

N Neurotoxicidad, Alteraciones Cerebrales y Desregulación Emocional por Consumo Excesivo de Alcohol, Opioides e Inhalables

Luz M. Molina-Martínez¹, Paulina Soberanes-Chávez² y Sheila R. García-Guevara¹

¹Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

²Dirección en Investigaciones Biomédicas en Salud Mental, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Ciudad de México, México.

Nota de Autor

Luz M. Molina-Martínez  <https://orcid.org/0000-0002-5064-9647>

Paulina Soberanes-Chávez  <https://orcid.org/0000-0002-1924-4617>

Sheila R. García-Guevara  <https://orcid.org/0009-0002-9411-7615>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Luz M. Molina-Martínez. Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33369. Correo electrónico: luz.molina@academicos.udg.mx

Resumen

El alcohol, los opioides y los inhalables son los principales depresores del sistema nervioso central consumidos por adolescentes y jóvenes en México. El inicio temprano y los patrones de consumo excesivo de estas sustancias incrementan de manera significativa el riesgo de intoxicación y sobredosis, así como la probabilidad de desarrollar trastornos por consumo de sustancias y diversos problemas de salud mental en la edad adulta. El consumo tipo atracón (*binge*) o consumo excesivo mantiene una relación bidireccional con procesos neuroadaptativos y con trastornos como la ansiedad y depresión, ya que puede funcionar como una estrategia paliativa y, al mismo tiempo, agravar estos cuadros. La evidencia clínica y preclínica señala una mayor desregulación emocional y prevalencia de depresión y ansiedad, especialmente en mujeres, efecto intensificado por factores como la violencia de género y el estrés social. El objetivo de la presente revisión es analizar el consumo de alcohol, opioides e inhalables en México desde una perspectiva epidemiológica y neurobiológica, destacando sus efectos fisiológicos, cambios estructurales y funcionales, así como sus implicaciones en la regulación emocional. En principio, se describen los patrones de consumo, considerando las diferencias por edad y género. Posteriormente, se examinan los efectos fisiológicos y la toxicidad asociados al consumo excesivo agudo o crónico. Finalmente, se integran los hallazgos relacionados con la neurobiología de la desregulación emocional y su comorbilidad, subrayando la relevancia de estos procesos para la práctica clínica y la investigación en salud mental y adicciones.

Palabras clave: Alcohol, opioides, inhalables, patrones de consumo, cambios estructurales y funcionales, regulación emocional

Neurotoxicity, Brain Alterations and Emotional Dysregulation Due to Excessive Consumption of Alcohol, Opioids and Inhalants

Abstract

Alcohol, opioids, and inhalants are the primary central nervous system depressants used by adolescents and young people in Mexico. Early initiation and patterns of excessive use of these substances significantly increase the risk of intoxication and overdose, as well as the likelihood of developing substance use disorders and mental health problems in adulthood. Binge drinking or excessive consumption maintains a bidirectional relationship with neuroadaptive processes and with disorders such as anxiety and depression, as it may function as a palliative strategy while simultaneously exacerbating these conditions. Clinical and preclinical evidence indicate greater emotional dysregulation and a higher prevalence of depression and anxiety, particularly among women, with effects intensified by factors such as gender-based violence and social stress. The aim of the present review is to analyze the use of alcohol, opioids, and inhalants in Mexico from an epidemiological and neurobiological perspective, highlighting their physiological effects, structural and functional changes, and implications for emotional regulation. First, patterns of consumption are described, considering differences by age and gender. Subsequently, the physiological effects and toxicity associated with acute or chronic excessive use are examined.

Finally findings on the neurobiology of emotional dysregulation and its comorbidity are integrated, emphasizing the relevance of these processes for clinical practice and research in mental health and addictions.

Keywords: Alcohol, opioids, inhalants, consumption patterns, structural and functional changes, emotional regulation

Neurotoxicidad, Alteraciones Cerebrales y Desregulación Emocional por Consumo Excesivo de Alcohol, Opioides e Inhalables

En México, el consumo de sustancias depresoras del sistema nervioso central constituye una realidad persistente que atraviesa distintas etapas del desarrollo y diversas condiciones sociales. El alcohol, los opioides y los inhalables, si bien difieren en su disponibilidad, patrones de uso y contextos socioculturales, comparten la capacidad de disminuir la actividad cerebral y alterar procesos cognitivos y emocionales. En el caso del alcohol, el consumo excesivo se establece mediante criterios cuantitativos basados en el número de bebidas ingeridas en una sola ocasión, evaluados en periodos semanales, mensuales o anuales y ajustados por género; en contraste, para los opioides y los inhalables el consumo problemático se define principalmente a partir de la finalidad o intencionalidad del uso, identificada a través de prácticas como el consumo sin supervisión médica, por periodos superiores a los indicados, con fines de intoxicación o recreativos.

Si bien el alcohol ocupa un lugar central en el consumo excesivo de sustancias en México debido a su amplia disponibilidad y aceptación social, otras sustancias con efectos depresores, como los opioides y los inhalables, también forman parte del panorama del uso de sustancias en el país. Su presencia y significado varían según las condiciones de acceso y los contextos socioculturales que rodean su consumo, lo que contribuye a que, en ciertos entornos, estas sustancias permanezcan menos visibles o sean comprendidas de manera fragmentada. El inicio del consumo de sustancias en etapas tempranas del desarrollo, como la infancia y la adolescencia, ha sido señalado como un periodo de especial interés para el estudio de las adicciones. Estas etapas se caracterizan por importantes procesos de maduración biológica, cognitiva y emocional, así como por una mayor exposición a factores psicosociales que pueden influir en la experimentación y el uso de sustancias. Desde una perspectiva amplia, el consumo de sustancias depresoras en la edad adulta se ha relacionado con procesos de regulación emocional y con estrategias de afrontamiento frente al estrés y el malestar psicológico, lo que subraya la importancia de analizar este fenómeno considerando tanto dimensiones neurobiológicas como contextuales, incluyendo posibles diferencias asociadas a la edad y al género.

En este contexto, el objetivo de la presente revisión narrativa es analizar de manera integral el consumo de alcohol, opioides e inhalables en México, desde una perspectiva epidemiológica y neurobiológica, destacando sus efectos fisiológicos, la toxicidad asociada al consumo excesivo y los cambios estructurales y funcionales relacionados con la regulación emocional. De esta manera, se describen los principales patrones de consumo considerando diferencias por edad y género, se examinan los mecanismos celulares y de circuito involucrados en la desregulación afectiva y se discuten las implicaciones clínicas y de investigación que estos hallazgos tienen para el abordaje de las adicciones y la salud mental.

Alcohol

Epidemiología y Contexto Legal del Consumo de Alcohol en México

El estudio del consumo de alcohol se sustenta a través de definiciones estandarizadas que permiten identificar y clasificar los diferentes niveles de ingesta en la población. Estas categorías son empleadas por las principales instituciones responsables de la recopilación y el

análisis de información epidemiológica en México, entre las que destacan la Secretaría de Salud, la Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones, el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y el Instituto Nacional de Salud Pública. Mediante instrumentos de vigilancia epidemiológica, como el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SISVEA) y la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas (ENCODAT) en sus ediciones más recientes, es posible describir y comparar los patrones de comportamiento de la población frente al consumo de alcohol. Para este propósito, se toma como referencia el concepto de bebida estándar, definida como una unidad de medida equivalente a aproximadamente 6 onzas o 13 gramos de alcohol puro.

A continuación, se presenta la Tabla 1 con las definiciones conceptuales y operativas de los niveles de consumo de alcohol, basadas en la ENCODAT (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025) y los informes del SISVEA 2024 (Secretaría de Salud, 2026).

Tabla 1

Definiciones de los Niveles de Consumo de Alcohol

Indicador	Definición Conceptual y Criterios Operativos
Bebida Estándar	Una bebida estándar contiene alrededor de 6 oz o 13 gramos de alcohol puro. Equivale a una lata de cerveza de 355 ml, 70 ml de destilado (un caballito) o una copa de vino de 140 ml.
Consumo Alguna Vez	Es el consumo de al menos una bebida estándar en toda la vida, no depende de si el consumo continúa o no.
Consumo en el Último Año (Reciente)	El consumo de al menos una bebida estándar en los 12 meses anteriores a la encuesta.
Consumo en el Último Mes (Actual)	El consumo de al menos una bebida estándar en los 30 días anteriores a la encuesta.
Consumo Diario	Ingesta de al menos una bebida estándar al día o casi todos los días.
Consumo Excesivo (<i>Binge Drinking</i>)	La ingesta de 5 o más bebidas estándar en los hombres y 4 o más en las mujeres, en un periodo de 2 a 3 horas.
Excesivo en el Último Año	Haber consumido de manera excesiva al menos una vez en los 12 meses previos a la encuesta.
Excesivo en el Último Mes	Haber consumido de manera excesiva al menos una vez en los 30 días anteriores a la encuesta.
Consumo Excesivo Semanal	Consumir de manera excesiva al menos una vez a la semana.
Dependencia al Alcohol	Presentar dos síntomas o criterios clínicos de dependencia tales como: tolerancia, abstinencia, resistencia a la aversión en los últimos 12 meses.
Droga de Inicio	Es la primera sustancia psicoactiva con la que una persona comienza el consumo de sustancias adictivas.
Droga de Impacto	Sustancia principal por la cual el usuario busca el tratamiento y es la que mayor impacto negativo tiene en las diversas áreas de su vida.

El alcohol continúa siendo la sustancia de mayor accesibilidad, lo que favorece que su consumo se inicie a edades tempranas. El informe SISVEA 2024 reporta que el alcohol es la droga de inicio, ya que el 33.3% de las personas que ingresan a tratamiento por consumo de sustancias lo señalan como la primera droga utilizada, generalmente entre los 13 y 15 años (Secretaría de Salud, 2026). Durante varios años, y hasta 2017, el alcohol ocupó el primer lugar como droga de mayor impacto a nivel nacional; sin embargo, en la actualidad ha sido desplazado al segundo lugar por el cristal, que encabeza la lista de sustancias con mayor impacto en los usuarios. De acuerdo con los datos más recientes de la ENCODAT 2025, el consumo de alcohol en adolescentes entre 12 y 17 años ha disminuido en sus indicadores: pasó del 39.8% en 2016 a 33.9% en 2025; esta reducción implica que 1.2 millones menos de adolescentes consumieron alcohol alguna vez en la vida (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). Esta tendencia descendente también se observa en el consumo en el último año, ya que pasó de 28.0% a 17.8% y en el consumo en el último mes, que disminuyó de 16.1% a 7.5%. De manera similar, el consumo excesivo también se redujo con respecto a 2016 de 15.2% a 6.3% en el último año y de 8.3% a 2.6% en el último mes.

Esta disminución de los números puede explicarse por diversos factores sociales y regulatorios. Aunque, la venta de alcohol a menores de 18 años se prohibió desde 1915 en estados como Jalisco, Sonora y Yucatán (Alonso, 2023), es casi hasta la década de los 90's que se consolida dicha prohibición a nivel nacional con la adición del artículo 220 a la Ley General de Salud en 1987. A pesar de esta prohibición la vigilancia a su cumplimiento fue bastante laxa, no fue sino hasta 2013 cuando la venta de bebidas alcohólicas a menores se tipificó como un delito equiparable a la corrupción de menores de edad. A partir de esta disposición de la Ley General de Salud es que hay un control real de la venta y distribución de bebidas alcohólicas en México. Asimismo, estudios internacionales documentan una tendencia global a la reducción del consumo, vinculada a cambios en las prácticas parentales y en la percepción social del alcohol, que han favorecido en los adolescentes una mayor conciencia sobre sus riesgos y la priorización de metas de salud y desarrollo a largo plazo (Bailey et al., 2021; El Marroun et al., 2021).

Mientras que en la adolescencia se muestra una disminución en el consumo de alcohol, en la edad adulta ocurre un fenómeno distinto. En 2025, la prevalencia general en la población de 18 a 65 años que han consumido alcohol alguna vez en la vida fue de 80.4%; este porcentaje incluye un aumento significativo en las mujeres, que pasaron de 67.3% en 2016 a 75.4% en el 2025 mientras que en los hombres se mantuvo estable en 85.9%. Este hallazgo sugiere una tendencia al alza en la experimentación con alcohol entre las mujeres adultas (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). En cuanto al consumo excesivo, los hombres adultos continúan presentando las tasas más altas, con una prevalencia anual de 43.5%, cifra que presenta una disminución con respecto al 2016 (51.9%); sin embargo, en las mujeres de 18 a 65 años este indicador se ha mantenido sin cambios en la última década, alrededor de 23.4% (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). En conjunto, estos datos reflejan un patrón particular en México, en el que los hombres muestran una tendencia descendente en el consumo excesivo de alcohol, mientras que las mujeres mantienen niveles constantes de este patrón y, de manera simultánea, incrementan su experimentación general con la sustancia.

Efectos Fisiológicos y Toxicidad del Consumo Excesivo de Alcohol

La adolescencia constituye una ventana de vulnerabilidad neurobiológica en la que se presentan cambios madurativos importantes a nivel cerebral, como la poda sináptica (caracterizada por una reducción de la materia gris) y la mielinización de axones (asociada a un aumento de la materia blanca). Ambos mecanismos son determinantes para lograr una comunicación neuronal más eficiente y pueden persistir hasta aproximadamente los 25 años (Spear, 2018). En este período crítico de desarrollo, el consumo de alcohol interviene de manera negativa interrumpiendo dichos procesos y alterando la maduración cerebral (Lees et al., 2020). El alcohol acelera la disminución del volumen de materia gris durante la poda sináptica, de manera más marcada en la corteza frontal y temporal (Vetreno et al., 2014). Asimismo, atenúa el crecimiento de la materia blanca y compromete la integridad de su estructura, lo que afecta las redes neuronales clave para los procesos cognitivos (Pascual et al., 2014; Sullivan et al., 2020). Se ha observado en estudios de neurofisiología funcional que los adolescentes que consumen alcohol muestran una hiperactivación de las regiones frontoparietales al realizar tareas de control inhibitorio y de memoria de trabajo (Mahedy et al., 2018). Este patrón sugiere que los bebedores jóvenes necesitan realizar un mayor esfuerzo cognitivo a nivel ejecutivo que los abstemios, ya que necesitan compensar la pérdida de materia gris y las alteraciones estructurales en la materia blanca antes mencionadas, logrando de esta manera un rendimiento similar al de los no consumidores (Broadwater, et al., 2018). De forma complementaria, se han documentado patrones de hipoactivación del cerebelo y del estriado dorsal durante tareas relacionadas con la toma de decisiones y el procesamiento de recompensas, compatibles con una sensibilidad emocional alterada hacia los incentivos y un menor control de impulsos, características que ya de por sí se acentúan en esta etapa de la vida (Jones et al., 2016).

A partir de estudios realizados en modelos animales se han identificado algunos de los mecanismos celulares y moleculares mediante los cuales el alcohol ejerce efectos nocivos a nivel neuronal. En la Figura 1 se muestran los principales procesos de daño observados.

1. Disrupción de la neurogénesis hipocámpal: el alcohol reduce la acción del factor neurotrófico derivado del cerebro, lo cual limita la formación de nuevas neuronas y compromete la plasticidad sináptica (Anand et al., 2023).
2. Neuroinflamación: produce daño sináptico y una reducción de la plasticidad neuronal o incluso llega a la muerte celular debido a la liberación de citocinas proinflamatorias que se producen cuando el alcohol activa receptores tipo Toll 4 localizado en células gliales (Palmer et al., 2019).
3. Alteración de la neurotransmisión: el sistema dopaminérgico en especial tiene un desarrollo más activo durante la adolescencia, convirtiéndolo en un blanco especialmente vulnerable frente al consumo de alcohol (Lees et al., 2020). Este sistema es sumamente importante, ya que modula la conducta motivada y de recompensa. El alcohol incrementa la inhibición ejercida por GABA en las neuronas de dopamina del núcleo accumbens, por lo cual hay una reducción de la liberación tónica de dopamina, abriendo paso a una liberación fásica con picos más pronunciados (Schindler et al., 2016). Este patrón de liberación incrementa la señal de recompensa asociada a conductas apetitivas y de riesgo, alterando la toma de decisiones e inclinando la balanza hacia el consumo de drogas u otras actividades de riesgo (Jones et al., 2016). En conjunto, estas alteraciones se traducen en deficiencias cognitivas dosis-dependientes, es decir, a mayor consumo de alcohol, mayor es el deterioro en el

aprendizaje verbal, memoria episódica, atención sostenida y habilidades visoespaciales, tanto en humanos como en modelos preclínicos (Tapia-Rojas et al., 2018).

Diferencias por Sexo y efecto Telescoping

Aunque el consumo de alcohol en los hombres se da en mayor cantidad y a edades más tempranas, las mujeres tienden a progresar con mayor rapidez hacia el desarrollo de trastornos derivados del propio consumo. La psicóloga Edith Lisansky Gomberg, en el año 1958, menciona este curso hacia el alcoholismo en mujeres como un desarrollo telescópico de las enfermedades derivadas del consumo de alcohol, así como su ingreso a tratamiento, tomando como punto de referencia a los hombres, fenómeno llamado “efecto *telescoping*” por Nick Piazza en 1989 (Marks y Clark, 2018).

Entre las principales diferencias que producen el efecto *telescoping* está la composición corporal; además, la proporción de agua en relación con la grasa es menor en las mujeres. Por lo cual, aunque un hombre y una mujer de peso similar ingieran la misma cantidad de alcohol, la concentración en sangre será más alta en las mujeres, aunado a un decremento en el metabolismo de primer paso del alcohol debido a una menor actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa gástrica, que provoca que la cantidad de alcohol que pasa al torrente sanguíneo sea mayor (Vatsalya et al., 2023). En las mujeres, el volumen hepático es menor y la relación de masa magra con respecto a la grasa también es menor, —como consecuencia, la tasa de eliminación del alcohol en gramos por hora es más baja—, lo que produce una exposición más prolongada al alcohol y a sus metabolitos (Varghese y Dakhode, 2022). En las mujeres se ha observado que el alcohol al ser metabolizado en el hígado produce un incremento más acelerado de acetaldehído, metabolito altamente tóxico que contribuye de manera significativa a los efectos nocivos del alcohol (Quintanilla et al., 2007).

La toxicidad asociada al consumo de alcohol puede causar o acelerar un abanico amplio de patologías tanto físicas como psicológicas, ya sea por toxicidad directa, alteraciones metabólicas o respuestas inflamatorias crónicas. El sistema digestivo, al ser el primer contacto con el alcohol, es uno de los sistemas más rápidamente afectados. Un ejemplo de ellos es el síndrome de intestino permeable en el cual, como su nombre lo indica, se incrementa la permeabilidad del intestino y, como consecuencia, bacterias y toxinas pasan al torrente sanguíneo, provocando inflamación sistémica. Otros órganos que mantienen un “contacto directo” con el alcohol son el hígado y el páncreas. La enfermedad hepática alcohólica incluye enfermedades como: esteatosis (hígado graso), esteatohepatitis, carcinoma hepatocelular, fibrosis y cirrosis. Esta última se genera como resultado de una pérdida masiva de parénquima y una proliferación de cicatrices que, debido a la fibrosis que ocasionan, la función del órgano disminuye de manera gradual e irreversible (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [NIAAA], 2025).

Como resultado del metabolismo del alcohol, se generan diversos compuestos altamente tóxicos, como el acetaldehído o el salsolinol, entre otros; que pueden provocar pancreatitis aguda o crónica. Esta alteración pancreática se asocia con una producción deficiente de enzimas digestivas y de hormonas reguladoras de la glucemia como la insulina. Además de afectar la producción de hormonas, el alcohol reduce la sensibilidad de las células a la insulina, lo que incrementa el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 (Greaves et al., 2022). Uno de los órganos con más irrigación sanguínea es el cerebro, por lo cual los niveles de alcohol alcanzados

periféricamente son equilibrados rápidamente a nivel cerebral, es decir, la cantidad de alcohol en el organismo es similar a la que alcanza el sistema nervioso. Así como el hígado se encarga de metabolizar el alcohol periférico a través de enzimas que lo descomponen en otros metabolitos, el cerebro cuenta también con este mecanismo, a través del cual se procesa el etanol (Palmer et al., 2019). A nivel local se produce acetaldehído, que es metabolizado localmente y, según observaciones en estudios en roedores, también puede atravesar la barrera hematoencefálica cuando los niveles en sangre periférica superan los 100 Mm (Jamal et al., 2019). Esta exposición es la responsable de los cambios plásticos anteriormente mencionados en la materia gris y blanca, en la memoria, estrés oxidativo y posterior deterioro cognitivo.

El alcohol, al ser soluble en agua, tiene presencia en el sistema circulatorio con un impacto dependiente de la dosis que afecta el sistema cardiovascular. Aunque es una sustancia depresora del sistema nervioso, su consumo se asocia al aumento de la frecuencia cardíaca y al incremento de la presión arterial. A largo plazo, el alcohol debilita el músculo cardíaco provocando miocardiopatía alcohólica e insuficiencia cardíaca, también su consumo puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia. En general, el alcohol deteriora la función del sistema inmunológico, lo que ocasiona una respuesta demorada a las infecciones hasta 24 horas después de haber consumido alcohol de forma aguda. Aunado a esto, los metabolitos del etanol, como el acetaldehído antes mencionado, promueven la carcinogénesis mediante el estrés oxidativo, lo que eleva el riesgo de presentar cáncer de mama, boca, esófago, colon, hígado y recto (NIAAA, 2025).

Cambios Estructurales y Funcionales Relacionados con la Gestión Emocional

Existe una relación estrecha y bidireccional entre el consumo excesivo de sustancias, como el alcohol, y el estrés crónico, que podría asociarse con el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión. El consumo excesivo puede surgir como una estrategia paliativa frente a estos trastornos, o bien el abuso de la sustancia puede desencadenarlos o agravarlos de manera significativa. De manera relevante, la evidencia clínica derivada de instrumentos epidemiológicos y de la investigación científica coincide en que la desregulación emocional, particularmente en la depresión (tristeza y desesperanza) y la ansiedad (nerviosismo e intranquilidad), presenta una mayor prevalencia en mujeres que en hombres (Secretaría de Salud, 2026). Si bien la atención de ambos grupos resulta fundamental independientemente del género y de su prevalencia, es pertinente considerar la implementación de abordajes especializados e individualizados que respondan a las diferencias asociadas al género. Desafortunadamente, en el contexto del trastorno por consumo de alcohol, los usuarios continúan bebiendo, aunque reconozcan las consecuencias físicas y emocionales; en este escenario, la depresión y la ansiedad, si no son atendidas oportunamente, pueden evolucionar hacia conductas suicidas. En México, el alcohol es la sustancia más fuertemente asociada tanto al suicidio como a la mortalidad general considerando los accidentes y lesiones (Observatorio Mexicano de Salud Mental y Adicciones, 2024b).

Aunque los hombres tienen tasas de consumo excesivo de alcohol más altas, las mujeres presentan una carga mucho mayor de síntomas de ansiedad y depresión, lo que las coloca en una situación de vulnerabilidad particular ante los efectos negativos del alcohol en la salud mental. Considerando el consumo excesivo (*binge drinking*), existen evidencias sólidas que abordan un mecanismo neurobiológico complejo que subyace a la ansiedad y la depresión

relacionadas con el consumo excesivo de alcohol en adultos. Estas investigaciones destacan el papel fundamental de diversos sistemas de neurotransmisores y circuitos cerebrales. Se ha identificado que las estructuras límbicas como núcleo del lecho de la estría terminal (BNST), la amígdala, el locus coeruleus (LC), la corteza prefrontal y la ínsula están involucrados en la desregulación afectiva vinculados al consumo excesivo de alcohol (Gilpin, et al., 2015; Sommer et al., 2022; Xiao et al., 2024).

En particular, el BNST, región involucrada en el estrés y la ansiedad, sintetiza y libera la hormona liberadora de corticotropina (CRF) y, mediante conexiones con el núcleo paraventricular del hipotálamo, se inicia la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y la liberación de cortisol (Avery et al., 2016). Mientras que la amígdala responde rápidamente a amenazas inmediatas activando el LC, el BNST se especializa en la ansiedad sostenida ante amenazas difusas, contextuales o impredecibles, interactuando con la ínsula anterior y la corteza prefrontal dorsomedial para expresar estados emocionales aversivos (Figura 1). Además, el BNST mantiene comunicación con el hipocampo (para la consolidación del aprendizaje relacionado con el estrés), la sustancia gris periacueductal (para regular conductas defensivas) y regiones del sistema de recompensa como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens (lo que vincula la ansiedad con los procesos de abstinencia y recaída en las adicciones) (Avery et al., 2016). Mientras que la exposición aguda produce efectos ansiolíticos transitorios, el consumo crónico y la abstinencia se asocian con una hiperactividad basal del LC y una mayor activación del eje HPA promoviendo un consumo compulsivo para aliviar el malestar emocional (Reyes, 2025). Además, el consumo crónico induce alteraciones en la señalización del CRF en el LC, particularmente en las hembras, lo que podría explicar su mayor vulnerabilidad a la desregulación emocional y al desarrollo de ansiedad.

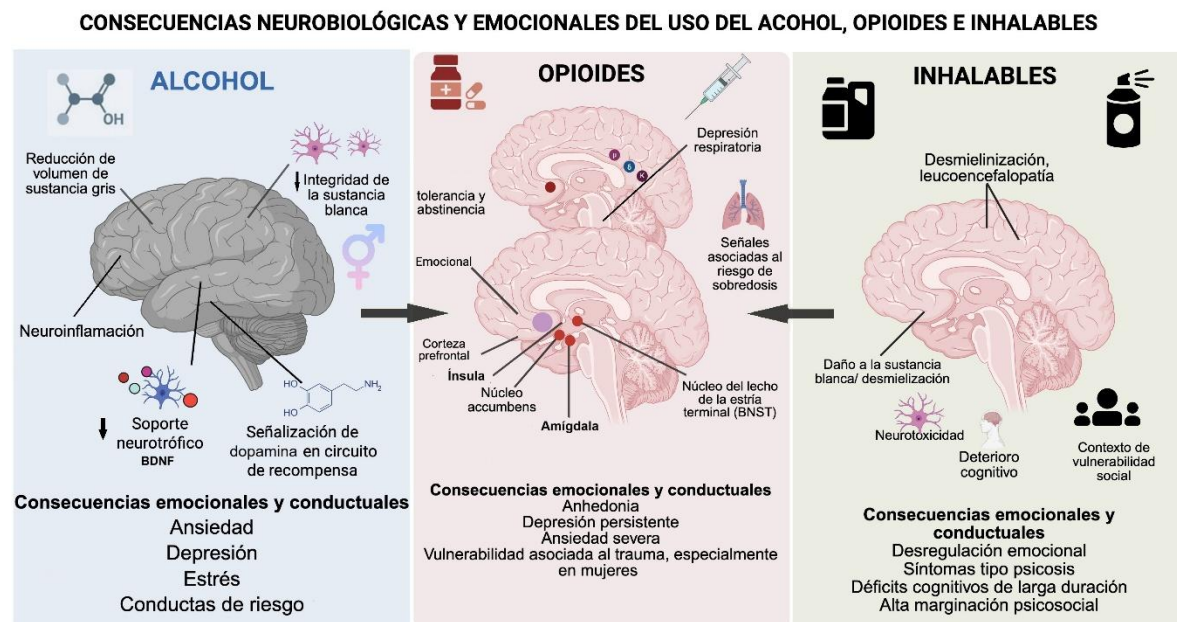
Los correlatos conductuales, así como los cambios neurobiológicos inducidos por el consumo crónico de alcohol en la amígdala, el BNST y la corteza prefrontal, están íntimamente relacionados tanto con el estrés como con la ansiedad, ya que estas regiones forman parte de circuitos integrados que regulan el afecto, la recompensa y las respuestas fisiológicas ante las amenazas (Becker et al., 2017; Blaine y Sinha, 2017). Además, es importante señalar que durante la abstinencia de alcohol estas estructuras muestran patrones de conectividad diferentes entre hombres y mujeres no solo ante una amenaza impredecible, sino también frente a señales ambientales (disparadores), estrés farmacológico/psicológico y combinaciones de estrés/consumo previo (Flores-Bonilla y Richardson, 2020; Zabik et al., 2024).

Las aproximaciones a través de modelos animales sobre la señalización neuroquímica y su función a nivel de circuito han demostrado que el CRF y la noradrenalina modulan la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica en el BNST y la amígdala, influyendo tanto en el consumo excesivo de alcohol como en la ansiedad (Pleil et al., 2015; Snyder et al., 2019). La actividad del BNST, a su vez, está regulada por la corteza prefrontal ventromedial, que atenúa el procesamiento del afecto negativo (DiLeo et al., 2022). En este contexto, se ha confirmado que dichos circuitos regulan la conducta ansiosa y el consumo excesivo de alcohol, que además presentan diferencias sexuales relevantes. En particular, las hembras muestran una mayor excitabilidad basal en el BNST y en la amígdala, junto con patrones diferenciales de plasticidad sináptica en comparación con los machos (Crofton et al., 2023; Levine et al., 2021). De forma consistente, la exposición crónica al alcohol induce cambios adaptativos sexo-dependientes en los receptores de CRF en la amígdala, y las hembras son las que exhiben una mayor sensibilidad

a dichos cambios (Rodríguez et al., 2022). Asimismo, la reducción de opioides endógenos, como las endorfinas, compromete la regulación del estrés y favorece el incremento de la ansiedad y del consumo de alcohol (Rhinehart et al., 2018).

Figura 1

Principales Consecuencias Neurobiológicas y Emocionales del Uso de Alcohol



Nota. (→), opioides e inhalables (←), destacando alteraciones en corteza prefrontal y sistemas de recompensa, así como neuroinflamación, neurotoxicidad y desmielinización, que se asocian con ansiedad, depresión, anhedonia, síntomas tipo psicosis, déficits cognitivos y aumento de conductas de riesgo (BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; BNST: Núcleo del lecho de la estría terminal; ↓ = disminución, ↑ = aumento). Creado con BioRender.com

La evidencia empírica indica que la exposición al estrés modula de manera significativa la señalización del CRF y del sistema noradrenérgico en los circuitos del BNST, lo que incrementa la vulnerabilidad a la recaída (Alavi et al., 2022; Snyder et al., 2019). Sin embargo, la abstinencia al alcohol induce cambios opuestos en la excitabilidad intrínseca de las neuronas de la corteza prefrontal y del BNST en ratones hembra, lo que sugiere neuroadaptaciones complejas y específicas de cada región asociadas a perfiles conductuales de tipo depresivo (Dao et al., 2020). De manera complementaria, la exposición crónica intermitente al etanol y su posterior abstinencia modulan dinámicamente la neurotransmisión gabaérgica en la amígdala basolateral (DiLeo et al., 2022; Price et al., 2025). Estos hallazgos, tanto en humanos como en modelos animales, resaltan la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas que consideren las diferencias sexuales en los circuitos del estrés y de la gestión emocional, con el fin de mejorar la prevención, el tratamiento y la reducción del riesgo de recaída en el trastorno por consumo de alcohol.

Opioides

Panorama Epidemiológico y Patrones de Consumo de Opioides en México

Los opioides de prescripción médica constituyen un grupo de fármacos empleados para el tratamiento del dolor de moderado a intenso, así como para la inducción de la anestesia en procedimientos quirúrgicos (National Institute on Drug Abuse, 2021). En México, entre los principales opioides utilizados con fines terapéuticos, se encuentran la morfina, el tramadol y el fentanilo, disponibles en diversas presentaciones farmacéuticas, incluidas tabletas, soluciones, inyectables y parches transdérmicos (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). De acuerdo con la ENCODAT 2025, la prevalencia del “uso o abuso de medicamentos de prescripción”, como lo son los opioides, en adolescentes de 12 a 17 años registró un aumento significativo (de 0.1 en 2016 a 0.5% en 2025); que resultó más notable en hombres (0.7%) que en mujeres (0.3%) (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). Este incremento podría estar relacionado, al menos en parte, con la incorporación del tramadol en el instrumento de evaluación, lo cual habría aumentado la sensibilidad en la detección del consumo debido a su bajo costo y amplia disponibilidad. Además, se han identificado riesgos futuros que podrían incrementar el uso de opioides, impulsados por la creciente demanda y la presión de las farmacéuticas para ampliar su distribución en el tratamiento del dolor crónico, tanto oncológico como no oncológico (Goodman-Meza et al., 2019).

En lo que respecta a los opioides sintéticos ilícitos, particularmente el fentanilo no médico, la ENCODAT 2025, reporta un consumo casi nulo en el consumo general de los adolescentes en la encuesta de los hogares (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). No obstante, los datos provenientes del SISVEA 2024 indican que, en los centros de rehabilitación, la prevalencia del consumo de fentanilo “alguna vez en la vida” es mayor en hombres que en mujeres (Secretaría de Salud, 2026). Sin embargo, resulta relevante que las mujeres adolescentes y jóvenes (de 15 a 34 años) presenten una mayor proporción de uso que los hombres de la misma edad, con una razón de 5 hombres por cada mujer.

Destaca particularmente el grupo de 15 a 24 años, donde una proporción significativa de mujeres identifica al fentanilo “como su droga principal”. El impacto del fentanilo de producción ilegal está localizado geográficamente en la frontera norte del país siendo Baja California, Sonora, Chihuahua y Sinaloa, los estados con mayores reportes de uso (Secretaría de Salud, 2026). En las mujeres jóvenes de este mismo grupo de edad y que ingresan a tratamiento, el consumo de fentanilo presenta complicaciones que van más allá de las infecciones por compartir jeringas contaminadas. La situación es especialmente crítica si se considera que el 2.3% se encuentran embarazadas, lo cual refleja una vulnerabilidad materno-infantil en esta población.

El consumo de heroína en adolescentes sigue siendo bajo y estable en comparación con el de fentanilo, ya que la prevalencia se mantiene en niveles menores al 0.1%, sin cambios entre 2016 y 2025 (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025). Sin embargo, en los centros de tratamiento, los opioides (incluyendo analgésicos y sintéticos) representan menos del 1% como droga de inicio o de impacto, al menos en adolescentes, porque quienes inician el consumo de estas sustancias tienden a hacerlo a una edad más avanzada en comparación con otras sustancias como el alcohol (Secretaría de Salud, 2026). México es el tercer productor mundial de heroína en la región del Pacífico, y su consumo es menor al de Estados Unidos y Canadá. Aunque la distribución geográfica de su uso parece estar delimitado en el norte del país,

se han detectado pequeños grupos de consumo de heroína en estados del interior y sur, como Morelos, Puebla, Guerrero y Oaxaca (Goodman-Meza et al., 2019).

De acuerdo con el Observatorio Mexicano de Salud Mental y Adicciones (2024b), la mortalidad por sobredosis vinculada a los opioides se agrupa junto con los alucinógenos y cannabinoides y presenta una marcada brecha de género; donde los hombres representan el grupo de mayor riesgo (0.4 por cada cien mil habitantes) comparado con las mujeres (0.01 por cada cien mil habitantes). Mientras que el riesgo en los hombres es superior en todas las sustancias, el perfil de mortalidad en las mujeres destaca porque sus fallecimientos se deben al uso combinado de sustancias y al consumo de sedantes de prescripción clínica como las benzodiazepinas y barbitúricos.

Efectos Fisiológicos, Toxicidad y Desarrollo de Tolerancia

Para explicar los efectos a largo plazo del consumo crónico de opioides en el desarrollo de la depresión, es indispensable considerar los mecanismos neurobiológicos que subyacen a este estado de afecto negativo. El sistema opioide endógeno —integrado principalmente por endorfinas, encefalinas y dinorfinas— actúa mediante la activación de los receptores mu (MOR), delta (DOR) y kappa (KOR), modulando la percepción del dolor tanto físico como emocional (Christie, 2021; Dhaliwal y Gupta, 2023;). Asimismo, participa en el control de funciones autonómicas esenciales, como la respiración, la motilidad gastrointestinal y la regulación endocrina (Herman et al., 2024). Más allá de estos efectos fisiológicos, dicho sistema desempeña un papel central en la regulación de procesos emocionales complejos, incluyendo el estado de ánimo, el humor, la experiencia del placer, la motivación y el circuito de recompensa (Dhaliwal y Gupta, 2023). Los opioides endógenos también contribuyen a la respuesta al estrés mediante la activación del eje HPA, además de influir en conductas como el apetito y la reproducción (Nakamoto y Tokuyama, 2023). En el ámbito afectivo y social, modulan las respuestas ante estímulos interpersonales, atenuando el malestar asociado al rechazo social y facilitando las experiencias emocionales positivas (Christie, 2021; Løseth et al., 2024).

De esta manera, los efectos de los opioides ilegales e incluso los de prescripción actúan en los mismos receptores opioides antes mencionados; sin embargo, difieren de los opioides endógenos por su afinidad y potencia, lo cual se traduce en la capacidad de unirse a determinado tipo de receptor y en la dosis más baja requerida para producir sus efectos fisiológicos (Emery y Akil, 2020). En este sentido, cabe resaltar que el fentanilo y la heroína son más potentes que la mayoría de los opioides de uso clínico y, en su presentación no médica, se asocian con un mayor potencial adictivo debido a su alta lipofilicidad; cruzan la barrera hematoencefálica más fácilmente y tienen una mayor rapidez en el inicio de sus efectos (Severino et al., 2018). La mayor potencia del fentanilo significa que sus efectos psicoactivos como la euforia y la sedación se obtienen con una dosis menor comparada con la dosis requerida de morfina, que es aproximadamente 50-100 veces menos potente; sin embargo, la potencia se aplica para todos sus efectos, incluyendo los adversos como la depresión respiratoria (Severino et al., 2018).

Otro ejemplo es el resurgimiento de los nitazenos, opioides sintéticos hasta 500 veces más potentes que la morfina, que ha provocado un aumento en las tasas de sobredosis, intoxicaciones y mortalidad para cualquier usuario independientemente de la edad. En la actualidad, los opioides sintéticos como el fentanilo y los nitazenos suelen estar adulterados con compuestos no opioides, como benzodiazepinas y xilacina (Schwarz et al., 2025). Esta

combinación potencia de forma considerable la depresión respiratoria, haciendo que la respiración se vuelva peligrosamente lenta o incluso se detenga, lo que constituye la principal causa de muerte por sobredosis. Además, la presencia de estos adulterantes complica la atención de emergencia, ya que la naloxona (antagonista competitivo de los receptores opioides) solo revierte la sobredosis de fentanilo, nitazeno y otros opioides, pero no actúa sobre los sitios donde se une la benzodiazepina o xilacina, permitiendo que la depresión respiratoria persista (Schwarz et al., 2025).

Los mecanismos que subyacen al desarrollo de la tolerancia y la abstinencia son proporcionales a la potencia de los compuestos, pero se ha documentado que la tolerancia no se desarrolla de manera simultánea en los efectos emocionales subjetivos y/o fisiológicos (Emery y Akil, 2020). Por ejemplo, con el uso prolongado de opioides se desarrolla en primer lugar la tolerancia a la analgesia y la euforia, lo cual conduce a aumentar la dosis buscando estos efectos subjetivos, pero persisten los efectos adversos de depresión respiratoria durante más tiempo (Dumas y Pollack, 2008; Martyn et al., 2019). Los usuarios crónicos de fentanilo o con trastorno por consumo de opioides (TCO) muestran una menor sensibilidad a la aparición de depresión respiratoria, comparados con los sujetos no usuarios; sin embargo, la probabilidad de apnea (interrupción de la respiración) aumenta al escalar la dosis independientemente de que sean usuarios crónicos o no (Algera et al., 2021). Estos hallazgos muestran que los usuarios crónicos siguen estando en peligro de sufrir una depresión respiratoria mortal si aumentan la dosis o utilizan opioides de mayor potencia y, además, considerando que en el mercado ilícito se encuentran opioides combinados con otras sustancias (Figura 1).

Parte de la explicación hasta ahora de los cambios que subyacen en el desarrollo de la tolerancia a los efectos subjetivos se debe a los cambios moleculares en las vías intracelulares que suceden al activarse los receptores opioides. En particular, se ha documentado una desensibilización del receptor a través de una disminución de receptores en la superficie celular, un aumento del reciclaje o internalización de receptores, así como un aumento en su degradación (Dumas y Pollack; 2008; Martyn et al., 2019; Paul et al., 2021). La reducción de la expresión de estos receptores, junto con las adaptaciones celulares en regiones corticales y límbicas implicadas en la regulación afectiva, se traduce en una modulación deficiente del dolor y favorece la persistencia de estados emocionales negativos.

En este contexto de desregulación neurobiológica, el síndrome de abstinencia se manifiesta mediante signos y síntomas opuestos a los efectos agudos de los opioides, como inquietud, ansiedad, insomnio, temblores y taquicardia (Dumas y Pollack, 2008; Martyn et al., 2019). Más allá de estos síntomas físicos, la abstinencia se asocia estrechamente con estados afectivos negativos persistentes, caracterizados por un incremento del estrés, angustia, insatisfacción y desesperanza, lo que refuerza el malestar emocional previamente instaurado (Emery y Akil, 2020; Saraiya et al., 2024). En particular, se ha visto que las mujeres presentan una progresión más acelerada desde el primer uso de opioides hasta el desarrollo de un trastorno —fenómeno conocido como *telescoping*— y experimentan síntomas de abstinencia más intensos que incluso predicen la recaída en el consumo de opioides posterior al tratamiento (Davis et al., 2021; Mazure y Fiellin, 2018; Saraiya et al., 2024). Si bien los hombres registran un mayor número de sobredosis fatales en términos generales, las mujeres muestran tasas más elevadas de sobredosis intencionales, entendidas como intentos deliberados de autolesión mediante el consumo de sustancias. Esta situación se inscribe en un contexto de *sindemia*, entendido como

la interacción entre múltiples problemas sociales y de salud que afectan de manera particular a las mujeres que se inyectan heroína y fentanilo en Mexicali; la coexistencia de esta condición con la violencia de género y el estigma intensifica su vulnerabilidad y eleva el riesgo de desenlaces adversos, como las sobredosis (González-Nieto et al., 2023).

Cambios Estructurales, Funcionales y Diferencias de Género en la Regulación Emocional

La evidencia reciente de estudios internacionales indica que la comorbilidad con distintos trastornos de ansiedad y depresivos aparece con mayor intensidad en las mujeres, especialmente en aquellas que iniciaron el consumo de opioides desde edades muy tempranas (Fernández, et al., 2023; Nwabueze et al., 2021; Rhee et al., 2020; Saraiya et al., 2025) aunque también hay evidencias que no muestran diferencias de género en usuarios de opioides en tratamiento (Magel et al., 2024; Soyka et al., 2026) o no se han encontrado ni reportado estudios suficientes que permitan afirmar que las mujeres tienen una mayor sensibilidad biológica o psicológica para desarrollar estos trastornos en usuarios de opioides de prescripción (Leung et al., 2022). El estudio de Chan et al. (2020) reveló una historia clara: aunque hombres y mujeres reportan un consumo similar de opioides, en ellas el riesgo de sufrir un episodio de depresión mayor se asocia con su consumo y se dispara hasta un 200%, mientras que en ellos la relación prácticamente desaparece. Entre más de once mil adolescentes analizados, el uso no médico de opioides tuvo un peso especial en la salud mental de las jóvenes.

En la historia clínica, los trastornos de ansiedad o depresión no se presentan de manera aislada, sino que se entrelazan y se refuerzan mutuamente, dando forma a un entramado de vulnerabilidad que acompaña a las personas desde etapas tempranas de su vida. Dentro de este panorama, los trastornos de la personalidad, la depresión y la ansiedad emergen como algunos de los vínculos más estrechos y significativos con el uso de opioides, particularmente en los hombres (Fernández et al., 2023; Sarkar et al., 2025). Sin embargo, en las mujeres esta relación adquiere una complejidad distinta: ellas enfrentan un riesgo mayor de desarrollar trastornos afectivos y trastornos de ansiedad, los cuales se superponen al consumo y amplifican ese círculo de vulnerabilidad que ya las rodea (Mazure y Fiellin, 2018; Rhee et al., 2020). Además, la probabilidad de que las mujeres inicien el consumo de opioides de prescripción médica es mayor que en los hombres; ya que reportan con más frecuencia que recurren a estos fármacos como una forma de afrontar emociones negativas y el dolor físico (Mazure y Fiellin, 2018; Rogers et al., 2020). No obstante, el acceso al tratamiento del abuso de opioides se ve limitado por estigmas y barreras prácticas, como el temor a perder la custodia de sus hijos o la falta de servicios de cuidado infantil; factores que reducen significativamente la participación de las mujeres en los programas de rehabilitación disponibles.

Las mujeres con TCO suelen experimentar historias de trauma más severas, con altos niveles de abuso sexual y violencia interpersonal (Carr et al., 2023; Rodríguez et al., 2024). Esto se refleja en una mayor presencia de síntomas de estrés postraumático, depresión y ansiedad, así como en una intensa desregulación emocional que alimenta el ciclo de la adicción (Santo et al., 2022). La mayoría presenta TCO severo acompañado de síntomas de estrés postraumático y una proporción considerable vive con dolor crónico y antecedentes de experiencias sexuales no deseadas (Saraiya et al., 2024). Además, muchas han enfrentado adversidad desde la infancia, lo que incrementa la vulnerabilidad emocional y el riesgo de desarrollar tanto trastorno de estrés postraumático como trastornos por consumo de sustancias (Carr et al., 2023;

Rodríguez et al., 2024). La combinación de trauma a lo largo de la vida, dolor persistente y afecto negativo favorece un uso sostenido de opioides, frecuentemente como intento de mitigar tanto el dolor físico como la angustia psicológica. Resulta especialmente preocupante que, pese a recibir tratamiento de sustitución con agonistas opioides, los pacientes mantengan una prevalencia elevada y persistente de la desregulación emocional, con escasa mejoría clínica (Soyka et al., 2026). Durante el seguimiento, predominan la depresión, los trastornos del sueño y la ansiedad, lo que evidencia que este abordaje terapéutico, por sí solo, es insuficiente para reducir la comorbilidad psiquiátrica y subraya la necesidad de incorporar intervenciones psicosociales y farmacológicas complementarias.

Son escasos los estudios longitudinales o retrospectivos que exploran la prevalencia de depresión y ansiedad en poblaciones mexicanas que consumen opioides; aun así, algunas evidencias provienen principalmente de las zonas fronterizas. En un estudio realizado en 30 centros residenciales del centro de México, se menciona que el 85% de las personas que reciben estos servicios son hombres, mientras que el 10% son mujeres (Mondragón-Martínez et al., 2023). Uno de los puntos más relevantes que resaltan los autores es que, si bien los hombres tienen una mayor prevalencia de trastorno por uso de sustancias, las mujeres enfrentan consecuencias más severas debido a la rápida progresión del consumo excesivo hasta la aparición del trastorno por consumo de opioides; además que muestran una mayor prevalencia de trastorno por estrés postraumático, bulimia nerviosa y una mayor ideación suicida en comparación con los hombres. Otro de estos trabajos describe la presencia de síntomas depresivos en personas mexicanas que se inyectan drogas y que han sido deportadas de Estados Unidos, aunque no se determina cuál es la sustancia que consumen con mayor frecuencia (Pinedo et al., 2018). Más allá de los datos, el panorama revela una realidad marcada por condiciones estructurales adversas: la inestabilidad económica, la falta de protección legal y la ausencia de vivienda se entrelazan para profundizar el deterioro de la salud mental en esta población.

En una sala de consumo seguro en Mexicali, se documentó que las mujeres usuarias de sustancias mostraron una elevada prevalencia de síntomas depresivos (77%) y estrés postraumático (70%) (Goodman-Meza et al., 2022). Esta vulnerabilidad se asocia con conductas de riesgo y con el uso de heroína de alquitrán negro, heroína blanca (China White) o metanfetaminas. Las pruebas de detección de fentanilo fueron positivas y la mitad de las mujeres disminuyó el consumo de sustancias por la percepción de “ser más riesgoso”; sin embargo, la falta de acceso a sustancias “puras” o libres de fentanilo y la dependencia física mantuvieron la conducta de consumo en la otra mitad de las mujeres analizadas (Goodman-Meza et al., 2022).

La metadona y la buprenorfina (agonistas opioides) constituyen el tratamiento de referencia para el TCO, al reducir la mortalidad, el riesgo de sobredosis, además de mejorar el funcionamiento psicosocial. Debido a las restricciones legislativas en México sobre la prescripción de opioides de uso médico, se ha limitado su abuso; sin embargo, esto afecta de manera indirecta también al tratamiento del TCO, ya que la metadona y buprenorfina si bien están disponibles en México, su acceso está restringido a la prescripción médica y su disponibilidad está limitada a pocas clínicas especializadas (Bórquez et al., 2025). Además, los síntomas inmediatos tras la interrupción del tratamiento con metadona son la ansiedad y la depresión; cuyos efectos influyen en que las personas busquen alternativas como el uso de

benzodiazepinas, opioides ilícitos e incluso el cannabis como paliativos para aliviar los signos de abstinencia.

Una gran problemática que hay que considerar es que muchas de las sustancias que se utilizan en la frontera, como la heroína blanca o negra, están adulteradas con fentanilo, y de manera similar, el fentanilo se mezcla frecuentemente con metanfetamina con la falsa creencia de que previene la sobredosis (Fleiz et al., 2020; Friedman et al., 2022). Cabe resaltar que de acuerdo con el Observatorio de Salud Mental y Adicciones (2024a), las combinaciones que más se han documentado suceden en el mercado ilícito, ya que los distribuidores mezclan el fentanilo con heroína, metanfetaminas, cocaína e incluso otros adulterantes sin que el consumidor tenga conocimiento. Esta situación se intensifica considerablemente en México debido a las restricciones en el acceso a la naloxona, derivadas de la exigencia de receta médica, su elevado costo y la escasez de programas de reducción de daños y de campañas de distribución.

Cuando el dolor crónico y la depresión coexisten, algunos pacientes recurren a los opioides no solo para aliviar el dolor físico, sino como una forma de compensar la menor capacidad del sistema opioide endógeno para modular el estrés y las emociones negativas (Sullivan, 2018). Es importante considerar que existen diferencias individuales en el funcionamiento del sistema opioide endógeno que parecen explicar la distinta vulnerabilidad a los trastornos del estado de ánimo y la evidencia indica una desregulación específica en mujeres con depresión mayor en los circuitos opioides involucrados en la regulación emocional (Emery y Akil, 2020). En este sentido, dicha alteración inducida por el consumo problemático de opioides podría contribuir al inicio, intensificación o persistencia de la depresión, la ansiedad y otros trastornos afectivos (Leung et al., 2022). Asimismo, el uso crónico de opioides de prescripción o sintéticos de uso no médico podría estar favoreciendo una mayor desregulación del sistema opioide con un impacto especialmente relevante en las mujeres (Jelen et al., 2022; Peciña et al., 2019; Rosoff et al., 2021). Se conoce que otros factores, incluyendo los genéticos, son dependientes del sexo, como el polimorfismo de MOR (conocido como A118G), el cual presenta una menor expresión y activación por los opioides endógenos, influyendo en la respuesta al estrés y a los estímulos emocionales (Emery y Akil, 2020; Peciña et al., 2019).

La evidencia proveniente de modelos animales y estudios en humanos destaca el papel central del sistema opioide endógeno en la regulación emocional y social. En modelos animales, la activación de los receptores MOR se ha vinculado con conductas de apego y motivación social, mientras que la eliminación de los genes que codifican receptores DOR se asocia con comportamientos ansiosos y prodepresivos; asimismo, la administración de fármacos agonistas de MOR y antagonistas de KOR muestran efectos antidepresivos en tareas relacionadas con la desesperanza (Emery y Akil, 2020; Jelen et al., 2022; Jo et al., 2024). En humanos, estudios de neuroimagen han demostrado una menor disponibilidad de MOR en regiones clave para la regulación emocional —como la amígdala, el tálamo y la corteza cingulada anterior— en pacientes con depresión mayor, así como una activación diferencial del sistema opioide durante experiencias de tristeza o rechazo social (Jelen et al., 2022; Peciña et al., 2019). En concordancia con estos hallazgos, tratamientos como la administración de buprenorfina y la combinación de agonistas opioides, como buprenorfina/samidorfan, han mostrado beneficios ante síntomas depresivos y anhedonia en depresión resistente (Jelen et al., 2022; Rouzbahani et al., 2025). En conjunto, el sistema opioide endógeno constituye un punto de retroalimentación clave entre la adicción y la depresión, con implicaciones directas para la práctica clínica (Figura 1). Las

diferencias individuales y sexuales en la regulación emocional resaltan la necesidad de que la intervención clínica incorpore evaluaciones integrales del estado afectivo, de la historia de trauma y de los patrones de consumo de opioides de prescripción y de uso no médico desde etapas tempranas.

Inhalables

Patrones de Consumo de Inhalables en Adolescentes y Adultos Jóvenes

El uso indebido y el abuso de inhalables en México se han documentado desde la década de 1950 y continúan siendo una de las principales sustancias de inicio en niños, niñas y adolescentes, con edades de inicio entre los 10 y 14 años y prevalencias escolares de consumo alguna vez en la vida cercanas al 4–8% (Centro de Integración Juvenil, 2016; Martínez-Vélez et al., 2016). Dentro de este fenómeno, las personas en situación de calle constituyen el grupo con mayor prevalencia: abarcan un amplio rango de edades, pernoctan en predios y edificaciones abandonados o espacios públicos y subsisten mediante actividades informales como limpieza de parabrisas, malabares, espectáculos callejeros y mendicidad. Históricamente se empleaban solventes como thinner, Resistol 5000 y distintos pegamentos (por ejemplo, FZ10), pero desde la década de 1990 se ha observado un desplazamiento hacia el activo, un solvente industrial a base de tolueno utilizado para limpiar tuberías de PVC y curtir pieles, de amplia disponibilidad y hoy uno de los inhalables más consumidos por adolescentes y adultos jóvenes, solo superado por la marihuana. Aunque su uso en población general se reconoce como un problema grave de salud pública, el consumo de activo entre personas sin hogar ha recibido menor atención, a pesar de que en los llamados “niños de la calle” —niños, niñas y adolescentes que comienzan a vivir en la calle a edades tempranas— se combina con condiciones de extrema precariedad, inserción en la economía informal y, en algunos casos, venta de sustancias psicoactivas (Ortiz-Castro et al., 2025).

La inhalación crónica del activo se asocia con daño somático relevante (afectación renal, de la médula ósea, inmunosupresión y posible daño genético) y con un marcado deterioro neuropsicológico, que compromete memoria, atención, concentración, habilidades de análisis y síntesis y planificación, pudiendo acompañarse de alucinaciones, ideas delirantes y pobre control de impulsos. Si bien la producción y el uso industrial del activo están regulados y su venta a menores se sanciona administrativamente, no existen políticas públicas específicas dirigidas a esta población; su disponibilidad ha aumentado y hoy se comercializa en narcotiempos junto con otras drogas, donde es buscado por sus efectos relajantes, alucinógenos, desinhibitorios y analgésicos, que proporcionan alivio físico y emocional y refuerzan el sentido de pertenencia en los espacios de calle (Centro de Integración Juvenil, 2016; Martínez-Vélez et al., 2016; Ortiz-Castro et al., 2025; Oceánica, 2025).

Los principales consumidores de activo en México son los grupos en situación de calle del Centro Histórico de la Ciudad de México, sobre todo en las zonas de San Hipólito, Tepito y el Monumento a la Revolución. Bajo la etiqueta histórica de “niños de la calle”, se agrupa a personas sin hogar con edad promedio cercana a los 25 años, que duermen en espacios públicos y sobreviven mediante trabajos informales como limpiar parabrisas, hacer malabares o pedir dinero (Ortiz-Castro et al., 2025).

En este contexto, el activo funciona como recurso para sobrellevar el día: reduce la sensación de hambre y de dolor, facilita la convivencia y genera un alivio emocional transitorio,

lo que favorece la permanencia en la calle. Estos grupos presentan jerarquías internas ligadas al consumo y la venta (líder, vendedores, miembros regulares y “satélites”), y se estima que en la zona céntrica hay entre 3,000 y 5,000 personas sin hogar usuarias de activo, aunque no existe un registro actualizado (Ortiz-Castro et al., 2025).

El patrón de uso se caracteriza por episodios breves e intensos, con múltiples “golpes” en una misma sesión, por lo general en contextos grupales y con frecuente combinación de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, lo que aumenta el riesgo de intoxicación, otros trastornos por uso de sustancias, así como de problemas escolares, familiares y legales (Díaz-Salinas, 2014; National Institute on Drug Abuse, 2024; Ortiz-Castro et al., 2025; Oceánica, 2025).

Efectos Fisiológicos Agudos y Signos de Intoxicación

Como otros depresores del sistema nervioso central, los inhalables producen un efecto bifásico: euforia, sensación de “embriaguez” y desinhibición inicial seguidas de somnolencia, ataxia, disartria y deterioro del nivel de conciencia, con cefalea, mareo, náusea y vómito como síntomas frecuentes (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2017; Instituto Mexiquense de Salud Mental, 2004; National Institute on Drug Abuse, 2024; Rodríguez-Padilla et al., 2020). A dosis más altas se observan confusión, alucinaciones, agresividad, convulsiones, arritmias cardíacas y depresión respiratoria, con riesgo de coma y muerte súbita por paro cardiorrespiratorio, en particular cuando se inhalan repetidamente durante varias horas o se combinan con alcohol (Alonso-Perarnau et al., 2022; National Institute on Drug Abuse, 2024; Oceánica, 2025). La intoxicación aguda por tolueno y otros solventes también puede acompañarse de irritación de las vías respiratorias, broncoaspiración, rhabdomiólisis y alteraciones hidroelectrolíticas severas, que incrementan el riesgo de insuficiencia renal aguda (Juárez-Pérez et al., 2022; Rodríguez-Padilla et al., 2020). Con el consumo crónico, incluso en adolescentes, se describen, además, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, alteraciones auditivas y visuales y un síndrome fetal por solventes cuando la exposición ocurre durante el embarazo (Instituto Mexiquense de Salud Mental, 2004; Rodríguez-Padilla et al., 2020; Soberanes-Chávez et al., 2013).

Cambios Estructurales y Funcionales a Largo Plazo

En México, la evidencia sobre inhalables y tolueno incluye estudios preclínicos y clínicos que muestran un alto potencial adictivo y neurotóxico (Cruz et al., 2014). El inicio temprano y la exposición repetida a inhalables durante la adolescencia se asocian con daño estructural del sistema nervioso central, particularmente de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, donde se observan leucoencefalopatía, adelgazamiento del cuerpo caloso, atrofia difusa de la corteza y del cerebelo, así como aumento de la señal periventricular en estudios de neuroimagen (Alonso-Matías et al., 2020; Juárez-Pérez et al., 2022; Rodríguez-Padilla et al., 2020). Estos cambios se acompañan de pérdida neuronal en la corteza cerebral, ganglios basales y cerebelo, así como de degeneración axonal en tractos largos medulares, lo que se traduce clínicamente en ataxia, espasticidad, temblor, debilidad muscular y alteraciones sensoriales (Hernández et al., 2026; Juárez-Pérez et al., 2022;). En el plano cognitivo, diversos estudios en adolescentes consumidores reportan deterioro persistente en la memoria de trabajo (u operativa) y la memoria a largo plazo, la atención sostenida, las habilidades visoespaciales, las funciones ejecutivas y la coordinación motora fina, incluso después de periodos prolongados de abstinencia (Alonso-

Matías et al., 2020; Jupina et al., 2024). A nivel psicopatológico, el abuso crónico se asocia con mayor prevalencia de síntomas depresivos y ansiosos, ideación paranoide, psicosis inducida por solventes y un posible incremento del riesgo de trastornos depresivos mayores, conductas suicidas y deterioro cognitivo tipo demencia en la adultez temprana (Hernández et al., 2026; National Institutes of Health, 2025; Oceánica, 2025) (Figura 1).

En el ámbito preclínico, trabajos experimentales con roedores han evaluado la exposición aguda y crónica al tolueno, documentando que potencia la actividad de receptores GABA_A, actúa como depresor del sistema nervioso central, produce tolerancia a efectos anticonvulsivantes y altera la reactividad cardiovascular (Arias et al., 2013). Estos modelos también han mostrado daño en sustancia blanca, apoptosis neuronal y alteraciones conductuales compatibles con deterioro cognitivo y cambios emocionales (Alonso-Perarnau et al., 2022; Filley, 2013).

La evidencia preclínica ha permitido identificar los mecanismos neurobiológicos mediante los cuales el tolueno produce daño cerebral y favorece el desarrollo de adicción (Cruz et al., 2014; Jupina et al., 2024). En modelos de roedores, el tolueno modula en forma positiva los receptores GABA_A e inhibe de manera no competitiva los receptores NMDA, actuando como un potente depresor del sistema nervioso central con propiedades disociativas y reforzantes, y generando tolerancia y conductas tipo ansioso-depresivas tras exposiciones repetidas (Arias et al., 2013; Cruz et al., 2014). Exposiciones agudas y crónicas a concentraciones de 4 000–8 000 ppm se han asociado con disminución del metabolismo en el hipocampo y el tálamo, apoptosis y desmielinización en la sustancia blanca, así como deterioro en tareas de memoria y aprendizaje, lo que reproduce en animales el patrón de daño cognitivo observado en personas con trastorno por uso de inhalables (Alonso-Perarnau et al., 2022; Filley, 2013). Además, estudios previos han mostrado que la inhalación crónica de tolueno desregula la respuesta al estrés y altera parámetros metabólicos, efectos que se potencian cuando los animales son sometidos a estrés por restricción (Soberanes-Chávez et al., 2013), mientras que intervenciones como el enriquecimiento ambiental atenúan conductas tipo adictivas y mejoran el rendimiento mnemónico (Montes et al., 2017), sugiriendo que la vulnerabilidad psicosocial y el contexto ambiental modulan de manera crítica la neurotoxicidad del tolueno y la probabilidad de desarrollar consumo problemático. El tolueno también produce efectos complejos sobre la ansiedad, los sistemas de estrés y las conductas depresivas que dependen de la dosis y del tiempo de exposición (Kim et al., 2020; Yang et al., 2010). En ratones, una sola sesión de inhalación (≈500–2,000 ppm) incrementa transitoriamente la conducta ansiosa y, de forma tardía, induce conductas depresivas, acompañadas de alteraciones en el recambio dopaminérgico, la señalización serotoninérgica (5-HT_{1A}) y la neurogénesis adulta (Kim et al., 2020). Otros estudios destacan que la exposición a tolueno aguda tiene propiedades antidepresivas (Cruz et al., 2009). Estudios adicionales muestran que el tolueno agudo puede inducir un estado depresivo reversible con antidepresivos clásicos y asociado con activación del eje hipotálamo–hipófisis–adrenal, mientras que exposiciones repetidas y de alta concentración alteran de forma más profunda este eje y otros sistemas endocrinos, patrón compatible con un estado de estrés crónico y con los síntomas de ansiedad y ánimo deprimido observados en personas con abuso de inhalables (Bowen et al., 2018; Sari et al., 2005; Soberanes-Chávez et al., 2013; Yang et al., 2010;).

Conclusiones

El análisis integral del consumo de alcohol, opioides e inhalables en México evidencia que estas sustancias representan un problema complejo de salud pública, determinado no solo por su amplia disponibilidad y patrones de inicio temprano, sino también por los profundos efectos neurobiológicos, estructurales y emocionales que generan a lo largo del curso de vida. La evidencia epidemiológica muestra que, los patrones de consumo son distintos entre estas sustancias depresoras, ya que en ellos influyen la situación socioeconómica, cultural y de género. Mientras que los inhalables continúan siendo una de las principales sustancias de inicio, su consumo persiste tanto en niños como en adultos en situación de calle. Aunque diversos indicadores muestran una disminución del consumo durante la adolescencia, se mantienen patrones preocupantes de consumo excesivo de alcohol y opioides en la población adulta, especialmente entre las mujeres, lo que pone de manifiesto cambios socioculturales recientes y vulnerabilidades específicas asociadas al género.

El consumo excesivo de estas sustancias no solo incrementa el riesgo de intoxicación o sobredosis, sino que también influye en el desarrollo de trastornos por consumo de sustancias y se asocia con una elevada comorbilidad con el estrés, la ansiedad y la depresión. Desde el punto de vista neurobiológico, el consumo agudo excesivo y recurrente de estas sustancias interfiere de manera significativa con procesos críticos del desarrollo cerebral, induce neuroadaptaciones celulares y cambios dentro de los circuitos, comprometiendo sistemas clave implicados en la regulación de la recompensa, el estrés y el control emocional. En conjunto, las alteraciones neurobiológicas sostienen un círculo de vulnerabilidad en el que el consumo y el malestar emocional se potencian mutuamente.

Un factor que puede limitar el estudio de las sustancias depresoras en los ámbitos epidemiológico, neurobiológico y conductual es que la prevalencia del consumo excesivo y exclusivo de una sola sustancia es baja, dado que en la actualidad predomina el policonsumo. No obstante, resulta fundamental señalar que estas sustancias depresoras suelen actuar como sustancias de inicio, facilitando posteriormente el uso de otras sustancias psicoactivas.

En conjunto, los hallazgos revisados subrayan la necesidad de enfoques de prevención, detección e intervención que integren la dimensión epidemiológica con la comprensión neurobiológica y psicosocial del patrón de consumo excesivo de sustancias depresoras. Estos hallazgos subrayan la necesidad de modelos terapéuticos dirigidos y dependientes del género, integrados con el tratamiento farmacológico, que fortalezcan la regulación emocional y reduzcan la recaída.

Referencias

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2017). *Toxicological profile for toluene*. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592501/>
- Alavi, M., Ryabinin, A. E., Helms, M. L., Nipper, M. A., Devaud, L. L., & Finn, D. A. (2022). Sensitivity and resilience to predator stress-enhanced ethanol drinking is associated with sex-dependent differences in stress-regulating systems. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *16*, 834880. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.834880>
- Algera, M. H., Olofsen, E., Moss, L., Dobbins, R. L., Niesters, M., van Velzen, M., Groeneveld, G. J., Heuberger, J., Laffont, C. M., & Dahan, A. (2021). Tolerance to opioid-induced respiratory depression in chronic high-dose opioid users: A model-based comparison with opioid-naïve individuals. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *109*(3), 637–645. <https://doi.org/10.1002/cpt.2027>
- Alonso, M. (2023). El consumo de alcohol en México: Cambios recientes, tendencias y desafíos. *Iberoamericana – Nordic Journal of Latin American and Caribbean Studies*, *23*(83), 83–106. <https://doi.org/10.18441/ibam.23.2023.83.83-106>
- Alonso-Matías L., Reyes-Zamorano E., González-Olvera Jorge J. J. (2020) Cognitive and clinic profile of volatile substance users. *Salud Mental*, *43*(4): 167-174. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252020000400167&lng=es.
- Alonso-Perarnau, S., García-Yáñez, T., Durán-Pérez, M., & Andrés-Sanz, A. (2022). Efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno. Revisión sistemática. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, *68*(268), 171-189. <https://doi.org/10.4321/s0465-546x2022000300004>
- Anand, S. K., Ahmad, M. H., Sahu, M. R., Subba, R., & Mondal, A. C. (2023). Detrimental effects of alcohol-induced inflammation on brain health: From neurogenesis to neurodegeneration. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *43*, 1885–1904. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01308-2>
- Arias, C., Covarrubias, L., & Morales-Villagrán, A. (2013). In vivo effects of abuse solvents on rodent behavior and neurotransmitter systems. *Salud Mental*, *36*(3), 189–198.
- Avery, S. N., Clauss, J. A., & Blackford, J. U. (2016). The human BNST: functional role in anxiety and addiction. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 126–141. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.185>
- Bailey, J. A., Epstein, M., Catalano, R. F., McMorris, B. J., Heerde, J. A., Clancy, E., Rowland, B., & Toumbourou, J. W. (2021). Longitudinal consequences of adolescent alcohol use under different policy contexts in Australia and the United States. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *82*(3), 377–386. <https://doi.org/10.15288/jsad.2021.82.377>
- Becker, H. (2017). Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*, *122*, 115-126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>.
- Blaine, S., & Sinha, R. (2017). Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology*, *122*, 136-147. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.037>.

- Bórquez, A., Goldshear, J. L., Muñoz-Mina, S., Tornez, A., Vera, A. H., Medina Mora, M. E., Rangel, G., & Strathdee, S. A. (2025). A qualitative exploration of the downstream impact of a sustained disruption to the methadone supply in Mexico: Effects on the mental, financial, and social health of patients with opioid use disorder in Tijuana. *Lancet Regional Health. Americas*, 49, 101176. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101176>
- Bowen, S. E., Hannigan, J. H., Davidson, C. J., & Callan, S. P. (2018). Abstinence following toluene exposure increases anxiety-like behavior in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 65, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.12.010>
- Broadwater, M. A., Lee, S. H., Yu, Y., Zhu, H., Crews, F. T., Robinson, D. L., & Shih, Y. I. (2018). Adolescent alcohol exposure decreases frontostriatal resting-state functional connectivity in adulthood. *Addiction Biology*, 23(2), 810–823. <https://doi.org/10.1111/adb.12530>
- Carr, M. M., Ellis, J. D., Saules, K. K., & Ledgerwood, D. M. (2023). Childhood adversity, addiction severity, and comorbidity among patients receiving opioid use disorder treatment: The role of emotion regulation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 211(2), 150–156. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001581>
- Centro de Integración Juvenil. (2016). *Inhalables: Habilidades para rechazar situaciones de consumo*. Ciudad de México, México. http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/ManualInhalables.pdf
- Chan, K., Moller, M., Marsack-Topolewski, C., Winston, P., Jennings, R., & Prifti, A. (2020). Age differences in non-medical prescription opioid use and psychological distress. *Substance Use & Misuse*, 55(11), 1808–1816. <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1765808>
- Christie N. C. (2021). The role of social isolation in opioid addiction. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 16(7), 645–656. <https://doi.org/10.1093/scan/nsab029>
- Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, & Instituto Nacional de Salud Pública. (2025). *Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco (ENCODAT 2025)*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1044513/ENCODAT_-_COMPLETO.pdf
- Crofton, E. J., O'Buckley, T. K., Bohnsack, J. P., Morrow, A. L., & Herman, M. A. (2023). Divergent population-specific effects of chronic ethanol exposure on excitability and inhibitory transmission in male and female rat central amygdala. *Journal of Neuroscience*, 43(42), 7056–7068. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0717-23.2023>
- Cruz, S. L., Rivera-García, M. T., & Woodward, J. J. (2014). Review of toluene action: Clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of Drug and Alcohol Research*, 3, 235840. <https://doi.org/10.4303/jdar/235840>
- Cruz, S. L., Soberanes-Chávez, P., Páez-Martínez, N., & López-Rubalcava, C. (2009). Toluene has antidepressant-like actions in two animal models used for the screening of antidepressant drugs. *Psychopharmacology*, 204(2), 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1462-2>
- Dao, N. C., Suresh Nair, M., Magee, S. N., Moyer, J. B., Sendao, V., Brockway, D. F., & Crowley, N. A. (2020). Forced abstinence from alcohol induces sex-specific depression-like behavioral and neural adaptations in somatostatin neurons in cortical and amygdalar

- regions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 86. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00086>
- Davis, J. P., Eddie, D., Prindle, J., Dworkin, E. R., Christie, N. C., Saba, S., DiGuseppi, G. T., Clapp, J. D., & Kelly, J. F. (2021). Sex differences in factors predicting post-treatment opioid use. *Addiction*, 116(8), 2116–2126. <https://doi.org/10.1111/add.15396>
- Dhaliwal, A., & Gupta, M. (2023, Jul 24). Physiology, opioid receptor. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>
- Díaz-Salinas, P. (2014). *Factores de riesgo para el consumo de inhalables en la escuela primaria “20 de Noviembre”* [Reporte de investigación de la Especialidad para el tratamiento de las adicciones, 9ª generación, 2012-2013]. Centros de Integración Juvenil. http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/D%C3%8DAZ%20SALINAS,%20P._Factores%20de%20riesgo%20para%20el%20consumo%20de%20inhal.pdf
- DiLeo, A., Antonoudiou, P., Ha, S., & Maguire, J. L. (2022). Sex differences in the alcohol-mediated modulation of BLA network states. *eNeuro*, 9(4), ENEURO.0010-22.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0010-22.2022>
- Dumas, E. O., & Pollack, G. M. (2008). Opioid tolerance development: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *The AAPS Journal*, 10(4), 537–551. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9056-1>
- El Marroun, H., Klapwijk, E. T., Koevoets, M., Brouwer, R. M., Peters, S., Van't Ent, D., Boomsma, D. I., Muetzel, R. L., Crone, E. A., Hulshoff Pol, H. E., & Franken, I. H. A. (2021). Alcohol use and brain morphology in adolescence: A longitudinal study in three different cohorts. *European Journal of Neuroscience*, 54(6), 6012–6026. <https://doi.org/10.1111/ejn.15411>
- Emery, M. A., & Akil, H. (2020). Endogenous opioids at the intersection of opioid addiction, pain, and depression: The search for a precision medicine approach. *Annual Review of Neuroscience*, 43, 355–374. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-110719-095912>
- Fernández, S. D., Miranda, J. J. F., Pastor, F. P., & Muñoz, F. L. (2023). Gender and addiction and other mental disorders comorbidity: sociodemographic, clinical, and treatment differences. *Archives of Women's Mental Health*, 26(5), 639–650. <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01353-w>
- Filley C. M. (2013). Toluene abuse and white matter: A model of toxic leukoencephalopathy. *The Psychiatric Clinics of North America*, 36(2), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.02.008>
- Fleiz, C., Arredondo, J., Chavez, A., Pacheco, L., Segovia, L. A., Villatoro, J. A., Cruz, S. L., Medina-Mora, M. E., & de la Fuente, J. R. (2020). Fentanyl is used in Mexico's northern border: Current challenges for drug health policies. *Addiction*, 115(4), 778–781. <https://doi.org/10.1111/add.14934>
- Flores-Bonilla, A., & Richardson, H. (2020). Sex differences in the neurobiology of alcohol use disorder. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.04>
- Friedman, J., Bourgois, P., Godvin, M., Chavez, A., Pacheco, L., Segovia, L. A., Beletsky, L., & Arredondo, J. (2022). The introduction of fentanyl on the US-Mexico border: An ethnographic account triangulated with drug checking data from Tijuana. *The International Journal on Drug Policy*, 104, 103678. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103678>

- Gilpin, N. W., Herman, M. A., & Roberto, M. (2015). The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biological Psychiatry*, *77*(10), 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.008>
- Gonzalez-Nieto, P., Salimian, A., Arredondo, J., Angulo, L., García de Loera, A., Slim, S., Shoptaw, S., Cambou, M. C., Pitpitan, E. V., & Goodman-Meza, D. (2023). Intersections between syndemic conditions and stages along the continuum of overdose risk among women who inject drugs in Mexicali, Mexico. *Harm Reduction Journal*, *20*(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12954-023-00815-9>
- Goodman-Meza, D., Arredondo, J., Slim, S., Angulo, L., Gonzalez-Nieto, P., Loera, A., Shoptaw, S., Cambou, M. C., & Pitpitan, E. V. (2022). Behavior change after fentanyl testing at a safe consumption space for women in Northern Mexico: A pilot study. *The International Journal on Drug Policy*, *106*, 103745. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103745>
- Goodman-Meza, D., Medina-Mora, M. E., Magis-Rodríguez, C., Landovitz, R. J., Shoptaw, S., & Werb, D. (2019). Where is the opioid use epidemic in Mexico? A cautionary tale for policymakers south of the us-mexico border. *American Journal of Public Health*, *109*(1), 73–82. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304767>
- Greaves, L., Poole, N., & Brabete, A. C. (2022). Sex, gender, and alcohol use: implications for women and low-risk drinking guidelines. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(8), 4523. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084523>
- Herman, T. F., Cascella, M., & Muzio, M. R. (2024). Mu Receptors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855381/>
- Hernández, X. M., Carrillo Ponte, F., Zapata Vázquez, R., Garrido Pérez, S. M. G., Cuevas Carballo, A. L. D. C., & Romero Vázquez, A. (2026). Efectos neuropsiquiátricos por solventes orgánicos en personal de un hospital de segundo nivel de atención. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, *10*(1), 1964-1986. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i1.22339
- Instituto Mexiquense de Salud Mental. (2004). *Solventes inhalables*. Gobierno del Estado de México. <https://imsama.edomex.gob.mx/solventes-inhalables>
- Jamal, M., Ito, A., Tanaka, N., Takakura, A., Ameno, K., & Kinoshita, H. (2019). Acetaldehyde in the brain after ethanol exposure: Research progress and challenges. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuroscience of Alcohol* (Chapter 5, pp. 39–46). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813125-1.00005-2>
- Jelen, L. A., Stone, J. M., Young, A. H., & Mehta, M. A. (2022). The opioid system in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *140*, 104800. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104800>
- Jo, A. Y., Xie, Y., Rodrigues, A., Sandoval Ortega, R. A., Creasy, K. T., Beier, K. T., Blendy, J. A., & Corder, G. (2024). VTA μ -opioidergic neurons facilitate low sociability in protracted opioid withdrawal. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2024.07.08.602522. <https://doi.org/10.1101/2024.07.08.602522>
- Jones, S. A., Cservenka, A., & Nagel, B. J. (2016). Binge drinking impacts dorsal striatal response during decision making in adolescents. *NeuroImage*, *129*, 378–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.044>
- Juárez-Pérez, C. A., Rodríguez-Jiménez, A., Martínez-Santiago, G., Mercado-Calderón, F. A., Trujillo-Reyes, O., Aguilar-Madrid, G., & Cabello-López, A. (2022). Neurotoxicidad en

- trabajadores petroquímicos con bajos índices de exposición a disolventes orgánicos. *Salud Pública de México*, 64(3), 290–298. <https://doi.org/10.21149/12916>
- Jupina, M., Weleff, J., Harp, J., & Anand, A. (2024). Cognitive, imaging, and psychiatric changes associated with chronic toluene use: Case report and literature review. *Journal of Addictive Diseases*, 42(4), 556–566. <https://doi.org/10.1080/10550887.2023.2229735>
- Kim, J., Lim, J., Moon, S.-H., Liu, K.-H., & Choi, H. J. (2020). Toluene inhalation causes early anxiety and delayed depression with regulation of dopamine turnover, 5-HT_{1A} receptor, and adult neurogenesis in mice. *Biomolecules & Therapeutics*, 28(3), 282–291. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.055>
- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 192, 172906. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172906>
- Leung, J., Santo, T., Colledge-Frisby, S., Mekonen, T., Thomson, K., Degenhardt, L., Connor, J. P., Hall, W., & Stjepanović, D. (2022). Mood and anxiety symptoms in persons taking prescription opioids: A systematic review with meta-analyses of longitudinal studies. *Pain Medicine*, 23(8), 1442–1456. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac029>
- Levine, O. B., Skelly, M. J., Miller, J. D., Rivera-Irizarry, J. K., Rowson, S. A., DiBerto, J. F., Rinker, J. A., Thiele, T. E., Kash, T. L., & Pleil, K. E. (2021). The paraventricular thalamus provides a polysynaptic brake on limbic CRF neurons to sex-dependently blunt binge alcohol drinking and avoidance behavior in mice. *Nature Communications*, 12(1), 5080. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25368-y>
- Løseth, G., Trøstheim, M., & Leknes, S. (2024). Endogenous mu-opioid modulation of social connection in humans: A systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 14(1), 379. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03088-3>
- Magel, T., MacNab, Y., Macdonald, D., & Oviedo-Joekes, E. (2024). Experiences of serious depression and serious anxiety among clients receiving injectable Opioid Agonist Treatment (iOAT). *Journal of Affective Disorders Reports*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2023.100695>
- Mahedy, L., Field, M., Gage, S., Hammerton, G., Heron, J., Hickman, M., & Munafò, M. R. (2018). Alcohol use in adolescence and later working memory: Findings from a large population-based birth cohort. *Alcohol and Alcoholism*, 53(3), 251–258. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx113>
- Marks, K. R., & Clark, C. D. (2018). The telescoping phenomenon: Origins in gender bias and implications for contemporary scientific inquiry. *Substance Use & Misuse*, 53(6), 901–909. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1385079>
- Martínez-Vélez, N. A., Sánchez-Hernández, G. Y., Vázquez Pérez, L., & Tibucio Sainz, M. A. (2016). Las aportaciones de 40 años de investigación epidemiológica en México sobre consumo de solventes inhalables. *Salud Mental*, 39(2), 85–92. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2016.005>
- Martyn, J. A. J., Mao, J., & Bittner, E. A. (2019). Opioid tolerance in critical illness. *The New England Journal of Medicine*, 380(4), 365–378. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1800222>
- Mazure, C. M., & Fiellin, D. A. (2018). Women and opioids: Something different is happening here. *Lancet*, 392(10141), 9–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31203-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31203-0)

- Mondragón Martínez, D. A., Pérez Matus, S., Marín Navarrete, R., & Villalobos Gallegos, L. E. (2023). Differences in service utilization, co-occurring disorders and risk behaviors between men and women receiving substance use treatment in residential facilities. *Revista Internacional de Investigación en Adicciones*, 9(2), 137-144. <https://doi.org/10.28931/riiad.2023.2.03>
- Montes, S., Solís-Guillén, R. D. C., García-Jácome, D., & Páez-Martínez, N. (2017). Environmental enrichment reverses memory impairment induced by toluene in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 61, 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.04.003>
- Nakamoto, K., & Tokuyama, S. (2023). Stress-induced changes in the endogenous opioid system cause dysfunction of pain and emotion regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11713. <https://doi.org/10.3390/ijms241411713>
- National Institute of Drug Abuse. (1 June 2021). *Opioides de prescripción médica – DrugFacts*. <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/opioides-de-prescripcion-medica>
- National Institute of Drug Abuse. (18 September 2024). *Inhalants*. NIDA. <https://nida.nih.gov/research-topics/inhalants>
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (2025). *Alcohol's effects on the body*. National Institutes of Health. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohols-effects-body>
- Nwabueze, C., Elom, H., Liu, S., Walter, S. M., Sha, Z., Acevedo, P., Liu, Y., Su, B. B., Xu, C., Piamjariyakul, U., & Wang, K. (2022). Gender differences in the associations of multiple psychiatric and chronic conditions with major depressive disorder among patients with opioid use disorder. *Journal of Addictive Diseases*, 40(2), 168–178. <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1957639>
- Observatorio Mexicano de Salud Mental y Adicciones. (2024a). *Informe de la demanda y oferta de fentanilo en México: Generalidades y situación actual*. Secretaría de Salud & Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/910633/Informe_Fentanilo_abril_2024.pdf
- Observatorio Mexicano de Salud Mental y Adicciones. (2024b). *Mortalidad relacionada con el consumo de sustancias psicoactivas 2022*. Secretaría de Salud & Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/907772/Mortalidad_drogas_2022.pdf
- Oceánica. (29 de septiembre de 2025). *Adicción a solventes (pegamento, thinner): Prevención, tratamiento y esperanza*. <https://oceanica.com.mx/adiccion-a-solventes-pegamento-thinner-prevencion-tratamiento-y-esperanza/>
- Ortiz-Castro, J. A. R., Domínguez García, M. J., Fragoso Sánchez, B., & Soberanes-Chávez, P. (2025). The context of active consumption in people without homes. *Salud Mental*, 48(4), 203–211. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2025.024>
- Palmer, E., Tyacke, R., Sastre, M., Lingford-Hughes, A., Nutt, D., & Ward, R. J. (2019). Alcohol hangover: Underlying biochemical, inflammatory and neurochemical mechanisms. *Alcohol and Alcoholism*, 54(3), 196–203. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz016>
- Pascual, M., Pla, A., Miñarro, J., & Guerri, C. (2014). Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: A

- review with reference to human adolescent drinking. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 187–192. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt164>
- Paul, A. K., Smith, C. M., Rahmatullah, M., Nissapatorn, V., Wilairatana, P., Spetea, M., Gueven, N., & Dietis, N. (2021). Opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: A review. *Pharmaceuticals*, 14(11), 1091. <https://doi.org/10.3390/ph14111091>
- Peciña, M., Karp, J. F., Mathew, S., Todtenkopf, M. S., Ehrich, E. W., & Zubieta, J. K. (2019). Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 576–587. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0117-2>
- Pinedo, M., Burgos, J. L., Zúñiga, M. L., Perez, R., Macera, C. A., & Ojeda, V. D. (2018). Deportation and mental health among migrants who inject drugs along the US-Mexico border. *Global Public Health*, 13(2), 211–226. <https://doi.org/10.1080/17441692.2016.1170183>
- Pleil, K. E., Rinker, J. A., Lowery-Gionta, E. G., Mazzone, C. M., McCall, N. M., Kendra, A. M., Olson, D. P., Lowell, B. B., Grant, K. A., Thiele, T. E., & Kash, T. L. (2015). NPY signaling inhibits extended amygdala CRF neurons to suppress binge alcohol drinking. *Nature Neuroscience*, 18(4), 545–552. <https://doi.org/10.1038/nn.3972>
- Price, M. E., Egido-Betancourt, H. X., Sizer, S. E., Parrish, B. P., Alexander, N. J., Raab-Graham, K. F., & McCool, B. A. (2025). Chronic intermittent ethanol and withdrawal suppress evoked and spontaneous GABA release onto distinct populations of basolateral amygdala principal neurons. *Addiction Biology*, 30(9), e70080. <https://doi.org/10.1111/adb.70080>
- Quintanilla, M. E., Tampier, L., Sapag, A., Gerdtzen, Z., & Israel, Y. (2007). Sex differences, alcohol dehydrogenase, acetaldehyde burst, and aversion to ethanol in the rat: A systems perspective. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 293(2), E531–E537. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2007>
- Reyes B. A. S. (2025). The locus coeruleus: Anatomy, physiology, and stress-related neuropsychiatric disorders. *The European Journal of Neuroscience*, 61(7), e70111. <https://doi.org/10.1111/ejn.70111>
- Rhee, T. G., Peltier, M. R., Sofuoglu, M., & Rosenheck, R. A. (2020). Do sex differences among adults with opioid use disorder reflect sex-specific vulnerabilities? A study of behavioral health comorbidities, pain, and quality of life. *Journal of Addiction Medicine*, 14(6), 502–509. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000662>
- Rhinehart, E. M., Nentwig, T. B., Wilson, D. E., Leonard, K. T., Chaney, B. N., & Grisel, J. E. (2018). Sex and β -endorphin influence the effects of ethanol on limbic *Gabra2* expression in a mouse binge drinking model. *Frontiers in Genetics*, 9, 567. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00567>
- Rodriguez, L., Kirson, D., Wolfe, S. A., Patel, R. R., Varodayan, F. P., Snyder, A. E., Gandhi, P. J., Khom, S., Vikolinsky, R., Bajo, M., & Roberto, M. (2022). Alcohol dependence induces CRF sensitivity in female central amygdala GABA synapses. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7842. <https://doi.org/10.3390/ijms23147842>
- Rodríguez, M. N., Colgan, D. D., Leyde, S., Pike, K., Merrill, J. O., & Price, C. J. (2024). Trauma exposure across the lifespan among individuals engaged in treatment with medication for opioid use disorder: Differences by gender, PTSD status, and chronic pain. *Substance*

- Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 19(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13011-024-00608-8>
- Rodríguez Padilla, C. (2020). Intoxicación por tolueno. *Medicina Legal de Costa Rica*, 37(2), 53-62. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000200053&lng=en&tng=es.
- Rogers, A. H., Garey, L., Bakhshaie, J., Viana, A. G., Ditre, J. W., & Zvolensky, M. J. (2020). Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: The role of anxiety sensitivity. *The Clinical Journal of Pain*, 36(11), 862–867. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000870>
- Rosoff, D. B., Smith, G. D., & Lohoff, F. W. (2021). Prescription opioid use and risk for major depressive disorder and anxiety and stress-related disorders: A multivariable mendelian randomization analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 151–160. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3554>
- Rouzbahani, R., Rouzbahani, H., & Golafshan, F. (2025). Comparative analysis of anxiety, depression, and stress in opioid-dependent patients treated with methadone, buprenorphine, or opium tincture: A cross-sectional study. *International Journal of Research and Innovation in Applied Science*, 10 (8) 581-586. <https://doi.org/10.51584/IJRIAS.2025.100800049>
- Santo, T., Jr, Campbell, G., Gisev, N., Martino-Burke, D., Wilson, J., Colledge-Frisby, S., Clark, B., Tran, L. T., & Degenhardt, L. (2022). Prevalence of mental disorders among people with opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 238, 109551. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109551>
- Saraiya, T. C., Helpinstill, S., Gray, D., Hien, D. A., Brady, K. T., Hood, C. O., & Back, S. E. (2024). The lived experiences and treatment needs of women with opioid use disorder and posttraumatic stress symptoms: A mixed methods study. *Journal of Substance Use and Addiction Treatment*, 161, 209344. <https://doi.org/10.1016/j.josat.2024.209344>
- Sari, D. K., Kuwahara, S., Furuya, M., Tsukamoto, Y., Hori, H., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., & Sasaki, F. (2005). Hypothalamo-pituitary-adrenal gland axis in mice inhaling toluene prior to low-level long-term exposure to formaldehyde. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(3), 303–309. <https://doi.org/10.1292/jvms.67.303>
- Sarkar, S., Pandit, M., Negi, P. S., Mathur, R., & Balhara, Y. P. S. (2025). Psychosocial correlates of depression and anxiety among treatment-seeking individuals with opioid dependence: A cross-sectional study. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1708666. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1708666>
- Schindler, A. G., Soden, M. E., Zweifel, L. S., & Clark, J. J. (2016). Reversal of alcohol-induced dysregulation in dopamine network dynamics may rescue maladaptive decision-making. *Journal of Neuroscience*, 36(13), 3698–3708. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4394-15.2016>
- Schwarz, E. S., Dicker, F., Lothet, E., Spungen, H., & Levine, M. (2025). Nitazenes: An old drug class causing new problems. *Missouri medicine*, 122(4), 329–333. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12331301/pdf/ms122_p0329.pdf
- Secretaría de Salud. (2026). *Informe SISVEA 2024: Sistema de vigilancia epidemiológica de las adicciones*. Dirección General de Epidemiología. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053432/Informe_SISVEA2024.pdf

- Severino, A. L., Shadfar, A., Hakimian, J. K., Crane, O., Singh, G., Heinzerling, K., & Walwyn, W. M. (2018). Pain therapy guided by purpose and perspective in light of the opioid epidemic. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 119. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00119>
- Snyder, A. E., Salimando, G. J., Winder, D. G., & Silberman, Y. (2019). chronic intermittent ethanol and acute stress similarly modulate BNST CRF neuron activity via noradrenergic signaling. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*, 43(8), 1695–1701. <https://doi.org/10.1111/acer.14118>
- Soberanes-Chávez, P., López-Rubalcava, C., de Gortari, P., & Cruz, S. L. (2013). Exposure to toluene and stress during pregnancy impairs pups' growth and dams' lactation. *Neurotoxicology and Teratology*, 40, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.07.011>
- Sommer, W. H., Canals, S., Bifone, A., Heilig, M., & Hyytiä, P. (2022). From a systems view to spotting a hidden island: A narrative review implicating insula function in alcoholism. *Neuropharmacology*, 209, 108989. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108989>
- Soyka, M., Koller, G., Hans-Ulrich, W., & Bühringer, G. (2026). Persisting high rates of mental health disorders in patients in opioid agonist treatment-Results from a 6-year longitudinal study. *The American Journal on Addictions*, 35(1), 90–93. <https://doi.org/10.1111/ajad.70085>
- Spear, L. P. (2018). Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(4), 197–214. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.10>
- Sullivan, E. V., Brumback, T., Tapert, S. F., Brown, S. A., Baker, F. C., Colrain, I. M., Prouty, D., De Bellis, M. D., Clark, D. B., Nagel, B. J., Pohl, K. M., & Pfefferbaum, A. (2020). Disturbed Cerebellar Growth Trajectories in Adolescents Who Initiate Alcohol Drinking. *Biological Psychiatry*, 87(7), 632–644. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.026>
- Sullivan, M. D. (2018). Depression effects on long-term prescription opioid use, abuse, and addiction. *The Clinical Journal of Pain*, 34(9), 878–884. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000603>
- Tapia-Rojas, C., Carvajal, F. J., Mira, R. G., Arce, C., Lerma-Cabrera, J. M., Orellana, J. A., Cerpa, W., & Quintanilla, R. A. (2018). Adolescent binge alcohol exposure affects the brain function through mitochondrial impairment. *Molecular Neurobiology*, 55(5), 4473–4491. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0613-4>
- Varghese, J., & Dakhode, S. (2022). Effects of alcohol consumption on various systems of the human body: A systematic review. *Cureus*, 14(10), e30057. <https://doi.org/10.7759/cureus.30057>
- Vatsalya, V., Byrd, N. D., Stangl, B. L., Momenan, R., & Ramchandani, V. A. (2023). Influence of age and sex on alcohol pharmacokinetics and subjective pharmacodynamic responses following intravenous alcohol exposure in humans. *Alcohol*, 107, 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2022.08.010>
- Vetreno, R. P., Broadwater, M., Liu, W., Spear, L. P., & Crews, F. T. (2014). Adolescent, but not adult, binge ethanol exposure leads to persistent global reductions of choline acetyltransferase expressing neurons in brain. *PLOS ONE*, 9(11), e113421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113421>

- Xiao, T., Roland, A., Chen, Y., Guffey, S., Kash, T., & Kimbrough, A. (2024). A role for circuitry of the cortical amygdala in excessive alcohol drinking, withdrawal, and alcohol use disorder. *Alcohol*, *121*, 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2024.02.008>
- Yang, M., Kim, S. H., Kim, J. C., Shin, T., & Moon, C. (2010). Toluene induces depression-like behaviors in adult mice. *Toxicological Research*, *26*(4), 315–320. <https://doi.org/10.5487/TR.2010.26.4.315>
- Zabik, N. L., Flook, E. A., Feola, B., Benningfield, M. M., Silveri, M. M., Winder, D. G., & Blackford, J. U. (2024). Bed nucleus of the stria terminalis network responses to unpredictable threat in early alcohol abstinence. *Alcohol, Clinical & Experimental Research*, *48*(9), 1716–1727. <https://doi.org/10.1111/acer.15407>