

# Interacción Farmacológica entre Drogas Psicoactivas y No Psicoactivas en la Conducta Adictiva

Jesús Emmanuel Arana Yépez<sup>1</sup>, Francisco Elí Lezama Gutiérrez<sup>2</sup> y  
José Arturo Laguna Macías<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

<sup>2</sup>Laboratorio de Plasticidad Cortical y Aprendizaje Perceptual, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

<sup>3</sup>Instituto de Fisiología Celular - División de Neurociencias, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

## Nota de Autor

Jesús Emmanuel Arana Yépez  <https://orcid.org/0009-0009-6239-1047>

Francisco Elí Lezama Gutiérrez  <https://orcid.org/0009-0000-2734-6624>

José Arturo Laguna Macías  <https://orcid.org/0000-0002-7088-0337>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Jesús Emmanuel Arana Yépez. 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: [jesus.arana@academicos.udg.mx](mailto:jesus.arana@academicos.udg.mx)

### Resumen

El estudio de las interacciones farmacológicas es fundamental para comprender la complejidad de la conducta adictiva, especialmente en contextos de policonsumo. El presente artículo analiza las interacciones entre drogas psicoactivas y sustancias no psicoactivas, con especial énfasis en los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a los procesos neurobiológicos y conductuales de la adicción. De la misma manera, se describen las interacciones en las combinaciones de drogas más frecuentes -alcohol y nicotina, alcohol y cocaína y nicotina y cocaína-, evidenciando sus efectos aditivos y sinérgicos sobre los sistemas de recompensa. Finalmente, se discuten las interacciones entre fármacos de uso clínico que actúan sobre los sistemas monoaminérgicos y su potencial para adquirir propiedades reforzantes y recompensantes en condiciones de coadministración. En conjunto, esta revisión muestra la importancia de considerar las interacciones farmacológicas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos por uso de sustancias, particularmente en pacientes con perfiles de policonsumo.

*Palabras clave:* Interacción farmacológica, drogas psicoactivas, drogas no psicoactivas, interacción farmacocinética, interacción farmacodinámica

### Pharmacological Interactions between Psychoactive and Non-Psychoactive Drugs in Addictive Behavior

#### Abstract

The study of drug interactions is essential for understanding the complexity of addictive behavior, especially in contexts of polysubstance use. This article analyzes the interactions between psychoactive drugs and non-psychoactive substances, with a particular focus on the pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms associated with the neurobiological and behavioral processes of addiction. In addition, the interactions among the most common drug combinations -alcohol and nicotine, alcohol and cocaine, and nicotine and cocaine- are described, highlighting their additive and synergistic effects on reward systems. Finally, the interactions between clinically used medications that act on monoaminergic systems and their potential to acquire reinforcing and rewarding effects under co-administration conditions are discussed. Overall, this review highlights the importance of considering pharmacological interactions in the prevention, diagnosis and treatment of substance use disorders, particularly in patients with polysubstance use profiles

*Keywords:* Interacción farmacológica, sustancias psicoactivas, tabaco, alcohol, cocaína

### **Interacción Farmacológica entre Drogas Psicoactivas y No Psicoactivas en la Conducta Adictiva**

El consumo de drogas psicoactivas y de abuso, constituye un problema de salud pública a nivel mundial, caracterizado no solo por el uso individual de drogas, sino también por patrones de policonsumo que incrementan la complejidad de sus efectos biológicos y conductuales. De esta manera, las interacciones farmacológicas entre sustancias psicoactivas y aquellas sustancias no psicoactivas emergen como un factor fundamental en la respuesta del organismo, influyendo tanto en la eficacia terapéutica como en el potencial de abuso y su toxicidad. Las interacciones farmacológicas entre dos o más sustancias pueden clasificarse principalmente en farmacocinéticas y farmacodinámicas, dependiendo de si modifican los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, o si alteran directamente la respuesta celular y sus sistemas de señalización. Estas interacciones dan lugar a efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas, los cuales modifican la intensidad de los efectos farmacológicos y contribuyen al desarrollo de adaptaciones neurobiológicas asociadas con la conducta adictiva

La evidencia sugiere que el consumo combinado de sustancias puede potenciar los efectos reforzantes y recompensantes mediante la activación convergente de sistemas de neurotransmisión como el dopaminérgico. Asimismo, fenómenos como la sensibilización y la tolerancia cruzada reflejan cambios adaptativos que incrementan la vulnerabilidad y la respuesta conductual ante el consumo de múltiples sustancias. Por lo tanto, el presente artículo tiene como objetivo analizar las principales interacciones farmacológicas entre drogas psicoactivas y no psicoactivas en el contexto de la conducta adictiva, abordando sus mecanismos neurobiológicos y las alteraciones conductuales asociadas. Asimismo, esta revisión de evidencia experimental y clínica proporciona un marco integrador que contribuye a la comprensión del policonsumo, y de sus efectos en la salud y la conducta adictiva.

#### **Principios Generales de la Interacción Farmacológica**

La farmacología estudia la acción e interacción de las sustancias en los organismos vivos, abarcando compuestos naturales, fármacos clínicos y drogas de abuso. Una droga o un fármaco es una sustancia química que produce un efecto fisiológico cuando es introducida al organismo (Anzenbacher y Zanger, 2012; Golan et al., 2017). Estos compuestos se caracterizan por su potencia y selectividad hacia macromoléculas o proteínas diana, las cuales modulan funciones fisiológicas esenciales (Anzenbacher y Zanger, 2012; Currie, 2018a; Li, 2022). Dicha selectividad es clave, ya que determina tanto los efectos deseados como los adversos. El proceso es mediado por receptores (celulares o intracelulares) activados por ligandos endógenos, como hormonas y neurotransmisores, o sustancias sintéticas (Nestler et al., 2020). Esta unión desencadena vías de señalización complejas que modifican la conformación proteica y el estado interno celular, ejerciendo efectos directos o indirectos sobre diversas estructuras (Kauser et al., 2025).

Por otra parte, una interacción farmacológica ocurre cuando la respuesta clínica cambia debido a la combinación de sustancias, lo que difiere del efecto esperado por separado (Calzetta y Koziol-White, 2021; Currie, 2018a). Estas interacciones también engloban el contacto con alimentos, suplementos herbáceos y sustancias de abuso, así como con estados patológicos en la respuesta fisiológica del organismo (Maxwell, 2024). Por lo tanto, resulta relevante para los

profesionales de la salud conocer los efectos de las interacciones entre sustancias, ya que esto permite predecir el riesgo de toxicidad o eficacia terapéutica de los fármacos empleados.

### ***Tipos de Interacción Farmacológica***

El estudio de las interacciones farmacológicas se basa en dos mecanismos centrales: la farmacocinética y la farmacodinámica (Chan y Anderson, 2014). Aunque en el campo de la investigación y en la práctica clínica ambos procesos pueden coexistir de manera simultánea, es relevante diferenciarlos conceptualmente para comprender el efecto de las drogas o fármacos en el organismo. Algunos tipos de interacción farmacológica se describen a continuación:

#### **Interacción Aditiva, Sinérgica y Antagonista.**

Las interacciones farmacológicas se definen como la modificación del efecto que resulta de la combinación de dos o más fármacos frente a la suma de sus acciones individuales. Modelos matemáticos, como el de aditividad de Loewe, asumen que un fármaco actúa como la dilución de otro si comparten el mismo mecanismo, y produce un resultado equivalente a administrar una dosis mayor de cualquiera por separado (Calzetta y Koziol-White, 2021; Golan et al., 2017; Kauser et al., 2025). Con base en lo anterior, se distinguen los siguientes tipos de interacción:

1. El efecto aditivo (o sinergismo de adición) ocurre cuando el efecto combinado de dos fármacos es igual a la suma de sus efectos individuales. Es característico de fármacos con el mismo mecanismo de acción (Calzetta y Koziol-White, 2021).
2. El efecto supra-aditivo o sinergismo de potenciación ocurre cuando una sustancia que puede carecer de efecto propio incrementa significativamente la acción de otra (Golan et al., 2017). Por ejemplo, la presencia de la sustancia B desplaza o modifica la curva dosis-respuesta de la sustancia A, lo que incrementa su efecto máximo.
3. El antagonismo sucede cuando el efecto combinado de dos o más fármacos se reduce o se anula. Ocurre por neutralización (químico), efectos opuestos (fisiológico) o competencia por el receptor (farmacológico). En ocasiones, el antagonismo puede ser útil para revertir efectos de sobredosis, pero suele representar un obstáculo al neutralizar la eficacia terapéutica (Caesar y Cech, 2019).

#### **Interacciones Farmacodinámicas.**

Las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando un fármaco modifica los efectos de otro sin alterar su concentración plasmática ni sus procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo o eliminación). En este escenario, solo cambia la sensibilidad o la respuesta celular al fármaco (Maxwell, 2024; Narwal et al., 2025). Estas interacciones involucran receptores, canales iónicos, enzimas o segundos mensajeros. Un fármaco puede actuar como agonista (estimulando al receptor) o antagonista (bloqueándolo), activando o inhibiendo vías de señalización intracelulares (Anzenbacher y Zanger, 2012; Kruidering-Hall et al., 2025). Otros mecanismos de acción farmacocinética involucran la estimulación de segundos mensajeros que amplifican o atenúan la respuesta, o la acción sobre enzimas de la misma vía para potenciar o bloquear sus efectos (Golan et al., 2017). Por lo tanto, es fundamental que el personal de salud y los investigadores clínicos posean un conocimiento profundo de las interacciones farmacodinámicas en contextos de polimedicación o policonsumo; ya que estos efectos no dependen de los niveles en sangre; su manejo requiere un monitoreo constante y una

comprensión robusta de los mecanismos de acción y las vías de señalización implicadas. En la última sección del artículo se describen ejemplos representativos de interacciones farmacodinámicas entre drogas psicoactivas y no psicoactivas.

### **Interacciones Farmacocinéticas.**

Las interacciones farmacocinéticas ocurren cuando la administración de dos o más fármacos puede alterar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Currie, 2018b; Zhao et al., 2024). Estas modificaciones afectan la concentración plasmática de los fármacos, lo que a su vez altera la magnitud y duración de sus efectos en el organismo. Por ejemplo, existen fármacos que modifican la motilidad gastrointestinal, por lo que pueden acelerar o enlentecer el tránsito intestinal, y afectar la absorción de otras sustancias (Golan et al., 2017).

Durante el proceso de distribución, el fármaco se dispersa a través de los tejidos y líquidos del organismo. Las interacciones que tienen lugar durante esta etapa pueden modificar el desplazamiento en la unión a proteínas plasmáticas. Si dos fármacos compiten por un sitio de unión en común (como la albúmina), el fármaco con mayor afinidad desplazará al otro. Esto puede generar un incremento de la fracción activa del fármaco desplazado, lo que potencialmente incrementa su efecto farmacológico o su toxicidad (Anzenbacher y Zanger, 2012; Maxwell, 2024). Este tipo de interacciones no solo suceden entre drogas o fármacos, también pueden ocurrir con alimentos, plantas o hierbas empleadas como remedios medicinales, suplementos alimenticios e incluso toxinas ambientales (Anzenbacher y Zanger, 2012; Caesar y Cech, 2019; Kauser et al., 2025; Khadka et al., 2021). También deben considerarse otros aspectos individuales, como la edad, la genética (por ejemplo, polimorfismos enzimáticos), la función hepática y/o renal, la alimentación y el uso de alcohol o drogas (Maxwell, 2024).

Las interacciones farmacocinéticas en el contexto de la conducta adictiva se observan claramente en el consumo de alcohol. En el caso específico de la enzima CYP2E1, su función principal es metabolizar el etanol o alcohol, y el acetaminofén (paracetamol). Por lo tanto, el consumo crónico de alcohol combinado con paracetamol genera un metabolito hepatotóxico. De esta manera, una dosis terapéutica de paracetamol puede causar hepatotoxicidad severa en una persona alcohólica (Anzenbacher y Zanger, 2012; Chan y Anderson, 2014). Estos procesos de inducción enzimática en personas con consumo crónico de alcohol resultan en un incremento de hasta cinco veces en la actividad de la enzima CYP2E1 (Hakkola et al., 2020). Es así, que las personas con un consumo excesivo y crónico de alcohol presentan adaptaciones metabólicas importantes que pueden interactuar con otros fármacos cuyas dianas principales de metabolismo sean esta misma enzima e incrementar o disminuir el efecto terapéutico (Chan y Anderson, 2014).

Por otra parte, interacciones farmacocinéticas también ocurren entre psicofármacos, como son los antidepresivos y antipsicóticos; ya que no solo actúan a nivel del sistema nervioso central, sino que también pueden modificar otros procesos del organismo, como la metabolización de sustancias. Esto sucede porque actúan como inhibidores enzimáticos, es decir, bloquean enzimas que el hígado utiliza para metabolizar fármacos y otras sustancias exógenas (Ereshefsky et al., 1995; Nestler et al., 2020).

Los antidepresivos ISRS - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina - pueden presentar una variabilidad en su capacidad para inhibir la enzima CYP2D6. Por ejemplo, la fluoxetina y la paroxetina son potentes inhibidores de esta enzima. Se tiene evidencia de que, si

se administran simultáneamente junto con otros fármacos, pueden elevar de manera significativa los niveles de éstos en sangre (Hakkola et al., 2020). En el caso de la fluoxetina, su efecto puede permanecer incluso varias semanas después de suspender su tratamiento. Por otro lado, antidepresivos como la sertralina, el citalopram o la venlafaxina tienen un menor impacto en la inhibición de la enzima CYP2D6, lo que reduce considerablemente el riesgo de interacciones metabólicas no deseadas (Elgawish et al., 2024; Ereshefsky et al., 1995; Golan et al., 2017).

Los antipsicóticos atípicos, como la olanzapina, la risperidona y la quetiapina son metabolizados en el organismo por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. Esto quiere decir que otros fármacos pueden modificar su procesamiento; sin embargo, este tipo de antipsicóticos no suelen ser inhibidores potentes de estas familias de enzimas (Hakkola et al., 2020; Spina et al., 2003). De manera adicional, se tiene evidencia de que antipsicóticos de nueva generación, como la asenapina, la iloperidona y la lurasidona pueden modificar factores de transcripción que regulan diferentes familias de la enzima CYP (Danek et al., 2020; Spina et al., 2003). A diferencia de los antidepresivos comunes, que inhiben de manera temporal la función enzimática, estos antipsicóticos pueden modificar factores de transcripción a largo plazo. Esto puede enlentecer el metabolismo, causando un efecto supresor acumulativo de la función hepática, disminuyendo la eficacia terapéutica o provocando que otras sustancias se vuelvan tóxicas al no ser eliminadas correctamente por el hígado (Spina et al., 2003).

### **Relación de la Interacción Farmacológica y la Conducta**

La interacción entre la farmacología y la conducta puede comprenderse a partir de la capacidad de las sustancias psicoactivas para modificar procesos neurobiológicos implicados en la motivación, el aprendizaje y la regulación del comportamiento (Hyman et al., 2006). De esta manera, sus efectos no se limitan a la experiencia inmediata que producen, sino que también pueden generar neuroadaptaciones que favorecen la adquisición, el mantenimiento y la persistencia del consumo (Koob y Volkow, 2016). Desde esta perspectiva, comprender la relación entre farmacología y conducta implica analizar cómo estos cambios se expresan tanto en los sistemas de recompensa como en mecanismos cognitivos y de control conductual (Goldstein y Volkow, 2011).

### **Refuerzo Positivo y Negativo en la Conducta Adictiva**

En términos generales, el refuerzo se entiende como un proceso mediante el cual se incrementa la probabilidad de que un comportamiento ocurra en función de sus consecuencias (Shahan, 2017). En el contexto del consumo de sustancias psicoactivas, estas actúan como un reforzador para promover la adquisición, el mantenimiento y la persistencia de conductas de consumo (Hyman y Malenka, 2001).

Tradicionalmente, en el conductismo operante, el refuerzo positivo se define como la presentación de un estímulo apetitivo tras una conducta, mientras que el refuerzo negativo se define como la eliminación o reducción de un estímulo aversivo; en ambos casos con el efecto de fortalecer la conducta y aumentar la probabilidad de que vuelva a ocurrir (Schunk, 1996). Por ejemplo, se ha demostrado en experimentos con animales, se incrementa la frecuencia de conductas como presionar una palanca cuando esta acción es seguida por la entrega de alimento, lo que da como resultado un reforzamiento positivo (McNamara et al., 2015; Shull y Grimes, 2003). De manera similar, aumenta la frecuencia de esta misma conducta cuando dicha

acción les permite evitar una descarga eléctrica, lo que demuestra el refuerzo negativo (Crummy et al., 2025).

Las sustancias psicoactivas pueden actuar como reforzadores positivos al producir efectos placenteros o gratificantes, como la euforia, la relajación o el aumento de energía, incrementando la probabilidad de consumo (Ferrer-Pérez et al., 2024; Roberts y Koob, 1997). En este sentido, las personas que utilizan drogas de abuso como la d-anfetamina experimentan respuestas subjetivas más placenteras como: mayor estado de ánimo positivo, euforia y estimulación física y cognitiva en comparación con la administración de un placebo. Asimismo, presentan una mayor tendencia a elegir nuevamente la d-anfetamina, lo que respalda su función como reforzador positivo (Murray et al., 2021).

En el caso del refuerzo negativo, el consumo de sustancias funciona como un incentivo para el alivio o el escape de un estado aversivo, como el malestar físico, la ansiedad, el estrés o los síntomas de abstinencia (May et al., 2020). En este sentido, la conducta de consumo no se repite por los efectos placenteros derivados del efecto de la sustancia psicoactiva, sino porque reduce temporalmente ese malestar, lo que incrementa la probabilidad de que la conducta de consumo se mantenga. Por ejemplo, en personas con ansiedad social, el consumo de alcohol persiste porque reduce momentáneamente la ansiedad en situaciones interpersonales, al funcionar como una forma de alivio del malestar (Battista et al., 2015). De manera similar, en el caso de personas con trastorno de uso de opioides, los síntomas de abstinencia han sido señalados como una de las razones por las que les resulta difícil dejar el consumo (Hall et al., 2024).

Además, el valor de una sustancia psicoactiva como reforzador no depende únicamente de sus propiedades farmacológicas, sino también de la interacción entre las características del individuo, que comprende el estado fisiológico o emocional, factores genéticos, el contexto y la historia previa del consumo (Volkow et al., 2019). Desde esta perspectiva, los factores contextuales y sociales también participan en la modificación del valor reforzante de las sustancias. La influencia de pares y las normas sociales percibidas del grupo se han asociado con cambios en el uso de alcohol, tabaco y marihuana en adolescentes (Watts et al., 2024). Asimismo, factores como la inestabilidad del vecindario, el desempleo, la violencia y la participación en el sistema de justicia penal se han relacionado con trayectorias más desfavorables de trastornos por uso de sustancias en general (Lin et al., 2024). También el maltrato infantil, como el abuso sexual, físico, negligencia emocional y experiencias adversas tempranas en el neurodesarrollo, se ha asociado con un mayor riesgo de consumo de sustancias en etapas posteriores de la vida (Rakovski et al., 2024). Con el tiempo, ciertos lugares, personas, objetos o situaciones que han estado repetidamente asociados con el consumo pueden convertirse en señales que anticipan el uso de sustancias. En consecuencia, la exposición a estas señales puede reactivar el deseo de consumo (*craving*) incluso en ausencia de la droga, lo que aumenta la probabilidad de la recaída. Esta relación ha sido documentada en distintas sustancias, entre ellas el alcohol, la nicotina, la cocaína, el cannabis y los opioides, lo que sugiere que las claves asociadas al consumo forman parte de los mecanismos que mantienen la conducta adictiva (Vafaie y Kober, 2022).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el valor reforzante de las sustancias psicoactivas no es estático, sino que es modificable ante la interacción entre factores individuales, contextuales y la experiencia previa de consumo. Desde esta lógica, la exposición

repetida a una droga podría no solo favorecer la persistencia de su uso, sino también aumentar la vulnerabilidad frente a otras sustancias, lo que permite introducir la discusión sobre el policonsumo y la sensibilización cruzada (Ivanov et al., 2022).

### ***Sensibilización Cruzada***

La sensibilización cruzada es un fenómeno en el que la exposición repetida a una sustancia aumenta la respuesta a otra sustancia distinta, generalmente porque ambas comparten mecanismos de acción o circuitos neuronales relacionados con la recompensa y la motivación (Yang et al., 2011). Un ejemplo de cómo el consumo repetido de sustancias psicoactivas puede aumentar la vulnerabilidad al consumo de otras sustancias se ha observado ampliamente en estudios con modelos animales. Experimentos han demostrado que la administración de  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC) (componente psicoactivo de la marihuana) en ratas adolescentes puede aumentar la autoadministración de fármacos más fuertes, como la heroína, en la edad adulta (Ellgren et al., 2008). Incluso en personas que consumen sustancias legales de manera habitual, como la nicotina, se ha observado mayor sensibilidad hacia otras sustancias de uso cotidiano, como la cafeína y, en menor medida, el alcohol (Perkins et al., 2000).

Aunque la sensibilización cruzada puede identificarse a partir de sus efectos en la conducta de consumo, este fenómeno también se relaciona con cambios en los circuitos cerebrales de recompensa del sistema dopaminérgico, en específico en el circuito mesolímbico, donde la dopamina (DA) participa en procesos de recompensa y motivación asociados al consumo. Por ello, la exposición repetida a sustancias psicoactivas puede volver más reactiva la vía entre el área tegmental ventral, el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (CPF), aumentando la respuesta ante otras sustancias ante señales relacionadas con las sustancias (Robinson y Berridge, 2008; Steketee y Kalivas, 2011). Estos cambios pueden fortalecer el *craving* y dificultan el control del consumo (Goldstein y Volkow, 2011; Koob y Volkow, 2016).

### ***Tolerancia cruzada***

Contrario a la sensibilización cruzada, la exposición repetida o prolongada al consumo de una sustancia también puede dar lugar a un fenómeno opuesto conocido como tolerancia. En este caso, la respuesta del organismo a la sustancia disminuye gradualmente, de modo que con el tiempo se requerirán dosis mayores para alcanzar efectos similares a los obtenidos inicialmente (Pietrzykowski y Treistman, 2008). Cuando la disminución de la sensibilidad no sólo ocurre frente a la sustancia consumida, sino que también se da frente otra diferente que incluso no se ha consumido previamente, se habla entonces de tolerancia cruzada, y esto puede ocurrir porque ambas sustancias comparten mecanismos de acción similares (Dumas y Pollack, 2008). Un ejemplo de esto se observa entre el alcohol y las benzodiazepinas. El consumo repetido de alcohol puede disminuir la sensibilidad del organismo a sus efectos depresores, y esta respuesta también puede extenderse a otros fármacos con acciones similares, como las benzodiazepinas. Esto se ha relacionado con cambios en el sistema GABAérgico, particularmente en los receptores GABA-a, sobre los que actúan ambas sustancias (Mihic et al., 1992; Toki et al., 1996). Esta relación ha tenido relevancia clínica, puesto que las benzodiazepinas se consideran un tratamiento de primera instancia para el síndrome de abstinencia alcohólica, precisamente por su tolerancia cruzada con el alcohol (Mayo-Smith, 1997).

### ***Interacciones Farmacológicas y Funciones Ejecutivas***

Más allá de las alteraciones en los circuitos de recompensa, el consumo de sustancias también puede comprometer la CPF, una región fundamental para el control cognitivo y el funcionamiento ejecutivo. Desde esta perspectiva, la adicción no solo implica modificaciones en los sistemas de refuerzo, sino también afectaciones en los mecanismos cognitivos que permiten regular la conducta de manera adaptativa (Goldstein y Volkow, 2011).

En nuestra vida cotidiana, ya sea en nuestro trabajo, al realizar un proyecto escolar o al resolver un problema inesperado, el cerebro necesita coordinar, regular y organizar nuestra conducta en función de las demandas de nuestro entorno. Para ello existe una función cognitiva de alto nivel conocida como funciones ejecutivas, que son un conjunto de procesos mentales complejos que nos permiten mantenernos concentrados, prestar atención, coordinar nuestros pensamientos y conductas para lograr nuestros objetivos (Diamond, 2013).

Entre las funciones ejecutivas se distinguen: la inhibición y el control de la interferencia, que permiten el autocontrol de la conducta y mantener la atención; la memoria de trabajo (u operativa) y la flexibilidad cognitiva, que nos permiten organizar el pensamiento y cambiar de estrategia ante las contingencias (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000). Además, existen otras funciones de orden superior: el razonamiento y la toma de decisiones, la planificación, la resolución de problemas, que nos permiten enfrentarnos a situaciones nuevas, evaluarlas y ajustar la conducta de manera adaptativa (Collins y Koechlin, 2012).

Estas funciones dependen en gran medida del adecuado funcionamiento de la CPF, una región especialmente vulnerable a los efectos del consumo repetido de sustancias. Estudios en animales han demostrado que el consumo de drogas como la cocaína deteriora la memoria de trabajo, y se correlaciona, además, con la disminución en la densidad de neuronas en la corteza prefrontal dorsomedial en ratas macho (George et al., 2008). Resultados similares se han encontrado con sustancias lícitas como el alcohol. Durante los periodos de abstinencia, se han observado alteraciones en la corteza prefrontal, las cuales se asocian con deterioros en la memoria de trabajo y un aumento en la propensión al consumo excesivo de alcohol (George et al., 2012). Las afecciones de este tipo también pueden observarse plenamente en seres humanos. Por ejemplo, en consumidores de cocaína se han documentado alteraciones del control inhibitorio, asociadas con una menor actividad en la corteza cingulada anterior durante tareas de autocontrol (Hester y Garavan, 2004). Asimismo, en usuarios activos de cocaína se ha observado un deficiente control inhibitorio con una menor conciencia de los errores e incapacidad para monitorear su comportamiento, acompañados por una menor actividad en la corteza cingulada anterior (Hester et al., 2007). En usuarios con alto consumo de marihuana se han observado alteraciones persistentes en la toma de decisiones tras un periodo de abstinencia, acompañadas de cambios en la actividad de regiones prefrontales como la corteza orbitofrontal y la dorsolateral prefrontal (Bolla et al., 2005). En conjunto, esta evidencia sugiere que el consumo de sustancias no solo interfiere con funciones ejecutivas básicas, sino también con la capacidad de valorar las consecuencias, controlar los impulsos y ajustar la conducta de manera adecuada (Goldstein y Volkow, 2011).

### **Interacción Farmacológica en el Consumo Combinado de Alcohol y Nicotina**

El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida a nivel mundial; su consumo se asocia frecuentemente con el uso concomitante de tabaco u otros productos nicotínicos, como

los cigarrillos electrónicos, constituyendo uno de los patrones más prevalentes de policonsumo y un modelo relevante en el estudio de las interacciones farmacológicas. La comorbilidad entre el consumo de alcohol y tabaco representa hasta el 90% de los casos (Frie et al., 2022) en sujetos con dependencia del alcohol. Esta combinación produce efectos aditivos y, en algunos casos, sinérgicos, que repercuten fuertemente en la salud de las personas y potencian el riesgo adictivo de ambas sustancias. El co-uso de alcohol y nicotina produce interacciones farmacológicas que incrementan el consumo de una o ambas sustancias, además de generar cambios conductuales y neuroquímicos de larga duración que difieren de los observados cuando se consumen por separado (Abreu-Villaça et al., 2017; Hauser et al., 2023). De la misma manera, el consumo de ambas sustancias presenta una fuerte asociación conductual, en la que el consumo de una incrementa la probabilidad de consumir la otra y este patrón es especialmente frecuente en contextos sociales como reuniones o espacios recreativos. Por lo tanto, la experiencia subjetiva derivada de su consumo conjunto potencia los efectos recompensantes de ambas sustancias, probablemente debido a la activación convergente del sistema dopaminérgico.

Los efectos del alcohol son bifásicos: a concentraciones bajas en sangre predominan los efectos estimulantes, mientras que a concentraciones elevadas predominan los efectos depresores (Martin et al., 1993). De esta manera, el consumo de nicotina se asocia con un aumento en la experiencia positiva del alcohol, potenciando las fases estimulantes o bien, atenuando las fases depresoras (Dermody y Donny, 2014). Este efecto aditivo podría explicarse por la activación de receptores colinérgicos, ya que la administración de mecamilamina, un antagonista no-específico de receptores nicotínicos, disminuyó los efectos estimulantes y eufóricos del alcohol, sugiriendo que la nicotina incrementa la sensación estimulante asociada al consumo de alcohol mediante la activación de receptores nicotínicos (Chi y De Wit, 2003).

Asimismo, fumar incrementa de manera significativa el placer tras la última copa de alcohol consumida (Piasecki et al., 2011), sugiriendo un aumento del valor hedónico cuando se fuma seguido del consumo de alcohol. Asimismo, la administración de una dosis de alcohol (0.5g/kg) durante una sesión de fumar, incrementó los reportes de sensaciones estimulantes del tabaco y una mayor satisfacción al fumar (Rose et al., 2004). De esta manera, el alcohol se ha asociado con mejores reportes en la percepción del sabor al tabaco, mayor euforia y un incremento en la satisfacción y placer de fumar incluso cuando se consumió alcohol en horas previas (Piasecki et al., 2008), sugiriendo que el alcohol puede extender la euforia asociada con el fumar tabaco. De manera consistente, estos “pre-tratamientos” con alcohol parecen incrementan los puntajes en diferentes sensaciones placenteras como son: el sabor agradable del tabaco (King et al., 2009), mayor satisfacción (King et al., 2009; Rose et al., 2004;), agrado (Oliver et al., 2013; Rose et al., 2004), relajación (Rose et al., 2004), *liking* (Greenstein et al., 2010), así como una disminución de los efectos aversivos del consumo de tabaco (Oliver et al., 2013). En particular, la reducción de la náusea inducida por el tabaco sugiere que el alcohol refuerza su consumo al mitigar sus efectos negativos. En conjunto, el alcohol y la nicotina potencian propiedades recompensantes mediante el incremento de la euforia y la atenuación de los efectos intoxicantes de la nicotina y/o sedantes del alcohol, manteniendo un equilibrio peligroso. La evidencia sugiere un incremento en el desarrollo de la adicción cuando ambas sustancias se consumen de manera conjunta. Además de los efectos recompensantes, las propiedades reforzantes constituyen un predictor clave del potencial adictivo de las sustancias. En este sentido, estudios basados en paradigmas de reforzamiento han demostrado que la

nicotina incrementa el refuerzo asociado al consumo de alcohol. El consumo de cigarrillos con nicotina incrementa la autoadministración de alcohol y eleva el *breakpoint* en comparación con cigarrillos sin nicotina o con no fumadores (Barrett et al., 2006). De manera consistente, los fumadores de cigarrillos con niveles altos de nicotina presentan un mayor consumo de alcohol que aquellos que consumen cigarrillos con bajo contenido de nicotina (Dermody et al., 2016). Este efecto también se observa tras periodos de consumo libre, aunque parece depender del sexo, ya que se ha reportado principalmente en hombres (Perkins et al., 2000).

La relación entre la nicotina y el consumo de alcohol parece seguir una curva de dosis-respuesta; si bien dosis bajas de 7 mg de nicotina no muestran un efecto significativo en el consumo de alcohol (Perkins et al., 2000), la administración de un parche nicotínico con 14 mg de nicotina incrementa la respuesta al consumo de alcohol en hombres, mientras que en las mujeres disminuye esta respuesta (Acheson et al., 2006). Finalmente, el incremento de la dosis a 21 mg de nicotina, tanto hombres como mujeres disminuye el consumo de alcohol comparado con el grupo control (McKee et al., 2008). Estos hallazgos sugieren que la nicotina modula el consumo de alcohol de manera dependiente de la dosis y del sexo. De la misma manera, el uso de cigarrillos electrónicos (que contienen nicotina), incrementa el refuerzo al alcohol, representando un mayor riesgo de abuso en el consumo de alcohol y promoviendo un *heavy drinking* (un consumo de cinco o más bebidas en un día o bien 15 bebidas o más en una semana) (Hershberger et al., 2016). Asimismo, la combinación de cigarrillos de tabaco y cigarrillos electrónicos se asoció con un riesgo aditivo de un mayor consumo de alcohol (Roberts et al., 2020). Los estudios sugieren que el uso de cigarrillos electrónicos se asocia a un mayor consumo de alcohol comparado con las personas que no fumadoras. Sin embargo, este efecto aditivo es menor que el reportado para el consumo de cigarrillos con tabaco (Roberts et al., 2020). A pesar de lo anterior, no se han presentado diferencias significativas en el consumo de alcohol entre los sujetos fumadores de tabaco, de cigarrillos electrónicos o de la combinación de ambos. No obstante, estos tres grupos presentaron mayores consumos de alcohol comparados con los sujetos no fumadores (Littlefield et al., 2015).

Asimismo, los usuarios dependientes del alcohol presentan una correlación positiva con un mayor número de cigarrillos por sesión (Gulliver et al., 2000). Diferentes dosis de alcohol incrementan el consumo de cigarrillos (Henningfield et al., 1984), por ejemplo, dosis de 0.4 y 0.8 g/kg fueron eficientes para fumar una mayor cantidad de cigarrillos de tabaco comparadas con aquellas dosis de 0.2 g/kg de alcohol o el uso de placebo (Mitchell et al., 1995). Incluso el consumo de alcohol previo al consumo de cigarrillo parece actuar a través de un efecto *priming*, donde el consumo de una copa de alcohol generó que los fumadores tuvieran una menor resistencia temporal a consumir el primer cigarrillo y posterior a este evento, terminaran fumando más en comparación con los que previamente bebieron placebo (McKee et al., 2006).

En relación con la recaída, el consumo de alcohol y nicotina en individuos con alto consumo de alcohol que además fuman presenta un incremento significativo en el *craving* por alcohol, efecto que no se presenta en usuarios de bajo consumo. No obstante, la administración de alcohol a una dosis de 0.3 g/kg, combinada con el consumo simultáneo de tabaco, se asocia con un aumento del *craving* por alcohol tanto en altos como en bajos consumidores (Oliver et al., 2013). Lo anterior sugiere que el uso de ambas sustancias es suficiente para inducir un condicionamiento clásico a las señales pareadas con el consumo de ambas drogas. Incluso se ha observado un condicionamiento por señales cruzadas en usuarios que consumen ambas

sustancias, ya que los fumadores con trastorno por consumo de alcohol muestran un gran deseo o *craving* cuando se les exponen a imágenes relacionadas con el tabaquismo (Drobes, 2002). De la misma manera, la abstinencia a la nicotina incrementa el deseo por el consumo de alcohol ante las señales tipo *craving* relacionadas con el tabaquismo (Palfai et al., 2000). Además, el uso de un parche transdérmico con nicotina en dosis de 21 mg incrementó el deseo de consumir alcohol en fumadores diarios que bebían ocasionalmente (Kouri et al., 2004). Por lo tanto, los efectos subjetivos de la nicotina son suficientes para actuar como un estímulo condicionado que incrementa el deseo de consumo de alcohol. Este condicionamiento cruzado también es observado a la inversa, donde el consumo de alcohol se asocia con una recaída al tabaquismo, ya que incrementa el deseo de fumar. Por ejemplo, ante la exposición al alcohol, se incrementa el deseo de fumar en bebedores sociales y altos bebedores que fuman ocasionalmente (Epstein et al., 2007), así como en fumadores diarios (McKee et al., 2006). Asimismo, la administración i.v. de alcohol produjo un incremento significativo en el deseo de fumar entre altos consumidores de alcohol y fumadores ocasionales (Ray et al., 2007). Por lo tanto, los efectos subjetivos del alcohol también incrementan el deseo de fumar sin necesidad de una señal tipo *craving* que prediga la disponibilidad de la sustancia, tanto así, que el consumo de alcohol es un fuerte predictor para desarrollar tabaquismo.

Por lo tanto, la evidencia sugiere que la coadministración de alcohol y nicotina produce efectos sinérgicos sobre las propiedades reforzantes, recompensantes y de recaída. Estos efectos pueden explicarse principalmente por las interacciones farmacodinámicas en el sistema mesocorticolímbico. Tanto el alcohol como la nicotina producen una activación del sistema dopaminérgico e inducen cambios en su señalización y plasticidad (Farias Cardozo et al., 2025). Por ejemplo, la microinyección de nicotina en el ATV de ratas con una historia de consumo de alcohol mostró una mayor liberación de DA en NAc (Ding et al., 2012; Waeiss et al., 2020), sugiriendo una sensibilización dopaminérgica inducida por alcohol y donde la nicotina parece mejorar esta respuesta, contribuyendo al refuerzo de conductas asociadas con la adicción. Asimismo, la coadministración de nicotina y alcohol produce un efecto aditivo observado en una mayor liberación de DA en Nac (Tizabi et al., 2007). Otras propiedades químicas también se han visto alteradas como son: una mayor expresión del BDNF y mayor liberación de DA y glutamato en NAc-shell (Waeiss et al., 2020), un incremento en la tasa de disparo de las neuronas de VTA ante el consumo de ambas sustancias (Clark y Little, 2004), mayor respuesta de ansiedad ante la administración de nicotina i.v. junto con etanol y una menor expresión génica de c-fos en VTA y cuerpo estriado (Cross et al., 2017), sugiriendo un complejo de interacciones farmacológicas en la vía mesolímbica.

De la misma manera, la autoadministración de nicotina en dosis de 7.5 ng/kg/infusión incrementó la ingesta oral de etanol en ratas, proponiendo un mecanismo donde la nicotina activa selectivamente neuronas dopaminérgicas en VTA para potencializar el efecto aditivo al alcohol (Ikemoto et al., 2006). Lo mismo ocurre, cuando el alcohol promueve la liberación de DA a través de la activación de los receptores nicotínicos en VTA (Deehan et al., 2016; Liu et al., 2013), por ejemplo, la administración de vareniclina (agonista de receptores nicotínicos) incrementa el consumo de nicotina y alcohol (Scuppa et al., 2015). Por lo tanto, los receptores nicotínicos parecen ser la clave para el sinergismo inducido por el consumo de ambas sustancias. Otros receptores implicados son los GABA<sub>A</sub>, la principal diana del alcohol y que también parecen activarse ante el consumo de nicotina (Balan et al., 2018). Por lo tanto, la participación de los

receptores nicotínicos y GABA<sub>A</sub> pueden modular la interacción ocurrida entre la nicotina y alcohol, sugiriendo una mejora en las propiedades reforzantes. Es así que tanto la nicotina como el alcohol alteran diferentes circuitos cerebrales implicados en diferentes fases del ciclo de adicción y, de esta manera, el co-uso incrementa la probabilidad de desarrollar un trastorno por consumo de sustancias. Además, la interacción entre alcohol y nicotina no solo refleja la suma de efectos individuales, sino la presencia de procesos aditivos y sinérgicos que favorecen la consolidación de la conducta adictiva.

### **Interacción Farmacológica del Consumo Concomitante de Alcohol y Cocaína**

Los individuos con dependencia del alcohol presentan con frecuencia un consumo comórbido de otras drogas psicoactivas, particularmente de cocaína. Este patrón de uso concomitante resulta de especial relevancia por sus posibles interacciones farmacológicas y sus implicaciones toxicológicas. En este contexto, la coadministración de ambas sustancias da lugar a la formación de un metabolito activo denominado cocaetileno, el cual se caracteriza por una vida media más prolongada, una mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos y una mayor cardiotoxicidad en comparación con la cocaína administrada de manera aislada (Hearn et al., 1991). El cocaetileno es un metabolito cuya formación da lugar a una molécula con mayor toxicidad y letalidad que la cocaína, además de presentar efectos farmacodinámicos más pronunciados que la sola administración de cocaína (Farré et al., 1997). En este sentido, el consumo simultáneo de alcohol y cocaína se asocia con una mayor letalidad en modelos animales, como se ha observado en ratas, en comparación con la administración individual de cada sustancia (Busse y Riley, 2003). Particularmente, el alcohol incrementa la concentración plasmática de cocaína, probablemente como consecuencia de una disminución en su metabolismo (Boyer y Petersen, 1992). Este aumento puede alcanzar hasta un 15% cuando ambas sustancias se administran de manera conjunta, mientras que aproximadamente el 22% de la cocaína es biotransformada a cocaetileno (McCance-Katz et al., 1998).

Mientras tanto, los estudios en humanos muestran que el consumo concomitante de alcohol y cocaína se asocia con un deterioro más pronunciado en diversas funciones neuropsicológicas, en comparación con la administración de cada sustancia por separado (Verdejo-García y Pérez-García, 2007). Entre las principales funciones cognitivas afectadas por este patrón de consumo se encuentran la inteligencia, la memoria y el aprendizaje verbal (Barbier et al., 2009). En relación con los efectos recompensantes, se ha reportado que el uso combinado de ambas sustancias incrementa la experiencia subjetiva de placer y euforia, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar conductas adictivas (Dackis y O'Brien, 2001). En modelos animales, la administración intravenosa de cocaína incrementa el consumo de alcohol (Knackstedt et al., 2006), así como la búsqueda y la recaída asociadas a esta sustancia (Ding et al., 2012), lo que sugiere que la cocaína potencia la conducta adictiva relacionada con el alcohol. Además, el alcohol potencia los efectos reforzantes de la cocaína, como se ha observado en paradigmas de condicionamiento de preferencia de lugar (CPL) (Tallarida et al., 2014).

Los estudios previos han reportado un posible efecto sinérgico en la administración combinada de alcohol y cocaína, de tal forma que incluso a dosis bajas se observa un incremento en el consumo de ambas sustancias, mientras que la autoadministración de cada una por separado no produce efectos significativos (Ding et al., 2012). No obstante, otros trabajos han documentado resultados contradictorios, mostrando que la administración de cocaína puede

disminuir el consumo de alcohol (Hammad et al., 1997) o no generar cambios significativos (Prete et al., 2024). Por otra parte, se ha observado que el consumo de etanol en modelos no humanos, como primates, puede reducir los efectos reforzantes de la cocaína y atenuar sus propiedades como estímulo discriminativo (Allen y Nader, 2025). Estos hallazgos sugieren que el etanol podría ser utilizado dentro del policonsumo como un modulador de los efectos negativos asociados a la cocaína, lo que indirectamente favorecería el consumo de ambas sustancias, sin requerir necesariamente un efecto aditivo directo entre ellas. Las discrepancias observadas entre estudios podrían explicarse, en gran medida, por diferencias en variables experimentales, tales como el paradigma de autoadministración, la dosis, el tiempo y la vía de administración, así como las condiciones de acceso al alcohol (Prete et al., 2024).

A nivel fisiológico, la interacción farmacológica derivada del consumo combinado de alcohol y cocaína parece estar mediada principalmente por la activación del sistema mesolímbico. Ambas sustancias comparten un sustrato neurobiológico común centrado en el sistema dopaminérgico, con la participación adicional de otros sistemas monoaminérgicos (Dial et al., 1992). El consumo concomitante de alcohol y cocaína incrementa la concentración de DA en el NAc en mayor medida que la administración de cada sustancia por separado (Lindholm et al., 2001). Estos cambios en la neurotransmisión dopaminérgica también parecen asociarse con alteraciones en la actividad y disponibilidad de receptores dopaminérgicos. Por ejemplo, en primates entrenados para la autoadministración de cocaína (0.1 mg/kg por inyección) y con consumo concomitante de etanol (2.0 g/kg), se ha observado una menor disponibilidad de receptores D2 y un aumento de la sensibilidad de los receptores D3 en los ganglios basales (Say et al., 2022). Dichas modificaciones pueden impactar diversas propiedades celulares, incluidos procesos de neuroplasticidad. En este sentido, la administración crónica y simultánea de ambas sustancias modula de manera diferencial la plasticidad sináptica en sistemas de neurotransmisión como el glutamatérgico, GABAérgico y endocannabinoide, a través de cambios en la expresión génica en regiones como el hipocampo y el NAc (Marcos et al., 2022).

Por otra parte, estudios en modelos animales han mostrado que líneas de ratones seleccionadas por su preferencia al alcohol presentan una mayor susceptibilidad a los efectos de la cocaína (Katner et al., 2011), lo que sugiere una mayor sensibilidad a sus propiedades reforzantes. De manera consistente, la exposición prenatal al alcohol en ratas incrementa los efectos recompensantes de la cocaína (Barbier et al., 2009). En humanos, se ha reportado que individuos con predisposición genética a la dependencia del alcohol presentan también una mayor probabilidad de desarrollar dependencia a la cocaína (Nurnberger et al., 2004). Por lo tanto, la interacción entre alcohol y cocaína da lugar a efectos farmacológicos y toxicológicos distintivos que superan los observados con cada sustancia por separado y, además se asocia con un incremento en la experiencia subjetiva de euforia, así como con alteraciones en funciones cognitivas y en los patrones de consumo, lo que favorece el desarrollo y mantenimiento de la adicción.

### **Interacción Farmacológica entre Agentes Nicotínicos y Cocaína**

El consumo combinado de nicotina y cocaína es particularmente frecuente, especialmente en usuarios habituales de estimulantes. De esta manera, la nicotina parece actuar como un modulador de los efectos de la cocaína, influyendo tanto en la intensidad de la experiencia subjetiva como en los patrones de consumo. El consumo de nicotina parece

potenciar los efectos gratificantes y reforzantes de los psicoestimulantes. En estudios con humanos, se ha reportado que el consumo combinado de tabaco y cocaína da lugar a interacciones farmacológicas a nivel cerebral que modifican tanto la conducta como los efectos sobre la salud (Brewer et al., 2013; O'Neill, 2015). En este sentido, la cocaína incrementa el impulso o la búsqueda de fumar (Brewer et al., 2013), así como el consumo de tabaco (Tidey et al., 2000). Asimismo, las personas que han dejado de fumar presentan una mayor probabilidad de mantener periodos prolongados de abstinencia a la cocaína (Tidey et al., 2000). Mientras que, la exposición previa a la nicotina potencia los efectos conductuales y neurobiológicos de la cocaína asociados con la adicción. Estos hallazgos conductuales son consistentes con datos epidemiológicos que indican que más del 95 % de las personas inician el consumo de tabaco antes de consumir cocaína (McNarily et al., 2023).

Por otra parte, en modelos animales se ha observado que el pretratamiento con nicotina incrementa diversas conductas asociadas al consumo de cocaína, tales como la sensibilización motora, el condicionamiento de preferencia de lugar y la autoadministración (Buffalari et al., 2014; Li et al., 2014). Este hallazgo resulta particularmente relevante, ya que, en contraste, con otros psicoestimulantes como la metanfetamina, el pretratamiento con nicotina parece disminuir o no producir efectos significativos sobre estas mismas conductas (Li et al., 2014; Neugebauer et al., 2010). Asimismo, la combinación de ambas sustancias potencia los efectos reforzantes de la cocaína. En este sentido, la administración previa de nicotina acelera la adquisición de la autoadministración de cocaína (Horger et al., 1992) e incrementa los niveles de consumo en paradigmas de razón progresiva en ratas (Cortright et al., 2012). Estos resultados sugieren una interacción farmacológica adictiva, en la cual la adición de nicotina a una solución con cocaína produce un desplazamiento de la curva dosis–respuesta hacia la izquierda, lo que indica un aumento en la potencia de la cocaína (Mello y Newman, 2011). Este efecto aditivo del consumo combinado influye en las propiedades reforzantes que favorecen el mantenimiento de un patrón de consumo compulsivo.

Una de las principales propuestas sobre la interacción entre la cocaína y la nicotina se atribuye a la actividad conjunta de los sistemas dopaminérgico y colinérgico. Ambas sustancias ejercen sus efectos sobre un sustrato neurobiológico común centrado en el sistema mesolímbico dopaminérgico, particularmente en el estriado y el NAc (Pontieri et al., 1996). En este sentido, el uso concomitante de nicotina y cocaína parece generar patrones de activación superpuestos (*overlapping*) en el sistema mesolímbico en modelos animales, lo que favorece la autoadministración de ambas sustancias (Merlo Pich, 1997). Mientras que, a nivel neuroquímico, la coadministración de nicotina y cocaína potencia la liberación de DA extracelular en NAc (Di Chiara, 2000), sugiriendo una interacción de tipo aditiva entre ambas sustancias (Gerasimov et al., 2000). Este efecto se ha reportado consistentemente, ya que la combinación de ambas sustancias puede producir efectos aditivos o incluso sinérgicos en la liberación dopaminérgica (Kim et al., 2011).

Adicionalmente, la cocaína parece interactuar con el sistema colinérgico. Se ha observado un incremento en los niveles de acetilcolina tras el consumo de cocaína (Marck et al., 1999) y se ha demostrado que las proyecciones colinérgicas del VTA hacia el núcleo tegmental laterodorsal son necesarias para el desarrollo y expresión del condicionamiento de preferencia de lugar a la cocaína (Shinohara et al., 2014). De la misma manera, el uso de mecamilamina, previene el escalonamiento en la autoadministración de cocaína; este efecto se revierte tras la

retirada del fármaco, restableciéndose los niveles de consumo previos de cocaína (Hansen y Mark, 2007). Además, el uso de la mecamilamina también inhibe la autoadministración de la cocaína en ratas (Levin et al., 2000; Zachariou et al., 2001), lo que evidencia la participación relevante de los receptores nicotínicos en los efectos reforzantes de la cocaína. Este hallazgo es particularmente relevante, ya que se ha demostrado que la cocaína modifica la distribución de receptores nicotínicos tanto en primates como en humanos con historial de consumo de cocaína (Gould et al., 2013). En particular, distintas subunidades de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) parecen constituir dianas clave para la modulación de los efectos recompensantes de la cocaína. Por ejemplo, la activación de receptores nAChR con las subunidades  $\beta 2$  reduce el condicionamiento de preferencia de lugar inducido por cocaína (Zachariou et al., 2001), mientras tanto, la delección de esta subunidad a través de los modelos knockout, abate por completo los efectos recompensantes de la cocaína (Sanjakdar et al., 2015). Estos resultados sugieren que la cocaína interactúa con el sistema colinérgico a través de diferentes subunidades de los receptores nicotínicos. En este sentido, la presencia de nicotina durante el consumo combinado podría potenciar estos mecanismos, generando efectos aditivos o sinérgicos que incrementan las propiedades reforzantes y recompensantes de ambas sustancias y favorecen así el desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva.

El consumo combinado de nicotina y cocaína parece inducir fenómenos de sensibilización cruzada, considerados como adaptaciones neurobiológicas que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la adicción (Vezina et al., 2002). En este sentido, la nicotina potencia la disminución de la *long-term potentiation* (LTP) y modula los patrones de transcripción génica en el estriado inducido por la cocaína, lo que se asocia con un incremento de la sensibilización motora y en los efectos subjetivos de esta sustancia (Levin et al., 2011). De la misma manera, se presenta una asociación significativa entre la dependencia a la cocaína y polimorfismos en genes que codifican receptores nicotínicos (Sherva et al., 2010). Finalmente, la interacción entre nicotina y cocaína está mediada por mecanismos neurobiológicos complejos que involucran principalmente la convergencia de los sistemas dopaminérgico y colinérgico en el circuito mesolímbico. Esta interacción se traduce en efectos aditivos y, en algunos casos, sinérgicos sobre la liberación de DA, lo que potencia las propiedades reforzantes y recompensantes de ambas sustancias.

### **Interacción Farmacológica de Sustancias No Psicoactivas que Actúan sobre los Sistemas Monoaminérgicos**

Las drogas psicoactivas como el alcohol, la nicotina y la cocaína producen efectos reforzantes y recompensantes ampliamente evidenciados, tanto en modelos animales como en estudios clínicos. Por otra parte, la evidencia reciente sugiere que la combinación de psicofármacos que actúan sobre los sistemas monoaminérgicos podría conferir propiedades reforzantes o recompensantes, lo que incrementaría su potencial de abuso. Estas interacciones farmacológicas podrían mimetizar los mecanismos de acción de psicoestimulantes adictivos como la cocaína o las anfetaminas. Particularmente, resulta relevante el caso de psicoestimulantes de uso clínico, como el metilfenidato y el modafinilo, que actúan principalmente sobre los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico (Senior et al., 2022; Zolkowska et al., 2009). Por lo tanto, la coadministración de estos fármacos con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) podría generar interacciones capaces de emular el perfil neuroquímico de la

cocaína, confiriendo propiedades reforzantes a combinaciones terapéuticas que, de forma aislada, no presentan riesgo.

El metilfenidato es un fármaco indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), su mecanismo de acción principal reside en la estimulación de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. Administrado de forma aislada, se ha reportado que puede inducir ansiedad, estimulación del sistema simpático y, en ciertos casos, euforia, conductas violentas y síntomas de *craving* (Chiappini et al., 2024). Asimismo, se ha reportado su uso en contextos de policonsumo con alcohol, cocaína, cannabis y nicotina; este patrón de consumo se asocia frecuentemente con individuos que presentan trastornos por consumo de sustancias (Chiappini et al., 2024). En modelos animales, la exposición previa al metilfenidato incrementa la autoadministración de cocaína, lo que sugiere un aumento en la sensibilidad y el efecto recompensante de esta última (Senior et al., 2022).

A pesar de lo anterior, diversa evidencia respalda la seguridad del metilfenidato y su eficacia en la mejora de síntomas depresivos y ansiosos, así como los propios del TDAH (Senior et al., 2022). Una distinción farmacodinámica fundamental entre el metilfenidato y psicoestimulantes como la cocaína, es la nula actividad del primero sobre el sistema serotoninérgico, sistema que parece participar de manera importante en las propiedades reforzantes de una sustancia. Se ha observado que la coadministración de metilfenidato con ISRS, como la fluoxetina facilita la adquisición de la autoadministración de la cocaína e incrementa su restablecimiento de búsqueda. Además, potencia la actividad locomotora e induce un condicionamiento de preferencia de lugar (Steiner et al., 2025). Estos cambios conductuales se correlacionan con alteraciones en la regulación genética de áreas dopaminérgicas del estriado, mediadas por la actividad de los receptores 5-HT1b y 5-HT1a (Steiner et al., 2025).

El modafinilo es un fármaco indicado para el tratamiento de trastornos del sueño y su mecanismo de acción se centra primordialmente en el bloqueo del transportador de dopamina (DAT) y, en menor medida, del transportador de noradrenalina (NET). No obstante, su potencial adictivo continúa siendo objeto de controversia; en modelos animales, el modafinilo incrementa la actividad motora en roedores y primates, lo que sugiere propiedades estimulantes. Asimismo, diversos estudios han demostrado que este fármaco puede inducir autoestimulación intracraneal (Lazenka et al., 2017) y condicionamiento de preferencia de lugar (Bernardi et al., 2015; Nguyen et al., 2011). En contraste, otras investigaciones reportan resultados contradictorios en los que el modafinilo no logra establecer una conducta de autoadministración ni un condicionamiento de preferencia de lugar (Deroche-Gamonet et al., 2002; Mereu et al., 2020). Estas discrepancias podrían atribuirse a variaciones en las dosis y las vías de administración empleadas en los distintos protocolos experimentales.

Mientras tanto, derivado de la nula actividad del modafinilo sobre el sistema serotoninérgico, se han realizado diversos estudios con la administración de modafinilo en conjunto con un ISRS. En este sentido, se ha observado que la combinación de modafinilo con citalopram (3 mg/kg) facilita la conducta de autoadministración e induce anhedonia tras el cese del tratamiento farmacológico (Yepez y Juárez, 2022), además de promover cambios plásticos en las isoformas del receptor D2 en regiones del sistema mesocorticolímbico (Molina-Martínez et al., 2026). Por el contrario, estos efectos no se observan cuando el modafinilo se combina con un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina, como la atomoxetina (Yepez y Juárez, 2023). Estos hallazgos sugieren que la modulación del sistema serotoninérgico desempeña un

papel crítico en la adquisición del potencial reforzante y recompensante de una sustancia. Finalmente, la combinación triple de modafinilo, citalopram y atomoxetina incrementa aún más la autoadministración de estas sustancias en comparación con la combinación de modafinilo y citalopram (Juárez et al., 2025).

A pesar de que psicoestimulantes como el metilfenidato o el modafinilo comparten mecanismos neurobiológicos con sustancias de abuso, su uso clínico supervisado se asocia con un perfil de seguridad favorable. No obstante, dicho perfil puede verse alterado en contextos de coadministración, particularmente con fármacos que convergen en los sistemas monoaminérgicos. Por lo tanto, resulta fundamental que investigaciones futuras caractericen estas interacciones farmacológicas a fin de elucidar los mecanismos subyacentes a la adquisición de las propiedades adictivas de una sustancia.

### **Conclusión**

Las interacciones farmacológicas son determinantes para comprender la complejidad del consumo de sustancias y su potencial adictivo. La coadministración de sustancias genera interacciones de tipo aditivo, sinérgico o antagonista que, mediante mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos, alteran la neuroquímica y exacerbaban la conducta de búsqueda y autoadministración, la sensibilización, la escalada en el consumo y la aparición de abstinencia. En particular, combinaciones como alcohol y nicotina han mostrado efectos facilitadores recíprocos que incrementan el consumo de ambas sustancias; la interacción entre nicotina y cocaína se asocia con efectos sinérgicos sobre la liberación dopaminérgica y el reforzamiento conductual; mientras que la combinación de alcohol y cocaína da lugar a metabolitos activos, como el cocaetileno, que prolongan y potencian sus efectos reforzantes y su toxicidad. Asimismo, el análisis de las interacciones entre fármacos como los psicoestimulantes de uso clínico en combinación con antidepresivos u otros moduladores monoaminérgicos, sugiere que bajo ciertas condiciones pueden emerger propiedades reforzantes inesperadas. Futuros trabajos deberán profundizar en los mecanismos subyacentes a estas interacciones, con el objetivo de mejorar la prevención del policonsumo, optimizar las estrategias terapéuticas y reducir los efectos adversos asociados al uso combinado de sustancias psicoactivas y no psicoactivas.

### Referencias

- Abreu-Villaça, Y., Manhães, A. C., Krahe, T. E., Filgueiras, C. C., & Ribeiro-Carvalho, A. (2017). Tobacco and alcohol use during adolescence: Interactive mechanisms in animal models. *Biochemical Pharmacology*, *144*, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.113>
- Acheson, A., Mahler, S. V., Chi, H., & de Wit, H. (2006). Differential effects of nicotine on alcohol consumption in men and women. *Psychopharmacology*, *186*(1), 54–63. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0338-y>
- Allen, M. I., & Nader, M. A. (2025). Animal models of cocaine use: importance of social context and co-use. *Trends in Pharmacological Sciences*, *46*(3), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2025.01.003>
- Anzenbacher, P., & Zanger, U. M. (Eds.). (2012). *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527630905>
- Balan, I., Popa, D., & Dumitrescu, D. I. (2018). Nicotine interacts with GABAergic transmission in the central nervous system: Implications for alcohol dependence. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 357. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00357>
- Barbier, E., Houchi, H., Warnault, V., Pierrefiche, O., Daoust, M., & Naassila, M. (2009). Effects of prenatal and postnatal maternal ethanol on offspring response to alcohol and psychostimulants in long Evans rats. *Neuroscience*, *161*, 427–440. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.076>
- Barrett, S. P., Tichauer, M., Leyton, M., & Pihl, R. O. (2006). Nicotine increases alcohol self-administration in non-dependent male smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *81*(2), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.06.009>
- Battista, S. R., Mackinnon, S. P., Sherry, S. B., Barrett, S. P., MacNevin, P. D., & Stewart, S. H. (2015). Does alcohol reduce social anxiety in daily life? A 22-day experience sampling study. *Journal of Social and Clinical Psychology*, *34*(6), 508–528. <https://doi.org/10.1521/jscp.2015.34.6.508>
- Bernardi, R. E., Lattal, K. M., & Berger, S. P. (2015). Modafinil-induced conditioned place preference in mice: Role of dopamine receptors and the dopamine transporter. *Behavioural Brain Research*, *292*, 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.06.012>
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A., & Cadet, J. L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, *26*(2), 480–492. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.012>
- Boyer, C. S., & Petersen, D. (1992). Enzymatic basis for the transesterification of cocaine in the presence of ethanol: Evidence for the participation of microsomal carboxylesterases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *260*, 939–946. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(94\)90461-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90461-8)
- Brewer, A. J., Mahoney, J. J., Nerumalla, C. S., Newton, T. F., & De La Garza, R. (2013). The influence of smoking cigarettes on the high and desire for cocaine among active cocaine users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *106*, 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.03.008>
- Buffalari, D. M., Marfo, N. Y. A., Smith, T. T., Levin, M. E., Weaver, M. T., Thiels, E., Sved, A. F., & Donny, E. C. (2014). Nicotine enhances the expression of a sucrose or cocaine

- conditioned place preference in adult male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 124, 320–325. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.06.013>
- Busse, G. D., & Riley, A. L. (2003). Effects of alcohol on cocaine lethality in rats: Acute and chronic assessments. *Neurotoxicology and Teratology*, 25, 361–364. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(02\)00351-3](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(02)00351-3)
- Caesar, L. K., & Cech, N. B. (2019). Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. *Natural Product Reports*, 36(6), 869–888. <https://doi.org/10.1039/C9NP00011A>
- Calzetta, L., & Koziol-White, C. (2021). Pharmacological interactions: Synergism, or not synergism, that is the question. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2, 100046. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100046>
- Chan, L.-N., & Anderson, G. D. (2014). Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clinical Pharmacokinetics*, 53(12), 1115–1136. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0190-x>
- Chi, H., & De Wit, H. (2003). Mecamylamine attenuates the subjective stimulant-like effects of alcohol in social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(5), 780–786. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000065435.12068.24>
- Chiappini, S., Gramuglia, P. D., Mosca, A., Cavallotto, C., Miuli, A., Corkery, J. M., Guirguis, A., Schifano, F., & Martinotti, G. (2024). Methylphenidate abuse and misuse in patients affected with a psychiatric disorder and a substance use disorder: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1508732. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1508732>
- Clark, A., & Little, H. J. (2004). Interactions between low concentrations of ethanol and nicotine on firing rate of ventral tegmental dopamine neurones. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(2), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.03.001>
- Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity: Frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biology*, 10(3), e1001293. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001293>
- Cortright, J. J., Sampedro, G. R., & Neugebauer, N. M. (2012). Previous exposure to nicotine enhances the incentive motivational effects of amphetamine via nicotine-associated contextual stimuli. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2277–2284. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.80>
- Cross, S. J., Lotfipour, S., & Leslie, F. M. (2017). Mechanisms and genetic factors underlying co-use of nicotine and alcohol or other drugs of abuse. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(2), 171–185. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1209512>
- Crummy, E. A., Chamberlain, B. L., Gamboa, J. P., Pierson, J. L., & Ahmari, S. E. (2025). Persistent threat avoidance following negative reinforcement is not associated with elevated state anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 45(2), e0815242024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0815-24.2024>
- Currie, G. M. (2018a). Pharmacology, Part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2), 81–86. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>
- Currie, G. M. (2018b). Pharmacology, Part 2: Introduction to pharmacokinetics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(3), 221–230. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>

- Dackis, C. A., & O'Brien, C. P. (2001). Cocaine dependence: A disease of the brain's reward centers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 111–117. [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(01\)00192-1](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(01)00192-1)
- Danek, P. J., Wójcikowski, J., & Daniel, W. A. (2020). Asenapine and iloperidone decrease the expression of major cytochrome P450 enzymes CYP1A2 and CYP3A4 in human hepatocytes. A significance for drug-drug interactions during combined therapy. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 406, 115239. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115239>
- Deehan, G. A., Jr., Knight, C. P., Waeiss, R. A., Engleman, E. A., Toalston, J. E., McBride, W. J., Hauser, S. R., & Rodd, Z. A. (2016). Peripheral administration of ethanol results in a correlated increase in dopamine and serotonin within the posterior ventral tegmental area. *Alcohol and Alcoholism*, 51(5), 535–540. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agw037>
- Dermody, S. S., Tidey, J. W., Denlinger, R. L., Pacek, L. R., al'Absi, M., Drobos, D. J., Hatsukami, D. K., Vandrey, R., & Donny, E. C. (2016). The impact of smoking very low nicotine content cigarettes on alcohol use. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(3), 606–615. <https://doi.org/10.1111/acer.12980>
- Dermody, S. S., & Donny, E. C. (2014). The predicted impact of reducing the nicotine content in cigarettes on alcohol use. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(8), 1033–1044. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu037>
- Deroche-Gamonet, V., Darnaudery, M., Bruins-Slot, L., Piat, F., Le Moal, M., & Piazza, P. (2002). Study of the addictive potential of modafinil in naive and cocaine-experienced rats. *Psychopharmacology*, 161(4), 387–395. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1050-x>
- Di Chiara, G. (2000). Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *European Journal of Pharmacology*, 393, 295–314. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00122-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00122-9)
- Dial, M. S., Pocock, D. A., & Tabakoff, B. (1992). Ethanol enhances the stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens of mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 16(4), 711–716. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb00661.x>
- Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Ding, Z. M., Oster, S. M., Hauser, S. R., Toalston, J. E., Bell, R. L., McBride, W. J., & Rodd, Z. A. (2012). Synergistic self-administration of ethanol and cocaine directly into the posterior ventral tegmental area: Involvement of serotonin-3 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 340, 202–209. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.187245>
- 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>
- Drobos, D. J. (2002). Cue reactivity in alcohol and tobacco dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26(12), 1928–1929. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000040983.23182.3A>
- Elgawish, M. S., Atta, A. M., Hafeez, S. M., Abdel Mageed, S. S., Mahmoud, A. M. A., Moustafa, M. A., & Ali, M. A. (2024). Investigation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between citalopram and duloxetine: An integrated analytical, computational,

- behavioral, and biochemical approach. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 7(12), 4032–4042. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00506>
- Ellgren, M., Artmann, A., Tkalych, O., Gupta, A., Hansen, H. S., Hansen, S. H., Devi, L. A., & Hurd, Y. L. (2008). Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *European Neuropsychopharmacology*, 18(11), 826–834. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.06.009>
- Epstein, A. M., Sher, T. G., Young, M. A., & King, A. C. (2007). Tobacco chippers show robust increases in smoking urge after alcohol consumption. *Psychopharmacology*, 190(3), 321–329. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0438-8>
- Ereshefsky, L., Riesenman, C., & Lam, Y. W. F. (1995). Antidepressant Drug Interactions and the Cytochrome P450 System: The role of cytochrome P450 2D6. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(Suppl. 1), 10–19. <https://doi.org/10.2165/00003088-199500291-00004>
- Farias Cardozo, S. J., Lawrence, A. J., & Anversa, R. G. (2025). Sex- and age-dependent impacts of nicotine and ethanol binge drinking on the brain: Insights from preclinical research. *Journal of Neurochemistry*, 169(2), e16249. <https://doi.org/10.1111/jnc.16249>
- Farré, M., De La Torre, R., González, M. L., González, M. L., Terán, M. T., Roset, P. N., Menoyo, E., & Camí, J. (1997). Cocaine and alcohol interactions in humans: Neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 164–176. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)36982-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)36982-4)
- Ferrer-Pérez, C., Montagud-Romero, S., & Blanco-Gandía, M. C. (2024). Neurobiological theories of addiction: A comprehensive review. *Psychoactives*, 3(1), 35–47. <https://doi.org/10.3390/psychoactives3010003>
- Frie, J. A., Nolan, C. J., Murray, J. E., & Khokhar, J. Y. (2022). Addiction-related outcomes of nicotine and alcohol co-use: New insights following the rise in vaping. *Nicotine & Tobacco Research*, 24(8), 1141–1149. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab231>
- George, O., Mandyam, C. D., Wee, S., & Koob, G. F. (2008). Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2474–2482. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301626>
- George, O., Sanders, C., Freiling, J., Grigoryan, E., Vu, S., Allen, C. D., Crawford, E., Mandyam, C. D., & Koob, G. F. (2012). Recruitment of medial prefrontal cortex neurons during alcohol withdrawal predicts cognitive impairment and excessive alcohol drinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(44), 18156–18161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116523109>
- Gerasimov, M. R., Franceschi, M., Volkow, N. D., Rice, O., Schiffer, W. K., & Dewey, S. L. (2000). Synergistic interactions between nicotine and cocaine or methylphenidate depend on the dose of dopamine transporter inhibitor. *Synapse*, 38, 432–437. [https://doi.org/10.1002/1098-2396\(20001215\)38:4<432::AID-SYN8>3.0.CO;2-](https://doi.org/10.1002/1098-2396(20001215)38:4<432::AID-SYN8>3.0.CO;2-)
- Golan, D. E., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (Eds.). (2017). *Principles of pharmacology: The pathophysiologic basis of drug therapy* (4th. ed.). Wolters Kluwer. <https://pubcore.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=1765&sectionid=0>

- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Gould, R. W., Garg, P. K., Garg, S., & Nader, M. A. (2013). Effects of nicotinic acetylcholine receptor agonists on cognition in rhesus monkeys with a chronic cocaine self-administration history. *Neuropharmacology*, 64, 479–488. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.004>
- Greenstein, J. E., Kassel, J. D., Wardle, M. C., Veilleux, J. C., Evatt, D. P., Heinz, A. J., Roesch, L. L., Braun, A. R., & Yates, M. C. (2010). The separate and combined effects of nicotine and alcohol on working memory capacity in nonabstinent smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(2), 120–128. <https://doi.org/10.1037/a0018782>
- Gulliver, S. B., Kalman, D., Rohsenow, D. J., Colby, S. M., Eaton, C. A., & Monti, P. M. (2000). Smoking and drinking among alcoholics in treatment: Cross-sectional and longitudinal relationships. *Journal of Studies on Alcohol*, 61(1), 157–163. <https://doi.org/10.15288/jsa.2000.61.157>
- Hakkola, J., Hukkanen, J., Turpeinen, M., & Pelkonen, O. (2020). Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: An update. *Archives of Toxicology*, 94(11), 3671–3722. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7>
- Hall, O. T., Entrup, P., Farabee, K., Qin, H., Rizvi, H., Rausch, J., Felkel, W. C., & Teater, J. (2024). The perceived role of withdrawal in maintaining opioid addiction among adults with untreated opioid use disorder: A survey of syringe exchange program participants. *Substance Use & Misuse*, 59(2), 312–315. <https://doi.org/10.1080/10826084.2023.2269571>
- Hammad, R. P., Jr., Egilmez, Y., & Emmett-Oglesby, M. W. (1997). Neural mechanisms of tolerance to the effects of cocaine. *Behavioural Brain Research*, 84, 225–239. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)83332-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)83332-3)
- Hansen, S. T., & Mark, G. P. (2007). The nicotinic acetylcholine receptor antagonist mecamylamine prevents escalation of cocaine self-administration in rats with extended daily access. *Psychopharmacology*, 194, 53–61. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0822-z>
- Hauser, S. R., Waeiss, R. A., Deehan, G. A., Engleman, E. A., Bell, R. L., & Rodd, Z. A. (2023). Adolescent alcohol and nicotine exposure alters the adult response to alcohol use. *Advances in Drug and Alcohol Research*, 3, 11880. <https://doi.org/10.3389/adar.2023.11880>
- Hearn, W., Rose, S., Wagner, J., Ciarleglio, A., & Mash, D. (1991). Cocaethylene is more potent than cocaine in mediating lethality. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39, 531–533. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90222-n](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90222-n)
- Henningfield, J. E., Chait, L. D., W., & Griffiths, R. R. (1984). Effects of ethanol on cigarette smoking by volunteers without histories of alcoholism. *Psychopharmacology*, 82(1–2), 1–5. <https://doi.org/10.1007/BF00426371>
- Hershberger, A. R., Karyadi, K. A., VanderVeen, J. D., & Cyders, M. A. (2016). Combined expectancies of alcohol and e-cigarette use relate to higher alcohol use. *Addictive Behaviors*, 52, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.08.005>

- Hester, R., & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*, 24(49), 11017–11022. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3321-04.2004>
- Hester, R., Simões-Franklin, C., & Garavan, H. (2007). Post-error behavior in active cocaine users: poor awareness of errors in the presence of intact performance adjustments. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1974–1984. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301326>
- Horger, B. A., Giles, M. K., & Schenk, S. (1992). Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology*, 107, 271–276. <https://doi.org/10.1007/BF02245147>
- Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(10), 695–703. <https://doi.org/10.1038/35094560>
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565–598. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>
- Ikemoto, S., Qin, M., & Liu, Z. H. (2006). Primary reinforcing effects of nicotine are triggered from multiple regions both inside and outside the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 26, 723–730. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4542-05.2006>
- Ivanov, I., Bjork, J. M., Blair, J., & Newcorn, J. H. (2022). Sensitization-based risk for substance abuse in vulnerable individuals with ADHD: Review and re-examination of evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 135, 104575. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104575>
- Juárez, J., Hernandez De la Torre, A. C., & Yezpez, J. E. (2025). Co-administration of modafinil, atomoxetine, and citalopram increases exploratory behavior, produces withdrawal signs, and enhances self-administration of this drug mixture. *Pharmacological Research - Reports*, 4, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.prerep.2025.100060>
- Katner, S. N., Oster, S. M., Ding, Z. M., Deehan, G. A., Toalston, J. E., Hauser, S. R., McBride, W. J., & Rodd, Z. A. (2011). Alcohol-preferring (P) rats are more sensitive than Wistar rats to the reinforcing effects of cocaine self-administered directly into the nucleus accumbens shell. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99, 688–695. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.06.021>
- Kauser, R., Pravala, E. N., Suhasini, B., Rani, & Kulkarni, K. (2025). Understanding drug-drug interactions—implications for clinical practice. In B. Sundaravadivazhagan, S. Mohan, & B. Rengaraju (Eds.), *Recent Developments in Microbiology, Biotechnology and Pharmaceutical Sciences* (pp. 792–796). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003618140-132>
- Khadka, B., Lee, J.-Y., Park, E. K., Kim, K.-T., & Bae, J.-S. (2021). Impacts of drug interactions on pharmacokinetics and the brain transporters: A recent review of natural compound-drug interactions in brain disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1809. <https://doi.org/10.3390/ijms22041809>
- Kim, M. N., Jutkiewicz, E. M., Zhang, M., & Gnegy, M. E. (2011). The sensitizing effect of acute nicotine on amphetamine-stimulated behavior and dopamine efflux requires activation of  $\beta 2$  subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors and glutamate N-methyl-D-

- aspartate receptors. *Neuropharmacology*, 60, 1126–1134. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.003>
- King, A., McNamara, P., Conrad, M., & Cao, D. (2009). Alcohol-induced increases in smoking behavior for nicotine and denicotinized cigarettes in men and women. *Psychopharmacology*, 207(1), 107–117. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1638-9>
- Knackstedt, L. A., Ben-Shahar, O., & Ettenberg, A. (2006). Alcohol consumption is preferred to water in rats pre-treated with intravenous cocaine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85, 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.08.012>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Kouri, E. M., McCarthy, E. M., Faust, A. H., & Lukas, S. E. (2004). Pretreatment with transdermal nicotine enhances some of ethanol's acute effects in men. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(1), 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.01.011>
- Kruidering-Hall, M., Katzung, B. G., Tuan, R. L., & Vanderah, T. W. (Ed.). (2025). Interacciones farmacológicas importantes y sus mecanismos. *Katzung. Farmacología. Examen y Revisión*. (14a. ed., cap. 62). McGraw Hill.
- Lazenka, M. F., & Negus, S. S. (2017). Oral modafinil facilitates intracranial self-stimulation in rats: Comparison with methylphenidate. *Behavioural Pharmacology*, 28(4), 318–322. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000288>
- Levine, A., Huang, Y., Drisaldi, B., Griffin, E. A., Jr, Pollak, D. D., Xu, S., Yin, D., Schaffran, C., Kandel, D. B., & Kandel, E. R. (2011). Molecular mechanism for a gateway drug: Epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Science Translational Medicine*, 3(107), 107ra109. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003062>
- Levin, E. D., Mead, T., Rezvani, A. H., Rose, J. E., Gallivan, C., & Gross, R. (2000). The nicotinic antagonist mecamylamine preferentially inhibits cocaine vs. food self-administration in rats. *Physiology & Behavior*, 71, 565–570. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(00\)00382-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(00)00382-6)
- Li, H., Bu, Q., Chen, B., Shao, X., Hu, Z., Deng, P., Lv, L., Deng, Y., Zhu, R., Li, Y., Zhang, B., Hou, J., Du, C., Zhao, Q., Fu, D., Zhao, Y., & Cen, X. (2014). Mechanisms of metabonomic for a gateway drug: Nicotine priming enhances behavioral response to cocaine with modification in energy metabolism and neurotransmitter level. *PLoS ONE*, 9, e87040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087040>
- Li, J.-X. (Ed.). (2022). *Behavioral pharmacology of drug abuse: Current status*. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(22\)00011-4](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(22)00011-4)
- Lin, C., Cousins, S. J., Zhu, Y., Clingan, S. E., Mooney, L. J., Kan, E., Wu, F., & Hser, Y. I. (2024). A scoping review of social determinants of health's impact on substance use disorders over the life course. *Journal of Substance Use and Addiction Treatment*, 166, 209484. <https://doi.org/10.1016/j.josat.2024.209484>
- Lindholm, S., Rosin, A., Dahlin, I., Georgieva, J., & Franck, J. (2001). Ethanol administration potentiates cocaine-induced dopamine levels in the rat nucleus accumbens. *Brain Research*, 915(2), 176–184. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02847-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02847-5)
- Littlefield, A. K., Gottlieb, J. C., Cohen, L. M., & Trotter, D. R. (2015). Electronic cigarette use among college students: Links to gender, race/ethnicity, smoking, and heavy drinking.

- Journal of American College Health*, 63(8), 523–529.  
<https://doi.org/10.1080/07448481.2015.1043130>
- Liu, L., Hendrickson, L. M., Guildford, M. J., Zhao-Shea, R., Gardner, P. D., & Tapper, A. R. (2013). Nicotinic acetylcholine receptors containing the  $\alpha 4$  subunit modulate alcohol reward. *Biological Psychiatry*, 73(8), 738–746.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.019>
- Marcos, A., Ballesteros-Yáñez, I., Castillo-Sarmiento, C. A., Pardo, F., Roura-Martínez, D., Muñoz-Rodríguez, J. R., Higuera-Matas, A., & Ambrosio, E. (2022). The interactions of alcohol and cocaine regulate the expression of genes involved in the GABAergic, glutamatergic and endocannabinoid systems of male and female rats. *Neuropharmacology*, 206, 108937. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108937>
- Mark, G. P., Hajnal, A., Kinney, A. E., & Keys, A. S. (1999). Self-administration of cocaine increases the release of acetylcholine to a greater extent than response-independent cocaine in the nucleus accumbens of rats. *Psychopharmacology*, 143, 47–53.  
<https://doi.org/10.1007/s002130050918>
- Martin, C. S., Earleywine, M., Musty, R. E., Perrine, M. W., & Swift, R. M. (1993). Development and validation of the Biphasic Alcohol Effects Scale. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 17(1), 140–146. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00739.x>
- Maxwell, S. R. (2024). Pharmacodynamics and pharmacokinetics for the prescriber. *Medicine*, 52(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.10.008>
- May, A. C., Aupperle, R. L., & Stewart, J. L. (2020). Dark times: The role of negative reinforcement in methamphetamine addiction. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 114.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00114>.
- Mayo-Smith M. F. (1997). Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*, 278(2), 144–151.  
<https://doi.org/10.1001/jama.278.2.144>
- Mello, N. K., & Newman, J. L. (2011). Discriminative and reinforcing stimulus effects of nicotine, cocaine, and cocaine + nicotine combinations in Rhesus monkeys. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19, 203 - 214. <https://doi.org/10.1037/a0023373>
- McCance-Katz, E. F., Kosten, T. R., & Jatlow, P. (1998). Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone--a multiple-dose study. *Biological Psychiatry*, 44, 250–259. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00426-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00426-5)
- McKee, S. A., Krishnan-Sarin, S., Shi, J., Mase, T., & O'Malley, S. S. (2006). Modeling the effect of alcohol on smoking lapse behavior. *Psychopharmacology*, 189(2), 201–210.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0551-8>
- McKee, S. A., O'Malley, S. S., Shi, J., Mase, T., & Krishnan-Sarin, S. (2008). Effect of transdermal nicotine replacement on alcohol responses and alcohol self-administration. *Psychopharmacology*, 196(2), 189–200. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0952-3>
- McNamara, A. A., Johnson, L. E., Tate, C., Chiang, T., & Byrne, T. (2015). Acquisition of operant behavior in rats with delayed reinforcement: A retractable-lever procedure. *Behavioural Processes*, 111, 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.11.014>
- McNealy, K. R., Weyrich, L., & Bevins, R. A. (2023). The co-use of nicotine and prescription psychostimulants: A review of their behavioral and neuropharmacological interactions.

- Drug and Alcohol Dependence*, 248, 109906.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109906>
- Mereu, M., Hiranita, T., Jordan, C. J., Chun, L. E., Lopez, J. P., Coggiano, M. A., Quarterman, J. C., Bi, G. H., Keighron, J. D., Xi, Z. X., Newman, A. H., Katz, J. L., & Tanda, G. (2020). Modafinil potentiates cocaine self-administration by a dopamine-independent mechanism: Possible involvement of gap junctions. *Neuropsychopharmacology*, 45(9), 1518–1526.  
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-0680-5>
- Merlo Pich, E. (1997). Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science*, 275, 83–86. <https://doi.org/10.1126/science.275.5296.83>
- Mihic, S. J., Kalant, H., Liu, J. F., & Wu, P. H. (1992). Role of the gamma-aminobutyric acid receptor/chloride channel complex in tolerance to ethanol and cross-tolerance to diazepam and pentobarbital. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261(1), 108–113. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)10948-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)10948-8)
- Mitchell, S. H., de Wit, H., & Zacny, J. P. (1995). Effects of varying ethanol dose on cigarette consumption in healthy normal volunteers. *Behavioural Pharmacology*, 6(4), 359–365.  
<https://doi.org/10.1097/00008877-199506000-00006>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100.  
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Molina-Martínez, L. M., Yopez, J. E., & Juárez, J. (2026). Differential expression of D2 receptor isoforms in the mesocorticolimbic system after treatment with modafinil and its rewarding combination with citalopram in rats. *Neurological Research*, 48(1), 107–118.  
<https://doi.org/10.1080/01616412.2025.2521714>
- Murray, C. H., Li, J., Weafer, J., & de Wit, H. (2021). Subjective responses predict d-amphetamine choice in healthy volunteers. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 204, 173158.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173158>
- Narwal, S., Dushyant, Singh, G., Grewal, N., Chanalia, V., & Dhingra, A. K. (2025). Pharmacodynamic interactions: mechanisms, clinical trial insights, and patent perspectives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 26.  
<https://doi.org/10.2174/0115680266384427250923131856>
- Nestler, E. J., Kenny, P. J., Russo, S. J., Schaefer, A., Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (Eds.). (2020). *Nestler, Hyman & Malenka's Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (4th ed.). McGraw-Hill Education.
- Neugebauer, N. M., Harrod, S. B., & Bardo, M. T. (2010). Nicotine elicits methamphetamine-seeking in rats previously administered nicotine. *Drug and Alcohol Dependence*, 106, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.07.018>
- Nguyen, T. L., Tian, Y. H., You, I. J., Lee, S. Y., & Jang, C. G. (2011). Modafinil-induced conditioned place preference via dopaminergic system in mice. *Synapse*, 65(8), 733–741.  
<https://doi.org/10.1002/syn.20892>
- Nurnberger, J. I., Jr, Wiegand, R., Bucholz, K., O'Connor, S., Meyer, E. T., Reich, T., Rice, J., Schuckit, M., King, L., Petti, T., Bierut, L., Hinrichs, A. L., Kuperman, S., Hesselbrock, V., & Porjesz, B. (2004). A family study of alcohol dependence: Co-aggregation of multiple

- disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1246–1256. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.12.1246>
- O'Neill, J. (2015). Interaction of methamphetamine abuse, tobacco abuse, and gender in the brain. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41, 269–271. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1043439>
- Oliver, J. A., Blank, M. D., Van Rensburg, K. J., MacQueen, D. A., Brandon, T. H., & Drobos, D. J. (2013). Nicotine interactions with low-dose alcohol: Pharmacological influences on smoking and drinking motivation. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(4), 1154–1165. <https://doi.org/10.1037/a0034538>
- Palfai, T. P., Monti, P. M., Ostafin, B., & Hutchison, K. (2000). Effects of nicotine deprivation on alcohol-related information processing and drinking behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(1), 96–105. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.1.96>
- Perkins, K. A., Fonte, C., & Grobe, J. E. (2000). Sex differences in the acute effects of cigarette smoking on the reinforcing value of alcohol. *Behavioural Pharmacology*, 11(1), 63–70. <https://doi.org/10.1097/00008877-200002000-00007>
- Piasecki, T. M., McCarthy, D. E., Fiore, M. C., & Baker, T. B. (2008). Alcohol consumption, smoking urge, and the reinforcing effects of cigarettes: an ecological study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(2), 230–239. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.22.2.230>
- Piasecki, T. M., Jahng, S., Wood, P. K., Robertson, B. M., Epler, A. J., Cronk, N. J., Rohrbaugh, J. W., Heath, A. C., Shiffman, S., & Sher, K. J. (2011). The subjective effects of alcohol-tobacco co-use: An ecological momentary assessment investigation. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(3), 557–571. <https://doi.org/10.1037/a0023033>
- Pietrzykowski, A. Z., & Treisman, S. N. (2008). The molecular basis of tolerance. *Alcohol Research & Health*, 31(4), 298–309.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., Orzi, F., & Chiara, G. D. (1996). Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382, 255–257. <https://doi.org/10.1038/382255a0>
- Prete, J. N., Collier, M. A., Epperly, P. M., & Czoty, P. W. (2024). Effects of self- and experimenter-administered cocaine on subsequent ethanol drinking in rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, 260, 111347. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2024.111347>
- Rakovski, C., Lalli, M., Gu, J., Hobson, M., Wollenhaupt-Aguiar, B., Minuzzi, L., Kapczynski, F., de Azevedo Cardoso, T., & Frey, B. N. (2024). Childhood maltreatment as a predictor of substance use/misuse among youth: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 166, 105873. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105873>
- Ray, L. A., Miranda, R., Jr., Kahler, C. W., Leventhal, A. M., Monti, P. M., Swift, R., & Hutchison, K. E. (2007). Pharmacological effects of naltrexone and intravenous alcohol on craving for cigarettes among light smokers: a pilot study. *Psychopharmacology*, 193(4), 449–456. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0794-z>
- Roberts, A. J., & Koob, G. F. (1997). The neurobiology of addiction: An overview. *Alcohol Health and Research World*, 21(2), 101–106.
- Roberts, W., Verplaetse, T., Peltier, M. K. R., Moore, K. E., Gueorguieva, R., & McKee, S. A. (2020). Prospective association of e-cigarette and cigarette use with alcohol use in two

- waves of the population assessment of tobacco and health. *Addiction*, 115(8), 1571–1579. <https://doi.org/10.1111/add.14980>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: Some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(1507), 3137–3146. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093>
- Rose, J. E., Brauer, L. H., Behm, F. M., Cramblett, M., Calkins, K., & Lawhon, D. (2004). Psychopharmacological interactions between nicotine and ethanol. *Nicotine & Tobacco Research*, 6(1), 133–144. <https://doi.org/10.1080/14622200310001656957>
- Sanjakdar, S. S., Maldoon, P. P., Marks, M. J., Brunzell, D. H., Maskos, U., McIntosh, J. M., Bowers, M. S., & Damaj, M. I. (2015). Differential roles of  $\alpha 6\beta 2^*$  and  $\alpha 4\beta 2^*$  neuronal nicotinic receptors in nicotine- and cocaine-conditioned reward in mice. *Neuropsychopharmacology*, 40, 350–360. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.177>
- Say, F. M., Tryhus, A. M., Epperly, P. M., Nader, S. H., Solingapuram Sai, K. K., George, B. E., Kirse, H. A., & Czoty, P. W. (2022). Effects of chronic cocaine and ethanol self-administration on brain dopamine receptors in a rhesus monkey model of polysubstance abuse. *Addiction Biology*, 27(5), e13219. <https://doi.org/10.1111/adb.13219>
- Schunk, D. H. (1996). *Learning Theories*. Printice Hall Inc.
- Scuppa, G., Cippitelli, A., Toll, L., Ciccocioppo, R., & Ubaldi, M. (2015). Varenicline decreases nicotine but not alcohol self-administration in genetically selected Marchigian Sardinian alcohol-preferring (msP) rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 156, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.09.002>
- Senior, D., Ahmed, R., Arnavut, E., Carvalho, A., Lee, W. X., Blum, K., Komatsu, D. E., Hadjiargyrou, M., Badgaiyan, R. D., & Thanos, P. K. (2023). Behavioral, neurochemical and developmental effects of chronic oral methylphenidate: A review. *Journal of Personalized Medicine*, 13(4), 574. <https://doi.org/10.3390/jpm13040574>
- Shahan, T. A. (2017). Moving beyond reinforcement and response strength. *The Behavior Analyst*, 40(1), 107–121. <https://doi.org/10.1007/s40614-017-0092-y>
- Sherva, R., Kranzler, H. R., Yu, Y., Logue, M. W., Poling, J., Arias, A. J., Anton, R. F., Oslin, D., Farrer, L. A., & Gelernter, J. (2010). Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1921–1931. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.64>
- Shinohara, F., Kihara, Y., Ide, S., Minami, M., & Kaneda, K. (2014). Critical role of cholinergic transmission from the laterodorsal tegmental nucleus to the ventral tegmental area in cocaine-induced place preference. *Neuropharmacology*, 79, 573–579. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.019>
- Shull, R. L., & Grimes, J. A. (2003). Bouts of responding from variable-interval reinforcement of lever pressing by rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 80(2), 159–171. <https://doi.org/10.1901/jeab.2003.80-159>
- Spina, E., Scordo, M. G., & D'Arrigo, C. (2003). Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 17(5), 517–538. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00193.x>
- Steiner, H., Hrabak, M., & Bolaños-Guzmán, C. A. (2025). Serotonin-dopamine interactions in psychostimulant-induced gene regulation: SSRI antidepressants potentiate gene regulation by methylphenidate (Ritalin) in the striatum and enhance behavioral profile

- indicative of addiction liability in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 177, 106344. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106344>
- Steketee, J. D., & Kalivas, P. W. (2011). Drug wanting: Behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 348–365. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001933>
- Tallarida, C. S., Bires, K., Avershal, J., Tallarida, R. J., Seo, S., & Rawls, S. M. (2014). Ethanol and cocaine: Environmental place conditioning, stereotypy, and synergism in planarians. *Alcohol*, 48, 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.07.006>
- Tidey, J. W., O'Neill, S. C., & Higgins, S. T. (2000). d-amphetamine increases choice of cigarette smoking over monetary reinforcement. *Psychopharmacology*, 153, 85–92. <https://doi.org/10.1007/s002130000600>
- Tizabi, Y., Bai, L., Copeland, R. L., Jr., & Taylor, R. E. (2007). Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol and Alcoholism*, 42(5), 413–416. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm057>
- Toki, S., Saito, T., Nabeshima, A., Hatta, S., Watanabe, M., & Takahata, N. (1996). Changes in GABAA receptor function and cross-tolerance to ethanol in diazepam-dependent rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20(Suppl.1), 40A–44A. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01726.x>
- Vafaie, N., & Kober, H. (2022). Association of drug cues and craving with drug use and relapse: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(7), 641–650. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1240>
- Verdejo-García, A., & Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190, 517–530. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0632-8>
- Vezina, P., Lorrain, D. S., Arnold, G. M., Austin, J. D., & Suto, N. (2002). Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 22, 4654–4662. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04654.2002>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Waeiss, R. A., Knight, C. P., Engleman, E. A., Hauser, S. R., & Rodd, Z. A. (2020). Coadministration of ethanol and nicotine heightens sensitivity to ethanol reward within the nucleus accumbens (NAc) shell and increasing NAc shell BDNF is sufficient to enhance ethanol reward in naive Wistar rats. *Journal of Neurochemistry*, 152(5), 556–569. <https://doi.org/10.1111/jnc.14914>
- Watts, L. L., Hamza, E. A., Bedewy, D. A., & Moustafa, A. A. (2024). A meta-analysis study on peer influence and adolescent substance use. *Current Psychology*, 43(5), 3866–3881. <https://doi.org/10.1007/s12144-023-04944-z>
- Yang, P. B., Atkins, K. D., & Dafny, N. (2011). Behavioral sensitization and cross-sensitization between methylphenidate amphetamine, and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in female SD rats. *European journal of pharmacology*, 661(1-3), 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.04.035>

- Yepez, J. E., & Juarez, J. (2022). Modafinil acquires reinforcing effects when combined with citalopram. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 217, 173407. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173407>
- Yepez, J. E., & Juarez, J. (2023). Atomoxetine promotes incentive value of modafinil and sensitizes exploratory behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 230, 173618. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173618>
- Zachariou, V., Caldarone, B. J., Weathers-Lowin, A., George, T. P., Elsworth, J. D., Roth, R. H., Changeux, J. P., & Picciotto, M. R. (2001). Nicotine receptor inactivation decreases sensitivity to cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 24, 576–589. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00224-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00224-4)
- Zhao, D., Huang, P., Yu, L., & He, Y. (2024). Pharmacokinetics–pharmacodynamics modeling for evaluating drug–drug interactions in polypharmacy: Development and challenges. *Clinical Pharmacokinetics*, 63(7), 919–944. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01391-2>
- Zolkowska, D., Jain, R., Rothman, R. B., Partilla, J. S., Roth, B. L., Setola, V., Prisinzano, T. E., & Baumann, M. H. (2009). Evidence for the involvement of dopamine transporters in behavioral stimulant effects of modafinil. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 329(2), 738–746. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.146142>