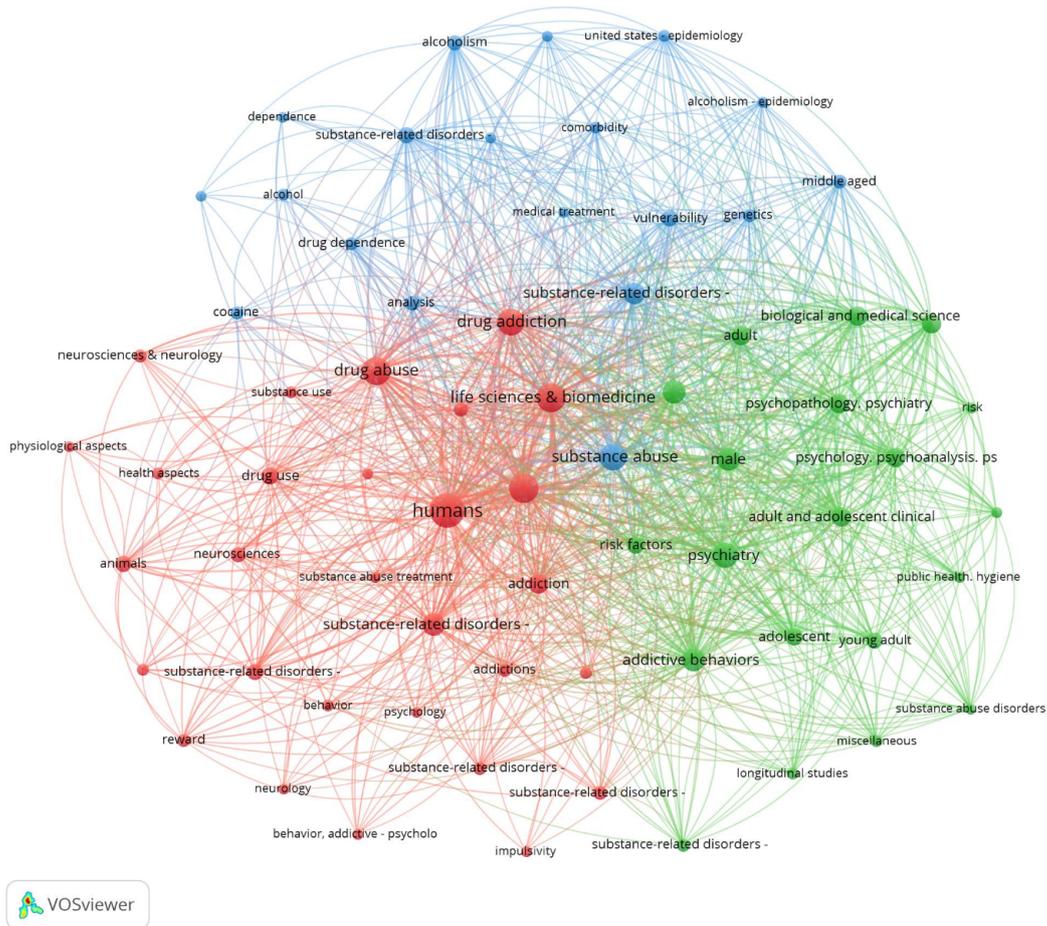


Figura 4 - Mapa de las principales palabras presentes en los títulos y resúmenes de la muestra

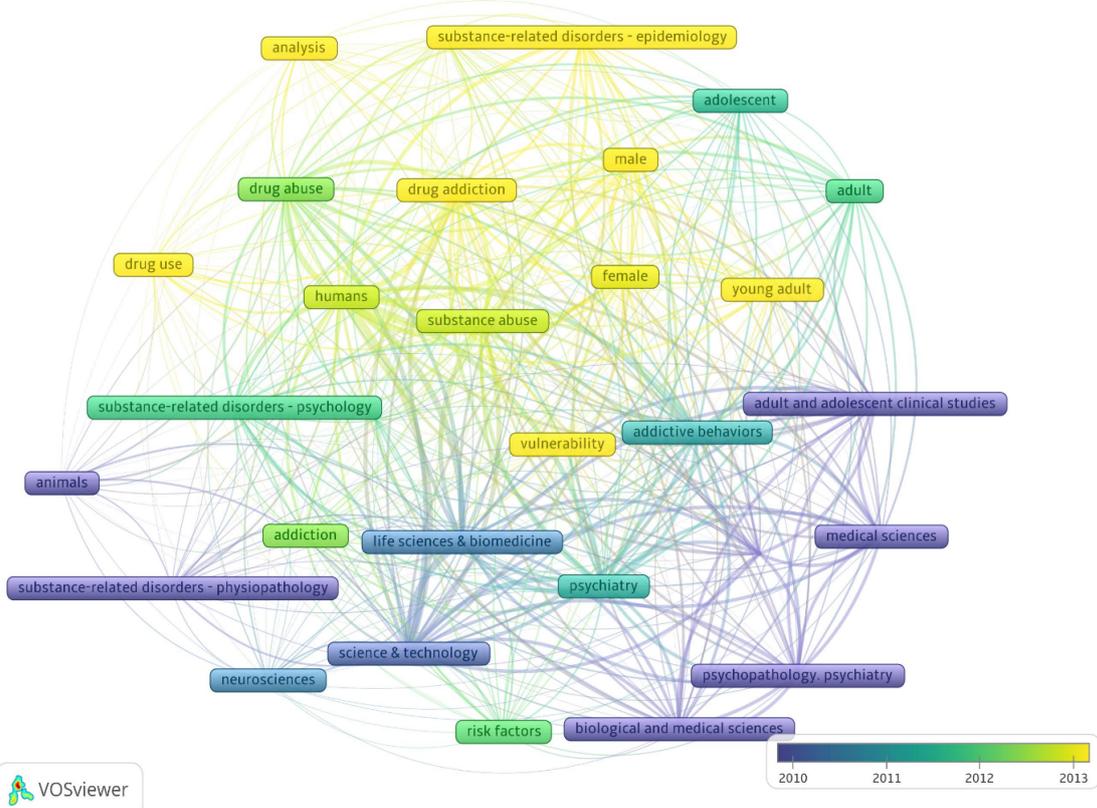


Figura 5 - Mapa de las principales palabras clave presentes en los títulos y resúmenes de la muestra, clasificados por año de publicación

Discusión

Si bien los efectos intergeneracionales del consumo de drogas representan una línea de estudio importante para comprender cómo se determina la susceptibilidad a la adicción, esta revisión se centró en la mecánica de los cambios epigenéticos, desde la exposición inicial a las drogas hasta los efectos persistentes que ocurren; ya que, en general, culminan en drogodependencia y trastornos mentales⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Los mecanismos neuroepigenéticos regulan las respuestas transcripcionales coordinadas para transducir estímulos ambientales en cambios funcionales en la producción celular. El uso estándar de la epigenética es el conjunto de mecanismos que conducen a cambios funcionales hereditarios estables en la expresión genética causados por la modulación de la expresión genética en lugar de cambios en la secuencia del ADN⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Esta definición incluye los efectos transmitidos entre generaciones o entre múltiples generaciones de descendientes. Por ejemplo, en el caso de la cocaína, varios estudios han confirmado que la exposición paterna a la cocaína influye en el comportamiento basado en la recompensa en la descendencia a través de procesos epigenéticos, incluida una mayor susceptibilidad a conductas motivadas relacionadas con las drogas, la dependencia, la memoria/cognición y medidas de la afectividad, como como estado de ánimo o ansiedad^(4-7,40-46).

El problema de las drogas está asociado a indicadores sociales y económicos. Si los países mantienen políticas públicas que favorecen la represión del exceso de oferta, las organizaciones que lucran con el consumo de drogas de abuso utilizan estrategias de mercado agresivas que profundizan el consumo y la vulnerabilidad social. Por lo tanto, una política de drogas que busque ayudar a la salud pública debe centrarse en comprender las condiciones que determinan los efectos de las drogas sobre el bienestar y el desarrollo y las diferentes manifestaciones del problema de las sustancias psicoactivas, apoyando los esfuerzos por adquirir conocimiento sobre los medios más eficaces de intervenciones, como la epigenética, que actualmente es crucial para esta demanda^(5,26).

Los datos mostrados en los resultados denotan que las drogas ilícitas son efectoras del epigenoma, con impactos en la metilación del ADN, la modificación de histonas y la expresión de pequeñas moléculas de ARN presentes en vías tan diversas como la recompensa, la memoria y el envejecimiento. y enfermedades cardiovasculares^(17,26,29,42-45). Sin embargo, el número de drogas y fenotipos con efectos epigenéticos medidos es relativamente pequeño hasta ahora, y una mayor investigación de estos efectos será vital para una comprensión completa de las consecuencias para el desarrollo de la exposición a drogas ilícitas y otras

sustancias tóxicas. Vincular directamente los cambios epigenéticos con el ARN mensajero (ARNm) específico del tejido y/o los niveles de proteína con las redes genéticas candidatas también es vital para identificar cambios epigenéticos causales o contributivos específicos asociados con un fenotipo determinado⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾.

Los diferentes *softwares* que fueron utilizados en la investigación, en alto grado, denotaron las consecuencias e impactos del consumo de drogas de abuso, en consonancia con los trastornos mentales y la drogadicción. Tanto los estratos léxicos como los grupos de palabras clave resultantes de la investigación mostraron claramente el intercambio de las acciones nocivas de las drogas, así como el daño genético que causan al ADN. Así, la epigenética demuestra su fuerza e importancia y proporciona un nuevo campo de investigación, dada la complejidad del tratamiento de las personas drogodependientes.

Conclusión

Los principales mecanismos que controlan la herencia epigenética son la metilación del ADN y la remodelación de la cromatina. Las modificaciones epigenéticas pueden ser inmediatas o acumularse lentamente y pueden transmitirse a células hijas o a generaciones sucesivas mediante herencia mitótica o meiótica. Estas alteraciones epigenéticas pueden deberse a herencia a través de impronta genómica, acontecimientos vitales anteriores, consumo crónico de drogas o farmacoterapias para adicciones.

Los estudios discutidos a lo largo de esta revisión resaltan la enorme complejidad de la regulación epigenética en la drogadicción, y la mayoría de los artículos señalan que el trastorno por uso de sustancias se caracteriza por un aumento transcripcional aberrante, con plasticidad en regiones de recompensa cerebral clave. Esta plasticidad parece estar dictada, en gran parte, por los efectos de iniciación transcripcional mediados por la cromatina que actúan para mantener fenotipos celulares y conductuales persistentes asociados con la naturaleza duradera de la adicción.

A medida que avance el campo, será importante seguir utilizando el poder de los modelos operantes de consumo de drogas para delinear más completamente los cambios epigenéticos que de hecho son causales en la mediación de los endofenotipos del trastorno por consumo de sustancias.

Además, será fundamental para futuras investigaciones seguir aprovechando los métodos de secuenciación genómica actualmente disponibles para perfilar patrones de expresión genética más completos junto con evaluaciones epigenéticas adicionales. Es importante señalar que ahora este tipo de experimentos también se pueden realizar en

tejido cerebral humano (*post-mortem*) de drogadictos. Estos esfuerzos prometen mejorar significativamente la traducibilidad de los reguladores clave identificados y ayudar en la identificación de objetivos genuinos para el desarrollo futuro de procedimientos clínicos eficaces destinados al tratamiento de la drogadicción y trastornos relacionados.

Referencias

1. Medina-Mora ME, Real T, Villatoro J, Natera G. Las drogas y la salud pública: ¿hacia dónde vamos? Salud Pública Méx [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 08];55(1):67-73. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342013000100010
2. Scoppetta O, Castaño Pérez G. El enfoque de salud pública en la política de drogas en Colombia. Health Addict. 2018;18(1):81-8. <https://doi.org/10.21134/haaj.v18i1.349>
3. Russell C, Law J, Bonn M, Rehm J, Ali F. The increase in benzodiazepine-laced drugs and related risks in Canada: The urgent need for effective and sustainable solutions. Int J Drug Policy. 2023;111:103933. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103933>
4. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. Am J Psychiatry. 2007;164:1149-59. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.05030503>
5. Wise R, Koob G. The development and maintenance of drug addiction. Neuropsychopharmacology. 2014;39:254-62. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.261>
6. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. Nat Neurosci. 2005;8:1450-7. <https://doi.org/10.1038/nn1583>
7. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(9):929-37. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.929>
8. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(6):674-82. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.6.674>
9. Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. Cannabis and other illicit drugs: Comorbid use and abuse/dependence in males and females. Behav Genet. 2004;34:217-28. <https://doi.org/10.1023/B:BEGE.0000017868.07829.45>
10. Ajonijebu DC, Abboussi O, Russell VA, Mabandla MV, Daniels WMU. Epigenetics: a link between addiction and social environment. Cell Mol Life Sci. 2017;74(15):2735-47. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2493-1>
11. Mason B, Donaldson ST, Hunter RG. The developmental neuroepigenetics of substance abuse. J Drug Alcohol Res. 2018;7:1-27. <https://doi.org/10.4303/jdar/236039>
12. Cadet JL, Jayanthi S. Epigenetics of addiction. Neurochem Int. 2021;147:105069. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105069>
13. Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Azadi M, Halliwell RF, Azizi H. Adolescent substance abuse, transgenerational consequences and epigenetics. Curr Neuropharmacol. 2021;19(9):1560-9. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210303121519>
14. Werner CT, Altshuler RD, Shaham Y, Li X. Epigenetic mechanisms in drug relapse. Biol Psychiatry. 2021;89(4):331-8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.005>
15. Berruecos VL. Drogadicción, farmacodependencia y drogodependencia: definiciones, confusiones y aclaraciones. Cuicuilco [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 20];17(49):61-81. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-16592010000200005&lng=es&tlng=es
16. McLellan AT. Substance misuse and substance use disorders: Why do they matter in healthcare? Trans Am Clin Climatol Assoc [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 20];128(2017):112-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525418/?report=reader>
17. Ferreira AP, Nichele CST, Wermuth MAD, Wermelinger ED. Uso y abuso de sustancias en adultos mayores atendidos en Servicios de Salud Mental. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2022;20:73-84. <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.01.73>
18. Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. BMC Pharmacol. 2006;6:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-6-6>
19. Yokoyama JS, Bonham LW, Sturm VE, Adhimoalam B, Karydas A, Coppola G, et al. The 5-HTTLPR variant in the serotonin transporter gene modifies degeneration of brain regions important for emotion in behavioral variant frontotemporal dementia. Neuroimage Clin. 2015;9:283-90. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.017>
20. Brody GH, Beach SR, Philibert RA, Chen YF, Murry VM. Prevention effects moderate the association of 5-HTTLPR and youth risk behavior initiation: gene x environment hypotheses tested via a randomized prevention design. Child Dev. 2009;80(3):645-61. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01288.x>
21. Winham SJ, Biernacka JM. Gene-environment interactions in genome-wide association studies:

- current approaches and new directions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(10):1120-34. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12114>
22. Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 2019;59:128-36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.05.005>
23. Lee JS, Jaini PA, Papa F. An Epigenetic Perspective on Lifestyle Medicine for Depression: Implications for Primary Care Practice. *Am J Lifestyle Med*. 2020;16(1):76-88. <https://doi.org/10.1177/1559827620954779>
24. Muller HR, Prado KB. Epigenética: um novo campo da genética. *RUBS [Internet]*. 2008 [cited 2023 Oct 20];1(3):61-9. Available from: http://www.colegiogregormendel.com.br/gm_colegio/pdf/2012/textos/3ano/biologia/8.pdf
25. Bali P, Im HI, Kenny P. Methylation, memory and addiction. *Epigenetics*. 2011;6(6):671-4. <https://doi.org/10.4161/epi.6.6.15905>
26. Ferreira AP, Nichele CST, Santos JB, Cruz-Hernández MJ. The complex epigenetic interaction in the predisposition to drug dependence: a systematic literature review. *Res Soc Develop*. 2022;11(7):e51911730216. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.30216>
27. Bierut LJ. Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron*. 2011;69(4):618-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.015>
28. Heinbockel T, Csoka AB. Epigenetic effects of drugs of abuse. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2098. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102098>
29. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI; 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>
30. Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141-6. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>
31. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
32. Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. Scoping the scope' of a Cochrane review. *Publ Health*. 2011;33(1):147-50. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr015>
33. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am. Enfermagem*. 2007;15(3):508-11. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
34. Ratinaud P. Iramuteq: Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires [Software]. 2009 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <http://www.iramuteq.org>
35. Camargo BV, Justo AM. Iramuteq: um software gratuito para análise de dados textuais. *Temas Psicol*. 2013;21(2):513-8. <https://doi.org/10.9788/TP2013.2-16>
36. Lahlou S. L'analyse lexicale. *Variances [Internet]*. 1994 [cited 2023 Oct 20];3:13-24. Available from: https://www.researchgate.net/publication/220042506_L'analyse_lexicale/link/0deec51ae6089f02f1000000/download
37. Lahlou S. Text mining methods: an answer to Chartier and Meunier. *Papers Soc Represent [Internet]*. 2011 [cited 2023 Oct 20];20(2):38-1. Available from: [https://eprints.lse.ac.uk/46728/1/Text%20mining%20methods\(lsero\).pdf](https://eprints.lse.ac.uk/46728/1/Text%20mining%20methods(lsero).pdf)
38. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84:523-38. <https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>
39. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med*. 2014;89(9):1245-51. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000388>
40. Nestler E. Transcriptional mechanisms of addiction: role of Delta FosB. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1507):3245-55. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0067>
41. Deng JV, Rodriguiz RM, Hutchinson AN, Kim IH, Wetsel WC, West AE. MeCP2 in the *nucleus accumbens* contributes to neural and behavioral responses to psychostimulants. *Nat Neurosc*. 2010;13(9):1128-36. <https://doi.org/10.1038/nn.2614>
42. Koob G, Volkow N. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2009>
43. Wong C, Mill J, Fernandes C. Drugs and addiction: an introduction to epigenetics. *Addiction*. 2011;106(3):480-9. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03321.x>
44. Volkow N, Wang GJ, Fowler J, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:321-36. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625>
45. Boyadjieva N, Varadinova M. Epigenetics of psychoactive drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(10):1349-58. <https://doi.org/10.1146/10.1111/j.2042-7158.2012.01475.x>
46. Tuesta LM, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic memory and addiction. *EMBO J*. 2014;33(10):1091-103. <https://doi.org/10.1002/emboj.201488106>
47. Umesh S, Khess CRJ, Simlai J, Bose S. The role of epigenetic mechanisms in substance use disorders: An overview. *Hereditary Genet*. 2015;4,149. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.1000149>

48. Farris SP, Harris RA, Ponomarev I. Epigenetic modulation of brain gene networks for cocaine and alcohol abuse. *Front Neurosci.* 2015;9,138124. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00176>
49. McCowan TJ, Dhasarathy A, Carvelli L. The epigenetic mechanisms of amphetamine. *Addict Prevention.* 2015;Suppl 1:10. <https://doi.org/10.13188/2330-2178.S100001>
50. Szutorisz H, Hurd YL. Epigenetic effects of cannabis exposure. *Biol Psych.* 2016;79(7):586-94. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.09.014>
51. Gajewski P, Turecki G, Robison A. Differential expression of FosB proteins and potential target genes in select brain regions of addiction and depression patients. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160355>
52. Walker D, Nestler E. Neuroepigenetics and addiction. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:747-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00048-X>
53. Stewart AF, Fulton SL, Maze I. Epigenetics of drug addiction. *Cold Spring Harb Perspect.* 2021;11(7):a040253. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040253>
54. Mazzeo F, Meccariello R. Cannabis and Paternal Epigenetic Inheritance. *Int J Environ Res Publ Health.* 2023;20(9):5663. <https://doi.org/10.3390/ijerph20095663>
55. Léveillé N, Melo CA, Agami R. Enhancer-associated RNAs as therapeutic targets. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(5):723-34. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1029452>
56. Zaret KS, Carroll JS. Pioneer transcription factors: establishing competence for gene expression. *Genes Dev.* 2011;25(21):2227-41. <https://doi.org/10.1101/gad.176826.111>
57. Berger MF, Bulyk ML. Universal protein-binding microarrays for the comprehensive characterization of the DNA-binding specificities of transcription factors. *Nat Protoc.* 2009;4(3):393-411. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.195>

Contribución de los autores

Concepción y dibujo de la pesquisa: Aldo Pacheco Ferreira. **Obtención de datos:** Aldo Pacheco Ferreira. **Análisis e interpretación de los datos:** Aldo Pacheco Ferreira, Maria José Cruz-Hernández. **Análisis estadístico:** Aldo Pacheco Ferreira, Maria José Cruz-Hernández. **Obtención de financiación:** Aldo Pacheco Ferreira. **Redacción del manuscrito:** Aldo Pacheco Ferreira. **Revisión crítica del manuscrito en cuanto al contenido intelectual importante:** Aldo Pacheco Ferreira, Maria José Cruz-Hernández.

Todos los autores aprobaron la versión final del texto.

Conflicto de intereses: los autores han declarado que no existe ningún conflicto de intereses.

Recibido: 08.10.2023

Aceptado: 17.01.2024

Editora Asociada:
Carla Aparecida Arena Ventura

Copyright © 2024 SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.

Autor de correspondencia:

Aldo Pacheco Ferreira

E-mail: aldo.ferreira@fiocruz.br

 <https://orcid.org/0000-0002-7122-5042>