

Diferencias Sexuales Relacionadas con el Uso y Abuso de Sustancias Psicoactivas

Izabella Zapedowska¹ y Jorge Juárez¹

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

Nota de Autor

Izabella Zapedowska  <https://orcid.org/0009-0002-7142-7127>

Jorge Juárez  <https://orcid.org/0000-0002-5096-3521>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Jorge Juárez González. 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. 33368 y 33369. Correo electrónico: jjuarez@academicos.udg.mx

Resumen

El estudio de las diferencias sexuales ha sido objeto de análisis en todos los campos del conocimiento científico. Desde etapas tempranas del desarrollo se establecen diferencias sexuales tanto en el nivel periférico como en el cerebro. Estas diferencias, la mayoría de las veces, son evidentes en la conducta, pero es necesario saber que tienen un sustrato neural que depende, en gran medida, de la diferenciación sexual del cerebro en la etapa crítica que organiza estructuras y funciones de manera distinta en hembras y machos. En el presente escrito se describen diferencias sexuales relacionadas con la adquisición, el uso y abuso de sustancias psicoactivas, como son el alcohol, los psicoestimulantes, opioides, cannabinoides y nicotina. En estas diferencias participan las hormonas gonadales, un metabolismo diferencial y una organización distinta de estructuras y funciones cerebrales, que se manifiestan en el volumen y la distribución de neuronas, sinapsis y receptores; en la síntesis y liberación de neurotransmisores; así como en una respuesta funcional diferente ante el consumo de sustancias con potencial adictivo. Los hallazgos aquí presentados ponen de manifiesto la importancia de estudiar la respuesta diferencial de hembras y machos, lo cual, al mismo tiempo, tiene evidentes implicaciones clínicas en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico diferenciales dependientes del sexo.

Palabras clave: Diferencias sexuales, adicción, abuso de sustancias, sistema mesolímbico

Sex Differences Related to the Use and Abuse of Psychoactive Substances

Abstract

The study of sex differences has been the subject of analysis in all fields of scientific knowledge. From early stages of development, sex differences are established both peripherally and in the brain. These differences are most often evident in behavior, but it is important to know that they have a neural basis, largely due to the brain's sexual differentiation during the critical period, which organizes structures and functions differently in females and males. This paper describes sex differences related to the acquisition, use, and abuse of psychoactive substances, such as alcohol, psychostimulants, opioids, cannabinoids, and nicotine. These differences involve gonadal hormones, differential metabolism, and a distinct organization of brain structures and functions, which manifest in the volume and distribution of neurons, synapses, and receptors; in the synthesis and release of neurotransmitters; and in a distinct functional response to the consumption of potentially addictive substances. The findings presented here highlight the importance of studying the differential responses of females and males, which, in turn, have clear clinical implications for sex-dependent differential diagnosis, treatment, and prognosis.

Keywords: Sex differences, addiction, substance abuse, mesolimbic system

Diferencias Sexuales Relacionadas con el Uso y Abuso de Sustancias Psicoactivas

Las diferencias sexuales son inherentes al ser humano y no es necesario justificar motivos para mantener conciencia de ellas desde muchos puntos de vista. La perspectiva biológica es la que confronta las diferencias sexuales más obvias desde los puntos de vista genético, reproductivo y fenotípico. La naturaleza genética enfatiza la presencia del cromosoma X, a diferencia del Y; la expresión de cada uno de ellos, en concierto con otro cromosoma X, da como resultado una serie de cambios que, a la postre, en complicidad con los estrógenos, van a condicionar diferencias no solo del fenotipo, sino también, y de manera muy importante, del cerebro. Hablar de un cerebro femenino a diferencia de uno masculino puede parecer una declaración arriesgada, pero no lo es, ya que, durante un período, denominado período crítico de diferenciación sexual, se establecen muchas diferencias en los niveles estructurales, bioquímicos y funcionales que se establecen de manera permanente. Esto no quiere decir que estas diferencias sean estáticas, ya que, durante el desarrollo del individuo, la actividad epigenética en combinación con factores sociales y medioambientales va a moldearlas de diferente manera y con una dinámica distinta en cada sexo. Esto quiere decir que un mismo estímulo o un conjunto de ellos puede tener efectos diferentes en cada sexo, ya que el cerebro, en cada caso, está inicialmente organizado de manera distinta. Esta maravilla de la naturaleza es lo que nos permite, en buena medida, sentir, discriminar y experimentar de manera diferente el mundo que nos rodea.

Todos, invariablemente, tenemos jerarquizados los estímulos que nos son relevantes, ya sean gratificantes o aversivos. Dependiendo del grado de relevancia del estímulo, hay cambios neuroquímicos y de excitabilidad en el cerebro que responden a este (Redgrave et al., 1999; Schultz y Dickinson, 2000). Estos cambios no sólo dependen de la relevancia del estímulo, sino también del sexo del individuo que lo percibe (Han et al., 2020). El consumo de sustancias psicoactivas no es la excepción, ya que sus efectos y su valor hedónico pueden ser diferentes en cada sexo y esto depende de la farmacocinética y la farmacodinámica de la sustancia. El primer término hace referencia de lo que el organismo le hace al fármaco, es decir, cómo lo metaboliza, cómo lo distribuye y cómo lo degrada; el segundo término (farmacodinámica) se refiere a lo que la sustancia le hace al organismo, es decir, a qué receptores se une, cuál es su mecanismo de acción y cuál es el efecto de este mecanismo. De esta manera, aunque se considere la misma dosis de una sustancia, al actuar sobre un cerebro organizado de diferente manera, el metabolismo de la misma y sus efectos pueden ser diferentes dependiendo del sexo (Bender y Torregrossa, 2023; Blanchard et al., 1993). El desarrollo y la severidad del uso y abuso de sustancias que pueden derivar en un trastorno por uso de sustancias, además del grado de toxicidad, también tienen una dinámica diferente en cada sexo.

Con esta base, el presente artículo expondrá inicialmente las bases neurobiológicas que permiten a un organismo diferenciarse como femenino o masculino y tratará de manera detallada las diferencias sexuales relacionadas con el uso y abuso de sustancias psicoactivas; para ello, se valdrá de datos y artículos publicados, resultado de investigaciones de nuestro propio laboratorio y de la literatura científica disponible y pertinente sobre el tema. Dado que se hará referencia de estudios tanto en animales (particularmente en roedores) como en humanos, utilizaremos los términos hembra y macho para los primeros y mujeres y hombres para los

segundos. Cuando nos referimos a mecanismos comunes en varias especies, incluidos los humanos, podremos usar, para fines de simplificación, los términos hembra y macho.

Etapas Críticas de Diferenciación Sexual (Bases Neurobiológicas Determinantes del Sexo)

El cerebro femenino y el masculino difieren en aspectos estructurales, ultraestructurales y fisiológicos. Estas diferencias se establecen en etapas tempranas del desarrollo. En un inicio, el feto se diferencia en masculino o femenino según sus cromosomas sexuales, que son XX (genéticamente femenino) o XY (genéticamente masculino). El cromosoma Y tiene un gen denominado SRY, por sus siglas en inglés (sex-determining region Y), que induce la diferenciación de testículos a partir de gónadas indiferenciadas, mientras que su ausencia lleva a la formación de ovarios (Larney et al., 2014). En humanos, la diferenciación gonadal se inicia alrededor de la semana 7 de gestación y se completa en las semanas 12 a 14 de este período, lo que corresponde a una etapa temprana en un periodo gestacional de 40 semanas. Sin embargo, la información cromosómica y los órganos reproductores son únicamente una causa indirecta de la diferenciación sexual del cerebro, ya que esta es un proceso regulado por los esteroides gonadales (McCarthy, 2008). Los testículos fetales secretan testosterona en esta etapa de diferenciación gonadal, que coincide con la maduración de las células de Leydig entre las semanas 8 y 9, y tienen un pico de producción de testosterona entre las semanas 12 y 16. Desde del nacimiento hasta los seis meses de edad, los testículos del feto masculino también producen una cantidad de testosterona pronunciada, mientras que los ovarios todavía no liberan hormonas en cantidades significativas. Esto lleva a una diferencia en los niveles hormonales (Hines et al., 2016; Lamminmäki et al., 2012). En el caso de los roedores, los procesos de esta etapa crítica de diferenciación sexual son muy similares a los de los humanos, pero ocurre entre el día 18 de gestación y el día 5 postnatal (Weisz y Ward, 1980).

Originalmente se pensaba que la testosterona liberada por los testículos era la causante de la diferenciación sexual a nivel cerebral; sin embargo, hay suficiente evidencia que indica que los estrógenos son los responsables de esta acción ya que, tanto en el ser humano como en los roedores, la testosterona, al llegar al cerebro, se convierte en estrógenos mediante una enzima denominada aromatasa (Hines, 2011). El estrógeno es la hormona indispensable para la masculinización del cerebro, ya que se ha descrito, que los andrógenos no aromatizables no logran la masculinización (McCarthy, 2008). Cabe señalar que el estrógeno liberado por la placenta de la madre no afecta el cerebro de las crías hembras durante la gestación, ya que se une a la alfa-fetoproteína, globulina circulante con alta afinidad por los estrógenos, liberada por los fetos en desarrollo y los neonatos, e impide que cruce la barrera hematoencefálica (Toran-Allerand, 1984). Mientras que, en el caso de las ratas macho, la testosterona después de cruzar la barrera hematoencefálica se aromatiza a estrógeno e inicia la masculinización. La actividad de la enzima aromatasa en los machos es muy elevada durante la etapa perinatal en comparación con las hembras (Maclusky et al., 1985). Resulta, que los estrógenos en la etapa crítica de diferenciación sexual del cerebro actúan sobre la metilación del ADN. La metilación del ADN forma parte de los procesos epigenéticos, es decir, cambios a largo plazo en la expresión génica producidos por señales endógenas y exógenas. La metilación del ADN se asocia con cambios en la conformación de la cromatina y la represión transcripcional, lo que conduce al silenciamiento génico. En el estudio de Nugent et al. (2015), se ha identificado, que la feminización del cerebro requiere la actividad de la enzima ADN metiltransferasa, la cual

transfiere los grupos metilo hacia el ADN, reprimiendo de esta manera los genes. La metilación de ADN en la hembra resulta ser mayor, lo que sugiere que la feminización del cerebro consiste en la represión de los genes masculinos a través de los cambios epigenéticos (Nugent et al., 2015).

Los cambios que ocurren en la etapa crítica de diferenciación sexual, en la etapa prenatal en el humano y en la etapa perinatal en los roedores, son permanentes e influirán en la conducta, pero también en la liberación de hormonas en la vida adulta y en la fertilidad. Se ha descrito que las ratas hembra tratadas con una sola inyección de andrógenos en los días 2 o 5 postnatales produce infertilidad y anovulación, lo cual se debe a una alteración en el hipotálamo (Barraclough, 1961; Barraclough y Gorski, 1961) representada por una diferenciación sexual del sistema neuroendocrino que controla la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de la hormona luteinizante (LH). La liberación de estradiol a partir de los folículos maduros en la rata hembra adulta induce la secreción de LH. Esa liberación se debe a un dimorfismo de las neuronas kisspeptina del hipotálamo. En este contexto, las ratas hembra tratadas con testosterona en el primer día de nacimiento, y posteriormente gonadectomizadas y tratadas con reemplazo estrogénico en la adultez, no presentan el pico de LH típico para las hembras en respuesta a altos niveles de estrógeno. Mientras que los machos tratados con un inhibidor de aromatasas el primer día de nacimiento, gonadectomizados y con el mismo reemplazo de estrógeno en la adultez sí presentan el pico de LH (Yamada et al., 2024). Esto sugiere, que la diferenciación sexual en la etapa perinatal tiene un impacto permanente en la liberación de hormonas en la vida adulta.

Etapas de Diferenciación Sexual y Efectos sobre la Conducta

La organización del cerebro masculino o femenino en la etapa crítica de diferenciación sexual tiene repercusiones en la conducta, desde la infancia hasta la edad adulta, y el consumo de sustancias de abuso no es la excepción en la manifestación de las diferencias sexuales. La ansiedad y la depresión se han relacionado con patrones de adicción y con cambios estructurales en áreas relacionadas con la percepción de recompensas o de aversión. En roedores, la conducta de ansiedad se ha medido de diferentes maneras, una de ellas es el paradigma del campo abierto, en donde el animal es colocado en una arena, generalmente de 60 x 60 cm., delimitada por paredes en la periferia. Si el animal permanece más tiempo en el centro de la arena, significa que tiene menor ansiedad. En el estudio de Nugent et al. (2015) se observó que las ratas hembra permanecen más tiempo en el centro de la arena en comparación con los machos, mientras que la masculinización en la etapa neonatal del cerebro de las hembras produce una disminución de tiempo en el centro de la arena, siendo una conducta tipo ansioso más parecida a la de los machos. Por otra parte, el locus coeruleus, el núcleo principal de neuronas noradrenérgicas resulta ser más grande y con mayor cantidad de neuronas en el caso de las ratas hembra. Por otra parte, si las hembras son androgenizadas el primer día de nacimiento, no presentan esta diferencia sexual (Guillamón et al., 1988). La diferenciación sexual de este núcleo o su modificación mediante tratamientos hormonales es importante en los procesos de la conducta adictiva, ya que la noradrenalina participa en la abstinencia y la recaída (Downs y McElligott, 2022). Por otra parte, se conoce muy bien la importancia de las neuronas MSNs (espinosas medianas), neuronas GABAérgicas de proyección, específicamente del núcleo accumbens en el procesamiento de reforzamiento. La frecuencia de corrientes postsinápticas

excitatorias miniatura mEPSCs es una medida de estimación de señalización glutamatérgica basal. Se ha observado que las hembras presentan una frecuencia de mEPSCs más alta que la de los machos en el periodo prepuberal. La exposición de la hembra a estradiol o testosterona en el periodo neonatal elimina esta diferencia (Cao et al., 2016). Aunque las mEPSCs y las sEPSCs son ambas corrientes excitatorias, estas difieren en la dependencia de la actividad neuronal presináptica. Las sEPSCs incluyen tanto eventos miniatura como eventos generados por actividad de neuronas presinápticas. En contraste con los resultados de Cao et al. (2016), una sola dosis de valerato de estradiol administrada el primer día de nacimiento incrementa la frecuencia de corrientes postsinápticas excitatorias espontáneas (sEPSC). Además, aumenta el contenido y la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens. Estos resultados se asociaron con un mayor porcentaje de ratas hembra tratadas con estradiol que adquirieron una preferencia de lugar condicionada a la morfina en comparación con las hembras del grupo control (Bonansco et al., 2018). En otro estudio, la administración de valerato de estradiol neonatalmente aumentó la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la preferencia de lugar condicionada inducida por morfina, tanto en ratas hembra como en machos, en comparación con sus respectivos grupos control. Cabe señalar que en este estudio no hubo diferencias sexuales claras en los grupos de control (Velásquez et al., 2019). Este último hallazgo sugiere que este mecanismo de liberación de dopamina inducida por morfina no es dependiente de la diferenciación sexual.

Existen pocos estudios que evalúen directamente el efecto de la manipulación de la etapa crítica de diferenciación sexual en las diferencias sexuales de consumo de sustancias psicoactivas. Uno de ellos es el estudio de Almeida et al. (1998), en el cual las ratas hembra que fueron tratadas con estradiol desde el día de nacimiento hasta el día 10 postnatal presentaron un consumo de alcohol más parecido al de los machos que el de las hembras no tratadas expuestas a concentraciones elevadas de alcohol (12%).

Diferencias Sexuales en el Consumo de Sustancias Psicoactivas

El consumo de alcohol y de drogas de abuso ha sido prevalente en hombres en comparación con las mujeres. Esta diferencia, ha disminuido en el curso de los últimos años, lo que implica que las mujeres han aumentado su consumo. En Estados Unidos se reporta un aumento en el consumo de alcohol de mujeres entre 2001 y 2012 de un 84% mientras que en los hombres ha sido aproximadamente 35% (Grant et al., 2017). En México, La ENCODAT 2025 (Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones et al., 2025) señala que el consumo de drogas, alcohol y tabaco fumado es mayor en los hombres en comparación con las mujeres. Aunque la brecha de consumo de drogas y tabaco entre los años 2016 y 2025 ha disminuido. Además, se observa, que las mujeres presentan una edad de inicio de consumo de drogas más tardía. Por otro lado, se ha descrito, que las mujeres son más vulnerables en cuanto al desarrollo de la adicción, muestran una progresión más rápida desde el consumo inicial hacia un consumo problemático o de dependencia, fenómeno definido como “efecto telescopio” (Bormann et al., 2023; Piazza et al., 1989; Randall et al., 1999). Las diferencias sexuales en el consumo de drogas también pueden ser afectadas por cuestiones socioculturales (Becker et al., 2016). En las adicciones, especialmente en el consumo de alcohol y en algunos trastornos por uso de sustancias, las mujeres son más susceptibles a las consecuencias negativas de salud, incluyendo enfermedades como hepatitis, cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares,

alteraciones del sueño y trastornos del estado de ánimo y depresión (Greenfield et al., 2010; Zhang et al., 2022).

En modelos preclínicos, principalmente en roedores, se emplean diversos paradigmas para evaluar distintos aspectos de la conducta de consumo de drogas. Entre los más destacados se encuentra la motivación para obtener la sustancia, la cual se mide a través del trabajo que el animal está dispuesto a realizar para conseguirla. El modelo clásico sería el de la autoadministración, en el que el animal realiza una respuesta operante, como la presión de una palanca o el toque de la nariz, ante un estímulo de señal para obtener la sustancia. Otra característica, sería la preferencia que tiene el animal por la sustancia de abuso frente a otra sustancia no adictiva como el agua. Este paradigma se conoce como el sistema de dos botellas o de consumo voluntario, en el que el animal puede elegir libremente cuánta sustancia consumir. Por otro lado, la asociación entre los efectos reforzantes de la sustancia y los estímulos visuales o sensoriales se estudia mediante el condicionamiento de preferencia de lugar (CPL). Este método consiste en asociar un estímulo gratificante con un compartimento específico y distinguible de otro con características diferentes; posteriormente, se retira el estímulo y se evalúa el grado de preferencia del animal por el lugar donde estuvo el estímulo gratificante. Además, la propensión a la recaída puede medirse mediante los paradigmas de autoadministración o de condicionamiento de preferencia de lugar, a través de procesos de readquisición, mantenimiento, extinción y reinstalación inducida por estímulos, estrés o “priming” (una exposición breve a la droga). También se miden características como la resistencia a dejar de consumir, en la que el animal continúa consumiendo a pesar de las consecuencias negativas, por ejemplo, un castigo como las descargas eléctricas en las patas o la adición de quinina a la sustancia para generar un sabor desagradable (García Pardo et al., 2017; Jadhav et al., 2017).

Alcohol

En el contexto preclínico, se han estudiado diferencias sexuales de los distintos aspectos de la conducta relacionada con el consumo de drogas previamente mencionados. En diversas investigaciones, incluyendo hallazgos de nuestro laboratorio con roedores, se ha descrito un mayor consumo de alcohol en hembras en comparación con los machos (Almeida et al., 1998; Bertholomey et al., 2016; Bloch et al., 2020; Eriksson y Plkkarainen, 1968; Juárez y Barrios de Tomasi, 1999; Priddy et al., 2017; Rivera-Irizarry et al., 2023; Shaw et al., 2020; Strong et al., 2020; Walker et al., 2008). En cuanto a estudios sobre primates no humanos, se ha descrito de manera similar un mayor consumo de las hembras en un estudio con monos vervet en grupos sociales, en el que se midió la frecuencia de episodios de bebida durante sesiones de una hora (Juárez et al., 1993). En un estudio realizado con macacos, se encontró un resultado contradictorio: los machos consumían mayores cantidades de alcohol (Vivian et al., 2001). En otra investigación en macacos, en la que se identificaron los niveles de cortisol en la infancia durante un paradigma de separación social como predictor del consumo de alcohol en la adultez, también se observó un mayor consumo de alcohol en los machos (Fahlke et al., 2000). En este último caso, diferencias sexuales en la susceptibilidad al estrés pudieron haber tenido un papel importante en un mayor o menor consumo de alcohol.

Por otra parte, en estudios con roedores se observa una mayor resistencia al castigo en las hembras (McElroy et al., 2023; Sneddon, Fennell et al., 2023). Se ha evaluado el consumo de alcohol en un paradigma de dos botellas con adulteración con quinina, y las hembras

presentaron mayor resistencia a diferentes concentraciones de quinina, en el que el ciclo estral no influyó en el consumo (Fulenwider et al., 2019). También se observó una mayor resistencia a la quinina en ratones hembra, en un paradigma de tarea de respuesta operante (Sneddon et al., 2020). Estos estudios podrían indicar una diferencia sexual en el consumo compulsivo de etanol. En otro estudio en ratones, no se presentaron diferencias en los efectos de abstinencia después de un consumo intermitente (patrón de consumo alternado con periodos de no acceso o abstinencia), aunque sí se observaron diferencias sexuales intrínsecas de ansiedad donde los machos presentaron mayores signos de esta en comparación con las hembras y un mayor consumo de etanol en el caso de las hembras (Bloch et al., 2020).

Un factor que influye diferencialmente en el consumo de alcohol entre los dos sexos es el estrés, ya que existe una interacción entre el sistema de recompensa y el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal. En un estudio con ratas, las hembras presentaron una autoadministración mayor y una reinstalación más rápida de la búsqueda de etanol en comparación con los machos. En uno de los experimentos del estudio administraron corticosterona durante la adolescencia, esta manipulación incrementó el consumo de alcohol en la adultez y aumentó la reinstalación inducida por señales en ambos sexos, pero con mayor efecto en las hembras. Además, las hembras presentaron una mayor sensibilidad a la reinstalación con yohimbina (utilizada como agente farmacológico estresor). Las hembras presentaron un efecto aditivo en la reinstalación de la búsqueda de alcohol con exposición a yohimbina junto con señales asociadas con el alcohol (Bertholomey et al., 2016). En otro estudio con ratones, en el que los animales tenían acceso a una rueda para correr, se ha descrito que las hembras son vulnerables a un aumento de consumo de alcohol en respuesta al bloqueo de la rueda, mientras que los machos no cambiaron la cantidad de alcohol consumido al tener la rueda bloqueada (Piza-Palma et al., 2014).

Sustancias Psicoestimulantes

Las diferencias sexuales en la prevalencia de consumo en el caso de las hembras, también aparecen en otras sustancias de abuso, aunque con mayor inconsistencia en los reportes de la literatura. En un estudio con un paradigma de autoadministración intravenosa de cocaína, las hembras aumentaron la dosis media por infusión desde la fase de adquisición hasta la fase de estabilidad, pero no hubo aumento en los machos (Lynch et al., 2000). Por otra parte, se ha descrito que las ratas hembra adquieren la autoadministración de cocaína de manera más rápida y desarrollan preferencia de lugar condicionada con dosis menores en comparación con los machos tanto durante la adolescencia (día postnatal 34) como en la edad adulta (día postnatal 66) (Hu et al., 2004; Russo et al., 2003; Zakharova et al., 2009). En el estudio de Swalve et al. (2016), se observó lo contrario, los machos adquirieron la autoadministración más rápidamente en comparación con las ratas hembra, aunque en la etapa de mantenimiento las hembras presentaron mayor cantidad de infusiones de autoadministración que los machos. En un acceso intermitente, en ventanas fijas de acceso a la autoadministración de cocaína, las ratas hembra consumen más que los machos en un esquema de razón progresiva (en donde la cantidad de respuestas requeridas para obtener la recompensa aumenta de manera progresiva). Sin embargo, después de un acceso prolongado a la cocaína, es decir, un acceso libre y continuo, las hembras disminuyen su motivación para obtener esta sustancia, lo cual no se observa en los machos (Lynch y Taylor, 2005). En otro estudio, en el que las ratas tuvieron acceso a una o seis horas a la autoadministración de cocaína (0.5 mg/kg/infusión) con una razón fija (tenían que

apretar la palanca una sola vez para recibir la infusión), en el acceso de una hora no hubo diferencias sexuales, pero en el acceso de seis horas las hembras se autoadministraban más cocaína que los machos (Roth y Carroll, 2004). En una comparativa de acceso intermitente y acceso continuo en autoadministración con razón fija, únicamente las hembras aumentaron su consumo en el acceso intermitente en comparación con el acceso continuo. El acceso intermitente facilitó la autoadministración con castigo (electrochoques en las patas) únicamente en los machos, aunque no se observaron diferencias sexuales en el consumo total de cocaína (Bender y Torregrossa, 2023). En otras investigaciones no se han descrito diferencias sexuales en el mantenimiento del consumo de cocaína y en el número de infusiones, pero se observó que las hembras fueron más resistentes a la extinción de apretar la palanca cuando la cocaína ya no estuvo disponible. Además, las hembras fueron más sensibles a la reinstalación inducida por estrés producido por yohimbina en comparación con los machos (Anker Justin y Carroll, 2010; Feltenstein et al., 2011). En un estudio con primates no humanos (macacos, monos *cynomolgus*) con autoadministración intravenosa y bajo un esquema de razón progresiva en cámara operante, las hembras alcanzaron un *breakpoint* más alto que los machos, es decir, una tasa más alta de respuestas para obtener cocaína en tres dosis diferentes. Lo cual refleja una mayor motivación por parte de las hembras para obtener la sustancia (Mello et al., 2007). En otro estudio con macacos estresados durante la infancia, los machos que no pasaron por un periodo de estrés en la infancia requerían más días para adquirir la autoadministración de cocaína bajo un programa de razón fija en comparación con los machos estresados y las hembras, tanto con estrés como sin estrés (Wakeford et al., 2019).

Opioides

Las diferencias sexuales observadas en el consumo de opioides varían dependiendo de la metodología, sustancia y fase del proceso adictivo utilizadas en los estudios de la literatura; no obstante, se observa una inclinación hacia un mayor consumo y mayor valor incentivo en el caso de las hembras en los estudios preclínicos en ratas. En un paradigma de preferencia de lugar condicionada, las hembras adquieren preferencia en dosis más bajas de morfina en comparación con los machos. Además, el incremento de la respuesta inducida por dosis más altas es más pronunciado en las hembras (Karami y Zarrindast, 2008). Por otro lado, el incremento de la dosis de 10 a 17.5 mg/kg de morfina dejó de actuar como reforzador positivo para los machos y perdieron la preferencia de lugar, mientras que las hembras todavía tenían la preferencia hasta la dosis de 30mg/kg (Cicero et al., 2000). Este hallazgo sugiere que la morfina tiene efectos indeseables con dosis más bajas en los machos que en las hembras. En paradigmas de autoadministración de razón fija, los machos tuvieron mayor cantidad de infusiones en los primeros ensayos en dosis bajas (0.03 mg/kg/infusión). Cabe señalar que las ratas estuvieron en ayuno nocturno en esta etapa para una facilitación de la adquisición de la conducta operante, ya que en ensayos posteriores con alimento ad libitum esta diferencia dejó de ser significativa. En la prueba de dosis-respuesta, las hembras presentaron un mayor número de infusiones que los machos, especialmente con dosis más altas (Mavrikaki et al., 2017). En el caso de la heroína, la tasa de autoadministración se presenta de manera similar entre los dos sexos durante la etapa de adquisición, aunque las hembras presentaron una respuesta y un consumo mayores a diferentes dosis, una mayor búsqueda por señales y una mayor escalada de consumo en un acceso prolongado (George et al., 2021). Además, las hembras muestran una

mayor búsqueda de heroína en las pruebas de recaída tras un acceso intermitente (D'Ottavio et al., 2023). En el caso del fentanilo, la autoadministración también fue mayor en las hembras (Townsend et al., 2019). En otro estudio se observó, que la adquisición es más rápida en el caso de las hembras, aunque en el escalamiento no se observaron diferencias sexuales. En un acceso prolongado, en comparación con un acceso corto, hubo mayor escalamiento, aunque sin diferencias entre los sexos. Los machos fueron más sensibles a la reinstalación inducida por señales, pero no hubo diferencias entre sexos en la reinstalación con yohimbina (Malone et al., 2021). Se ha descrito mayor autoadministración de fentanilo en un acceso intermitente y mayor número de respuestas durante la etapa de extinción en el caso de las hembras (Bakhti-Suroosh et al., 2021; Towers et al., 2022). Por otra parte, las hembras muestran un aumento de la motivación para obtener fentanilo en menos tiempo, lo que se traduce en un efecto de telescopio (Towers et al., 2024).

Cannabinoides

Existe evidencia de diferencias sexuales en el consumo de cannabinoides. En un estudio en ratas con auto-administración (mediante una conducta operante) de un agonista del receptor cannabinoide CB₁ (WIN55,212-2), las hembras adquirieron la autoadministración de manera más rápida mediante mayores tasas de respuesta que los machos. En la etapa de mantenimiento, las hembras también se autoadministraron más agonista CB₁ y en la fase de extinción, mostraron mayor persistencia de búsqueda que los machos (Fattore et al., 2007). En modelos de autoadministración de cannabis en forma de vapor, las ratas hembra, tanto en edad adulta como en adolescencia, presentan un consumo mayor que el de los machos (Freels et al., 2023; Glodosky et al., 2020).

Nicotina

En general, la evidencia de estudios preclínicos sugiere una mayor autoadministración de nicotina en hembras en comparación con los machos, aunque ciertas condiciones procedimentales pueden influir en la magnitud de dichas diferencias. Se ha descrito que una razón fija más elevada, que implica un mayor requerimiento de trabajo para obtener nicotina por parte del animal, se asoció con un mayor consumo en las hembras. Un ejemplo sería el estudio de Swalve et al. (2016), en el cual observaron una autoadministración bajo razón fija FR1 más rápida en el caso de los machos en la fase de adquisición, pero sin diferencias sexuales en la etapa de mantenimiento. Por otro lado, el acceso prolongado a la nicotina se asocia con una mayor autoadministración en las hembras (Flores et al., 2019; Swalve et al., 2016). En otro estudio, aunque las hembras presentaron un mayor consumo basal de nicotina, mostraron una compensación menor ante la disminución de la dosis en comparación con los machos (Greibenstein et al., 2013).

Fármacos Disociativos

Los fármacos disociativos son sustancias que producen distorsión de la percepción de la experiencia presente y ocurre una disociación entre la identidad personal y el entorno. La literatura en relación con las diferencias sexuales es más escasa que para otras sustancias. En el caso de la fenciclidina (PCP), un anestésico disociativo, se ha descrito una mayor sensibilidad a sus efectos en ratas hembra, como hiperactividad, conductas estereotipadas, incoordinación

motora, temor, salivación y ataxia (Nabeshima et al., 1984). En macacos Rhesus, todas las hembras cumplieron el criterio de adquisición, mientras que únicamente cuatro de once machos lo cumplieron. También se ha observado que las hembras consumen más PCP que el agua, mientras que los machos consumen cantidades similares (Carroll et al., 2000). En otro estudio que evaluó el escalamiento de consumo de PCP, ambos sexos escalaron su consumo durante un periodo de acceso prolongado, aunque las hembras presentaron una mayor ingesta en mg/kg que los machos (Carroll et al., 2005).

Participación de las Hormonas Gonadales

Distintos estudios han documentado una relación entre las hormonas gonadales y el consumo de distintas sustancias de abuso tanto en estudios clínicos como en preclínicos. Los hombres con dependencia alcohólica tienen una concentración de hormona folículo estimulante más alta con respecto a hombres sanos (Ho et al., 2019). Además, niveles altos de testosterona se relacionan con un aumento del riesgo de dependencia alcohólica (Eriksson et al., 2005; Stålenheim et al., 1998). En mujeres no alcohólicas, se ha observado, que existe una relación entre las etapas del ciclo menstrual y el patrón de consumo. Se ha relacionado el malestar en la etapa premenstrual o menstrual con un aumento en el consumo, aunque esto no se ha observado en mujeres que utilizan contraceptivos (Sutker et al., 1983). Por otra parte, se ha asociado un mayor consumo de alcohol en mujeres premenopáusicas con niveles elevados de estrógeno (Muti et al., 1998). No obstante, un metaanálisis muestra una asociación positiva entre el estradiol y el consumo de alcohol únicamente en mujeres posmenopáusicas (Tin Tin et al., 2024). También se reporta un aumento en la cantidad de consumo, pero no en la frecuencia en la fase lútea (Harvey y Beckman, 1985). En la adicción de otras sustancias, los estudios señalan una relación entre incrementos de E2 y mayor vulnerabilidad a su consumo, la misma que disminuye con la progesterona (Maher et al., 2023).

En ratas, no se han descrito diferencias en el consumo de alcohol en las diferentes fases del ciclo estral, pero sí se ha observado un aumento en el consumo crónico en la fase lútea del ciclo menstrual en primates (Dozier et al., 2019). Otro estudio con primates describió un mayor consumo en las fases folicular temprana y lútea tardía, en comparación con la fase media del ciclo (Thomas y Czoty, 2019).

En estudios preclínicos para evaluar de manera precisa el efecto de las hormonas sexuales en el consumo de sustancias, los investigadores realizan la gonadectomía (extirpar los ovarios en el caso de las hembras y de los testículos en el caso de los machos) para eliminar la fuente natural de las hormonas; además de administrar hormonas de manera exógena para tener el control sobre la cantidad y el tipo de hormonas que estén circulando en el organismo. Como se mencionó previamente, en la mayoría de los estudios con roedores, las hembras consumen más alcohol que los machos. Al ovariectomizar a las hembras, se ha observado una disminución de su ingesta; la administración posterior de estrógenos restablece el consumo típico de la hembra (Ford et al., 2002; Sneddon, Masters, et al., 2023). En contraste, la castración en los machos produce incremento en el consumo de alcohol y la restitución hormonal con testosterona lo decreta (Vetter-O'Hagen et al., 2011). En el caso de las hembras ovariectomizadas, la coactivación de receptores de estrógenos alfa y beta ($ER\alpha$ y $ER\beta$) a través de la administración de sus agonistas selectivos produce una mayor preferencia de lugar condicionada con etanol (Hilderbrand y Lasek, 2018). Además, existe evidencia de que las hormonas influyen en la

respuesta de las vías de recompensa. Tanto el estrógeno como la progesterona modulan la respuesta dopaminérgica al etanol. En un estudio, se sacrificó a las hembras durante el diestro (cuando el contenido de estradiol es bajo) y el estro (estradiol alto) y se realizaron estudios de electrofisiología de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Se observó, que durante el diestro tanto la excitación por etanol como la inhibición de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental por la dopamina fueron mayores en comparación con el estro (Vandegrift et al., 2017). Por otra parte, la progesterona (5mg/kg inyección intraperitoneal) aumenta la concentración de dopamina en la corteza prefrontal en respuesta a dosis bajas de etanol (0.25 g/kg inyección intraperitoneal) mientras que las ratas sin progesterona no difirieron de las que no recibieron etanol. Con una dosis más alta de etanol (0.5 g/kg), la progesterona disminuye la concentración de dopamina a un nivel más bajo que el de las ratas vehículo que no recibieron etanol (Dazzi et al., 2002). El estrógeno en las hembras también incrementa la adquisición del consumo de cocaína y la motivación, por su habilidad de incrementar los niveles de dopamina en el estriado (Perry et al., 2013). Se conoce que el estradiol facilita la disponibilidad de dopamina por diferentes mecanismos; por lo tanto, no extraña el que pueda favorecer el consumo de sustancias psicoactivas. En las ratas, la autoadministración intravenosa de cocaína y la dosis de consumo seleccionada, a diferencia del consumo de etanol, cambian en función del ciclo estral. Las hembras durante la fase de estro muestran un marcado incremento en la selección de la dosis más alta de cocaína. Además, la dosis media por infusión fue significativamente mayor durante el estro en comparación con el metaestro/diestro (Lynch et al., 2000). Otra investigación también reporta un mayor consumo de cocaína en el caso de las hembras durante el estro en comparación con el diestro (Bender y Torregrossa, 2023). En un estudio donde se buscó determinar en qué medida las hormonas gonadales circulantes influyen en la conducta de autoadministración de cocaína se observó que la administración de estradiol de manera exógena a las ratas hembra ovariectomizadas promovió la autoadministración en comparación con las hembras ovariectomizadas sin restitución hormonal. Mientras que en los machos no hubo diferencias entre los machos castrados y machos sometidos a una cirugía simulada (sin remover los testículos). Los autores proponen, que hay dos factores disociables por los cuales hay una autoadministración diferencial entre los dos sexos. Los cuales serían: las diferencias sexuales de los sistemas neuronales que median la autoadministración de cocaína, ya que, independientemente de las hormonas gonadales, las ratas ovariectomizadas y castradas difirieron en la adquisición de la autoadministración de cocaína; y, en segundo lugar, sí se observa una modulación de su consumo por las hormonas gonadales en las ratas hembra, pero no en los machos (Hu et al., 2004). Por otro lado, los efectos del estradiol en la adquisición de la autoadministración de cocaína son específicos de las hembras, ya que la administración de estradiol en ratas macho no produjo cambios. Además, la progesterona coadministrada antagoniza los efectos de estradiol en las ratas hembra (Jackson et al., 2006). En macacos, las fases de ciclo menstrual también influyen en la autoadministración intravenosa de cocaína. En la dosis más baja de cocaína (0.0032 mg/kg/inyección) se observó un *break point* más alto en la fase folicular (tanto temprana como tardía) en comparación con la fase lutea tardía. Con dosis más altas (0.01 y 0.032 mg/kg/inyección) no se observaron diferencias significativas entre las fases del ciclo menstrual (Mello et al., 2007). Por otra parte, en el consumo de fentanilo, las hembras presentan mayor vulnerabilidad a la recaída durante el estro (Bakhti-Suroosh et al., 2021; Towers et al., 2022). En cambio, la ovariectomía disminuye la cantidad de respuestas en

la adquisición y el mantenimiento de su autoadministración, pero aumenta la persistencia de búsqueda en la etapa de extinción (Fattore et al., 2007).

Diferencias Estructurales y Funcionales

Las diferencias estructurales sexuales del cerebro pueden categorizarse según el volumen: una región o estructura es más amplia en el sexo opuesto, ya sea por una distribución neuronal diferencial o por una mayor o menor cantidad de neuronas. También puede deberse al tipo de conectividad, que puede estar definida por la cantidad de sinapsis o el tamaño de una proyección particular que difiere entre machos y hembras. También, a nivel fisiológico, las diferencias sexuales pueden manifestarse en la excitabilidad neuronal, la densidad de receptores y los niveles en la síntesis y liberación de neurotransmisores.

Existe evidencia de que la deficiencia de niveles de β -endorfinas basales y una liberación elevada de este neurotransmisor en respuesta al etanol están relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar alcoholismo (Dai et al., 2005; Kiefer et al., 2006). En las hembras, los niveles de este neuropéptido son más elevados en el hipocampo y en la pituitaria anterior, y más bajos en el lóbulo frontal, en comparación con los machos; cabe señalar que estas diferencias dependen de las hormonas gonadales (Pluchino et al., 2009).

En un estudio con ratones, se utilizaron tres genotipos diferentes, ratones de tipo silvestre no modificados genéticamente, un genotipo con una producción de 50% de β -endorfinas y un genotipo en el cual los ratones no sintetizan β -endorfinas en lo absoluto. Resulta que las hembras que no producían endorfinas consumían más alcohol en comparación con sus controles de tipo silvestre, un efecto que no se observó en los machos. Además, este grupo de hembras mostró niveles elevados de ansiedad, de corticosterona en el plasma y de ARNm de hormona liberadora de corticotropina en la amígdala extendida. Cabe mencionar que estos niveles se normalizaban con el consumo de etanol (Nentwig et al., 2019). Los receptores a opioides kappa activados por dinorfinas están relacionados con situaciones aversivas y decrementan la liberación de dopamina y, al mismo tiempo, tienen un papel importante en las adicciones. Los ratones transgénicos que carecen de este receptor kappa (knock-out) consumen menos alcohol en comparación con los ratones sin esta modificación genética, pero este efecto se observa tanto en las hembras como en los machos (Kovacs et al., 2005). Por otro lado, otro receptor implicado en las adicciones es el receptor opioide- μ del cual el ligando principal es la β -endorfina. Según los resultados de George et al. (2021), un estudio previamente mencionado sobre consumo de heroína, no hay diferencias sexuales en la densidad de este receptor tanto en el núcleo accumbens como en el área tegmental ventral en animales que tuvieron consumo de heroína y sin exposición previa (George et al., 2021). En contraste, después de un período de consumo de alcohol, hemos encontrado mayor densidad del receptor opioide- μ en el área tegmental ventral en los machos (Zapedowska et al., en preparación). En otra investigación, se eliminó el gen del receptor opioide- μ en ratones genéticamente modificados y se probó la preferencia por el etanol en ratones con aislamiento social durante la adolescencia y también en ratones sin aislamiento. Las hembras consumieron más etanol independientemente de las condiciones de crianza en la adolescencia y del genotipo. Por su parte, los machos sin receptores opioides- μ que fueron aislados tuvieron mayor preferencia en comparación con los que fueron criados en grupo. En cambio, las hembras sin receptores opioides- μ y criadas socialmente tuvieron mayor preferencia en comparación con las aisladas (Moriya et al., 2015).

Otro factor que media las diferencias sexuales en el consumo de sustancias es el sistema dopaminérgico. La liberación de este neurotransmisor en respuesta al alcohol, en diferentes dosis, es mayor en hembras que en machos (Blanchard et al., 1993). Por otra parte, la administración de un antagonista de dopamina en el estriado dorsolateral disminuye la búsqueda de cocaína posterior a un acceso intermitente de 10 días, pero ocurre únicamente en los machos (Bender y Torregrossa, 2023).

La memoria juega un papel importante en la recaída en las adicciones; está mediada por la vía del área tegmental ventral hacia el hipocampo dorsal, en la cual interviene el glutamato. Así, el silenciamiento de la vía glutamatérgica entre estas áreas deteriora la reinstalación de la preferencia de lugar por morfina en ambos sexos, pero el efecto es más evidente en las hembras. La comparación morfológica del área tegmental ventral indica una cantidad similar de neuronas en ambos sexos, pero una mayor densidad de terminales sinápticas de estas proyecciones neuronales hacia el hipocampo dorsal de las hembras, lo que sugiere mayor ramificación de estas neuronas y por ende posiblemente mayor susceptibilidad a cambios en esta vía en los ratones hembra (Han et al., 2020).

Entre las diferentes áreas que participan en el procesamiento de recompensas se encuentra el locus coeruleus, el cual, recordemos, es la región principal en donde se sintetiza y libera la noradrenalina y está asociado con memoria, aprendizaje, atención y percepción del dolor. Esta área presenta dimorfismo sexual en su anatomía y morfología. En el ratón, la hembra presenta un menor número de neuronas noradrenérgicas, aunque con mayor volumen dendrítico en las partes rostrales de proyecciones al hipotálamo en comparación con los machos, lo que podría explicar, en parte, la conducta más ansiosa en las hembras (Mariscal et al., 2023). En contraste con lo que ocurre en ratones, el locus coeruleus es más grande en cuanto a su volumen en las ratas hembra y tiene una mayor cantidad de neuronas; sin embargo, en este estudio no se analizó la arborización dendrítica (Guillamón et al., 1988).

Diferencias Metabólicas y Consumo de Sustancias

Otro factor que influye en las diferencias sexuales de consumo de alcohol y otras drogas de abuso son las diferencias metabólicas. Una vez ingerido, el alcohol se metaboliza en acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH). Luego, el acetaldehído se convierte en acetato mediante la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) (Paquot, 2019). En humanos, las concentraciones de alcohol en sangre son menores después de una ingesta oral en comparación con la administración intravenosa, ya que por la vía oral ocurre su metabolismo de primer paso. Así, las mujeres, tienen un metabolismo de primer paso menor en concentraciones de alcohol más altas (40%, 10% pero no hay diferencias en 5%), asociado con una actividad menor de γ -ADH (glutatióndependiente formaldehído deshidrogenasa) una isoenzima de la ADH con menor afinidad al alcohol. Por otro lado, se ha descrito, que el vaciamiento gástrico del alcohol es más lento y hay una mayor oxidación hepática en mujeres (Baraona et al., 2001; Frezza et al., 1990). También existen diferencias sexuales de la actividad de la ADH hepática. Se encontró una mayor actividad de ADH clase I y II en hombres en comparación con mujeres, pero no se observaron diferencias en la ADH clase III y IV y la ALDH (Chrostek et al., 2003). En ratas, se ha descrito, que la actividad y niveles de la enzima alcohol deshidrogenasa gástrica son más altos en hembras en comparación con los machos. Por otra parte, la actividad no fue afectada por la gonadectomía, lo que indica, que las hormonas sexuales no influyen en esta diferencia

sexual (Mezey et al., 1992). Esta diferencia metabólica es relevante desde el punto de vista de la patología, ya que se ha descrito que el acetaldehído tiene un efecto hepatotóxico mayor que el etanol; por lo tanto, una mayor actividad de alcohol deshidrogenasa, convertiría más rápidamente el etanol a acetaldehído, pero si la actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa es igual en ambos sexos, la hembra estaría en desventaja, ya que tendría mayor daño hepático por una concentración mayor de acetaldehído. Otro estudio en ratas de una línea genética caracterizada por sus altos consumos de alcohol, muestra, que las hembras tienen mayor actividad de alcohol deshidrogenasa hepática. Al recibir alcohol de manera intraperitoneal, las hembras presentan un pico de acetaldehído 2-3 veces mayor en comparación con los machos. Cabe señalar, que en este estudio las hembras consumían menos alcohol en comparación con los machos (Quintanilla et al., 2007), lo cual difiere de lo encontrado en la mayoría de los estudios en estos animales, particularmente de aquellos realizados en animales no seleccionados genéticamente.

Se ha descrito, que los hombres que recibieron cocaína de manera intranasal tuvieron niveles de cocaína en plasma más altos en comparación con las mujeres que recibieron la misma dosis en mg/kg. Por otra parte, durante la fase folicular, las mujeres presentaron niveles plasmáticos de cocaína más altos que en la fase lútea (Lukas et al., 1996), lo que sugiere que los estrógenos desempeñan un papel importante en el metabolismo de este psicoestimulante. Por otra parte, las mujeres metabolizan la nicotina más rápidamente que los hombres (Benowitz et al., 2009; Chen et al., 2017), y un metabolismo más rápido está asociado con un incremento del craving y dificultad para dejar de fumar (Sofuoglu et al., 2012).

En cuanto a la respuesta a la fenciclidina (PCP), tras una inyección de la misma dosis, las hembras presentaron una concentración de PCP más alta en el cerebro que los machos. Además, la vida media de la PCP en el cerebro y en el plasma es más prolongada en las ratas hembra que en los machos (Nabeshima et al., 1984).

Conclusiones

Las experiencias cotidianas se vuelven tan habituales que pocas veces reflexionamos sobre los procesos sociales y neurobiológicos que las subyacen. Las diferencias sexuales no son un parteaguas para distinguir dos fenómenos distintos; más bien, su estudio y conocimiento nos permiten entender que hay maneras distintas de percibir, sentir, procesar y responder ante los mismos estímulos. Si esto es cierto para la mayoría de nuestras experiencias, no tendría por qué ser diferente en la adquisición, el mantenimiento, la abstinencia y la readquisición de una conducta adictiva. Las diferencias en cómo se percibe un estímulo gratificante, en el efecto que tiene a nivel periférico y, principalmente, a nivel cerebral, así como en su metabolismo diferencial en cada sexo, hacen apasionante su estudio. Cuando una molécula de cualquier sustancia psicoactiva entra al cerebro, su mecanismo de acción es el mismo, pero dado que la arquitectura cerebral, desde los puntos de vista estructural, neuroquímico y neurofisiológico, es diferente desde las primeras etapas del desarrollo, los efectos también lo son. Por lo tanto, deben considerarse siempre que se estudien organismos de distinto sexo, ya que su repercusión en los ámbitos social, familiar, de adaptación y de salud es distinta. Sobra decir que el conocimiento de las diferencias sexuales relacionadas con la acción de sustancias psicoactivas es de extraordinaria importancia en el ámbito clínico, ya que el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y rehabilitación de una conducta adictiva pueden variar según el sexo.

Referencias

- Almeida, O. F. X., Shoaib, M., Deicke, J., Fischer, D., Darwish, M. H., & Patchev, V. K. (1998). Gender differences in ethanol preference and ingestion in rats: The role of the gonadal steroid environment. *Journal of Clinical Investigation*, *101*(12), 2677–2685. <https://doi.org/10.1172/JCI11198>
- Anker Justin J., J. J., & Carroll, M. E. (2010). Sex differences in the effects of allopregnanolone on yohimbine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, *107*(2–3), 264–267. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.002>
- Bakhti-Suroosh, A., Towers, E. B., & Lynch, W. J. (2021). A buprenorphine-validated rat model of opioid use disorder optimized to study sex differences in vulnerability to relapse. *Psychopharmacology*, *238*, 1029–1046. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05750-2/Published>
- Baraona, E., Abittan, C. S., Dohmen, K., Moretti, M., Pozzato, G., Chayes, Z. W., Schaefer, C., & Lieber, C. S. (2001). Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *25*(4), 502–507. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02242.x>
- Barracough, C. A. (1961). Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosterone propionate. *Endocrinology*, *68*, 62–67. <https://doi.org/10.1210/endo-68-1-62>
- Barracough, C. A., & Gorski, R. A. (1961). Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. *Endocrinology*, *68*, 68–79. <https://doi.org/10.1210/endo-68-1-68>
- Becker, J. B., McClellan, M., & Reed, B. G. (2016). Sociocultural context for sex differences in addiction. *Addiction Biology*, *21*(5), 1052–1059. <https://doi.org/10.1111/adb.12383>
- Bender, B. N., & Torregrossa, M. M. (2023). Intermittent cocaine self-administration has sex-specific effects on addiction-like behaviors in rats. *Neuropharmacology*, *230*, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109490>
- Benowitz, N.L., Hukkanen, J., Jacob, P. (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. In J.E. Henningfield, E. D. London, & S. Pogun (Eds.), *Nicotine Psychopharmacology* (Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 192, pp. 29-60) Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2
- Bertholomey, M. L., Nagarajan, V., & Torregrossa, M. M. (2016). Sex differences in reinstatement of alcohol seeking in response to cues and yohimbine in rats with and without a history of adolescent corticosterone exposure. *Psychopharmacology*, *233*(12), 2277–2287. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4278-x>
- Blanchard, B. A., Steindorf, S., Wang, S., & Glick, S. D. (1993). Sex differences in ethanol-induced dopamine release in nucleus accumbens and in ethanol consumption in rats. *alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *17*(5), 968–973. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb05650.x>
- Bloch, S., Rinker, J. A., Marcus, M. M., & Mulholland, P. J. (2020). Absence of effects of intermittent access to alcohol on negative affective and anxiety-like behaviors in male and female C57BL/6J mice. *Alcohol*, *88*, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2020.07.011>
- Bonansco, C., Martínez-Pinto, J., Silva, R. A., Velásquez, V. B., Martorell, A., Selva, M. V., Espinosa, P., Moya, P. R., Cruz, G., Andrés, M. E., & Sotomayor-Zárate, R. (2018).

- Neonatal exposure to oestradiol increases dopaminergic transmission in nucleus accumbens and morphine-induced conditioned place preference in adult female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(7), e12574. <https://doi.org/10.1111/jne.12574>
- Bormann, N. L., Miskle, B., Holdefer, P., Arndt, S., Lynch, A. C., & Weber, A. N. (2023). Evidence of telescoping in females across two decades of US treatment admissions for injection drug use: 2000–2020. *Drug and Alcohol Dependence Reports*, 9, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.dadr.2023.100204>
- Cao, J., Dorris, D. M., & Meitzen, J. (2016). Neonatal masculinization blocks increased excitatory synaptic input in female rat nucleus accumbens core. *Endocrinology*, 157(8), 3181–3196. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1160>
- Carroll, M. E., Batulis, D. K., Landry, K. L., & Morgan, A. D. (2005). Sex differences in the escalation of oral phencyclidine (PCP) self-administration under FR and PR schedules in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 180(3), 414–426. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2182-x>
- Carroll, M. E., Roth, M. E., Voeller, R. K., & Nguyen, P. D. (2000). Acquisition of oral phencyclidine self-administration in rhesus monkeys: effect of sex. *Psychopharmacology*, 149, 401–408. <https://doi.org/10.1007/s002130000389>
- Chen, A., Krebs, N. M., Zhu, J., Sun, D., Stennett, A., Muscat, J. E. (2017). Sex/gender differences in cotinine levels among daily smokers in the Pennsylvania adult smoking study. *Journal of Women's Health*, 26(11), 1222–1230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6317>
- Chrostek, L., Jelski, W., Szmitkowski, M., & Puchalski, Z. (2003). Gender-related differences in hepatic activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in humans. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 17(3), 93–96. <https://doi.org/10.1002/jcla.10076>
- Cicero, T. J., Ennis, T., Ogden, J., Meyer, E. R., Cicero, T. J., Ennis, T., Ogden, J., & Gender, E. R. M. (2000). Gender differences in the reinforcing properties of morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65(1), 91–96. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00174-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00174-4)
- 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*. www.insp.mx
- Dai, X., Thavundayil, J., & Gianoulakis, C. (2005). Differences in the peripheral levels of β -endorphin in response to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(11), 1965–1975. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187599.17786.4a>
- Dazzi, L., Serra, M., Seu, E., Cherchi, G., Pisu, M. G., Purdy, R. H., & Biggio, G. (2002). Progesterone enhances ethanol-induced modulation of mesocortical dopamine neurons: antagonism by finasteride. *Journal of Neurochemistry*, 83, 1103–1109. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01218.x>
- D'Ottavio, G., Reverte, I., Ragozzino, D., Meringolo, M., Milella, M. S., Boix, F., Venniro, M., Badiani, A., & Caprioli, D. (2023). Increased heroin intake and relapse vulnerability in intermittent relative to continuous self-administration: Sex differences in rats. *British Journal of Pharmacology*, 180(7), 910–926. <https://doi.org/10.1111/bph.15791>

- Downs, A. M., & McElligott, Z. A. (2022). Noradrenergic circuits and signaling in substance use disorders. *Neuropharmacology*, *208*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108997>
- Dozier, B. L., Stull, C. A., Baker, E. J., Ford, M. M., Jensen, J. P., Finn, D. A., & Grant, K. A. (2019). Chronic ethanol drinking increases during the luteal menstrual cycle phase in rhesus monkeys: Implication of progesterone and related neurosteroids. *Psychopharmacology*, *236*(6), 1817–1828. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5168-9>
- Eriksson, C. J. P., Kaprio, J., Pulkkinen, L., & Rose, R. J. (2005). Testosterone and alcohol use among adolescent male twins: Testing between-family associations in within-family comparisons. *Behavior Genetics*, *35*(3), 359–368. <https://doi.org/10.1007/s10519-005-3228-x>
- Eriksson, K., & Plkkarainen, P. H. (1968). Differences between the sexes in voluntary alcohol consumption and liver ADH-Activity in inbred strains of mice. *Metabolism - Clinical and Experimental*, *17*(11), 1037–1042. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(68\)90011-5](https://doi.org/10.1016/0026-0495(68)90011-5)
- Fahlke, C., Lorenz, J. G., Long, J., Champoux, M., Suomi, S. J., & Dee Higley, J. (2000). Rearing experiences and stress-induced plasma cortisol as early risk factors for excessive alcohol consumption in nonhuman primates. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *24*(5), 644–650. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb02035.x>
- Fattore, L., Spano, M. S., Altea, S., Angius, F., Fadda, P., & Fratta, W. (2007). Cannabinoid self-administration in rats: Sex differences and the influence of ovarian function. *British Journal of Pharmacology*, *152*(5), 795–804. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707465>
- Feltenstein, M. W., Henderson, A. R., & See, R. E. (2011). Enhancement of cue-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats by yohimbine: Sex differences and the role of the estrous cycle. *Psychopharmacology*, *216*(1), 53–62. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2187-6>
- Flores, R. J., Uribe, K. P., Swalve, N., & O'Dell, L. E. (2019). Sex differences in nicotine intravenous self-administration: A meta-analytic review. *Physiology and Behavior*, *203*, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.017>
- Ford, M. M., Eldridge, J. C., & Samson, H. H. (2002). Ethanol consumption in the female Long-Evans rat: A modulatory role of estradiol. *Alcohol*, *26*, 103–113. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(01\)00203-8](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(01)00203-8)
- Freels, T. G., Westbrook, S. R., Wright, H. R., Kuyat, J. R., Zamberletti, E., Malena, A. M., Melville, M. W., Brown, A. M., Glodosky, N. C., Ginder, D. E., Klappenbach, C. M., Delevich, K. M., Rubino, T., & McLaughlin, R. J. (2023). Sex differences in adolescent cannabis vapor self-administration mediate enduring effects on behavioral flexibility and prefrontal microglia activation in rats. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, *9*(4), 1184–1196. <https://doi.org/10.1101/2023.01.21.524468>
- Frezza, M., DiPadova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E., & Lieber, C. S. (1990). High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New England Journal of Medicine*, *322*(2), 95–99. <https://doi.org/10.1056/NEJM19900113220205>
- Fulenwider, H. D., Nennig, S. E., Price, M. E., Hafeez, H., & Schank, J. R. (2019). Sex differences in aversion-resistant ethanol intake in mice. *Alcohol and Alcoholism*, *54*(4), 345–352. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz022>

- García Pardo, M. P., Sánchez, C. R., De La Rubia Ortí, J. E., & Aguilar Calpe, M. A. (2017). Modelos animales de adicción a las drogas. *Adicciones*, 29(4), 278–292. <https://doi.org/10.20882/adicciones.862>
- George, B. E., Barth, S. H., Kuiper, L. B., Holleran, K. M., Lacy, R. T., Raab-Graham, K. F., & Jones, S. R. (2021). Enhanced heroin self-administration and distinct dopamine adaptations in female rats. *Neuropsychopharmacology*, 46(10), 1724–1733. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01035-0>
- Glodosky, N. C., Cuttler, C., Freels, T. G., Wright, H. R., Rojas, M. J., Baglot, S. L., Hill, M. N., & McLaughlin, R. J. (2020). Cannabis vapor self-administration elicits sex- and dose-specific alterations in stress reactivity in rats. *Neurobiology of Stress*, 13, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100260>
- Grant, B. F., Chou, S. P., Saha, T. D., Pickering, R. P., Kerridge, B. T., Ruan, W. J., Huang, B., Jung, J., Zhang, H., Fan, A., & Hasin, D. S. (2017). Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*, 74(9), 911–923. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2161>
- Grebenstein, P., Burroughs, D., Zhang, Y., & LeSage, M. G. (2013). Sex differences in nicotine self-administration in rats during progressive unit dose reduction: Implications for nicotine regulation policy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 114–115, 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.020>
- Greenfield, S. F., Back, S. E., Lawson, K., & Brady, K. T. (2010). Substance abuse in women. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(2), 339–355. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.004>
- Guillamón, A., De Bias, M. R., & Segovia, S. (1988). Effects of sex steroids on the of the locus coeruleus in the rat. *Developmental Brain Research*, 40, 306–310. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90143-5](https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90143-5)
- Han, Y., Zhang, Y., Kim, H., Grayson, V. S., Jovasevic, V., Ren, W., Centeno, M. V., Guedea, A. L., Meyer, M. A. A., Wu, Y., Gutruf, P., Surmeier, D. J., Gao, C., Martina, M., Apkarian, A. V., Rogers, J. A., & Radulovic, J. (2020). Excitatory VTA to DH projections provide a valence signal to memory circuits. *Nature Communications*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15035-z>
- Harvey, S. M., & Beckman, L. J. (1985). Cyclic fluctuation in alcohol consumption among female social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 9(5), 465–467. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1985.tb05584.x>
- Hilderbrand, E. R., & Lasek, A. W. (2018). Estradiol enhances ethanol reward in female mice through activation of ER α and ER β . *Hormones and Behavior*, 98, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.01.001>
- Hines, M. (2011). Gender development and the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 69–88. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113654>
- Hines, M., Spencer, D., Kung, K. T. F., Browne, W. V., Constantinescu, M., & Noorderhaven, R. M. (2016). The early postnatal period, mini-puberty, provides a window on the role of testosterone in human neurobehavioural development. *Current Opinion in Neurobiology*, 38, 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.02.008>

- Ho, A. M. C., Geske, J. R., Bakalkin, G., Winham, S. J., & Karpyak, V. M. (2019). Correlations between sex-related hormones, alcohol dependence and alcohol craving. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.029>
- Hu, M., Crombag, H. S., Robinson, T. E., & Becker, J. B. (2004). Biological basis of sex differences in the propensity to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 81–85. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300301>
- Jackson, L. R., Robinson, T. E., & Becker, J. B. (2006). Sex differences and hormonal influences on acquisition of cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 129–138. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300778>
- Jadhav, K. S., Magistretti, P. J., Halfon, O., Augsburger, M., & Boutrel, B. (2017). A preclinical model for identifying rats at risk of alcohol use disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09801-1>
- Juárez, J., & Barrios de Tomasi, E. (1999). Sex differences in alcohol drinking patterns during forced and voluntary consumption in rats. *Alcohol*, 19(1), 15–22. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(99\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(99)00010-5)
- Juárez, J., Guzmán-Flores, C., Erving, F. R., Palmour, R. M., (1993). Voluntary alcohol consumption in vervet monkeys: Individual, sex, and age differences. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46, 985–988. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(90\)90417-G](https://doi.org/10.1016/0091-3057(90)90417-G)
- Karami, M., & Zarrindast, M. R. (2008). Morphine sex-dependently induced place conditioning in adult wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, 582(1–3), 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.010>
- Kiefer, F., Jahn, H., Otte, C., Nakovics, H., & Wiedemann, K. (2006). Effects of treatment withacamprosate on β -endorphin plasma concentration in humans with high alcohol preference. *Neuroscience Letters*, 404(1–2), 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.015>
- Kovacs, K. M., Szakall, I., O'Brien, D., Wang, R., Yaragudri Vinod, K., Saito, M., Simonin, F., Kieffer, B. L., & Vadasz, C. (2005). Decreased oral self-administration of alcohol in-opioid receptor knock-out mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(5), 730–738. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000164361.62346.D6>
- Lamminmäki, A., Hines, M., Kuiri-Hänninen, T., Kilpeläinen, L., Dunkel, L., & Sankilampi, U. (2012). Testosterone measured in infancy predicts subsequent sex-typed behavior in boys and in girls. *Hormones and Behavior*, 61(4), 611–616. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.013>
- Larney, C., Bailey, T. L., & Koopman, P. (2014). Switching on sex: Transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry. *Development*, 141(11), 2195–2205. <https://doi.org/10.1242/dev.107052>
- Lukas, S. E., Sholar, M., Lundahl Xavier Lamas Elena Kouri -James D Wines Laura Kragie, L. H., Mendelson, J. H., Lukas, S., Sholar -LH Lundahl -X Lamas -E Kouri Wines L Kragie, -m JD, & Mendelson, J. (1996). Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration in human volunteers. *Psychopharmacology*, 125, 346–354. <https://doi.org/10.1007/BF02246017>
- Lynch, W. J., Arizzi, M. N., & Carroll, M. E. (2000). Effects of sex and the estrous cycle on regulation of intravenously self-administered cocaine in rats. *Psychopharmacology*, 152(2), 132–139. <https://doi.org/10.1007/s002130000488>

- Lynch, W. J., & Taylor, J. R. (2005). Decreased motivation following cocaine self-administration under extended access conditions: Effects of sex and ovarian hormones. *Neuropsychopharmacology*, 30(5), 927–935. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300656>
- Macluskay, N. J., Philip, A., Hurlburt, C., & Naftolin, F. (1985). Estrogen Formation in the developing rat brain: sex differences in aromatase activity during early post-natal life. *Psychoneuroendocrinology*, 10(3), 355–361. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(85\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(85)90013-7)
- Maher, E. E., Strzelecki, A. M., Weafer, J. J., & Gipson, C. D. (2023). The importance of translationally evaluating steroid hormone contributions to substance use. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 69, 101059. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101059>
- Malone, S. G., Keller, P. S., Hammerslag, L. R., & Bardo, M. T. (2021). Escalation and reinstatement of fentanyl self-administration in male and female rats. *Psychopharmacology*, 238(8), 2261–2273. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05850-7>
- Mariscal, P., Bravo, L., Llorca-Torrallba, M., Razquin, J., Miguelez, C., Suárez-Pereira, I., & Berrocoso, E. (2023). Sexual differences in locus coeruleus neurons and related behavior in C57BL/6J mice. *Biology of Sex Differences*, 14(64), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00550-7>
- Mavrikaki, M., Pravetoni, M., Page, S., Potter, D., & Chartoff, E. (2017). Oxycodone self-administration in male and female rats. *Psychopharmacology*, 234(6), 977–987. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4536-6>
- McCarthy, M. M. (2008). Estradiol and the developing brain. *Physiological Reviews*, 88(1), 91–124. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2007>
- McElroy, B. D., Li, C., McCloskey, N. S., & Kirby, L. G. (2023). Sex differences in ethanol consumption and drinking despite negative consequences following adolescent social isolation stress in male and female rats. *Physiology and Behavior*, 271(114322), 1–26. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114322>
- Mello, N. K., Knudson, I. M., & Mendelson, J. H. (2007). Sex and menstrual cycle effects on progressive ratio measures of cocaine self-administration in cynomolgus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1956–1966. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301314>
- Mezey, E., Sharma, S., Rennie, L., & Potter, J. J. (1992). Sex differences in gastric alcohol dehydrogenase activity in Sprague-Dawley rats. *Gastroenterology*, 103(6), 1804–1810. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91438-A](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91438-A)
- Moriya, Y., Kasahara, Y., Hall, F. S., Sakakibara, Y., Uhl, G. R., Tomita, H., & Sora, I. (2015). Sex differences in the effects of adolescent social deprivation on alcohol consumption in μ -opioid receptor knockout mice. *Psychopharmacology*, 232(8), 1471–1482. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3784-y>
- Muti, P., Trevisan, M., Micheli, A., Krogh, V., Bolelli, G., Sciajno, R., Schünemann, H. J., & Berrino, F. (1998). Alcohol consumption and total estradiol in premenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 7, 189–193. <http://aacrjournals.org/cebpc/article-pdf/7/3/189/2290596/189.pdf>
- Nabeshima, T., Yamaguchi, K., Yamada, K., Hiramatsu, M., Kuwabara, Y., Furukawa, H., Kameyama, T., Nabeshima, T., Yamaguchi, K., Yamada, K., Hiramatsu, M., Kuwabara, Y., Furukawa, H., & Kameyama, T. (1984). Sex-dependent differences in the pharmacological

- actions and pharmacokinetics of phencyclidine in rats. *European Journal of Pharmacology*, 97, 217–227. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(84\)90453-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(84)90453-9)
- Nentwig, T. B., Wilson, D. E., Rhinehart, E. M., & Grisel, J. E. (2019). Sex differences in binge-like EtOH drinking, corticotropin-releasing hormone and corticosterone: Effects of β -endorphin. *Addiction Biology*, 24(3), 447–457. <https://doi.org/10.1111/adb.12610>
- Nugent, B. M., Wright, C. L., Shetty, A. C., Hodes, G. E., Lenz, K. M., Mahurkar, A., Russo, S. J., Devine, S. E., & McCarthy, M. M. (2015). Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation. *Nature Neuroscience*, 18(5), 690–697. <https://doi.org/10.1038/nn.3988>
- Paquot, N. (2019). Le métabolisme de l'alcool [The metabolism of alcohol]. *Revue Médicale de Liège*, 74(5–6), 265–267.
- Perry, A. N., Westenbroek, C., & Becker, J. B. (2013). Impact of pubertal and adult estradiol treatments on cocaine self-administration. *Hormones and Behavior*, 64(4), 573–578. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.08.007>
- Piazza, N. J., Vrbka, J. L., & Yeager, R. D. (1989). Telescoping alcoholics of alcoholism in women. *The International Journal of the Addictions*, 24(1), 19–28. <https://doi.org/10.3109/10826088909047272>
- Piza-Palma, C., Barfield, E. T., Brown, J. A., Hubka, J. C., Lusk, C., Schonhar, C. A., Sweat, S. C., & Grisel, J. E. (2014). Oral self-administration of EtOH: Sex-dependent modulation by running wheel access in C57BL/6J mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(9), 2387–2395. <https://doi.org/10.1111/acer.12519>
- Pluchino, N., Ninni, F., Casarosa, E., Giannini, A., Merlini, S., Cubeddu, A., Luisi, M., Cela, V., & Genazzani, A. R. (2009). Sex differences in brain and plasma β -endorphin content following testosterone, dihydrotestosterone and estradiol administration to gonadectomized rats. *Neuroendocrinology*, 89(4), 411–423. <https://doi.org/10.1159/000209506>
- Priddy, B. M., Carmack, S. A., Thomas, L. C., Vendruscolo, J. C. M., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2017). Sex, strain, and estrous cycle influences on alcohol drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 152, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.001>
- Quintanilla, E. M., 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, 531–537. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2007.-Individuals>
- Randall, C. L., Roberts, J. S., Del Boca, F. K., Carroll, K. M., Connors, G. J., & Mattson, M. E. (1999). Telescoping of landmark events associated with drinking: A gender comparison. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 60, 252–260. <https://doi.org/10.15288/jsa.1999.60.252>
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in Neurosciences*, 22(4), 146–151. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01373-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01373-3)
- Rivera-Irizarry, J. K., Zallar, L. J., Levine, O. B., Skelly, M. J., Boyce, J. E., Barney, T., Kopyto, R., & Pleil, K. E. (2023). Sex differences in binge alcohol drinking and the behavioral

- consequences of protracted abstinence in C57BL/6J mice. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2023.05.12.540565. <https://doi.org/10.1101/2023.05.12.540565>
- Roth, M. E., & Carroll, M. E. (2004). Sex differences in the escalation of intravenous cocaine intake following long- or short-access to cocaine self-administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(2), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.03.018>
- Russo, S. J., Jenab, S., Fabian, S. J., Festa, E. D., Kemen, L. M., & Quinones-Jenab, V. (2003). Sex differences in the conditioned rewarding effects of cocaine. *Brain Research*, 970(1–2), 214–220. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02346-1)
- Shaw, G. A., Bent, M. A. M., Council, K. R., Pais, A. C., Amstadter, A., Wolstenholme, J. T., Miles, M. F., & Neigh, G. N. (2020). Chronic repeated predatory stress induces resistance to quinine adulteration of ethanol in male mice. *Behavioural Brain Research*, 382(112500), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112500>
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 473–500. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.473>
- Sneddon, E. A., Fennell, K. A., Bhati, S., Setters, J. E., Schuh, K. M., DeMedio, J. N., Arnold, B. J., Monroe, S. C., Quinn, J. J., & Radke, A. K. (2023). Greater resistance to footshock punishment in female C57BL/6J mice responding for ethanol. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 47(4), 678–686. <https://doi.org/10.1111/acer.15039>
- Sneddon, E. A., Masters, B. M., Shi, H., & Radke, A. K. (2023). Removal of the ovaries suppresses ethanol drinking and promotes aversion-resistance in C57BL/6J female mice. *Psychopharmacology*, 240(12), 2607–2616. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06456-x>
- Sneddon, E. A., Ramsey, O. R., Thomas, A., & Radke, A. K. (2020). Increased responding for alcohol and resistance to aversion in female mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 44(7), 1400–1409. <https://doi.org/10.1111/acer.14384>
- Sofuoglu, M., Herman, A. I., Nadim, H., & Jatlow, P. (2012). Rapid nicotine clearance is associated with greater reward and heart rate increases from intravenous nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1509–1516. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.336>
- Stålenheim, E. G., Eriksson, E., Von Knorring, L., & Wide, L. (1998). Testosterone as a biological marker in psychopathy and alcoholism. *Psychiatry Research*, 77(2), 79–88. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00143-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00143-1)
- Strong, C. E., Hagarty, D. P., Brea Guerrero, A., Schoepfer, K. J., Cajuste, S. M., & Kabbaj, M. (2020). Chemogenetic selective manipulation of nucleus accumbens medium spiny neurons bidirectionally controls alcohol intake in male and female rats. *Scientific Reports*, 10(1), 19178. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76183-2>
- Sutker, P. 8, Libet, J. M., Allain, A. N., & Randall, C. L. (1983). Alcohol use, negative mood states, and menstrual cycle phases. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 7(3), 327–331. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1983.tb05472.x>
- Swalve, N., Smethells, J. R., & Carroll, M. E. (2016). Sex differences in the acquisition and maintenance of cocaine and nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 233(6), 1005–1013. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4183-8>
- Thomas, S. G., & Czoty, P. W. (2019). Effect of menstrual cycle on ethanol drinking in rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, 194, 205–209. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.11.001>

- Tin Tin, S., Smith-Byrne, K., Ferrari, P., Rinaldi, S., McCullough, M. L., Teras, L. R., Manjer, J., Giles, G., Le Marchand, L., Haiman, C. A., Wilkens, L. R., Chen, Y., Hankinson, S., Tworoger, S., Eliassen, A. H., Willett, W. C., Ziegler, R. G., Fuhrman, B. J., Sieri, S., ... Key, T. J. (2024). Alcohol intake and endogenous sex hormones in women: Meta-analysis of cohort studies and Mendelian randomization. *Cancer*, *130*(19), 3375–3386. <https://doi.org/10.1002/cncr.35391>
- Toran-Allerand, C. D. (1984). On the genesis of sexual differentiation of the central nervous system: morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of α -fetoprotein. *Progress in Brain Research*, *61*, 63–98. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64429-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64429-5)
- Towers, E. B., Hsu, K. A., Qillawala, E. I., Fraser, S. D., & Lynch, W. J. (2024). Sex Differences in the development of an opioid addiction-like phenotype: A focus on the telescoping effect. *Biological Psychiatry Global Open Science*, *4*(6), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2024.100373>
- Towers, E. B., Setaro, B., & Lynch, W. J. (2022). Sex- and dose-dependent differences in the development of an addiction-like phenotype following extended-access fentanyl self-administration. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841873>
- Townsend, E. A., Negus, S. S., Caine, S. B., Thomsen, M., & Banks, M. L. (2019). Sex differences in opioid reinforcement under a fentanyl vs. food choice procedure in rats. *Neuropsychopharmacology*, *44*(12), 2022–2029. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0356-1>
- Vandegriff, B. J., You, C., Satta, R., Brodie, M. S., & Lasek, A. W. (2017). Estradiol increases the sensitivity of ventral tegmental area dopamine neurons to dopamine and ethanol. *Plos One*, *12*(11), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187698>
- Velásquez, V. B., Zamorano, G. A., Martínez-Pinto, J., Bonansco, C., Jara, P., Torres, G. E., Renard, G. M., & Sotomayor-Zárate, R. (2019). Programming of dopaminergic neurons by early exposure to sex hormones: Effects on morphine-induced accumbens dopamine release, reward, and locomotor behavior in male and female rats. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00295>
- Vetter-O'Hagen, C. S., Sanders, K. W., & Spear, L. P. (2011). Evidence for suppressant effects of testosterone on sex-typical ethanol intake in male Sprague-Dawley rats. *Behavioural Brain Research*, *224*(2), 403–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.06.020>
- Vivian, J. A., Green, H. L., Young, J. E., Majerksy, L. S., Thomas, B. W., Shively, C. A., Tobin, J. R., Nader, M. A., & Grant, K. A. (2001). Induction and maintenance of ethanol self-administration in cynomolgus monkeys (*macaca fascicularis*): Long-term characterization of sex and individual differences. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *25*(8), 1087–1097.
- Wakeford, A. G. P., Morin, E. L., Bramlett, S. N., Howell, B. R., McCormack, K. M., Meyer, J. S., Nader, M. A., Sanchez, M. M., & Howell, L. L. (2019). Effects of early life stress on cocaine self-administration in post-pubertal male and female rhesus macaques. *Psychopharmacology*, *236*(9), 2785–2796. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-0524-8>

- Walker, B. M., Roth, J. L., & Ehlers, C. L. (2008). Dissociable effects of ethanol consumption during the light and dark phase in adolescent and adult wistar rats. *Alcohol*, 42(2), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.12.001>
- Weisz, J., & Ward, I. L. (1980). Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. *Endocrinology*, 106(1), 306–316. <https://doi.org/10.1210/endo-106-1-306>
- Yamada, K., Mano, T., Hazim, S., Takizawa, M., Inoue, N., Uenoyama, Y., & Tsukamura, H. (2024). Neonatal aromatase inhibition blocked defeminization of AVPV Kiss1 neurons and LH surge-generating system in male rats. *Endocrinology*, 165(4), bqae028. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae028>
- Zakharova, E., Wade, D., & Izenwasser, S. (2009). Sensitivity to cocaine conditioned reward depends on sex and age. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 92(1), 131–134. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.11.002>
- Zapedowska, I., Molina-Martínez, L. M., Juárez, J. (in preparation). Naltrexone treatment does not modify posterior alcohol consumption but downregulates the mu-opioid receptor in a sex and brain-region-dependent manner.
- Zhang, R., Wiers, C. E., Manza, P., Tomasi, D., Shokri-Kojori, E., Kerich, M., Almira, E., Schwandt, M., Diazgranados, N., Momenan, R., & Volkow, N. D. (2022). Severity of alcohol use disorder influences sex differences in sleep, mood, and brain functional connectivity impairments. *Brain Communications*, 4(4), 1–12. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac127>