

REVISTA
Neuropsicología, Neuropsiquiatría
y Neurociencias



ALAN
Asociación
Latinoamericana de
Neuropsicología

EDITOR FUNDADOR
Alfredo Ardilat

EDITOR
Esmeralda Matute

EDITOR TÉCNICO-ADMINISTRATIVO
Gabriela Castillo-Parra

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, volumen 26, núm. 1, enero-junio del 2026, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

Página electrónica de la revista:

<http://revistaneurociencias.com>

Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Editora responsable: María Esmeralda Matute y Villaseñor. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2026-030214122100-102. ISSN: en trámite ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de mayo del 2026. Tamaño del archivo: 3.87 MB.

Contenidos

Vol. 26 N°1
Enero-Junio 2026

I	Presentación Olga Inozemtseva
1	Fundamentos Neurocognitivos de la Conducta Adictiva <i>Neurocognitive Foundations of Addictive Behavior</i> Olga Inozemtseva, Edgar O. Herrera Hernández y Elizabeth Ruvalcaba
19	Neurotoxicidad, Alteraciones Cerebrales y Desregulación Emocional por Consumo Excesivo de Alcohol, Opioides e Inhalables <i>Neurotoxicity, Brain Alterations and Emotional Dysregulation Due to Excessive Consumption of Alcohol, Opioids and Inhalants</i> Luz Molina Martínez, Paulina Soberanes-Chávez y Sheila R. García-Guevara
51	Diferencias Sexuales Relacionadas con el Uso y Abuso de las Sustancias Psicoactivas <i>Sex Differences Related to the Use and Abuse of Psychoactive Substances</i> Izabella Zapedowska y Jorge Juárez
77	Interacción Farmacológica entre Drogas Psicoactivas y No Psicoactivas en la Conducta Adictiva <i>Pharmacological Interactions between Psychoactive and Non-Psychoactive Drugs in Addictive Behavior</i> Jesús Emanuel Arana Yépez, Francisco Elí Lezama Gutiérrez y José Arturo Laguna Macías
109	Bases Genéticas del Consumo de Sustancias: De la Variación Genética a las Alteraciones Cognitivas y Conductuales <i>Genetic Basis of Substance Use: From Genetic Variation to Cognitive and Behavioral Alterations</i> Olga Maleni Mota Acosta y Anne Santerre
131	TDAH y Consumo de Sustancias: Convergencias Etiológicas y Neuropsicológicas <i>ADHD and Substance Use: Etiological and Neuropsychological Convergences</i> Yaira Chamorro, Olga Maleni Mota Acosta, Frida Natalie Trejo Montes y Olga Inozemtseva
151	Trayectorias Familiares ante el Consumo de Cristal: Reconocimiento, Crisis y Búsqueda de Atención <i>Family Trajectories in Response to Crystal Methamphetamine Use: Recognition, Crisis, and Help-Seeking</i> Kalina Martínez Martínez, Lorenia Robles Villarreal, Marielena Eudave-Patiño y Yancarlo Lizandro Ojeda Aguilar

169

Experiencias Adversas en la Infancia y Conductas Adictivas: Una Revisión Neuropsicológica Integradora

Adverse Childhood Experiences and Addictive Behaviors: An Integrative Neuropsychological Review

Araceli Sanz Martin, Killian Aldair Hernández Zúñiga, Itzel Bethsabe Jiménez Velázquez, Andrea Gallegos Díaz y Eliana Barrios De Tomasi

205

Uso Problemático del Internet: ¿Necesidad o Trastorno Adictivo?

Problematic Internet Use: Need or Addictive Disorder?

Nohemí Martínez y Olga Inozemtseva

Presentación

Número especial sobre las Adicciones

Comprendiendo las Adicciones: Del cerebro a la Comunidad

El consumo excesivo de sustancias psicoactivas ocasiona daños a las personas en diferentes ámbitos: fisiológico, psicológico, social y económico, entre otros. Además, puede conducir a la adicción e incluso a la muerte, constituyendo un importante problema de salud pública. Esta situación genera la necesidad de estudiar la conducta adictiva (CA) con el objetivo de mejorar las estrategias de prevención y rehabilitación de las adicciones. Por ello, el propósito de este número especial, titulado Comprendiendo las adicciones: del cerebro a la comunidad, es poner al alcance del lector los avances en el conocimiento sobre las adicciones generados por diversos grupos de investigación, abordando esta problemática desde el nivel neurofisiológico hasta el social.

El primer artículo de este número, titulado Fundamentos neurocognitivos de la conducta adictiva, de Olga Inozemtseva, Edgar O. Herrera Hernández y Elizabeth Ruvalcaba, conceptualiza la conducta adictiva y la describe desde la perspectiva de las teorías neurocognitivas duales, las cuales conciben la CA como un desequilibrio entre la sensibilización motivacional y el déficit en el control inhibitorio de la conducta.

El tema central del segundo artículo, denominado Neurotoxicidad, alteraciones cerebrales y desregulación emocional por consumo excesivo de alcohol, opioides e inhalables, a cargo de Luz Molina Martínez, Paulina Soberanes-Chávez y Sheila R. García-Guevara, son las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) producidas por el consumo de estas sustancias y su repercusión sobre el estado emocional de las personas.

Los hombres y las mujeres, así como los machos y las hembras, presentan diferencias en la manifestación de la conducta adictiva. ¿Qué aspectos fisiológicos y neuroanatómicos determinan estas diferencias entre los sexos? Esta pregunta constituye el eje del tercer artículo del número, titulado Diferencias sexuales relacionadas con el uso y abuso de sustancias psicoactivas, escrito por Izabella Zapadowska y Jorge Juárez.

Las consecuencias negativas del consumo de drogas obedecen a un fenómeno multifactorial, en el que la combinación de una droga con otras sustancias, ya sean internas o externas al organismo, puede agravar o atenuar sus efectos. Este tema se aborda en el cuarto artículo del número especial, Interacción farmacológica entre drogas psicoactivas y no psicoactivas en la conducta adictiva, de Jesús Emanuel Arana Yépez, Francisco Elí Lezama Gutiérrez y José Arturo Laguna Macías.

Las causas de las adicciones son diversas; sin embargo, se sabe que poseen una importante base genética. Se han identificado diversos polimorfismos asociados con las manifestaciones conductuales de la conducta adictiva. El quinto artículo, denominado Bases genéticas del consumo de sustancias: de la variación genética a las alteraciones cognitivas y conductuales, de Maleni Mota Acosta y Anne Santerre, contribuye significativamente al conocimiento de este tema.

El sexto artículo, TDAH y consumo de sustancias: convergencias etiológicas y neuropsicológicas, a cargo de Yaira Chamorro, Maleni Mota Acosta, Frida Trejo Montes y Olga

Inozemtseva, describe el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como un factor frecuente de riesgo para la conducta adictiva, además de constituir un elemento que dificulta la rehabilitación y agrava las alteraciones cognitivo-conductuales asociadas.

El abuso de sustancias psicoactivas tiene consecuencias negativas no solo a nivel del SNC, sino también en los ámbitos social y familiar. El séptimo artículo, Trayectorias familiares ante el consumo de cristal: reconocimiento, crisis y búsqueda de atención, elaborado por investigadores de la Universidad Autónoma de Aguascalientes —Kalina Martínez Martínez, Lorenia Robles Villarreal, Marielena Eudave-Patiño y Yancarlo Lizandro Ojeda Aguilar— aborda, desde un enfoque cualitativo, el papel de la familia en el proceso de reconocimiento del problema, la búsqueda de atención y la rehabilitación de personas con trastorno por consumo de sustancias.

Las experiencias adversas durante la infancia constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de adicciones. El octavo artículo, Experiencias adversas en la infancia y conductas adictivas: una revisión neuropsicológica integradora, escrito por Araceli Sanz Martín, Killian Aldair Hernández Zúñiga, Itzel Bethsabe Jiménez Velázquez, Andrea Gallegos Díaz y Eliana Barrios De Tomasi, ofrece una revisión actualizada sobre este tema.

Finalmente, el noveno y último artículo, Uso problemático de internet: ¿necesidad o trastorno adictivo?, realizado por Nohemí Martínez y Olga Inozemtseva, está dedicado a las adicciones conductuales. Actualmente se reconoce que la conducta adictiva puede manifestarse no solo ante el consumo de sustancias, sino también frente a otros estímulos reforzantes, como internet. Este artículo describe las características de las personas con uso problemático de internet y analiza la evidencia que sugiere que esta condición podría considerarse una nueva forma de adicción.

Olga Inozemtseva
Editora

Fundamentos Neurocognitivos de la Conducta Adictiva

Olga Inozemtseva¹, Edgar O. Herrera Hernández^{2,3} y Elizabeth Ruvalcaba Ramos¹

¹Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

²Comisión Estatal Contra las Adicciones de Durango. Durango, México.

³Centro de Terapia Cognitivo Conductual en Durango – COGNOS. Durango, México.

Nota de Autor

Olga Inozemtseva  <https://orcid.org/0000-0002-3013-5358>

Edgar O. Herrera Hernández  <https://orcid.org/0009-0007-3694-5021>

Elizabeth Ruvalcaba Ramos  <https://orcid.org/0000-0002-4364-4506>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Olga Inozemtseva. Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33375. Correo electrónico: olga.inozemtseva@academicos.udg.mx

Resumen

La conducta adictiva se caracteriza por la búsqueda y consumo compulsivo de estímulos reforzantes, aun cuando generan consecuencias negativas, debido a alteraciones en los sistemas motivacionales y de control de la conducta. Desde la perspectiva neurocognitiva, la adicción se explica como un desequilibrio entre un sistema impulsivo, rápido y automático, vinculado a la recompensa y a la atribución de relevancia, y un sistema reflexivo, asociado al control deliberado y la regulación de la conducta. Modelos como el procesamiento dual, el iRISA y el ANA destacan que el consumo repetido sensibiliza los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, incrementando el deseo intenso por la sustancia y debilitando progresivamente el control inhibitorio. La sensibilización del sistema motivacional se expresa conductualmente a través de la asignación de relevancia a estímulos relacionados con las drogas, la presencia del craving, el sesgo atencional y el sesgo de aproximación hacia estímulos asociados al consumo. Estas respuestas automáticas favorecen el mantenimiento de la conducta adictiva y aumentan el riesgo de recaída. En este contexto, la modificación de sesgos cognitivos puede ser una intervención prometedora, aunque con resultados clínicos aún inconsistentes. La autorregulación y el control inhibitorio constituyen procesos fundamentales para resistir impulsos y orientar la conducta hacia metas a largo plazo. Sin embargo, en la adicción estos mecanismos se encuentran alterados por la interacción entre factores motivacionales y contextuales. En conjunto, la evidencia actual sugiere que la adicción debe entenderse como un fenómeno complejo, resultado de la interacción dinámica entre los sistemas de recompensa, de aprendizaje y de control cognitivo.

Palabras clave: Conducta adictiva, motivación, control cognitivo, sesgo atencional

Neurocognitive Foundations of Addictive Behavior

Abstract

Addictive behavior is characterized by compulsive seeking and consumption of reinforcing stimuli, even when they lead to negative consequences, due to alterations in motivational and behavioral control systems. From a neurocognitive perspective, addiction is explained as an imbalance between an impulsive, rapid, and automatic system, linked to reward and the attribution of relevance, and a reflective system, associated with deliberate control and behavioral regulation. Models such as dual-process theory, iRISA, and ANA highlight that repeated use sensitizes mesolimbic dopaminergic circuits, increasing the intense craving for the substance and progressively weakening executive functions and inhibitory control. The sensitization of the motivational system is behaviorally expressed through the assignment of relevance to drug-related stimuli, the presence of craving, attentional bias, and approach bias toward stimuli associated with use. These automatic responses favor the maintenance of addictive behavior and increase the risk of relapse. In this context, modifying cognitive biases may be a promising intervention, although clinical results are still inconsistent. Self-regulation and inhibitory control

are fundamental processes for resisting impulses and directing behavior toward long-term goals. However, in addictive behavior, these mechanisms are altered by the interaction between motivational and contextual factors. Overall, current evidence suggests that addiction should be understood as a complex phenomenon resulting from the dynamic interaction between reward systems, learning, and cognitive control.

Keywords: Addictive behavior, motivation, cognitive control, attentional bias

Fundamentos Neurocognitivos de la Conducta Adictiva

La conducta adictiva puede definirse como aquella conducta que se despliega ante un estímulo con propiedades recompensantes y se manifiesta a través de un comportamiento compulsivo de búsqueda y consumo de dicho estímulo, el cual no es posible controlar voluntariamente. Además, la persona experimenta un estado de ánimo negativo, si no tiene acceso a este estímulo reforzante o, por el contrario, un deseo de acercamiento incontrolable al exponerse a éste o al contexto relacionado con él. La exposición y el consumo constante del estímulo reforzante causan el estado de dependencia. El DSM-5 TR (American Psychiatric Association [APA], 2022) denomina la dependencia como el Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS) y lo define como un trastorno crónico donde la persona mantiene el consumo de la sustancia a pesar de los problemas sustanciales relacionados con ésta.

Desde la perspectiva neurocognitiva, la conducta adictiva se ha tratado de explicar como una disociación entre la hipersensibilización del sistema motivacional, responsable del procesamiento de la recompensa, y la hipoactivación del sistema del control de la conducta.

Wiers y Stacy (2006) propusieron el esquema del procesamiento dual, que implica la disociación entre el sistema “reflexivo” lento, que incluye la regulación de la emoción y análisis de su propia conducta conscientes, y el sistema “impulsivo” de rápida asociación, el cual evalúa los estímulos desde su valencia emocional y motivacional. Con el uso repetido de las sustancias psicoactivas, el sistema impulsivo se sensibiliza y el sistema reflexivo se debilita, lo que ocasiona el comportamiento más automático y determinado por la cognición implícita que controlado conscientemente.

El famoso modelo iRISA (*Impaired Response Inhibition and Salience Attribution* o Deterioro de la Inhibición de la Respuesta y Atribución de Relevancia) sostiene que la dependencia se caracteriza por déficit en la inhibición de la respuesta y alteraciones en la atribución de la relevancia manifestada a través de la asignación de una relevancia excesiva a los estímulos relacionados con sustancias y devaluando los demás estímulos, incluso los primarios (Goldstein y Volkow, 2002, 2011).

El modelo neurocognitivo ANA (*Addictions Neuroclinical Assessment* o Evaluación Neuroclínica de Adicciones) es un modelo tripartito, dado que trata de explicar la conducta adictiva desde la alteración en tres dominios cognitivos: las funciones ejecutivas, atribución de la relevancia al incentivo y presencia de las emociones negativas. Deficiencias en las funciones ejecutivas producen una pérdida del control *top-down* asociado con la corteza prefrontal, mientras que el dominio de la relevancia del incentivo y las emociones negativas se relacionan con el procesamiento de *bottom up*, que está ligado al sistema mesolímbico y se vincula con el incremento en la motivación por incentivos y adquisición del aprendizaje condicionado ante estos incentivos (Kwako et al., 2016).

Finalmente, la aproximación actual a la comprensión de la conducta adictiva desde la perspectiva neurocognitiva surgió con base en los Criterios de Dominio de Investigación (*Research Domain Criteria*, [RDoC]) del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (Morris y Cuthbert, 2012), los cuales fueron establecidos mediante un consenso de expertos. Los RDoC son un marco de investigación que organiza los trastornos mentales en función de sistemas neurobiológicos y conductuales, con el objetivo de vincular los hallazgos de la neurociencia básica con la psicopatología. En el consenso, los expertos identificaron siete

constructos neuropsicológicos primarios implicados en la conducta adictiva. Cinco pertenecen al Sistema de Valencia Positiva, relacionado con la motivación: valoración de la recompensa, expectativa, aprendizaje por recompensa, selección de acción y hábito, es decir, los sistemas mediante los cuales el organismo aprende a desear, anticipar y buscar recompensas. Uno corresponde al Sistema Cognitivo de valencia neutra, concretamente a la inhibición de la respuesta, y otro fue propuesto por los expertos fuera del marco RDoC: la compulsividad. Los propios autores señalan que este patrón es consistente con los modelos neuropsicológicos duales desarrollados en la investigación sobre adicciones, los que mencionamos antes (iRISA y ANA) (Yücel et al., 2018).

Partiendo del marco teórico en el que se establece que la conducta adictiva es el resultado del desequilibrio entre el sistema reflexivo (de control consciente de la conducta) y el sistema impulsivo (automático, generador de conductas) a continuación, revisaremos el papel de cada uno en la conducta adictiva.

Fundamentos Motivacionales de la Adicción

El concepto de motivación se entiende como el proceso que inicia, energiza, dirige y mantiene la conducta hacia una meta (Bandhu et al., 2024). Köpetz et al. (2013) proponen que, en el caso de la conducta adictiva, caracterizada por la compulsión y la persistencia en el consumo a pesar de las consecuencias negativas, no constituye un fenómeno cualitativamente distinto del resto de las conductas orientadas a metas. Ésta responde a los mismos principios que rigen el comportamiento humano en general, sólo que la meta del consumo llega a dominar y desplazar progresivamente otras metas, concentrando en sí toda la energía y la dirección de la conducta.

Las conductas orientadas a metas tienen un correlato neurobiológico bien estudiado. La dopamina (DA) mesolímbica ocupa un lugar central en la neurobiología de la motivación. La evidencia farmacológica acumulada indica que la depleción de DA en el núcleo accumbens tiene un impacto específico en los comportamientos instrumentales que requieren un esfuerzo considerable. Lo que la DA regula es la activación conductual: la disposición del organismo a superar obstáculos, a mantenerse en acción durante un período y a asumir los costos de respuesta necesarios para obtener un reforzador. En este sentido, podemos observar que la dependencia de drogas es una conducta impulsada por el deseo de consumo, incluso cuando las consecuencias negativas son evidentes (Salamone y Correa, 2012, 2024). En general, las drogas de abuso comparten la característica de activar el sistema dopaminérgico mesolímbico, principalmente al aumentar los niveles de DA en el núcleo accumbens, una estructura clave del circuito de recompensa cerebral. Esta activación se ha identificado como el mecanismo inicial que desencadena el reforzamiento positivo de sustancias como la cocaína, las anfetaminas y la nicotina. En otras sustancias, como opioides, alcohol o tetrahidrocannabinol, la DA no desempeña un papel tan exclusivo; otros sistemas de neurotransmisores (péptidos opioides, GABA, endocannabinoides) actúan en paralelo o de forma independiente, aunque siguen activando el sistema dopaminérgico de manera indirecta. Por ejemplo, al inhibir las neuronas GABAérgicas que suprimen la actividad dopaminérgica, se produce un aumento indirecto de la DA en el área tegmental ventral, otra estructura clave del circuito mesolímbico (Koob, 2011).

Por lo tanto, el consumo de drogas afecta el sistema dopaminérgico y, en consecuencia, los sistemas motivacionales. El modelo de sensibilización propuesto por Robinson y Berridge

(1993, 2001) postula que el uso continuo de drogas sensibiliza el sistema dopaminérgico mesolímbico, lo que lo vuelve hiperreactivo ante estímulos relacionados con la droga y su consumo. Este sistema atribuye relevancia a los estímulos relacionados con las drogas (*wanting* o deseo), sin involucrar el placer subjetivo que generan (*liking* o placer). A diferencia del deseo, el placer no depende de la dopamina, sino de sistemas más pequeños, puntos hedónicos, que responden principalmente a neurotransmisores opioides y endocannabinoides. Esta disociación entre el deseo y el placer caracteriza la adicción: la persona busca la sustancia con urgencia porque los estímulos asociados a ella desencadenan un deseo intenso de consumirla, sin experimentar el placer (Berridge y Robinson, 2016). El modelo I-RISA (Goldstein y Volkow, 2002), mencionado anteriormente, amplía la explicación de la adicción más allá de los circuitos límbicos de recompensa. Su aporte central incorpora la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior como regiones clave del proceso adictivo. Ambas están conectadas con estructuras subcorticales y cumplen funciones cognitivas de orden superior: actualizan la relevancia de un reforzador según el contexto, evalúan las consecuencias de las acciones e inhiben respuestas. En la adicción, estas regiones muestran hipometabolismo, asociado a una menor disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2 en el estriado. Este deterioro frontal produce tres consecuencias conductuales: el individuo atribuye mayor relevancia a la droga, disminuye la relevancia de otras alternativas y pierde la capacidad de frenar las respuestas automáticas de búsqueda. Goldstein y Volkow describen estos cambios como un síndrome que se mantiene mediante un ciclo de retroalimentación positiva entre cuatro fases: intoxicación, *craving*, administración compulsiva y abstinencia.

La adicción implica la desregulación progresiva de tres grandes sistemas neurobiológicos: el de recompensa, el de estrés y el de función ejecutiva. Se han propuesto tres etapas que corresponden a estos tres sistemas: la intoxicación, la abstinencia y la preocupación. En la intoxicación, los estímulos asociados a la droga adquieren relevancia y promueven la compulsión por el consumo, mediante incrementos de dopamina y de péptidos opioides en los ganglios basales. En la abstinencia, el sistema de recompensa se deteriora: la transmisión dopaminérgica disminuye y el cerebro recluta sistemas de estrés, como el factor liberador de corticotropina (CRF) y la dinorfina, en la amígdala extendida, lo que genera estados emocionales negativos que, por sí solos, motivan el consumo. En la etapa de preocupación, se presentan el deseo intenso de consumir la droga y la pérdida del control ejecutivo, producto de la desregulación de las proyecciones glutamatérgicas desde la corteza prefrontal hacia los ganglios basales y la amígdala extendida. El resultado es un patrón en el que el consumo no solo desplaza otras metas del individuo, sino que también resulta difícil de interrumpir, incluso cuando la persona desea hacerlo (Koob, 2011; Koob y Volkow, 2016).

Según Bechara (2005), el sistema impulsivo de la conducta adictiva se basa en el funcionamiento sincronizado de la amígdala, que genera señales emocionales orientadas al placer o al dolor inmediatos, y del estriado ventral, que traduce esas señales en conductas de búsqueda. El sistema reflexivo depende de la corteza prefrontal ventromedial para evaluar las consecuencias a largo plazo, de la corteza prefrontal dorsolateral y del hipocampo para mantener activa la memoria de dichas consecuencias, y de la corteza cingulada anterior y la ínsula para regular los impulsos y representar los estados afectivos. Cuando el sistema impulsivo se sobreactiva, por ejemplo, ante señales relacionadas con la droga, puede interrumpir los recursos cognitivos del sistema reflexivo y anular la capacidad de resistir el consumo.

En resumen, la conducta adictiva consiste en comportamientos orientados al consumo que surgen debido a cambios predominantemente en el sistema dopaminérgico, relacionados con la asignación de relevancia, y en los sistemas de control. Los modelos teóricos anteriores conceptualizan la adicción como un proceso que modifica gradualmente la forma en que una persona desea, valora y regula su comportamiento. En este contexto, el consumo pasa a ser el centro de la motivación: el deseo se intensifica, el control se debilita y otras metas pierden importancia. Estos cambios no solo se reflejan en la conducta de consumo, sino también en la manera en que la persona percibe los estímulos relacionados con el objeto de la adicción.

Manifestaciones Cognitivo-Conductuales de la Desregulación Motivacional

Entre las manifestaciones derivadas de los cambios en el sistema motivacional destaca la hiperreactividad ante los estímulos asociados a la droga. Derivado de la sensibilización de los sistemas motivacionales, la exposición a estímulos condicionados, como los relacionados con las drogas, incrementa la DA en circuitos corticoestriales, en particular en la corteza cingulada anterior, la amígdala y el núcleo accumbens. Este incremento se manifiesta como *craving*: un estado motivacional apetitivo caracterizado por el deseo intenso de consumir la sustancia. Además, el vínculo entre los estímulos relacionados con la droga y la conducta de consumo está mediado por el sesgo atencional (SA), es decir, la tendencia automática a focalizar la atención en dichos estímulos (Franken, 2003). El SA y el *craving* no son procesos independientes. Se ha reportado que los dos mantienen una relación de activación mutua: el incremento de uno potencia al otro. El eslabón inicial de esta dinámica es la expectativa de que la sustancia esté disponible, o bien la exposición a los estímulos condicionados relacionados con el consumo. Los estímulos condicionados generan anticipación, lo que provoca un SA y un *craving*. Cuando estos procesos se activan, se refuerzan mutuamente hasta que se dé el consumo. Esta activación se intensifica en personas con mayor impulsividad y pobre control inhibitorio. En consecuencia, la presencia del SA y el *craving* pueden derivar en recaída (Field y Cox, 2008).

Dado que existe una relación entre el SA, el *craving* y la recaída, es importante abordarlos en el ámbito clínico. No obstante, las implicaciones clínicas del SA deben interpretarse con cautela. El SA no parece ser constante durante la abstinencia, sino que varía a lo largo del proceso de recuperación. Se ha observado que en fases intermedias de abstinencia (entre cuatro y ocho semanas) tanto los estímulos relacionados con la droga como los eróticos, que son altamente relevantes, reciben una atención similar. Mientras que en etapas más avanzadas (entre 20 y 24 semanas) el SA ante las drogas disminuye en comparación con los estímulos eróticos. No obstante, en ambas etapas los usuarios mantienen una mayor orientación atencional hacia los estímulos de droga que hacia los estímulos neutros. Este patrón no se observa en personas sin antecedentes de consumo (Herrera-Hernández et al., 2019). Esto indica que el SA fluctúa a lo largo de la recuperación y que su magnitud depende, en parte, de la extensión del estado de abstinencia del paciente. Además, la utilidad directa del SA en el contexto clínico aún requiere más estudio. Christiansen et al. (2015) revisaron estudios sobre la validez predictiva del SA. Las conclusiones sugieren que no hay evidencia sólida de que el SA medido en contextos clínicos prediga recaídas que ocurran semanas o meses después. Los autores proponen que el SA refleja el estado motivacional del individuo en un momento dado. Su magnitud fluctúa en función del estrés, de la expectativa, de la disponibilidad de la sustancia y de la intensidad del

craving. Desde esta perspectiva, el SA no es una característica estable con capacidad causal independiente, sino un indicador dinámico del estado motivacional subyacente.

Asimismo, se ha sugerido que los estímulos relacionados con la droga generan un sesgo de aproximación (SAp), es decir, la tendencia automática a acercarse a dichos estímulos. Wiers et al. (2009) estudiaron estas tendencias en bebedores habituales mediante una tarea de aproximación-evitación, en la que los participantes respondían con movimientos de acercamiento o alejamiento ante diferentes imágenes relacionadas y no relacionadas con el alcohol. Los resultados mostraron que quienes portaban el alelo G del gen OPRM1, asociado con la neurotransmisión opioide y los efectos reforzantes del alcohol, presentaron tendencias automáticas a acercarse a estímulos relacionados con el alcohol, lo que indica una sensibilidad apetitiva más amplia, que puede facilitar la adquisición del SAp en bebedores de alcohol. Ambos sesgos cognitivos (SA y SAp) son expresiones cognitivo-conductuales de los cambios motivacionales derivados del consumo crónico de sustancias adictivas, y su existencia ayuda a explicar la reactividad a las señales.

A partir del reconocimiento de que el SA y el SAp contribuyen al mantenimiento de la conducta adictiva, se ha propuesto que su modificación directa podría constituir una estrategia terapéutica complementaria. La modificación de sesgos cognitivos (MSC) agrupa un conjunto de procedimientos computarizados que buscan “reentrenar” las reacciones automáticas ante estímulos relacionados con la sustancia. En el caso del SA, los procedimientos de modificación entrenan al individuo a desviar sistemáticamente la atención de los estímulos de droga hacia estímulos neutros, típicamente mediante versiones modificadas de una tarea llamada *Visual Probe Task*. En el caso del SAp, los procedimientos de modificación emplean tareas de aproximación-evitación en las que los participantes aprenden a asociar los estímulos relacionados con la droga con movimientos de alejamiento, lo que debilita la tendencia automática a acercarse a dichos estímulos (Wiers et al., 2020).

La evidencia disponible en la literatura señala que la MSC es intervención prometedora para el tratamiento de las adicciones, dado que apunta directamente a los procesos automáticos que sostienen la conducta de consumo y que los tratamientos tradicionales abordan de manera insuficiente. Sin embargo, los resultados de la MSC muestran un panorama matizado que exige cautela al sacar conclusiones. Cristea et al. (2016) analizaron 25 ensayos clínicos aleatorizados en un metaanálisis y no encontraron efectos significativos de la MSC sobre variables de dependencia ni sobre el *craving*. Aunque la MSC sí redujo de manera consistente los sesgos cognitivos, dicha reducción no se tradujo en mejoras clínicas, lo que cuestiona su beneficio terapéutico. Wiers et al. (2018) argumentaron que estas conclusiones resultan, en parte, inválidas porque el metaanálisis mezcló tipos de estudios cualitativamente distintos. Al diferenciar estudios experimentales de laboratorio y ensayos clínicos, el panorama cambia: los ensayos clínicos con pacientes que reciben la MSC como complemento al tratamiento habitual muestran reducciones de la recaída de entre un 9% y un 13% al año, con efectos mediados por cambios en el SAp. Heitmann et al. (2018), por su parte, encontraron que las intervenciones de múltiples sesiones producen efectos positivos en 8 de 10 estudios, especialmente en el consumo de alcohol. No obstante, identificaron limitaciones metodológicas importantes: baja potencia estadística, heterogeneidad en los procedimientos y reporte inconsistente del sesgo cognitivo basal. En conjunto, la mayor parte de esta evidencia se centra en el trastorno por consumo de alcohol y la aplicación de la MSC en otros trastornos por consumo de sustancias sigue siendo

escasamente explorada. En este sentido, Manning et al. (2019) examinaron la factibilidad y aceptabilidad de modificar el SAP en pacientes con trastorno por consumo de metanfetamina durante un programa residencial de desintoxicación y encontraron que, pese a las dificultades de implementación propias del contexto de abstinencia aguda, la intervención resultó aceptable para los participantes. Adicionalmente, los resultados de investigaciones recientes señalan la relevancia de examinar la respuesta individual a estas intervenciones. Se aplicó la modificación del SAP en personas con dependencia de metanfetamina y se observaron cambios significativos en dicho sesgo, medidos mediante la tarea de asociación implícita (*Implicit Association Test*, [IAT]), a nivel grupal. No obstante, los análisis individuales de cambio confiable, que permiten controlar el error de medición, identificaron pocos casos con cambios significativos. Este contraste entre los resultados grupales e individuales refleja una marcada variabilidad en la respuesta a la MSC y sugiere que, si bien la intervención puede beneficiar a ciertos pacientes, no produce efectos consistentes en todos ellos. Por tanto, resulta prioritario identificar qué características clínicas o cognitivas de las personas con dependencia se asocian con una respuesta favorable a estas técnicas (Herrera-Hernández et al., 2026).

En general, la evidencia indica que la modificación de sesgos cognitivos es una estrategia con sólido fundamento teórico y resultados clínicos modestos pero prometedores. Su eficacia parece más consistente cuando se aplica en múltiples sesiones y como complemento del tratamiento habitual, particularmente en el trastorno por consumo de alcohol. No obstante, persisten interrogantes importantes: la variabilidad en la respuesta individual sigue sin una explicación suficiente, la base de evidencia sobre sustancias distintas del alcohol es aún escasa, y los mecanismos que vinculan el cambio en el sesgo con la reducción del consumo no han sido del todo establecidos. Avanzar en estas direcciones requiere estudios con mayor rigor metodológico, muestras más diversas y un esfuerzo sistemático para identificar los perfiles de pacientes que más se benefician de estas intervenciones.

De la Desregulación Motivacional a la Conducta Adictiva

Los modelos revisados en este apartado convergen en la descripción de la adicción como un proceso de reorganización de los sistemas motivacionales. La sensibilización incentiva, el deterioro del control inhibitorio y el desequilibrio entre los sistemas impulsivo y reflexivo explican, desde distintos ángulos, por qué el consumo llega a dominar la conducta a expensas de otras metas. Las manifestaciones cognitivo-conductuales de esos cambios, como el *craving*, el SA y el SAP, ilustran cómo esa reorganización se manifiesta en cómo la persona percibe y responde a los estímulos relacionados con la sustancia. Frente a ello, la modificación de sesgos cognitivos constituye un intento de intervenir directamente en esos procesos automáticos, con resultados prometedores, aunque aún inconsistentes. Más aun, Yücel et al. (2018) sugieren desarrollar instrumentos de evaluación e intervención orientados a los sistemas de valencia positiva que constituyen una dirección prioritaria para la investigación clínica en adicciones.

Esta orientación hacia los sistemas de valencia positiva recibe respaldo empírico directo de una revisión sistemática de Christensen et al. (2023), que analiza los predictores neurocognitivos de la adicción. En contraste con la escasa capacidad predictiva que mostraron los procesos de control cognitivo, selección de respuesta, actualización de metas e inhibición de respuesta, fueron precisamente los procesos vinculados al aprendizaje de recompensa los que presentaron la evidencia más consistente: el sesgo atencional hacia estímulos de recompensa

predijo el inicio y la progresión del consumo de sustancias en adolescentes sin uso previo, el aprendizaje basado en modelos predijo la cantidad de alcohol consumida por sesión en adultos jóvenes, y la captura atencional motivada por recompensa predijo la incapacidad para mantener la abstinencia. Este patrón de hallazgos, en el que los procesos de valoración y aprendizaje de recompensa predicen resultados tanto en etapas tempranas como tardías de la adicción, mientras que el control cognitivo muestra un valor predictivo notablemente más limitado, refuerza el argumento de que los sistemas de valencia positiva no solo constituyen el núcleo teórico de los modelos motivacionales de la adicción, sino que también poseen relevancia clínica.

Cognición y Autorregulación en las Adicciones

La persistencia del consumo a pesar de las consecuencias negativas es una característica más prominente en la conducta adictiva, e indica que la dependencia no puede comprenderse únicamente desde sistemas motivacionales, sino también como una alteración de la autorregulación conductual (Bickel et al., 2018; Zilverstand et al., 2018). En los trastornos por consumo de sustancias (TCS), esta alteración se manifiesta como dificultad para inhibir o modificar la conducta incluso cuando entra en conflicto con metas de largo plazo, lo que sugiere un fallo en los mecanismos que permiten modular o detener la acción (Diamond, 2013; Morein-Zamir y Robbins, 2015).

Desde una perspectiva neurocognitiva, la autorregulación constituye un sistema complejo que integra procesos cognitivos, emocionales y conductuales mediante la interacción entre mecanismos de control deliberado (*top-down*) y procesos automáticos (*bottom-up*) (Nigg, 2017). Esta interacción resulta fundamental para la regulación de la conducta, ya que permite ajustar las respuestas en función de las demandas del entorno y de los objetivos personales. En la adicción, este sistema se encuentra comprometido, lo que reduce el control conductual y favorece la persistencia de patrones desadaptativos (Antons et al., 2023; Hildebrandt et al., 2021). La evidencia muestra alteraciones en dominios relevantes para la autorregulación —atención, funciones ejecutivas y toma de decisiones— de magnitud moderada pero consistente, con impacto en el funcionamiento cotidiano (Potvin et al., 2014, 2018; Verdejo-García et al., 2019). Este deterioro se observa en el TCS de diferentes sustancias, lo que sugiere un rasgo transversal en la adicción (Potvin et al., 2014, 2018). Estos hallazgos han llevado a concebir la adicción no solo como un trastorno de procesamiento de la recompensa, sino también como una alteración de los sistemas de control conductual, sustentados principalmente en la corteza prefrontal; la cual representa la base neurofisiológica del autocontrol, la evaluación de consecuencias y la toma de decisiones, y su disfunción dificulta la inhibición de respuestas preponderantes y la conducta guiada por metas (Goldstein y Volkow, 2011; Feil, 2010; Smith et al., 2014). El control conductual se expresa a través de funciones ejecutivas —memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio— que orientan la conducta hacia metas y consecuencias (Bickel et al., 2018; Zilverstand et al., 2018). Aunque existe heterogeneidad en los déficits observados, en conjunto la evidencia indica que comprender la adicción requiere considerar no solo la recompensa, sino también los procesos de autorregulación que permiten —o fallan en permitir— el control de la conducta.

El Sistema Reflexivo como Base del Control Deliberado

El sistema reflexivo refiere a procesos cognitivos que guían la conducta en función de metas, mediante la evaluación de consecuencias, el monitoreo del conflicto y la modulación de respuestas automáticas (Feil, 2010; Verdejo-García et al., 2019). Así, la conducta no se limita a impulsos o hábitos, sino que puede ser regulada por un control *top-down* que prioriza objetivos a largo plazo sobre recompensas inmediatas (Potvin et al., 2018; Verdejo-García et al., 2019). En la adicción, este sistema resulta clave, dado que la conducta implica la selección entre alternativas en competencia (consumo vs metas adaptativas) (Bickel et al., 2018). El control deliberado permite evaluar estas alternativas, inhibir respuestas preponderantes y sostener conductas dirigidas a objetivos, procesos que dependen de las funciones ejecutivas, especialmente del control inhibitorio (Morein-Zamir y Robbins, 2015).

A nivel neurocognitivo, el sistema reflexivo se sustenta en redes fronto-parietales y fronto-estriatales, abarcando la corteza prefrontal (dorsolateral, ventrolateral y medial), la cual a nivel conductual es responsable de mantener metas, regular la conducta e inhibir respuestas inapropiadas (Goldstein y Volkow, 2011; Zilverstand et al., 2018). Estas redes permiten integrar la información cognitiva y afectiva para orientar la conducta de manera flexible y adaptativa. No obstante, como se mencionó antes, este sistema no opera de forma aislada, sino en interacción continua con procesos automáticos. La conducta resulta de un equilibrio dinámico entre mecanismos deliberados y automáticos, que en la adicción se desplaza hacia respuestas habituales y menor regulación cognitiva (Bickel et al., 2018; Verdejo-García et al., 2019).

El sistema reflexivo se sustenta en funciones ejecutivas que permiten la regulación deliberada de la conducta: memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, monitoreo de conflicto/errores y control inhibitorio (Nigg, 2017; Zilverstand et al., 2018). Estas funciones permiten mantener metas, ajustar estrategias y modular respuestas según el contexto. La evidencia muestra que en los TCS estas funciones se encuentran frecuentemente alteradas, observándose déficits en memoria de trabajo, atención y control inhibitorio en distintos tipos de consumo (Potvin et al., 2014, 2018; Verdejo-García et al., 2019).

La memoria de trabajo permite sostener representaciones de metas y reglas necesarias para guiar la conducta, mientras que la flexibilidad cognitiva facilita la adaptación ante cambios ambientales o la necesidad de abandonar patrones rígidos de respuesta (Zilverstand et al., 2018; Verdejo-García et al., 2019). Por su parte, el monitoreo de conflicto y errores —asociado a la corteza cingulada anterior— permite detectar discrepancias entre la conducta actual y los objetivos planteados, favoreciendo ajustes conductuales (Feil et al., 2010; Goldstein y Volkow, 2011).

Entre estas funciones, el control inhibitorio es central, ya que permite suprimir respuestas automáticas o dominantes que entran en conflicto con metas de largo plazo (Morein-Zamir y Robbins, 2015). Aunque las alteraciones cognitivas en la adicción son amplias, la evidencia sugiere que la inhibición constituye un proceso diferenciable dentro de las funciones ejecutivas y particularmente relevante para comprender la persistencia del consumo (Smith et al., 2014).

En este contexto, la disfunción ejecutiva en las adicciones no se expresa como un déficit global, sino como alteraciones específicas en los procesos que sostienen la regulación conductual, entre los cuales el control inhibitorio destaca por su papel en la interrupción de respuestas habituales de consumo.

Control Inhibitorio y Conducta Adictiva

El control inhibitorio es la capacidad de suprimir o detener respuestas preponderantes, automáticas o en curso cuando entran en conflicto con metas a largo plazo (Diamond, 2013; Nigg, 2017). Este proceso constituye un componente central del control cognitivo, al permitir interrumpir conductas dominantes y regular la acción en función de objetivos más adaptativos (Morein-Zamir y Robbins, 2015).

En la adicción, su relevancia radica en que el consumo implica respuestas automatizadas que persisten pese a consecuencias negativas. Las personas con adicción muestran dificultad para inhibir el consumo, incluso anticipando daño, lo que refleja un desequilibrio entre impulsos inmediatos y metas de largo plazo (Bickel et al., 2018; Goldstein y Volkow, 2011). El problema no es solo el deseo de consumir, sino la incapacidad de interrumpir la respuesta una vez que se ha activado.

Diversos estudios han documentado que los déficits en el control inhibitorio están asociados con el desarrollo, el mantenimiento y la recaída en la adicción (Fascher et al., 2024; Morein-Zamir & Robbins, 2015). A nivel conductual, estos déficits se expresan como una mayor impulsividad, entendida como la tendencia a actuar rápidamente sin considerar las consecuencias, así como una preferencia por recompensas inmediatas frente a beneficios diferidos (Potvin et al., 2014, 2018). Estas alteraciones contribuyen a la transición del consumo voluntario a patrones más compulsivos y automatizados (Zilverstand et al., 2018).

La evidencia experimental respalda de manera consistente estas alteraciones. Las tareas de Go/No-Go y Stop-Signal evalúan la inhibición de respuestas dominantes y la cancelación de acciones en curso, mientras que el Stroop mide el control de interferencia (Antons et al., 2023; Hildebrandt et al., 2021). En esta línea, el metaanálisis de Smith et al. (2014) muestra que las personas con TCS presentan más errores de comisión —indicativos de fallos en la inhibición de respuestas dominantes— en la tarea Go/No-Go, así como mayores tiempos de detención de respuestas en curso en la tarea Stop-Signal, lo que sugiere alteraciones específicas de la inhibición más que déficits generales de atención. Consistente con estos hallazgos, los estudios de neuroimagen reportan una menor activación prefrontal y de las redes de control durante tareas inhibitorias (Goldstein y Volkow, 2011; Zilverstand et al., 2018).

La relevancia del control inhibitorio no es solo teórica, sino también clínica. Déficits en estas funciones se asocian con peores resultados terapéuticos y mayor probabilidad de recaída, mientras que intervenciones como el entrenamiento cognitivo o la neuromodulación han mostrado mejoras en la inhibición y reducción de la impulsividad y el consumo (Verdejo-García et al., 2019). En conjunto, la evidencia sugiere que el control inhibitorio constituye un mecanismo clave para comprender por qué la conducta adictiva persiste, no solo por la fuerza del impulso, sino también por la dificultad para detenerla una vez que ha sido activada.

Aunque el control inhibitorio constituye un mecanismo central para la regulación de la conducta, su eficacia no es fija ni uniforme, sino que depende de la interacción dinámica entre procesos cognitivos, estados internos y condiciones contextuales (Bickel et al., 2018; Nigg, 2017). Los procesos *bottom-up* pueden interferir con el control *top-down*, modulando la capacidad de inhibición.

Factores como el estado emocional, la carga cognitiva, la fatiga o la exposición a claves asociadas al consumo pueden deteriorar el control inhibitorio, facilitando respuestas automáticas (Goldstein y Volkow, 2011; Morein-Zamir y Robbins, 2015). En particular, la presencia de

estímulos relacionados con la droga activa respuestas de craving y sesgos atencionales que interfieren con la capacidad de inhibición, incluso en individuos que muestran un control adecuado en condiciones neutras (Antons et al., 2023; Hildebrandt et al., 2021) evidenciando que el despliegue del control inhibitorio puede ser específico al contexto. El desempeño inhibitorio también varía según la severidad del consumo, la sustancia implicada y la duración de la abstinencia; por ejemplo, empeora en abstinencia temprana y mejora con el tiempo (Smith et al., 2014; Potvin et al., 2014), lo que refleja plasticidad del sistema y su dependencia del estado del individuo. Además, no todos los individuos presentan déficits inhibitorios, lo que apunta a una importante variabilidad individual (Fascher et al., 2024).

Las tareas experimentales (Go/No-Go, Stop-Signal, Stroop) no aíslan procesos puros, sino que involucran atención e interferencia, lo que limita la interpretación de los déficits observados (Diamond, 2013; Verdejo-García et al., 2019).

En conjunto, esta evidencia sugiere que las dificultades en el control inhibitorio no deben entenderse únicamente como un déficit individual estático, sino como un fenómeno dependiente del contexto y del estado del organismo. Así, la falla regulatoria en la adicción emerge de la interacción entre la capacidad de control y las condiciones que la comprometen, lo que permite comprender por qué la conducta puede mantenerse o reactivarse en determinadas situaciones.

Alcances y Límites Explicativos del Sistema Reflexivo

Si bien el sistema reflexivo, y particularmente, el control inhibitorio, es clave para comprender la autorregulación en la adicción, su capacidad explicativa es limitada. La adicción implica múltiples dominios, incluyendo procesos de saliencia de incentivo, emocionalidad negativa y control cognitivo (Verdejo-García et al., 2019).

En este sentido, diversos modelos actuales plantean la conducta adictiva como un desequilibrio entre sistemas que asignan valor y relevancia a los estímulos y sistemas de control deliberado (Bickel et al., 2018). Así, el control inhibitorio interactúa con procesos motivacionales, emocionales y de aprendizaje que modulan su eficacia (Morein-Zamir y Robbins, 2015; Zilverstand et al., 2018).

Otro aspecto por considerar es la evidencia heterogénea: no todos los estudios encuentran déficits consistentes, y los resultados varían según sustancia, muestra y tareas (Antons et al., 2023; Fascher et al., 2024). Además, no está claro si las alteraciones en funciones ejecutivas constituyen una causa, una consecuencia o vulnerabilidad previa al consumo (Feil et al., 2010; Potvin et al., 2014, 2018). Asimismo, los efectos de intervenciones centradas en el entrenamiento cognitivo no siempre generalizan a cambios clínicamente significativos, lo que sugiere que la mejora en funciones ejecutivas no se traduce de manera lineal en la modificación de la conducta adictiva (Verdejo-García et al., 2019).

A nivel metodológico, las tareas presentan limitaciones relevantes y no aíslan procesos puros, dificultando la comparación entre estudios y la interpretación de los resultados. Un metaanálisis reciente incluso cuestiona la consistencia de los hallazgos conductuales y neurofuncionales, sugiriendo que la inhibición no constituye un marcador general de los TCS de sustancias (Fascher et al., 2024).

En conjunto, estos hallazgos indican que, aunque el sistema reflexivo es fundamental para entender la autorregulación en la adicción, no resulta suficiente por sí solo para explicar la totalidad de la conducta adictiva. Más bien, estas funciones deben entenderse como parte de un

sistema más amplio en el que interactúan procesos que asignan valor, relevancia y urgencia a los estímulos de consumo.

Conclusión

La evidencia presentada muestra que la adicción no puede comprenderse al margen de los principios que regulan la motivación humana en general. Los cambios en los sistemas de deseo, valoración y control que producen las drogas no constituyen una anomalía aislada, sino la manifestación de los mismos procesos motivacionales que rigen toda conducta orientada a metas, con la particularidad de que la meta del consumo llega a dominar y desplazar progresivamente a las demás. A su vez, el sistema reflexivo, y en particular el control inhibitorio, es fundamental para comprender las dificultades de autorregulación en la adicción. No obstante, su funcionamiento depende de su interacción dinámica con procesos emocionales, motivacionales y de aprendizaje. Modelos contemporáneos, como el modelo iRISA (*Impaired Response Inhibition and Salience Attribution*), plantean que la adicción emerge de la interacción entre el control cognitivo y la atribución de saliencia a estímulos relacionados con la droga, lo que genera un desequilibrio funcional. Así, los déficits inhibitorios reflejan tanto fallas de control como de la modulación de estos por procesos motivacionales y asociativos. Comprender esos procesos, sus bases neurobiológicas, sus manifestaciones cognitivo-conductuales y sus implicaciones clínicas, es una condición necesaria para abordar con rigor cualquier aspecto de las adicciones. No obstante, el conocimiento acumulado hasta ahora representa apenas una aproximación a fenómenos de gran complejidad. Profundizar en la relación entre motivación, control de la conducta y adicción, desarrollar herramientas de evaluación más sensibles a los sistemas de reforzamiento y diseñar intervenciones que incidan sobre ellos de forma más directa y personalizada constituyen tareas pendientes cuya relevancia, tanto científica como clínica, difícilmente puede sobreestimarse.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.; DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing.
- Antons, S., Müller, S. M., Neumann, P., Müller, A., & Steins-Loeber, S. (2023). Stimuli-specific inhibitory control in disorders due to addictive behaviours: A review of current evidence and discussion of methodological challenges. *Current Addiction Reports*, 10(4), 749–769. <https://doi.org/10.1007/s40429-023-00517-z>
- Bandhu, D., Mohan, M. M., Nittala, N. A. P., Jadhav, P., Bhadauria, A., & Saxena, K. K. (2024). Theories of motivation: A comprehensive analysis of human behavior drivers. *Acta Psychologica*, 244, 104177. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2024.104177>
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458–1463. <https://doi.org/10.1038/nn1584>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, 71(8), 670–679. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>
- Bickel, W. K., Mellis, A. M., Snider, S. E., Athamneh, L. N., Stein, J. S., & Pope, D. A. (2018). 21st century neurobehavioral theories of decision making in addiction: Review and evaluation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 164, 4–21. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.09.009>
- Christensen, E., Brydevall, M., Albertella, L., Samarawickrama, S. K., Yücel, M., & Lee, R. S. C. (2023). Neurocognitive predictors of addiction-related outcomes: A systematic review of longitudinal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 152, 105295. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105295>
- Christiansen, P., Schoenmakers, T. M., & Field, M. (2015). Less than meets the eye: Reappraising the clinical relevance of attentional bias in addiction. *Addictive Behaviors*, 44, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.10.005>
- Cristea, I. A., Kok, R. N., & Cuijpers, P. (2016). The effectiveness of cognitive bias modification interventions for substance addictions: A meta-analysis. *PLoS One*, 11(9), e0162226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162226>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Fascher, M., Nowaczynski, S., Spindler, C., Strobach, T., & Muehlhan, M. (2024). Neural underpinnings of response inhibition in substance use disorders: weak meta-analytic evidence for a widely used construct. *Psychopharmacology*, 241(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06498-1>
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 248–275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.03.001>
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>

- Franken, I. H. A. (2003). Drug craving and addiction: Integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(4), 563–579. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00081-2)
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- 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>
- Heitmann, J., Bennik, E. C., Van Hemel-Ruiter, M. E., & De Jong, P. J. (2018). The effectiveness of attentional bias modification for substance use disorder symptoms in adults: A systematic review. *Systematic Reviews*, 7(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0822-6>
- Herrera-Hernández, E. O., Inozemtseva, O., Martínez-Martínez, K. I., & Juárez-González, J. (2026). *Modificación del sesgo cognitivo en pacientes con trastorno por consumo de metanfetamina* [Tesis doctoral no publicada]. Universidad de Guadalajara.
- Herrera-Hernández, E. O., Inozemtseva, O., Matute, E., & Gómez-Velázquez, F. R. (2019). *Sesgo atencional y craving en pacientes con dependencia de sustancias en dos etapas de la abstinencia*. [Tesis maestría no publicada]. Universidad de Guadalajara.
- Hildebrandt, M. K., Dieterich, R., & Endrass, T. (2021). Neural correlates of inhibitory control in relation to the degree of substance use and substance-related problems: A systematic review and perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.011>
- Koob, G. F. (2011). Neurobiology of addiction. *Focus*, 9(1), 55–65. <https://doi.org/10.1176/foc.9.1.foc55>
- 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)
- Köpetz, C. E., Lejuez, C. W., Wiers, R. W., & Kruglanski, A. W. (2013). Motivation and self-regulation in addiction: A call for convergence. *Perspectives on Psychological Science*, 8(1), 3–24. <https://doi.org/10.1177/1745691612457575>
- Kwako, L. E., Momenan, R., Litten, R. Z., Koob, G. F., & Goldman, D. (2016). Addictions neuroclinical assessment: A neuroscience-based framework for addictive disorders. *Biological Psychiatry*, 80(3), 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.024>
- Manning, V., Garfield, J. B. B., Mroz, K., Campbell, S. C., Piercy, H., Staiger, P. K., Lum, J. A. G., Lubman, D. I., & Verdejo-García, A. (2019). Feasibility and acceptability of approach bias modification during methamphetamine withdrawal and related methamphetamine use outcomes. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 106, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2019.07.008>
- Morein-Zamir, S., & Robbins, T. W. (2015). Fronto-striatal circuits in response-inhibition: Relevance to addiction. *Brain Research*, 1628, 117–129. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.012>
- Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research domain criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(1), 29–37. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.1/smorris>

- Nigg, J. T. (2017). Annual research review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(4), 361–383. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12675>
- Potvin, S., Pelletier, J., Grot, S., Hebert, C., Barr, A. M., & Lecomte, T. (2018). Cognitive deficits in individuals with methamphetamine use disorder: A meta-analysis. *Addictive Behaviors*, 80, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.021>
- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, É., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and cognition: A systematic quantitative review. *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368–376. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000066>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247–291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-P](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P)
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103–114. <https://doi.org/10.1080/09652140020016996>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*, 76(3), 470–485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2024). The neurobiology of activational aspects of motivation: Exertion of effort, effort-based decision making, and the role of dopamine. *Annual Review of Psychology*, 75(1), 1–32. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-020223-012208>
- Smith, J. L., Mattick, R. P., Jamadar, S. D., & Iredale, J. M. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 1–33. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.009>
- Verdejo-García, A., García-Fernández, G., & Dom, G. (2019). Cognition and addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), 281–290. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/gdom>
- Wiers, R. W., Boffo, M., & Matt, F. (2018). What's in a trial? On the importance of distinguishing between experimental lab-studies and randomized controlled trials: The case of cognitive bias modification and alcohol use. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 79(3), 333–343. <https://doi.org/10.15288/jsad.2018.79.333>
- Wiers, R. W., Rinck, M., Dictus, M., & Van Den Wildenberg, E. (2009). Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes, Brain and Behavior*, 8(1), 101–106. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00454.x>
- Wiers, R. W., & Stacy, A. W. (2006). Implicit cognition and addiction. *Current Directions in Psychological Science*, 15(6). <https://doi.org/10.1111%2Fj.1467-8721.2006.00455.x>
- Wiers, R. W., Zerhouni, O., Uyl, T. den, & Boffo, M. (2020). Cognitive bias modification in the treatment of addiction. En A. Verdejo-García (Ed.), *Cognition and Addiction* (Vol. 1, pp. 231–241). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815298-0.00017-4>
- Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., Carter, A., Chamberlain, S. R., Clark, L., Connor, J., Daglish, M., Dom, G., Dannon, P., Duka, T., Fernández-Serrano, M. J., Field, M., Franken, I., Goldstein, R. Z., Gonzalez, R., ... Verdejo-García, A. (2018). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: An international Delphi consensus study. *Addiction*, 114, 1095–1109. <https://doi.org/10.1111/add.14424>

Zilverstand, A., Huang, A. S., Alia-Klein, N., & Goldstein, R. Z. (2018). Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: A systematic review. *Neuron*, 98(5), 886–903. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048>

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

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

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

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

Nota de Autor

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

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

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

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

Resumen

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

Alcohol

Epidemiología y Contexto Legal del Consumo de Alcohol en México

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

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

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

Tabla 1

Definiciones de los Niveles de Consumo de Alcohol

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

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

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

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

Efectos Fisiológicos y Toxicidad del Consumo Excesivo de Alcohol

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

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

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

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

Diferencias por Sexo y efecto Telescoping

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

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

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

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

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

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

Cambios Estructurales y Funcionales Relacionados con la Gestión Emocional

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

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

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

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

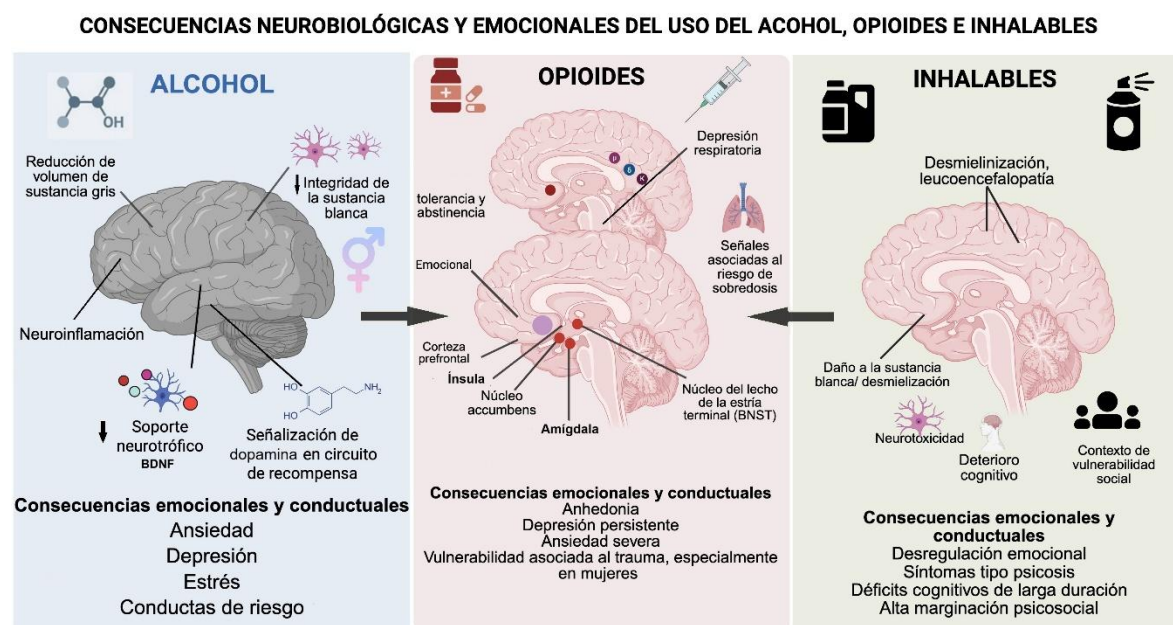
Los correlatos conductuales, así como los cambios neurobiológicos inducidos por el consumo crónico de alcohol en la amígdala, el BNST y la corteza prefrontal, están íntimamente relacionados tanto con el estrés como con la ansiedad, ya que estas regiones forman parte de circuitos integrados que regulan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

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

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

Figura 1

Principales Consecuencias Neurobiológicas y Emocionales del Uso de Alcohol



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

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

Opioides

Panorama Epidemiológico y Patrones de Consumo de Opioides en México

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

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

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

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

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

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

Efectos Fisiológicos, Toxicidad y Desarrollo de Tolerancia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inhalables

Patrones de Consumo de Inhalables en Adolescentes y Adultos Jóvenes

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

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

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

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

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

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

Efectos Fisiológicos Agudos y Signos de Intoxicación

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

Cambios Estructurales y Funcionales a Largo Plazo

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

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

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

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

Conclusiones

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

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

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

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

Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D

Diferencias Sexuales Relacionadas con el Uso y Abuso de Sustancias Psicoactivas

Izabella Zapedowska¹ y Jorge Juárez¹

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

Nota de Autor

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

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

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Jorge Juárez González. Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33368 y 33369. Correo electrónico: jjuares@academicos.udg.mx

Resumen

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

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

Sex Differences Related to the Use and Abuse of Psychoactive Substances

Abstract

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

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

Diferencias Sexuales Relacionadas con el Uso y Abuso de Sustancias Psicoactivas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etapas de Diferenciación Sexual y Efectos sobre la Conducta

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

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

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

Diferencias Sexuales en el Consumo de Sustancias Psicoactivas

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

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

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

Alcohol

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

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

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

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

Sustancias Psicoestimulantes

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

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

Opioides

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

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

Cannabinoides

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

Nicotina

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

Fármacos Disociativos

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

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

Participación de las Hormonas Gonadales

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

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

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

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

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

Diferencias Estructurales y Funcionales

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

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

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

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

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

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

Diferencias Metabólicas y Consumo de Sustancias

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

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

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

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

Conclusiones

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

Referencias

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

- Neonatal exposure to oestradiol increases dopaminergic transmission in nucleus accumbens and morphine-induced conditioned place preference in adult female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(7), e12574. <https://doi.org/10.1111/jne.12574>
- Bormann, N. L., Miskle, B., Holdefer, P., Arndt, S., Lynch, A. C., & Weber, A. N. (2023). Evidence of telescoping in females across two decades of US treatment admissions for injection drug use: 2000–2020. *Drug and Alcohol Dependence Reports*, 9, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.dadr.2023.100204>
- Cao, J., Dorris, D. M., & Meitzen, J. (2016). Neonatal masculinization blocks increased excitatory synaptic input in female rat nucleus accumbens core. *Endocrinology*, 157(8), 3181–3196. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1160>
- Carroll, M. E., Batulis, D. K., Landry, K. L., & Morgan, A. D. (2005). Sex differences in the escalation of oral phencyclidine (PCP) self-administration under FR and PR schedules in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 180(3), 414–426. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2182-x>
- Carroll, M. E., Roth, M. E., Voeller, R. K., & Nguyen, P. D. (2000). Acquisition of oral phencyclidine self-administration in rhesus monkeys: effect of sex. *Psychopharmacology*, 149, 401–408. <https://doi.org/10.1007/s002130000389>
- Chen, A., Krebs, N. M., Zhu, J., Sun, D., Stennett, A., Muscat, J. E. (2017). Sex/gender differences in cotinine levels among daily smokers in the Pennsylvania adult smoking study. *Journal of Women's Health*, 26(11), 1222–1230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6317>
- Chrostek, L., Jelski, W., Szmitkowski, M., & Puchalski, Z. (2003). Gender-related differences in hepatic activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in humans. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 17(3), 93–96. <https://doi.org/10.1002/jcla.10076>
- Cicero, T. J., Ennis, T., Ogden, J., Meyer, E. R., Cicero, T. J., Ennis, T., Ogden, J., & Gender, E. R. M. (2000). Gender differences in the reinforcing properties of morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65(1), 91–96. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00174-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00174-4)
- Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, & Instituto Nacional de Salud Pública. (2025). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) 2025*. www.insp.mx
- Dai, X., Thavundayil, J., & Gianoulakis, C. (2005). Differences in the peripheral levels of β -endorphin in response to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(11), 1965–1975. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187599.17786.4a>
- Dazzi, L., Serra, M., Seu, E., Cherchi, G., Pisu, M. G., Purdy, R. H., & Biggio, G. (2002). Progesterone enhances ethanol-induced modulation of mesocortical dopamine neurons: antagonism by finasteride. *Journal of Neurochemistry*, 83, 1103–1109. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01218.x>
- D'Ottavio, G., Reverte, I., Ragozzino, D., Meringolo, M., Milella, M. S., Boix, F., Venniro, M., Badiani, A., & Caprioli, D. (2023). Increased heroin intake and relapse vulnerability in intermittent relative to continuous self-administration: Sex differences in rats. *British Journal of Pharmacology*, 180(7), 910–926. <https://doi.org/10.1111/bph.15791>

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

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

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

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

- actions and pharmacokinetics of phencyclidine in rats. *European Journal of Pharmacology*, 97, 217–227. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(84\)90453-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(84)90453-9)
- Nentwig, T. B., Wilson, D. E., Rhinehart, E. M., & Grisel, J. E. (2019). Sex differences in binge-like EtOH drinking, corticotropin-releasing hormone and corticosterone: Effects of β -endorphin. *Addiction Biology*, 24(3), 447–457. <https://doi.org/10.1111/adb.12610>
- Nugent, B. M., Wright, C. L., Shetty, A. C., Hodes, G. E., Lenz, K. M., Mahurkar, A., Russo, S. J., Devine, S. E., & McCarthy, M. M. (2015). Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation. *Nature Neuroscience*, 18(5), 690–697. <https://doi.org/10.1038/nn.3988>
- Paquot, N. (2019). Le métabolisme de l'alcool [The metabolism of alcohol]. *Revue Médicale de Liège*, 74(5–6), 265–267.
- Perry, A. N., Westenbroek, C., & Becker, J. B. (2013). Impact of pubertal and adult estradiol treatments on cocaine self-administration. *Hormones and Behavior*, 64(4), 573–578. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.08.007>
- Piazza, N. J., Vrbka, J. L., & Yeager, R. D. (1989). Telescoping alcoholics of alcoholism in women. *The International Journal of the Addictions*, 24(1), 19–28. <https://doi.org/10.3109/10826088909047272>
- Piza-Palma, C., Barfield, E. T., Brown, J. A., Hubka, J. C., Lusk, C., Schonhar, C. A., Sweat, S. C., & Grisel, J. E. (2014). Oral self-administration of EtOH: Sex-dependent modulation by running wheel access in C57BL/6J mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(9), 2387–2395. <https://doi.org/10.1111/acer.12519>
- Pluchino, N., Ninni, F., Casarosa, E., Giannini, A., Merlini, S., Cubeddu, A., Luisi, M., Cela, V., & Genazzani, A. R. (2009). Sex differences in brain and plasma β -endorphin content following testosterone, dihydrotestosterone and estradiol administration to gonadectomized rats. *Neuroendocrinology*, 89(4), 411–423. <https://doi.org/10.1159/000209506>
- Priddy, B. M., Carmack, S. A., Thomas, L. C., Vendruscolo, J. C. M., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2017). Sex, strain, and estrous cycle influences on alcohol drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 152, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.001>
- Quintanilla, E. M., Tampier, L., Sapag, A., Gerdtsen, Z., & Israel, Y. (2007). Sex differences, alcohol dehydrogenase, acetaldehyde burst, and aversion to ethanol in the rat: A systems perspective. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293, 531–537. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2007.-Individuals>
- Randall, C. L., Roberts, J. S., Del Boca, F. K., Carroll, K. M., Connors, G. J., & Mattson, M. E. (1999). Telescoping of landmark events associated with drinking: A gender comparison. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 60, 252–260. <https://doi.org/10.15288/jsa.1999.60.252>
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in Neurosciences*, 22(4), 146–151. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01373-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01373-3)
- Rivera-Irizarry, J. K., Zallar, L. J., Levine, O. B., Skelly, M. J., Boyce, J. E., Barney, T., Kopyto, R., & Pleil, K. E. (2023). Sex differences in binge alcohol drinking and the behavioral

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

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

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

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

Jesús Emmanuel Arana Yépez¹, Francisco Elí Lezama Gutiérrez² y
José Arturo Laguna Macías³

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

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

³Instituto 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

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 Δ -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 Treisman, 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 cigarros de tabaco y cigarros 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 cigarros 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 cigarros 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 cigarros (Henningfield et al., 1984), por ejemplo, dosis de 0.4 y 0.8 g/kg fueron eficientes para fumar una mayor cantidad de cigarros 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 cigarro 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 cigarro 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_A, 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_A 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 (McNairy 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 exacerban 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://pawcore.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=1765§ionid=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>
- Kruidenring-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., Yepetz, 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., Chanalía, 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., & Drobes, 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>

Bases Genéticas del Consumo de Sustancias: De la Variación Genética a las Alteraciones Cognitivas y Conductuales

Olga Maleni Mota Acosta¹ y Anne Santerre²

¹ Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

² Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Nota de Autor

Olga Maleni Mota Acosta  <https://orcid.org/0009-0000-9238-3878>

Anne Santerre  <https://orcid.org/0000-0003-2460-9630>

Agradecimientos. Este estudio contó con el apoyo de la SECIHTI a través del proyecto de Ciencias básicas y de Frontera (CBF-2025-I-270) y de la beca de Estudio de Doctorado de la primera autora (CVU 1186387).

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Anne Santerre. Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez #2100, Predio Las Agujas, Zapopan, Jalisco, México. C.P. 45510. Correo electrónico: anne.santerre@academicos.udg.mx

Resumen

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) representan un problema global de salud pública. La vulnerabilidad al consumo de sustancias psicoactivas resulta de la interacción entre factores genéticos, ambientales y neurobiológicos, en particular a nivel del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico por su participación en el procesamiento de la recompensa, la motivación y el control conductual. Asimismo, el consumo crónico de sustancias induce neuroadaptaciones en otros sistemas monoaminérgicos, particularmente el serotoninérgico y el noradrenérgico, implicados en la regulación emocional y motivacional. Las evidencias provenientes de estudios familiares y de gemelos indican que los TCS son altamente heredables (~50%) y los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado múltiples variantes genéticas asociadas con el riesgo de desarrollar estos trastornos, particularmente en genes relacionados con la neurotransmisión monoaminérgica (dopamina, serotonina y noradrenalina). En rasgos complejos como los TCS el efecto individual de estas variantes puede ser de pequeña magnitud, aunque su contribución acumulativa puede influir significativamente en la susceptibilidad de cada individuo. Por otra parte, se han identificado características cognitivo-conductuales, como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a la recompensa y la disfunción ejecutiva, como posibles factores de vulnerabilidad al consumo de sustancias. Estos rasgos fenotipos conductuales, modulados por sistemas monoaminérgicos, podrían mediar la relación entre variabilidad genética y riesgo de consumo. Así, la integración de evidencias genéticas, conductuales y neurobiológicas permite una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a los TCS y puede orientar en el desarrollo de estrategias de prevención e intervención más precisas.

Palabras clave: trastornos por consumo de sustancias, variantes genéticas, sistemas monoaminérgicos, vulnerabilidad, características cognitivo-conductuales, prevención

Genetic Basis of Substance Use: From Genetic Variation to Cognitive and Behavioral Alterations

Abstract

Substance use disorders (SUDs) represent a major global public health concern. Vulnerability to substance use is shaped by the interaction of genetic, environmental, and neurobiological factors, particularly involving the mesocorticolimbic dopaminergic system, given its central role in reward processing, motivation, and behavioral control. In addition, chronic substance use induces neuroadaptation in other monoaminergic systems, particularly the serotonergic and noradrenergic systems, which are involved in emotional and motivational regulation. Evidence from family and twin studies indicates that SUDs are highly heritable (~50%), and genome-wide association studies (GWAS) have identified multiple genetic variants associated with the risk of developing these disorders, particularly in genes involved in monoaminergic neurotransmission (dopamine, serotonin, norepinephrine). In complex traits such as SUDs, the individual effects of these variants are typically small; however, their cumulative

contribution may significantly influence individual susceptibility. Furthermore, cognitive and behavioral traits such as impulsivity, sensation seeking, reward sensitivity, and executive function deficits have been identified as potential vulnerability factors. These behavioral phenotypes, modulated by the monoaminergic systems, may mediate the relationship between genetic variability and the risk of developing SUDs. Thus, the integration of genetics, behavioral and neurobiological evidence provides a deeper understanding of the mechanisms underlying SUDs and supports the development of more precise prevention and intervention strategies.

Keywords: Substance use disorders, genetic variants, monoaminergic systems, vulnerability, cognitive-behavioral traits, prevention

Bases Genéticas del Consumo de Sustancias: De la Variación Genética a las Alteraciones Cognitivas y Conductuales

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) representan un problema de salud pública y de seguridad a nivel global. De acuerdo con el Informe Mundial sobre Drogas, en 2023, aproximadamente 64 millones de personas presentaban algún TCS (United Nations Office on Drugs and Crime, 2025). En México, los estimulantes de tipo anfetamínico, particularmente la metanfetamina, han mostrado un incremento sostenido como droga de impacto entre 2020 y 2024 en los centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales. En 2024, seis de cada 10 personas que solicitaron tratamiento en estos centros reportaron el consumo de metanfetamina (Secretaría de Salud, 2026).

La susceptibilidad al consumo de sustancias psicoactivas es un fenómeno complejo que emerge de la interacción entre factores genéticos, neurobiológicos y ambientales, incluyendo el contexto socioeconómico y familiar (Nestler, 2014; Tretter y Loeffler-Stastka, 2021). Esta interacción contribuye a diferencias interindividuales en rasgos fisiológicos y conductuales, que modulan el riesgo de desarrollar TCS. En este marco, la influencia genética no actúa de manera directa o sola sobre el consumo de sustancias, sino a través de su impacto en procesos intermedios de naturaleza cognitiva y conductual (Hancock et al., 2018).

Diversos estudios han identificado rasgos como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a la recompensa y las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, particularmente en el control inhibitorio, como características intermedias claves en la vulnerabilidad a los TCS (Liu y Gershon, 2024). Estos rasgos conductuales presentan una base neurobiológica bien caracterizada y se han asociado con variantes en genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión, especialmente los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico (Alfimova et al., 2017; Barnes et al., 2011; Congdon y Canli, 2008; Lage et al., 2011). Así, las alteraciones conductuales pueden entenderse como mecanismos mediante los cuales la variabilidad genética modula el riesgo de iniciar, mantener o escalar el consumo de sustancias hasta el desarrollo de un TCS. La evidencia científica proveniente de estudios familiares y de gemelos ha demostrado una contribución genética significativa en los TCS, con estimaciones de heredabilidad cercanas al 50% (Deak y Johnson, 2021). Asimismo, estos estudios sugieren una arquitectura genética compuesta tanto por factores específicos de distintos TCS como por variantes compartidas que influyen en la vulnerabilidad general al consumo de sustancias (Gelernter y Polimanti, 2021).

Desde una perspectiva molecular, los TCS son considerados rasgos complejos caracterizados por su poligenicidad (contribución acumulada de variantes genéticas en múltiples genes) y su pleiotropía, donde cada variante -con efecto individual pequeños pero acumulativo- influye en múltiples fenotipos y trastornos (Gelernter y Polimanti, 2021; Wong y Schumann, 2008). En este contexto, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) son una herramienta poderosa para identificar variantes genéticas, permitiendo caracterizar la arquitectura genética de los TCS y detectar regiones genómicas y genes candidatos implicados en el consumo de sustancias (Gelernter y Polimanti, 2021; Ikegawa, 2012). Asimismo, el modelo denominado Neurobiología de la Adicción Informada Genéticamente (GINA, por sus siglas en inglés) integró la investigación genética en una versión ampliada del modelo neurobiológico de la adicción basado en etapas, proponiendo que la interacción entre la

susceptibilidad genética y los cambios neuroadaptativos inducidos por el consumo de sustancias, contribuye a vulnerabilidad frente al consumo de sustancia y al desarrollo de los TCS (Bogdan et al., 2023).

A pesar de los avances en genética molecular y neurociencias aún no se comprende completamente cómo la variabilidad genética interactúa con alteraciones conductuales y cómo afecta la vulnerabilidad hacia el consumo de sustancias. Así, el objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia actual sobre las bases genéticas del consumo de sustancias y analizar su relación con alteraciones conductuales relevantes en la vulnerabilidad y mantenimiento del consumo de sustancias.

Neurobiología del Consumo de Psicoestimulantes

El consumo de sustancias psicoactivas induce alteraciones en múltiples sistemas neurobiológicos involucrados en el procesamiento de la recompensa, la motivación y el control de la conducta. Entre ellos, el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico constituye uno de los principales sustratos neuronales de los efectos reforzantes de las drogas de abuso. Este circuito conecta en el cerebro el área tegmental ventral (ATV) con el núcleo accumbens (NAc), la amígdala y diferentes regiones de la corteza prefrontal, estructuras claves en la evaluación de estímulos reforzantes, la formación de asociaciones estímulo-recompensa y la regulación de la conducta dirigida a metas (Maldonado et al., 2021; Nestler, 2005; Volkow et al., 2004).

Estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que las sustancias con potencial adictivo incrementan la liberación de dopamina en el NAc, por su efecto directo o indirecto sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV (Di Chiara y Imperato, 1988; Wise, 2008). Este aumento en la señalización dopaminérgica favorece el aprendizaje asociativo (asociación estímulo-recompensa) y refuerza la repetición del consumo. Con la exposición repetida a las drogas, estos procesos pueden inducir neuroadaptaciones duraderas en los circuitos de recompensa, favoreciendo la transición de un consumo voluntario a patrones compulsivos característicos de los TCS (Volkow et al., 2019).

El modelo neurobiológico propuesto por Koob y Volkow conceptualiza la adicción como un ciclo de tres etapas: atracón/intoxicación, abstinencia/afecto negativo y preocupación/anticipación. Mientras que en etapas iniciales predominan los procesos de refuerzo positivo mediado por la dopamina (activación del sistema dopaminérgico mesolímbico), en fases avanzadas los mecanismos asociados con el estrés, la disforia y el deterioro del control inhibitorio toman mayor relevancia (Koob y Volkow, 2016). Los estudios de neuroimagen en humanos respaldan este modelo. En particular, se ha observado que las sustancias psicoactivas inducen incrementos rápidos y pronunciados de liberación de dopamina, superiores a los generados por reforzadores naturales, como la comida o la interacción social (Volkow et al., 2003). Asimismo, en individuos con dependencia de sustancias se han documentado alteraciones en la función dopaminérgica, incluyendo una menor disponibilidad de receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado y una menor liberación de dopamina ante estímulos no relacionados con la droga. Estos cambios se han asociado con una disminución en la sensibilidad a recompensas naturales y con déficit en el control ejecutivo, contribuyendo al consumo compulsivo (Volkow et al., 2004).

La exposición repetida a drogas también genera adaptaciones en múltiples sistemas de neurotransmisión. Entre ellos destacan el sistema glutamatérgico, involucrado en la plasticidad sináptica y el aprendizaje, el sistema GABAérgico, que regula la excitabilidad neuronal, así como

otros sistemas moduladores como el opioide, endocannabinoide, serotoninérgico y noradrenérgico, los cuales participan en la regulación de los estados afectivos y motivacionales asociados al consumo de sustancias. La interacción entre estos sistemas neuroquímicos contribuye a la compleja red de cambios neuroadaptativos que subyacen a los TCS (Volkow et al., 2019).

Dentro de las distintas clases de sustancias psicoactivas, los psicoestimulantes se distinguen por inducir una activación, particularmente intensa, de los sistemas monoaminérgicos, especialmente el sistema dopaminérgico mesolímbico. Sustancias como la cocaína y la metanfetamina incrementan la disponibilidad sináptica de dopamina, norepinefrina y serotonina, aunque mediante mecanismos farmacológicos distintos (Ciccarone, 2011; McCreary et al., 2015).

En conjunto, estos hallazgos indican que los efectos conductuales de las sustancias de abuso están estrechamente vinculados con su capacidad para modular la neurotransmisión en circuitos cerebrales implicados con la recompensa, la motivación y el control conductual. La variabilidad individual en la sensibilidad a estos efectos podría estar parcialmente determinada por factores genéticos que influyen en la regulación de dichos sistemas y contribuyen a la vulnerabilidad al consumo de sustancias. En este contexto, diversos estudios han identificado variantes en genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica como posibles factores de esta vulnerabilidad.

Bases Genéticas de los Trastornos por Consumo de Sustancias

Los estudios familiares han mostrado de manera consistente que la presencia de TCS en un miembro de la familia incrementa el riesgo de desarrollar el fenotipo de consumo de sustancias, especialmente en descendientes directos. Estos hallazgos sugieren que la etiología de los TCS involucra la interacción significativa de factores genéticos heredables y factores ambientales (Prom-Wormley et al., 2017). En particular, los estudios en gemelos han permitido estimar una heredabilidad de estos trastornos de entre el 40-80% dependiendo de la sustancia (Deak y Johnson, 2021). La comparación entre gemelos monocigóticos (idénticos) que comparten el 100% de su ADN, y los dicigóticos (mellizos) que comparten aproximadamente el 50% de su material genético permite evaluar la proporción de la varianza fenotípica (vulnerabilidad individual) atribuible a factores genéticos, al ambiente compartido (como es el ambiente familiar) y al ambiente no compartido (producto de sus experiencias individuales) respectivamente (Prom-Wormley et al., 2017). La evidencia derivada de estos estudios indica que tanto la iniciación como la progresión del consumo de sustancias presentan una naturaleza multifactorial modulada por la interacción entre predisposición genética y exposición ambiental.

En conjunto estos hallazgos han impulsado la búsqueda de variantes genéticas específicas que contribuyen a la heredabilidad de los TCS (Gelernter y Polimanti, 2021). En este contexto, los GWAS han permitido analizar datos genómicos de miles de individuos, identificando variantes y genes compartidos entre distintos trastornos de adicción, independiente de la sustancia consumida. Muchos de estos genes están relacionados con mecanismos neurobiológicos clave, particularmente con la regulación de la señalización dopaminérgica (NIDA, 2023).

La identificación de estas asociaciones pone en evidencia la importancia de comprender el origen y las consecuencias funcionales de la variabilidad genética entre personas. Cabe mencionar que a pesar de que los individuos comparten 99.9% de su secuencia genómica -

compuesta de aproximadamente 3.2×10^9 nucleótidos-, el 0.1% restante (3.2 millones de nucleótidos) puede presentar cambios capaces de modificar la función biológica. Estas variantes pueden tener efectos neutros, beneficiosos o deletéreos dependiendo del sitio que afectan a lo largo del genoma, particularmente cuando se trata de regiones codificantes o secuencias regulatorias que modulan la expresión génica (Del Castillo Ruiz et al., 2019; Shendure y Akey, 2015). Las variantes genéticas difieren en su frecuencia poblacional y aquellas con una frecuencia igual o superior al 1% se denominan polimorfismos. Entre las formas más comunes de variación en el genoma humano se encuentran las variantes de un solo nucleótido (*single nucleotide variant* [SNV] o *single nucleotide polymorphism* [SNP]), las variantes en el número de copias (*copy number variation* [CNV]), las inserciones o deleciones (INDEL), así como las repeticiones en tándem incluyendo a los minisatélites (VNTR) y a los microsatélites (STR) (Del Castillo Ruiz et al., 2019; Kernohan y Boycott, 2024). De estas, los SNP constituyen la forma más abundante de variación interindividual y el principal objeto de estudio de las bases genéticas de los TCS (Brynildsen y Blendy, 2021).

En el contexto de rasgos complejos como el consumo de sustancias, el efecto de estas variantes en el ADN es generalmente de pequeña amplitud pero aditivo, es decir, una sola variante rara vez es suficiente para explicar el desarrollo de un TCS, resaltando su carácter poligénico. Variantes en los genes que codifican receptores, transportadores y enzimas de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos pueden alterar la respuesta a estímulos reforzantes y aumentar la vulnerabilidad al consumo de sustancias (Yu y McClellan, 2016).

Así el análisis de la variabilidad genética mediante técnicas de biología molecular (Orakpoghenor y Markus, 2020) ha permitido identificar múltiples marcadores genéticos asociados con la susceptibilidad al consumo de sustancias y con las alteraciones conductuales relacionadas. Estos análisis han facilitado la integración de datos genéticos con fenotipos conductuales y clínicos, contribuyendo a una comprensión más integral de los TCS (Bogdan et al., 2023).

Los estudios de asociación genética de TCS permiten identificar marcadores genéticos involucrados en el desarrollo o progresión de estos trastornos. En términos generales, pueden clasificarse en dos grandes enfoques. Por un lado, los estudios de asociación de genes candidatos, que prueban la asociación de marcadores seleccionados con base en su importancia funcional demostrada en estudios previos, con la etiología de TCS. Estos son muy útiles para destacar la importancia de una variante genética o vía biológica en la enfermedad (Hancock y Scott, 2012). Por otro lado, los estudios de asociación tipo GWAS, prueban asociaciones significativas entre un fenotipo -como los TCS- y cientos de miles de SNPs en el genoma sin conocimiento previo sobre su función génica. Por lo tanto, permiten identificar nuevos genes candidatos que contribuyen al fenotipo de interés (Gelernter y Polimanti, 2021; Prom-Wormley et al., 2017).

Los GWAS han evidenciado que los efectos individuales de las variantes son generalmente pequeños, pero detectables a través del estudio de muestras de gran tamaño. Adicionalmente, el efecto acumulativo de estas múltiples variantes puede modelarse mediante puntuaciones de riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés), que estiman la susceptibilidad genética individual a partir de la contribución conjunta de numerosas variantes (Prom-Wormley et al., 2017). En conjunto estos estudios aportan evidencia que conecta factores genéticos con fenotipos clínicos y conductuales, mejorando la comprensión de los

mecanismos biológicos asociados a los TCS y a comorbilidades frecuentes como por ejemplo el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Genes Candidatos Asociados al Trastorno por Consumo de Sustancias

El enfoque de los estudios de genes candidatos es una estrategia relevante para comprender las bases genéticas que subyacen a los TCS, ya que se centran en variantes seleccionadas con base en su función neurobiológica e implicación en el proceso de adicción (Lewis y Knight, 2012; Sevilla, 2007). Numerosos estudios han identificado variantes en genes relacionados con la neurotransmisión monoaminérgica (dopamina, serotonina y noradrenalina) que participan en procesos clave como el procesamiento de la recompensa, la motivación, la impulsividad y el funcionamiento ejecutivo (Barnes et al., 2011). Estas características cognitivas representan mecanismos intermedios a través de los cuales la variabilidad genética puede influir en la vulnerabilidad al consumo de sustancias.

Sistema Dopaminérgico

El sistema de neurotransmisión dopaminérgico es uno de los más importantes y estudiados en materia de adicciones, ya que está involucrado en los procesos de recompensa, motivación y aprendizaje asociados al consumo de sustancias (Volkow et al., 2004, 2016). En particular, la vía mesocorticolímbica desempeña un papel central en la atribución de valor a los estímulos reforzantes y en la regulación del comportamiento dirigido a metas (Volkow et al., 2019). Así, la presencia de polimorfismos en genes que codifican receptores dopaminérgicos y transportadores de dopamina puede modular la eficiencia de la neurotransmisión dopaminérgica y, en consecuencia, influir en diferencias individuales en la sensibilidad a la recompensa, la impulsividad y la vulnerabilidad al consumo de sustancias (Blum et al., 2012).

Uno de los genes más estudiados en este sistema es DRD4, que codifica el receptor dopaminérgico D4, el cual se expresa en gran medida en la corteza prefrontal de mamíferos, particularmente en neuronas de capas profundas (Ferré et al., 2022); su expresión se ha localizado también en el hipotálamo, tálamo, bulbo olfatorio, lóbulos occipitales y cerebelo (Aguirre-Samudio y Nicolini, 2005). Este receptor está implicado en muchos procesos neurobiológicos, incluyendo la cognición, memoria, aprendizaje y el control motor. El gen humano DRD4 muestra un alto número de polimorfismos en su secuencia codificante. El polimorfismo más extenso y ampliamente estudiado se encuentra en el exón 3 (Ferré et al., 2022) y corresponde a un VNTR de una secuencia de 48 pares de bases (pb), con 2 a 11 repeticiones, donde las variantes (alelos) con 2, 4 y 7 repeticiones (2R, 4R, 7R) son los más comunes (Ptacek et al., 2011; Van Tol, et al., 1992). Los polimorfismos de DRD4 se han asociado con diferencias interindividuales en trastorno neuropsiquiátricos relacionados con el control de impulsos, encontrándose las asociaciones más consistentes entre el alelo 7R y los TCS (Ballon et al., 2007), el TDAH, así como con rasgos específicos de la personalidad como la búsqueda de novedades (AL-Eitan et al., 2020; Martínez-Levy et al., 2013).

Otro gen clave es SLC6A3, también conocido como DAT1, que codifica el transportador de dopamina, el cual regula la neurotransmisión al encargarse de la recaptura de dopamina desde la hendidura sináptica hacia la terminal presináptica (Vandenberg et al., 1992). Se ha mostrado que las variaciones en este gen pueden provocar un sistema dopaminérgico hiperactivo o hipoactivo, lo que puede resultar en deficiencias en el funcionamiento cognitivo y conductual

(Reith et al., 2022). Los polimorfismos en DAT1 que han recibido más atención en los estudios de TCS son el VNTR de 40 pb en la región 3' no traducida (3'UTR) comúnmente llamado 3'VNTR, y otro en el intrón 8 (Int8VNTR) con una longitud de 30 pb. Cabe mencionar que ambos polimorfismos se encuentran en regiones no codificantes. El 3'VNTR tiene dos alelos comunes en la población, de 9 y de 10 repeticiones (9R, 10R) y el Int8VNTR también presenta dos alelos comunes, de 5 y 6 repeticiones (5R, 6R) (Reith et al., 2022; Stolf et al., 2017). En su metaanálisis Du et al. (2011) sugieren una asociación del alelo 9R de 3'VNTR con el alcoholismo, mientras que con respecto al Int8VNTR, se ha sugerido que este polimorfismo podría estar asociado con la dependencia de cocaína (Fernández-Castillo et al., 2010; Stolf et al., 2017). Adicionalmente, algunas investigaciones han reportado que estas variantes se asocian con funciones cognitivas, como la atención y el control de impulsos (Barnes et al., 2011).

En relación con los receptores dopaminérgicos D2, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) *Taq IA* (rs1800497) que consiste en una sustitución de citosina (C, alelo A2) por timina (T, alelo A1), ha sido ampliamente estudiado en el contexto de las adicciones. Este polimorfismo se localiza en el gen ANKK1 (Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1), el cual codifica una proteína con actividad cinasa expresada en el sistema nervioso central (SNC) durante el desarrollo y en la vida adulta (Koeneké et al., 2020). Diversas evidencias sugieren que esta proteína se encuentra relacionada con el sistema dopaminérgico. Debido a que ANKK1 se encuentra en proximidad del gen del receptor de dopamina D2 (DRD2), este polimorfismo se asoció originalmente con este gen y en la literatura, es común encontrarlo referido como polimorfismo DRD2/ANKK1-TaqIA (Neville et al., 2004). Se ha propuesto que ANKK1 participa en las adicciones modulando la respuesta dopaminérgica cerebral, al menos en las neuronas dopaminérgicas y el cuerpo estriado, donde el receptor DRD2 presenta alta densidad (Koeneké et al., 2020). Los individuos portadores del alelo A1 han mostrado hasta un 30% de densidad reducida del receptor D2 en comparación con individuos homocigotos para el alelo A2. Esta disminución es particularmente evidente en las partes ventrales del núcleo caudado y el putamen (Ariza et al., 2012). Varios estudios han sugerido que el alelo A1 podría ser un factor de riesgo para diversos TCS, especialmente alcoholismo, aunque los hallazgos han sido inconsistentes (Ballon et al., 2007; Rodríguez-Jiménez et al., 2006). Asimismo, el SNP ANKK1/DRD2 también se ha relacionado con procesos cognitivos y emocionales, incluyendo el desempeño en funciones ejecutivas (Ariza et al., 2012; Han et al., 2008).

En conjunto, la evidencia sugiere que la variabilidad genética en el sistema dopaminérgico puede influir en la vulnerabilidad para el consumo de sustancias, debido a que las alteraciones en la señalización de la dopamina modulan la sensibilidad a la recompensa y el control de la conducta. Lo anterior podría contribuir a la transición desde el consumo experimental hacia patrones de consumo problemáticos y finalmente el desarrollo de un TCS.

Sistema Serotoninérgico

La serotonina (5-HT) es de gran importancia para mantener la plasticidad sináptica a lo largo de la vida, así como para el tono hedónico, los procesos motivacionales y de reforzamiento, el aprendizaje y la memoria (Müller y Homberg, 2015). En particular, la 5-HT desempeña un papel esencial en el aprendizaje asociativo, un proceso clave en la conducta adictiva (Taracha, 2021). Las drogas pueden inducir cambios profundos en la actividad extracelular de 5-HT y en la función de sus receptores, ya sea de forma directa o indirecta a través de su interacción con otros

sistemas de neurotransmisión (Müller y Homberg, 2015). Estas alteraciones pueden contribuir a la vulnerabilidad y a estados neurobiológicos que favorecen la transición desde un consumo recreativo hasta el desarrollo de un TCS (Taracha, 2021).

Se ha demostrado que la neurotransmisión serotoninérgica modula la actividad dopaminérgica, pudiendo ejercer efectos tanto facilitadores como inhibidores sobre la respuesta dopaminérgica inducida por drogas, dependiendo del contexto neurobiológico y de los subtipos de receptores involucrados (Müller y Homberg, 2015). Además de su papel directo en la adicción, la evidencia respalda la participación de la 5-HT en la modulación de distintos componentes de la impulsividad (Kirby et al., 2011). En este sentido, los estudios con personas con TCS sugieren que variantes genéticas en el sistema serotoninérgico, particularmente aquellas que regulan los niveles extracelulares de 5-HT pueden conferir un mayor riesgo para el desarrollo de la adicción (Müller y Homberg, 2015).

Uno de los genes más estudiados en este sistema es SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina responsable de la recaptura de este neurotransmisor desde la hendidura sináptica (AL-Eitan et al., 2020). Una de las variantes ampliamente investigada es la inserción/delección de 44 pb en la región promotora de este gen, designada como la región polimórfica vinculada al gen del transportador de serotonina (5-HTTLPR). Este polimorfismo presenta dos variantes principales: un alelo corto (S) con 14 repeticiones y un alelo largo (L) con 16 repeticiones (Iurescia et al., 2017; Nakamura et al., 2000). El alelo S se ha asociado con una menor eficiencia transcripcional en comparación con el alelo L, lo que afecta negativamente la tasa de recaptación de serotonina (Iurescia et al., 2017).

Diversos estudios han señalado que portadores del alelo S presentan mayor riesgo de presentar trastornos relacionados con el estado de ánimo en comparación con portadores del alelo L. Además, el alelo S se ha relacionado con la dependencia de alcohol, heroína y cocaína. Sin embargo, por el momento la evidencia de la relación entre esta variante y los TCS es contradictoria (Navarro-Mateu et al., 2019).

Sistema Noradrenérgico

La norepinefrina (NE) es uno de los neurotransmisores más abundantes en el SNC y desempeña un papel fundamental en diversos procesos conductuales, incluyendo el arousal, la atención, la respuesta al estrés y la regulación emocional (Bidwell et al., 2010; Downs y McElligott, 2022). En el contexto de los TCS, la evidencia acumulada indica que el sistema noradrenérgico participa de manera relevante en distintos componentes de la conducta adictiva (Downs y McElligott, 2022).

En particular, la NE ha sido implicada en la cronicidad del consumo inducida por estrés y en los procesos asociados a la abstinencia. Asimismo, estudios farmacológicos han demostrado que la modulación de los receptores adrenérgicos α y β influye en la conducta de búsqueda de drogas, lo que respalda el papel funcional de este sistema en la adicción (Downs y McElligott, 2022). Sustancias como la cocaína pueden alterar la neurotransmisión noradrenérgica al inhibir la recaptura de NE, incrementando su disponibilidad sináptica, mientras que el consumo crónico induce adaptaciones neuroquímicas adicionales en este sistema (Havranek et al., 2017).

A nivel genético, el gen ADRA2A ha sido objeto de particular interés debido a que codifica el receptor adrenérgico $\alpha 2A$, el cual actúa como un modulador clave de la liberación de NE (Gizer et al., 2009). Este receptor se expresa de manera predominante en la corteza prefrontal, donde

participa en funciones como la atención sostenida y el control inhibitorio (Bidwell et al., 2010; Gizer et al., 2009).

Diversos estudios han analizado la asociación entre variantes del gen ADRA2A y fenotipos conductuales relevantes. El polimorfismo C-1291G (rs1800544), localizado en la región promotora de este gen, ha sido consistentemente asociado con el TDAH, particularmente con el alelo G (Park et al., 2005). Dado que el TDAH constituye un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de TCS, esta asociación sugiere un posible papel indirecto de esta variante en la vulnerabilidad al consumo de sustancias. Este SNP también se ha vinculado con la vulnerabilidad al tabaquismo (Prestes et al., 2007) y rasgos conductuales relacionados con la adicción, como la impulsividad y el descuento por demora (Havranek et al., 2017), pero la evidencia aún es limitada.

Por otro lado, otro polimorfismo común en ADRA2A, localizado en la región 3'UTR (rs553668), ha sido estudiado en relación con TDAH y rasgos conductuales (Gizer et al., 2009). La evidencia en adultos con TDAH sugiere que esta variante podría estar relacionada con dimensiones conductuales como la búsqueda de novedades, la evitación del daño y la persistencia, lo que apunta a su posible implicación en rasgos de personalidad vinculados a la vulnerabilidad adictiva (De Cerqueira et al., 2011).

En conjunto, la evidencia sugiere que el sistema noradrenérgico, y en particular el receptor $\alpha 2A$, participa en la regulación de procesos cognitivos y conductuales relevantes en la conducta adictiva. A través de estos mecanismos las variantes en el gen ADRA2A podrían contribuir a la vulnerabilidad individual para el desarrollo de TCS.

Plasticidad Neuronal y Factores Neurotróficos

Además de los sistemas de neurotransmisión de monoaminas, los procesos de plasticidad neuronal desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de los TCS. Las adaptaciones en las neuronas dopaminérgicas del ATV y en sus neuronas diana en el NAc alteran las respuestas tanto a las drogas como a las recompensas naturales, lo que contribuye al desarrollo de tolerancia, a la disfunción del sistema de recompensa, al incremento progresivo del consumo y, finalmente, al consumo compulsivo (Russo et al., 2009).

Entre los distintos mecanismos de plasticidad inducidos por las drogas, se ha propuesto que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) desempeña un papel clave a través de sus vías de señalización. Estos cambios pueden alterar la función neuronal dentro del circuito VTA-NAc y en otras regiones del circuito de recompensa, influyendo en la motivación hacia el consumo de sustancias (Bolaños y Nestler, 2004). Esta propuesta es consistente con una amplia literatura que ha implicado a BDNF en la regulación de la estructura sináptica, particularmente en la formación y remodelación de espinas dendríticas (Russo et al., 2009).

El gen BDNF codifica una proteína esencial para la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica y múltiples procesos celulares fundamentales para el aprendizaje, la memoria y la función neuronal. Asimismo, se ha implicado en diversas enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo los TCS (Bolaños y Nestler, 2004). Una de las variantes más estudiadas en este gen es el polimorfismo Val66Met (rs6265), el cual consiste en la sustitución de valina (alelo G) por metionina (Alelo A) en la posición 66, afectando la secreción dependiente de actividad de BDNF (Mei et al., 2022). Diversos estudios han reportado que el alelo G está asociado con la adicción

a distintas sustancias, así como con un mayor riesgo de recaída en los TCS. Además, esta variante ha sido relacionada con rasgos de personalidad y ansiedad (Strońska-Pluta et al., 2024).

Por otro lado, esta neurotrofina ha sido propuesta como un posible blanco terapéutico en el tratamiento de adicciones (McGinty, 2022). Un metaanálisis reportó un efecto protector del alelo menor (Met/A) en el trastorno por consumo de metanfetamina (TCM), sugiriendo que la presencia de este alelo podría reducir los niveles de BDNF y, por lo tanto, disminuir el efecto gratificante de la metanfetamina (Guerin et al., 2021).

Alteraciones Cognitivas y Conductuales Asociadas a los Trastornos por Consumo de Sustancias

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) se caracterizan no solo por patrones desadaptativos de consumo, sino también por la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales que contribuyen a su desarrollo y mantenimiento. Estas alteraciones pueden conceptualizarse como endofenotipos, es decir, rasgos intermedios medibles entre un trastorno observado y los procesos biológicos responsables de su manifestación (Wong y Schumann, 2008). En este sentido, procesos como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a la recompensa y las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo son endofenotipos ampliamente implicados en la etiología de los TCS.

Las adicciones suelen caracterizarse como formas de comportamiento impulsivo (Jentsch et al., 2014). Sin embargo, se suele señalar que la impulsividad es un constructo multidimensional que abarca diversos dominios psicológicos. Este constructo puede ser definido como la tendencia a responder de forma rápida, no planificada y sin tener en cuenta las consecuencias de esa conducta y como una falta de inhibición conductual (Iribarren et al., 2011; Kozak et al., 2019). Desde una perspectiva neurobiológica, los estudios de neuroimagen en humanos han identificado alteraciones estructurales y funcionales en los circuitos corticoestriatales en individuos impulsivos y se ha sugerido que una señalización monoaminérgica disfuncional o desregulada (sobre todo de dopamina y serotonina) subyace a la respuesta impulsiva (Mitchell y Potenza, 2014). Estas alteraciones pueden favorecer la toma de decisiones orientadas a recompensas inmediatas, incluso en presencia de consecuencias negativas a largo plazo. En materia de adicciones, los datos disponibles respaldan que la impulsividad es tanto un factor de riesgo como una consecuencia del consumo de sustancias (Jentsch et al., 2014). Se ha descrito que la impulsividad presenta un componente hereditario moderado, con estimaciones cercanas al 45%. Parte de estas diferencias individuales podría explicarse por la variabilidad genética en genes que modulan los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos, especialmente el dopaminérgico (Congdon y Canli, 2008).

Por otro lado, la búsqueda de sensaciones (BS) es un rasgo de personalidad multifacético, definido por Zuckerman como la necesidad de sensaciones y experiencias nuevas, variadas y complejas, así como por la disposición de asumir riesgos con tal de obtener dichas experiencias (Zuckerman, 1979). Este rasgo ha sido vinculado con una mayor reactividad del sistema de recompensa, particularmente en relación con la señalización dopaminérgica (Norbury y Husain, 2015). Los individuos con mayor rasgo de BS pueden presentar niveles endógenos de dopamina más elevados y mayores respuestas dopaminérgicas a las señales de recompensa. Investigaciones previas han identificado una relación entre los polimorfismos del gen DRD4 y las diferencias individuales en el autoinforme de búsqueda de sensaciones/novedades (Munafò

et al., 2008). Por lo tanto, las diferencias individuales en la eficacia de la neurotransmisión dopaminérgica en esta vía podrían contribuir a la variación interindividual en la respuesta a este tipo de estímulos llamativos, constituyendo un rasgo cuantitativo de preferencia por la novedad o la intensidad (Norbury y Husain, 2015).

La sensibilidad a la recompensa y al castigo también desempeña un papel relevante en la vulnerabilidad al consumo de sustancias. Las investigaciones sugieren que los mecanismos cerebrales de refuerzo positivo y negativo son fundamentales para la etiología y el mantenimiento de la conducta adictiva. En individuos con TCS, se ha observado un sesgo hacia la valoración de los efectos reforzantes de las drogas, acompañado de una menor sensibilidad a las consecuencias negativas del consumo (Wei et al., 2021). Este desequilibrio puede favorecer la persistencia del consumo a pesar de sus efectos adversos. Desde una perspectiva neurobiológica, recientemente se reportó que la sensibilidad a la recompensa se asocia con una mayor conectividad en los circuitos frontoestriales, mientras que la sensibilidad al castigo involucra en mayor medida al sistema frontoinsular. Estas diferencias en la conectividad se relacionaron con conjuntos de genes implicados en el metabolismo dopaminérgico, además de la regulación mediante vías serotoninérgicas, dopaminérgicas, opioides y GABAérgicas (Xu et al., 2025).

Asimismo, las alteraciones en diversas funciones ejecutivas (FE), como el control inhibitorio, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones, han sido ampliamente documentadas en personas con TCS (Verdejo-García, 2017). Los lóbulos frontales juegan un papel importante en estos procesos de control ejecutivo, ya que ayudan a coordinar el comportamiento complejo a partir de sus conexiones con otras regiones corticales y subcorticales (Royall et al., 2002). La disfunción ejecutiva puede dificultar la regulación del comportamiento, contribuyendo a la pérdida de control sobre el consumo y a la incapacidad para modificar patrones conductuales desadaptativos. Existe evidencia que sugiere que las diferencias individuales en las FE están fuertemente influenciadas por factores genéticos, particularmente por variantes en genes monoaminérgicos. Los estudios de gemelos, en particular, han mostrado que distintos componentes de estas funciones presentan una heredabilidad considerable (Barnes et al., 2011).

Es importante destacar que estas alteraciones cognitivas y conductuales pueden actuar como factores de riesgo, pero también pueden ser consecuencia del consumo de sustancias. La evidencia sugiere que la variabilidad genética en sistemas de neurotransmisión monoaminérgica puede influir en la expresión de estos rasgos, modulando así la vulnerabilidad individual al desarrollo de un TCS.

Ambiente, Epigenética y Susceptibilidad a los TCS

El modelo GINA (Bogdan et al., 2023) enfatiza que la prevención y la intervención en los TCS requieren considerar de manera integral la influencia de factores ambientales. Entre estos, el trauma temprano se ha asociado con alteraciones en el desarrollo cerebral y un mayor riesgo de consumo y adicción; el estatus socioeconómico influye también en la exposición, acceso y las consecuencias del consumo, mientras que las políticas públicas, incluyendo regulaciones, impuestos y campañas de prevención, pueden modificar los patrones de consumo a nivel poblacional. De igual forma, el entorno social y familiar desempeña un papel relevante, ya que la

exposición al consumo en redes cercanas aumenta la probabilidad de inicio y mantenimiento del consumo (Bogdan et al., 2023).

Estos factores ambientales no actúan de manera aislada, sino que pueden influir en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos. La epigenética se refiere a cambios en la regulación de la expresión de los genes que no implican modificaciones en la secuencia del ADN, pero que pueden alterar de forma significativa la función celular. Entre los principales mecanismos epigenéticos se encuentran la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la acción de microARN, los cuales pueden activar o silenciar genes en respuesta a estímulos ambientales como el estrés, la dieta o la exposición a sustancias (Ajonijebu et al., 2017; Nielson et al., 2012).

Se ha propuesto que la interacción entre la variabilidad genética y los factores epigenéticos es clave para la expresión de fenotipos conductuales asociados a la adicción. Aunque múltiples polimorfismos en genes relacionados con el sistema de recompensa han sido implicados en conductas impulsivas, su efecto aislado suele ser limitado, y su impacto puede depender en gran medida de su modulación por mecanismos epigenéticos (Archer y Blum, 2012).

El consumo de drogas como alcohol, cocaína, metanfetamina y opioides se ha relacionado con modificaciones epigenéticas que afectan la expresión génica en regiones cerebrales clave para el procesamiento de la recompensa, la respuesta al estrés y el control cognitivo. Estos cambios contribuyen a las adaptaciones neurobiológicas que subyacen al desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva (Hediyal et al., 2025). Factores neurotróficos como el BDNF, que regula la integridad de múltiples sistemas de neurotransmisión, también pueden verse modulados epigenéticamente, influyendo en rasgos conductuales como la impulsividad (Archer y Blum, 2012).

Cabe destacar que la relación entre los cambios epigenéticos y la conducta adictiva es compleja y aún no se comprende en su totalidad, ya que estas modificaciones pueden actuar tanto como factores de riesgo como consecuencia del consumo (Hediyal et al., 2025; Koijam et al., 2024). Además, se ha sugerido que algunos de estos cambios podrían persistir a lo largo del tiempo e incluso transmitirse entre generaciones, lo que plantea nuevas preguntas sobre el impacto epigenético del consumo de sustancias (Hediyal et al., 2025).

Así, el estudio de los mecanismos epigenéticos abre nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a revertir patrones de expresión génica desadaptativos (Koijam et al., 2024). En conjunto, la evidencia sugiere que la epigenética constituye un puente fundamental entre los factores genéticos y ambientales, modulando la vulnerabilidad individual al desarrollo de los TCS.

Conclusión

La evidencia indica que los TCS son condiciones complejas y multifactoriales cuya vulnerabilidad emerge de la interacción dinámica entre factores genéticos, neurobiológicos y ambientales. Desde la perspectiva genética, la vulnerabilidad al consumo de sustancias no depende de la acción aislada de variantes genéticas individuales, sino del efecto combinado de múltiples genes, particularmente aquellos implicados en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica y en los mecanismos de plasticidad neuronal. Esta variabilidad influye en la expresión de rasgos conductuales como la impulsividad, la búsqueda de sensaciones, la

sensibilidad a la recompensa y el funcionamiento ejecutivo, procesos estrechamente relacionados con la vulnerabilidad adictiva.

En este contexto, la integración de la variación genética y su expresión en la comprensión de los fenotipos conductuales resulta fundamental para estudiar los mecanismos biológicos subyacentes a los TCS, permitiendo establecer un vínculo entre la predisposición genética y las alteraciones cognitivo-conductuales que caracterizan a estos trastornos.

En conjunto, los hallazgos recientes sugieren que un enfoque integrador que considere la genética, la neurobiología, los endofenótipos conductuales y la modulación epigenética es esencial para comprender la complejidad de los TCS. Este marco no solo permite profundizar en los mecanismos de estos trastornos, sino que también abre la puerta al desarrollo de estrategias más precisas para su prevención, detección temprana y el diseño de intervenciones terapéuticas basadas en las diferencias individuales.

Referencias

- Aguirre-Samudio, A. J., & Nicolini, H. (2005). El 2023gen receptor a dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. *Revista de Investigación Clínica*, 57(1), 65-75.
- Ajonijebu, D. C., Abboussi, O., Russell, V. A., Mabandla, M. V., & Daniels, W. M. U. (2017). Epigenetics: A link between addiction and social environment. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(15), 2735-2747. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2493-1>
- AL-Eitan, L. N., Alshudaifat, K. M., & Anani, J. Y. (2020). Association of the DRD4 exon III and 5-HTTLPR VNTR polymorphisms with substance abuse in Jordanian Arab population. *Gene*, 733, 144267. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144267>
- Alfimova, M. V., Golimbet, V., Lezheiko, T., & Korovaitseva, G. (2017). A potential role of the 5-HTTLPR polymorphism in self-reported executive functioning. *The Spanish Journal of Psychology*, 20, E13. <https://doi.org/10.1017/sjp.2017.6>
- Archer, T., & Blum, K. (2012). Neurogenetics and epigenetics in impulsive behaviour: Impact on reward circuitry. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 03(04). <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000115>
- Ariza, M., Garolera, M., Jurado, M. A., Garcia-Garcia, I., Hernan, I., Sánchez-Garre, C., Vernet-Vernet, M., Sender-Palacios, M. J., Marques-Iturria, I., Pueyo, R., Segura, B., & Narberhaus, A. (2012). Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: Their interaction with obesity. *PLoS One*, 7(7), e41482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041482>
- Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., Bourdel, M., Olie, J., Charles-Nicolas, A., Krebs, M., & Poirier, M. (2007). Polymorphisms TaqI A of the DRD2, Ball of the DRD3, exon III repeat of the DRD4, and 3' UTR VNTR of the DAT: Association with childhood ADHD in male African-Caribbean cocaine dependents? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(8), 1034-1041. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30540>
- Barnes, J. J. M., Dean, A. J., Nandam, L. S., O'Connell, R. G., & Bellgrove, M. A. (2011). The molecular genetics of executive function: Role of monoamine system genes. *Biological Psychiatry*, 69(12), e127-e143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.040>
- Bidwell, L. C., Dew, R. E., & Kollins, S. H. (2010). Alpha-2 adrenergic receptors and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 366-373. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0136-4>
- Blum, K., Chen, A. L., Giordano, J., Borsten, J., Chen, T. J., Hauser, M., Simpatico, T., Femino, J., Braverman, E. R., & Barh, D. (2012). The addictive brain: All roads lead to dopamine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(2), 134-143. <https://doi.org/10.1080/02791072.2012.685407>
- Bogdan, R., Hatoum, A. S., Johnson, E. C., & Agrawal, A. (2023). The Genetically Informed Neurobiology of Addiction (GINA) model. *Nature Reviews Neuroscience*, 24(1), 40-57. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00656-8>
- Bolaños, C. A., & Nestler, E. J. (2004). Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *NeuroMolecular Medicine*, 5(1), 069-084. <https://doi.org/10.1385/NMM:5:1:069>
- Brynildsen, J. K., & Blendy, J. A. (2021). Linking the CHRNA5 SNP to drug abuse liability: From circuitry to cellular mechanisms. *Neuropharmacology*, 186, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108480>

- Ciccarone, D. (2011). Stimulant abuse: Pharmacology, cocaine, methamphetamine, treatment, attempts at pharmacotherapy. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 38(1), 41-58. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2010.11.004>
- Congdon, E., & Canli, T. (2008). A neurogenetic approach to impulsivity. *Journal of Personality*, 76(6), 1447-1484. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2008.00528.x>
- De Cerqueira, C. C. S., Polina, E. R., Contini, V., Marques, F. Z. C., Grevet, E. H., Salgado, C. A. I., Da Silva, P. O. G., Picon, F. A., Belmonte-de-Abreu, P., & Bau, C. H. D. (2011). ADRA2A polymorphisms and ADHD in adults: Possible mediating effect of personality. *Psychiatry Research*, 186(2-3), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.032>
- Deak, J. D., & Johnson, E. C. (2021). Genetics of substance use disorders: A review. *Psychological Medicine*, 51(13), 2189-2200. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000969>
- Del Castillo Ruíz, V., Uranga Hernández, R. D., & Zafra de la Rosa, G. F. (2019). *Genética Clínica* (2a. ed.). Manual Moderno.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(14), 5274-5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- Downs, A. M., & McElligott, Z. A. (2022). Noradrenergic circuits and signaling in substance use disorders. *Neuropharmacology*, 208, 108997. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108997>
- Du, Y., Nie, Y., Li, Y., & Wan, Y.-J. Y. (2011). The association between the SLC6A3 VNTR 9-repeat allele and alcoholism-a meta-analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(9), 1625-1634. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01509.x>
- Fernández-Castillo, N., Ribasés, M., Roncero, C., Casas, M., Gonzalvo, B., & Cormand, B. (2010). Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. *Psychiatric Genetics*, 20(6), 317-320. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833b6320>
- Ferré, S., Belcher, A. M., Bonaventura, J., Quiroz, C., Sánchez-Soto, M., Casadó-Anguera, V., Cai, N.-S., Moreno, E., Boateng, C. A., Keck, T. M., Florán, B., Earley, C. J., Ciruela, F., Casadó, V., Rubinstein, M., & Volkow, N. D. (2022). Functional and pharmacological role of the dopamine D4 receptor and its polymorphic variants. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1014678. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014678>
- Gelernter, J., & Polimanti, R. (2021). Genetics of substance use disorders in the era of big data. *Nature Reviews Genetics*, 22(11), 712-729. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00377-1>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Guerin, A. A., Nestler, E. J., Berk, M., Lawrence, A. J., Rossell, S. L., & Kim, J. H. (2021). Genetics of methamphetamine use disorder: A systematic review and meta-analyses of gene association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 48-74. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.001>
- Han, D. H., Yoon, S. J., Sung, Y. H., Lee, Y. S., Kee, B. S., Lyoo, I. K., Renshaw, P. F., & Cho, S. C. (2008). A preliminary study: Novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine

- dependence. *Comprehensive Psychiatry*, 49(4), 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.01.008>
- Hancock, D. B., & Scott, W. K. (2012). Population-based case-control association studies. *Current Protocols in Human Genetics*, 74(1). <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0117s74>
- Hancock, D. B., Markunas, C. A., Bierut, L. J., & Johnson, E. O. (2018). Human genetics of addiction: New insights and future directions. *Current Psychiatry Reports*, 20(2), 8. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0873-3>
- Havranek, M. M., Hulka, L. M., Tasiudi, E., Eisenegger, C., Vonmoos, M., Preller, K. H., Mössner, R., Baumgartner, M. R., Seifritz, E., Grünblatt, E., & Quednow, B. B. (2017). α 2A - Adrenergic receptor polymorphisms and mRNA expression levels are associated with delay discounting in cocaine users. *Addiction Biology*, 22(2), 561-569. <https://doi.org/10.1111/adb.12324>
- Hediyal, T. A., Shukri, O., Stone, E., Foroughi, A., Samikkannu, T., & Pendyala, G. (2025). Decoding encoded cravings: Epigenetic drivers of addiction. *Brain Sciences*, 15(9), 927. <https://doi.org/10.3390/brainsci15090927>
- Ikegawa, S. (2012). A short history of the genome-wide association study: Where we were and where we are going. *Genomics & Informatics*, 10(4), 220. <https://doi.org/10.5808/GI.2012.10.4.220>
- Iribarren, M. M., Jiménez-Giménez, M., García-de Cecilia, J. M., & Rubio-Valladolid, G. (2011). Validación y propiedades psicométricas de la Escala de Impulsividad Estado (EIE). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(1), 49-60.
- Iurescia, S., Seripa, D., & Rinaldi, M. (2017). Looking beyond the 5-HTTLPR polymorphism: Genetic and epigenetic layers of regulation affecting the serotonin transporter gene expression. *Molecular Neurobiology*, 54(10), 8386-8403. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0304-6>
- Jentsch, J. D., Ashenhurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 1-26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12388>
- Kernohan, K. D., & Boycott, K. M. (2024). The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nature Reviews Genetics*, 25(6), 401-415. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00683-w>
- Kirby, L. G., Zeeb, F. D., & Winstanley, C. A. (2011). Contributions of serotonin in addiction vulnerability. *Neuropharmacology*, 61(3), 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.022>
- Koeneke, A., Ponce, G., Troya-Balseca, J., Palomo, T., & Hoenicka, J. (2020). Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene, and addiction vulnerability. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2516. <https://doi.org/10.3390/ijms21072516>
- Koijam, A. S., Singh, K. D., Nameirakpam, B. S., Haobam, R., & Rajashekar, Y. (2024). Drug addiction and treatment: An epigenetic perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 115951. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115951>
- 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)
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: Implications for treatment.

- Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Lage, G. M., Malloy-Diniz, L. F., Matos, L. O., Bastos, M. A. R., Abrantes, S. S. C., & Corrêa, H. (2011). Impulsivity and the 5-HTTLPR polymorphism in a non-clinical sample. *PLoS One*, 6(2), e16927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016927>
- Lewis, C. M., & Knight, J. (2012). Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2012(3), 297–306. <https://doi.org/10.1101/pdb.top068163>
- Liu, C., & Gershon, E. S. (2024). Endophenotype 2.0: Updated definitions and criteria for endophenotypes of psychiatric disorders, incorporating new technologies and findings. *Translational Psychiatry*, 14(1), 502. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03195-1>
- Maldonado, R., Calvé, P., García-Blanco, A., Domingo-Rodríguez, L., Senabre, E., & Martín-García, E. (2021). Vulnerability to addiction. *Neuropharmacology*, 186, 108466. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108466>
- Martínez-Levy, G. A., Benjet, C., Briones-Velasco, M., Pérez-Molina, A., Nani, A., & Sabás Cruz-Fuentes, C. (2013). Estudio de la variabilidad genética del DRD4 y del DAT1 en individuos habitantes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 36(3), 189. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2013.024>
- McCreary, A. C., Müller, C. P., & Filip, M. (2015). Chapter four - Psychostimulants: Basic and clinical pharmacology. En P. Taba, A. Lees, & K. Sikk (Eds.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 120, pp. 41-83). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.02.008>
- McGinty, J. F. (2022). BDNF as a therapeutic candidate for cocaine use disorders. *Addiction Neuroscience*, 2, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100006>
- Mei, S., Chen, W., Chen, S., Hu, Y., Dai, X., & Liu, X. (2022). Evaluation of the relationship between BDNF Val66Met gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 888774. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.888774>
- Mitchell, M. R., & Potenza, M. N. (2014). Recent insights into the neurobiology of impulsivity. *Current Addiction Reports*, 1(4), 309-319. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0037-4>
- Müller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural Brain Research*, 277, 146–192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.007>
- Munafò, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., & Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: Meta-analysis and new data. *Biological Psychiatry*, 63(2), 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.006>
- Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., & Tanabe, H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*, 5(1), 32-38. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000698>
- Navarro-Mateu, F., Quesada, M. P., Escámez, T., Alcaráz, M. J., Seiquer De La Peña, C., Salmerón, D., Huerta, J. M., Vilagut, G., Chirlaque, M. D., Navarro, C., Husky, M., Kessler, R. C., Alonso, J., & Martínez, S. (2019). Childhood adversities and 5-HTTLPR polymorphism as risk factors of substance use disorders: Retrospective case-control study in Murcia (Spain). *BMJ Open*, 9(9), e030328. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030328>

- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445-1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.004>
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., & Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutation*, 23(6), 540-545. <https://doi.org/10.1002/humu.20039>
- Nielsen, D. A., Utrankar, A., Reyes, J. A., Simons, D. D., & Kosten, T. R. (2012). Epigenetics of Drug Abuse: Predisposition or Response. *Pharmacogenomics*, 13(10), 1149-1160. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.94>
- Norbury, A., & Husain, M. (2015). Sensation-seeking: Dopaminergic modulation and risk for psychopathology. *Behavioural Brain Research*, 288, 79-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.015>
- Orakpoghenor, O., & Markus, T. P. (2020). Diagnostic techniques in molecular biology: An overview. *MedRead Journal of Family Medicine*, 1(2), 1008.
- Park, L., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Nummy, K. A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., & Friderici, K. H. (2005). Association and linkage of α -2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Molecular Psychiatry*, 10(6), 572-580. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001605>
- Prestes, A. P., Marques, F. Z. C., Hutz, M. H., Roman, T., & Bau, C. H. D. (2007). Tobacco smoking and the ADRA2A C-1291G polymorphism. *Journal of Neural Transmission*, 114(11), 1503-1506. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0769-6>
- Prom-Wormley, E. C., Ebejer, J., Dick, D. M., & Bowers, M. S. (2017). The genetic epidemiology of substance use disorder: A review. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 241-259. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.06.040>
- Ptacek, R., Kuzelova, H., & Stefano, G. B. (2011). Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Medical Science Monitor*, 17(9), RA215-RA220. <https://doi.org/10.12659/MSM.881925>
- Reith, M. E. A., Kortagere, S., Wiers, C. E., Sun, H., Kurian, M. A., Galli, A., Volkow, N. D., & Lin, Z. (2022). The dopamine transporter gene SLC6A3: Multidisease risks. *Molecular Psychiatry*, 27(2), 1031-1046. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01341-5>
- Rodríguez-Jiménez, R., Ávila, C., Ponce, G., Ibáñez, M. I., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., Ampuero, I., Ramos, J. A., Hoenicka, J., & Palomo, T. (2006). The Taq IA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *European Psychiatry*, 21(1), 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.010>
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., LaFrance, Jr., W. C., & Coffey, C. E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the committee on research of the american neuropsychiatric association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(4), 377-405. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.4.377>
- Russo, S. J., Mazei-Robison, M. S., Ables, J. L., & Nestler, E. J. (2009). Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology*, 56, 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.059>

- Secretaría de Salud. (2026). *Informe del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA) 2024*. Dirección General de Epidemiología. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053432/Informe_SISVEA2024.pdf
- Sevilla, S. D. (2007). Metodología de los estudios de asociación genética. *Genética e Insuficiencia Cardíaca*, 2(3), 111-114.
- Shendure, J., & Akey, J. M. (2015). The origins, determinants, and consequences of human mutations. *Science*, 349(6255), 1478-1483. <https://doi.org/10.1126/science.aaa9119>
- Stolf, A. R., Müller, D., Schuch, J. B., Akutagawa-Martins, G. C., Guimaraes, L. S. P., Szobot, C. M., Halpern, R., Kessler, F. H. P., Pechansky, F., & Roman, T. (2017). Association between the Intron 8 VNTR Polymorphism of the DAT1 Gene and Crack Cocaine Addiction. *Neuropsychobiology*, 75(3), 141-144. <https://doi.org/10.1159/000485128>
- Strońska-Pluta, A., Suchanecka, A., Chmielowiec, K., Chmielowiec, J., Boroń, A., Masiak, J., Sipak-Szmigiel, O., Reclaw, R., & Grzywacz, A. (2024). The relationship between the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and substance use disorder and relapse. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 788. <https://doi.org/10.3390/ijms25020788>
- Taracha, E. (2021). The role of serotonergic system in psychostimulant effects. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 30(4), 258-269. <https://doi.org/10.5114/ppn.2021.111939>
- Tretter, F., & Loeffler-Stastka, H. (2021). How does the 'environment' come to the person? The 'ecology of the person' and addiction. *World Journal of Psychiatry*, 11(11), 915-936. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i11.915>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2025). *World Drug Report 2025*. United Nations. <https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2025/2511227S.pdf>
- Van Tol, H. H., Wu, C. M., Guan, H. C., Ohara, K., Bunzow, J. R., Civelli, O., Kennedy, J., Seeman, P., Niznik, H. B., & Jovanovic, V. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358(6382), 149-152. <https://doi.org/10.1038/358149a0>
- Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Li, X., Jabs, E., & Uhl, G. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p1 5.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1104-1106. [https://doi.org/10.1016/s0888-7543\(05\)80138-7](https://doi.org/10.1016/s0888-7543(05)80138-7)
- Verdejo-Garcia, A. (2017). Executive dysfunction in addiction. En E. Goldberg (Ed.), *Executive Functions in Health and Disease* (Cap. 16, pp. 395-403). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00016-7>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1444-1451. <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., & Swanson, J. M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: Results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry*, 9(6), 557-569. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001507>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine*, 374(4), 363-371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- 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>

- Wei, S., Xue, Z., Sun, W., Han, J., Wu, H., & Liu, X. (2021). Altered neural processing of reward and punishment in women with methamphetamine use disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 692266. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.692266>
- Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 169-183. <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
- Wong, C. C. Y., & Schumann, G. (2008). Genetics of addictions: Strategies for addressing heterogeneity and polygenicity of substance use disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3213-3222. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0104>
- Xu, T., Zhu, C., Zhou, X., Chen, Z., Gan, X., Cui, X., Zhou, F., Zhang, R., Zhao, W., Zhang, X., Chen, H., He, Q., Lei, X., Qiu, J., & Feng, T. (2025). Dissociable neural connectome mapping of reward and punishment responsiveness in young adults: Associations with genetic variability and neurotransmitter profiles. *The Journal of Neuroscience*, 45(41), e0195252025. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0195-25.2025>
- Yu, C., & McClellan, J. (2016). Genetics of substance use disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 25(3), 377-385. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.02.002>
- Zuckerman, M. (1979). *Sensation Seeking: Beyond the Optimal Level of Arousal*. Lawrence Erlbaum Associates.

T

TDAH y Consumo de Sustancias: Convergencias Etiológicas y Neuropsicológicas

Yaira Chamorro Díaz¹, Olga Maleni Mota Acosta², Frida Nathalie Montes Trejo²
y Olga Inozemtseva²

¹Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística, Instituto de Neurociencias, CUCBA,
Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

²Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA,
Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Nota de Autor

Yaira Chamorro Díaz  <https://orcid.org/0000-0003-0644-6452>

Olga Maleni Mota Acosta  <https://orcid.org/0009-0000-9238-3878>

Frida Nathalie Montes Trejo  <https://orcid.org/0009-0006-0917-018X>

Olga Inozemtseva  <https://orcid.org/0000-0002-3013-5358>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Yaira Chamorro Díaz.
Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística, Instituto de Neurociencias, CUCBA,
Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130.
Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33357. Correo electrónico:
yaira.chamorro@academicos.udg.mx

Resumen

La relación entre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y el Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS), se caracteriza por sus convergencias etiológicas, neurobiológicas y cognitivas. Ambos trastornos representan un problema de salud mental importante debido a su alta prevalencia y al impacto funcional que generan. El TCS se define como un consumo compulsivo de sustancias a pesar de sus consecuencias negativas, asociado a alteraciones del sistema de recompensa cerebral y de la regulación dopaminérgica. Asimismo, el TDAH se caracteriza por síntomas persistentes de inatención, hiperactividad e impulsividad, vinculados a alteraciones de las funciones ejecutivas y de las redes frontoestriatales. La coexistencia de ambos trastornos es frecuente y clínicamente significativa. Diversos estudios muestran que las personas con TDAH tienen un mayor riesgo de desarrollar TCS, de iniciar el consumo a edades tempranas y de presentar patrones de consumo más graves. Entre los mecanismos explicativos se encuentran la hipótesis de la automedicación, la vulnerabilidad genética compartida y las alteraciones neurobiológicas comunes, especialmente en los circuitos dopaminérgicos relacionados con la recompensa, el control inhibitorio y la impulsividad. Además, ambos trastornos comparten déficits en funciones ejecutivas, en particular en el control inhibitorio, la toma de decisiones y la regulación conductual. La impulsividad emerge como uno de los principales factores que explican la relación entre TDAH y TCS. Finalmente, es de gran importancia la detección temprana y la intervención integral que consideren simultáneamente ambas condiciones para mejorar el pronóstico clínico y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Trastorno por consumo de sustancias, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, funciones ejecutivas, factor de riesgo, coexistencia

ADHD and Substance Use: Etiological and Neuropsychological Convergences

Abstract

The relationship between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Substance Use Disorder (SUD) is characterized by their etiological, neurobiological, and cognitive convergences. Both disorders represent a significant mental health problem due to their high prevalence and the functional impact they generate. SUD is defined as compulsive substance use despite negative consequences, associated with alterations in the brain's reward system and dopaminergic regulation. Similarly, ADHD is characterized by persistent symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, linked to alterations in executive functions and frontostriatal networks. The coexistence of both disorders is frequent and clinically significant. Several studies show that individuals with ADHD have a higher risk of developing SUD, initiating substance use at younger ages, and exhibiting more severe patterns of use. Among the explanatory mechanisms are the self-medication hypothesis, shared genetic vulnerability, and common neurobiological alterations, particularly in dopaminergic circuits involved in reward, inhibitory control, and impulsivity. Furthermore, both disorders share deficits in executive functions, particularly in inhibitory control, decision-making, and behavioral regulation. Impulsivity emerges as one of the main factors

explaining the relationship between ADHD and SCD. Finally, early detection and comprehensive intervention that simultaneously addresses both conditions are crucial for improving the clinical prognosis and quality of life of patients.

Keywords: Substance use disorder, attention deficit hyperactivity disorder, executive functions, risk factor, co-occurrence

TDAH y Consumo de Sustancias: Convergencias Etiológicas y Neuropsicológicas

El Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS) y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) son dos condiciones de alta relevancia en el ámbito de la salud mental, tanto por su prevalencia, su impacto en la vida de las personas, así como por sus implicaciones sociales y sanitarias.

En las últimas décadas, la investigación ha puesto especial énfasis en la relación entre ambos trastornos, evidenciando que su coexistencia es frecuente y clínicamente significativa. Esta comorbilidad no solo incrementa la complejidad diagnóstica y el abordaje terapéutico, sino que también sugiere la presencia de mecanismos subyacentes compartidos, como alteraciones en los sistemas de neurotransmisión en las características cognitivas control inhibitorio, así como una posible vulnerabilidad genética común. Comprender de manera integral las características, bases neurobiológicas y dinámicas de interacción entre el TCS y el TDAH resulta fundamental para una mejor comprensión de cada trastorno, así como para el desarrollo de estrategias de intervención más eficaces.

El propósito de este artículo es revisar la conceptualización y características distintivas de cada trastorno, así como las características cognitivo-conductuales compartidas por ambos trastornos.

Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS)

Este trastorno se entiende como una afección de carácter físico y psicoemocional que instaura una dependencia persistente hacia una sustancia o actividad específica. Desde una perspectiva neurobiológica, se considera un proceso patológico cerebral complejo originado por la intoxicación recurrente, donde convergen factores genéticos, ambientales y del desarrollo (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2013).

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales ([DSM-5], American Psychiatric Association [APA], 2013), esta patología se manifiesta a través de un conjunto de síntomas fisiológicos, cognitivos y comportamentales que indican que el sujeto mantiene el consumo a pesar de experimentar repercusiones negativas significativas. Esta conducta genera una paradoja clínica en la que el individuo persiste en el consumo de la sustancia aun cuando posee conciencia del daño que esta le ocasiona (Wiers y Stacy, 2006).

Para establecer un diagnóstico formal, se requiere la presencia de al menos dos criterios durante un periodo de 12 meses. Estos indicadores se agrupan en cuatro dimensiones principales:

1. *Control deficitario*: Incluye el uso de la sustancia en cantidades mayores a las previstas, el deseo persistente o intentos fallidos de abandonar el consumo, la inversión excesiva de tiempo para obtener o recuperarse de la sustancia, y la presencia de *craving* o ansias intensas.
2. *Deterioro social*: Se observa un incumplimiento de obligaciones fundamentales (laborales, escolares o domésticas), persistencia en el consumo pese a problemas interpersonales y el abandono de actividades sociales o recreativas importantes.
3. *Consumo de riesgo*: Uso de la sustancia en contextos físicamente peligrosos y mantenimiento del consumo a pesar de tener conciencia de sufrir problemas físicos o psicológicos exacerbados por dicha sustancia.

4. *Criterios farmacológicos*: Presencia de tolerancia (necesidad de mayores dosis para el mismo efecto) y síntomas de abstinencia (APA, 2013).

La gravedad se clasifica según el número de síntomas presentes: leve (2-3), moderada (4-5) y grave (6 o más), debiendo especificarse también si el paciente se encuentra en remisión inicial (3 a 12 meses sin criterios) o continuada (más de un año), así como el entorno de supervisión (APA, 2013).

Prevalencia

El impacto epidemiológico del TCS es considerable, asociándose a elevados índices de mortalidad y morbilidad. Datos de la Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y Salud de 2022 en Estados Unidos indican que el 58.7% de la población mayor de 12 años consumió alcohol, tabaco o sustancias ilícitas en el último mes; en adultos jóvenes (18 a 25 años), el consumo recurrente de alcohol alcanzó el 31.4%. Globalmente, se estima que para el año 2020, cerca de 40.3 millones de personas cumplían con los criterios diagnósticos del DSM-5 para TCS (Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA], 2022, p. 15).

En el contexto mexicano, el Observatorio Mexicano de Salud Mental y Consumo de Drogas reportó que, en 2022, más de 132,000 personas buscaron tratamiento especializado en centros como CAPA (Centros de Atención Primaria en Adicciones) y CIJ (Centros de integración Juvenil). Asimismo, el Informe del SISVEA (Secretaría de Salud, 2023) indica que la metanfetamina (cristal) continúa siendo la sustancia de mayor impacto en los Centros de Tratamiento y Rehabilitación no Gubernamentales, predominando en 28 entidades del país y representando el 59.8% de las solicitudes de atención por dependencia.

Características Cognitivas del TCS

El TCS se asocia con alteraciones en el control inhibitorio, considerado un déficit central en la adicción. Se ha observado que el consumo de sustancias, como la cocaína y la metanfetamina, se relaciona con cambios en redes neuronales implicadas en la inhibición de respuestas, lo que afecta el desempeño en tareas como la stop-signal (D'Alberto et al., 2018; Elton et al., 2014).

Además, el TCS implica un deterioro más amplio de las funciones ejecutivas, incluyendo memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones (Verdejo-García y Pérez-García, 2007). En el caso del trastorno por consumo de metanfetamina (TCM), se estima que una proporción importante de los individuos presenta deterioro neuropsicológico global, con afectaciones destacadas en aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas, así como en velocidad de procesamiento y habilidades motoras (Rippeth et al., 2004; Scott et al., 2007).

El consumo crónico de metanfetamina también se ha asociado con desinhibición, disfunción ejecutiva e incremento en la impulsividad, lo que puede favorecer un mayor deterioro funcional (Anglin et al., 2000; Cattie et al., 2012). Asimismo, se han identificado dificultades en la toma de decisiones, caracterizadas por una preferencia por recompensas inmediatas y mayor número de errores en tareas de inhibición, lo que resalta la importancia de intervenir estos procesos en el tratamiento (Fitzpatrick et al., 2020).

Bases Biológicas

El fundamento neurobiológico de la adicción reside en la activación artificial y directa de los circuitos de recompensa cerebrales por parte de las drogas, sustituyendo el refuerzo natural derivado de conductas adaptativas (APA, 2013). Uno de los principales mecanismos biológicos implicados en el TCS es la activación del sistema de recompensa cerebral, especialmente de la vía dopaminérgica mesolímbica.

Las sustancias psicoactivas incrementan artificialmente la liberación de dopamina en el circuito mesolímbico-cortical que comprende las regiones como: núcleo accumbens, área tegmental ventral, corteza prefrontal, amígdala e hipocampo. Este aumento dopaminérgico genera sensaciones placenteras y refuerza la conducta de consumo. El circuito más estudiado es: área tegmental ventral – núcleo accumbens – corteza prefrontal. La repetición del consumo provoca neuroadaptaciones que disminuyen la sensibilidad del sistema de recompensa natural, por lo que el individuo necesita consumir nuevamente para experimentar placer o evitar malestar.

Un modelo explicativo central es la Hipótesis del Neurocircuito de dopamina y recompensa, propuesta por Wise, que identifica al haz del cerebro anterior medial como una vía crítica para la conducción de señales de gratificación (Wise, 1980, como se citó en Koob y Le Moal, 2006). Asimismo, Koob y Le Moal (2006) proponen un modelo funcional que describe una "recompensa condicionada aumentada" y déficits en la capacidad de modular la conducta a nivel cognitivo.

En este sentido autores como Koob y Volkow (2010) han propuesto que la adicción implica una alteración progresiva de la regulación dopaminérgica. Entre los hallazgos más importantes se encuentran:

- Disminución de receptores D2 de dopamina en el cuerpo estriado.
- Menor sensibilidad a reforzadores naturales.
- Mayor respuesta cerebral ante estímulos asociados a la droga.
- Desarrollo de craving o deseo intenso de consumo.

Estas alteraciones favorecen la compulsividad y la pérdida de control. Desde una perspectiva de redes neuronales, Volkow et al. (2003) identifican cuatro circuitos frontales clave implicados en la intoxicación y el craving: recompensa (núcleo accumbens), motivación (corteza orbitofrontal), memoria (amígdala e hipocampo) y control (corteza prefrontal y cíngulo anterior). Finalmente, las investigaciones de Goldstein y Volkow (2002) subrayan que el consumo crónico de sustancias como la heroína o metanfetamina reduce la capacidad de unión de los receptores D2 de dopamina en el cuerpo estriado, lo cual está vinculado directamente con la patología de la adicción.

Las bases neurobiológicas de las adicciones se asocian principalmente con el déficit en el circuito mesolímbico-cortical relacionado con alteraciones en dos componentes centrales de la conducta adictiva: procesamiento de la recompensa y motivación de las acciones, aunados a un decremento en la capacidad de control de la conducta.

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en la Vida Adulta

En la categoría de Trastornos del Neurodesarrollo del DSM-5 (APA, 2013) encontramos el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) que se caracteriza por niveles de inatención, hiperactividad y/o impulsividad inadecuados para la edad del individuo y que

interfieren de forma significativa con el funcionamiento de la persona en distintos ambientes (la escuela, el trabajo, las relaciones personales). El origen de este trastorno es multifactorial, lo cual implica que tanto factores genéticos como ambientales inciden en la etiología del trastorno (Bonvicini et al., 2016). No obstante, los factores genéticos explican una parte importante de la varianza del TDAH, de acuerdo con una revisión realizada por Faraone y Larsson (2019), el 74% de la varianza del trastorno se puede atribuir a los genes.

La expresión del TDAH es compleja, heterogénea y tiende a variar con la edad. Los síntomas de hiperactividad suelen identificarse principalmente en edades preescolares (Barkley, 1997), mientras que la inatención se hace más evidente una vez que niñas y niños ingresan a la escuela y suele persistir durante la adolescencia y la adultez. Actualmente existe el debate de si la hiperactividad desaparece del todo o si se expresa de una forma distinta durante la adultez, como una inquietud permanente pero más interiorizada (Adler et al. 2017).

Un diagnóstico formal del TDAH implica la identificación de criterios diagnósticos internacionalmente aceptados como los del DSM-5 (APA, 2013) o los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) (OMS, 2022). En México son ampliamente utilizados los criterios del DSM-5. El primer criterio implica presentar con alta frecuencia por lo menos cinco de los nueve síntomas enlistados para inatención y/o de los nueve síntomas de hiperactividad-impulsividad. Además, los síntomas deben estar presentes desde antes de los 12 años; afecta de forma significativa las actividades cotidianas de las personas, manifestarse en dos o más contextos (e.g. la casa, el trabajo) y no deben explicarse por otra condición neurológica o psiquiátrica. Dependiendo del tipo y cantidad de síntomas que presente la persona, el TDAH se puede diagnosticar como presentación predominante inatenta; predominante hiperactiva/impulsiva; o combinada.

Para corroborar que los síntomas estén presentes desde la infancia, se utilizan historias clínicas o escalas retrospectivas como la Wender Utah Rating Scale ([WURS], Ward et al., 1993). Este cuestionario indaga sobre conductas en la infancia e incluye reactivos para identificar a adultos con antecedente de TDAH en la infancia. Esta escala cuenta con traducción y adaptación al español (Rodríguez-Jiménez et al., 2001) pero no para población mexicana.

Prevalencia en la Adultez

En población infantil, la prevalencia del TDAH se ha estimado a nivel mundial en 5.29% (95% CI=5.01–5.56) (Polanzyk et al., 2007). En adultos se han reportado prevalencias de 2.5% (Simon et al., 2009) o 2.58% (Song et al., 2021). Por lo tanto, se considera que el TDAH persiste, durante la edad adulta, en aproximadamente el 50% de los casos. No obstante, también hay reportes de prevalencia del TDAH en la adultez de 5% (Willcutt, 2012) y hasta de 6.76% (Song et al., 2021) cuando no se considera como criterio la presencia de los síntomas desde la infancia. En México, los estudios se han centrado más en población infantil, en donde el 8.9% de niños de escuelas públicas en la ciudad de Guadalajara cumplieron con los criterios diagnósticos del DSM (Barrios et al., 2016) y en adultos, 16.2% (Yañez-Tellez et al., 2021) de estudiantes de licenciatura de una institución específica cumplieron con los criterios. No obstante, en este segundo estudio consideraron sólo algunos de los 18 síntomas listados en el DSM, lo que puede explicar la prevalencia tan alta.

El diagnóstico de TDAH en la adultez es un reto. Hoy en día, existe una discusión de por qué se sigue considerando síntomas semejantes a los de la infancia para el diagnóstico de

adultos, cuando en los adultos se han reportado alteraciones más relacionadas con funciones de orden superior como las funciones ejecutivas y con impacto diferente en su vida cotidiana (Barkley et al., 2008; Faraone et al., 2000; Surman et al., 2011; Ward et al., 1993).

Las comorbilidades representan otro reto para el diagnóstico del TDAH en la adultez. Adultos con este trastorno suelen presentar trastornos del estado de ánimo y ansiedad (Kessler et al., 2006), trastornos del sueño (Díaz-Román et al., 2018), trastornos de personalidad (Matthies y Philipsen, 2016) y la persistencia de otros trastornos del neurodesarrollo como los específicos del aprendizaje o de la coordinación (Weibel et al. 2020) y las conductas adictivas (Weibel et al. 2020) es una de las comorbilidades más reportadas entre adultos con TDAH.

Características Cognitivas del TDAH

Además de las evidentes fallas atencionales, una de las teorías neuropsicológicas destacadas sobre el TDAH sugiere que sus síntomas se deben a un déficit de las funciones ejecutivas, definidas como procesos de orden superior que permiten alcanzar objetivos, resolver problemas y adaptarnos a nuestro entorno (Willcut et al., 2005). Entre los distintos componentes de las funciones ejecutivas, se ha propuesto que las fallas en el control inhibitorio constituyen el déficit fundamental que subyacen a la manifestación del TDAH (Barkley, 1997; Wodka et al., 2007). Un rendimiento menos preciso o más lento en tareas de control inhibitorio suele reportarse en personas con TDAH en comparación con la población general en paradigmas como el Go/No-Go (Epstein et al., 2007; Uebel et al., 2010; Wiersema y Roeyers, 2009), la tarea de señal de parada (Alderson et al., 2008; Schachar et al., 2007; Tillman y Geller, 2008) y la antisacada (Fernández-Ruiz et al., 2020; Klein et al., 2003). Dado el componente genético del trastorno, las medidas relacionadas con el control inhibitorio se han propuesto como endofenotipos o fenotipos intermedios del TDAH (Crosbie et al., 2013; Doyle et al., 2005).

Bases Biológicas

La transmisión dopaminérgica también está implicada en la fisiopatología del TDAH. Entre las catecolaminas, la dopamina y la norepinefrina, son importantes tanto en la fisiopatología del TDAH como en el mecanismo de acción terapéutica de los fármacos estimulantes (Hung et al., 2024). Tradicionalmente se ha creído que los medicamentos estimulantes compensan la deficiencia de catecolaminas en el TDAH. No obstante, también se han propuesto hipótesis alternativas sobre un estado hiperdopaminérgico y/o hipernoradrenérgico en el TDAH (Solanto et al., 2022).

Los estudios de neuroimagen han demostrado que las personas con TDAH tienen actividad diferente en las redes fronto-estriales (Fernández-Ruiz et al., 2020; Norman et al., 2016; Rubia et al., 2005) al ejecutar tareas de control inhibitorio o funcionamiento ejecutivo, en comparación con personas sin TDAH. No obstante, las alteraciones también implican redes fronto-parieto-temporales, fronto-límbicas y fronto-cerebrales (Rubia et al., 2014). Una revisión sistemática sobre estudios de neuroimagen en adultos con TDAH (Alexander y Farreffly, 2018) reportó que un hallazgo consistente es la alteración en la conectividad funcional cerebral de los adultos con TDAH. Las disfunciones en la red de control ejecutivo, la red atencional y la red basal por defecto (o Default Mode Network) desempeñan un papel fundamental en la neuropatología de este trastorno en la adultez.

Aunque las técnicas de neuroimagen aportan información valiosa sobre los mecanismos subyacentes del TDAH. Actualmente no hay un consenso sobre las regiones específicas o el tipo de actividad cerebral que se requiere para establecer un diagnóstico. Los hallazgos neurobiológicos varían de un individuo a otro: algunos presentan una mayor disfunción a nivel cortical y otros a nivel subcortical, lo que concuerda con su heterogeneidad clínica.

Relación entre el Trastorno por Consumo de Sustancias y el TDAH

La coexistencia entre los trastornos por consumo de sustancias (TCS) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) constituye una de las patologías duales más frecuentes en la práctica clínica, tanto en adolescentes como en adultos. El estudio de esta co-ocurrencia es un área de creciente interés clínico, de investigación y de salud pública. La relación entre estos trastornos no es unidireccional, sino que opera en ambos sentidos y se explica por la convergencia de múltiples factores (Katzman et al., 2017; Wilens y Fusillo, 2007).

Prevalencia de la Asociación

Diversos estudios han documentado la magnitud de la asociación entre el TDAH y los trastornos por consumo de sustancias (TCS). Un estudio prospectivo con dos cohortes infantiles mostró que el TDAH constituye un factor de riesgo para desarrollar TCS en la adultez, además de asociarse con un inicio más temprano del consumo y una mayor probabilidad de presentar estos trastornos (Wilens et al., 2011).

En la misma línea, un metaanálisis de 2012 estimó que aproximadamente el 23.1% de adolescentes y adultos con TCS también presentan TDAH, aunque esta cifra varía según la sustancia consumida y los instrumentos de evaluación utilizados (Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Más recientemente, un estudio en población con TCS que buscaba tratamiento encontró que el TDAH es frecuente desde etapas tempranas (22.7%) y tiende a persistir en la adultez: cerca del 73% de quienes cumplían criterios en la infancia también cumplían con los criterios en la adultez. Además, quienes presentan TDAH persistente suelen iniciar el consumo a edades más tempranas, mantenerlo por más tiempo y mostrar patrones más problemáticos en comparación con quienes presentan remisión del trastorno (Kaye et al., 2019).

Estos hallazgos han sido consistentes en análisis posteriores. Un metaanálisis más reciente (Rohner et al., 2023) estimó una prevalencia global de TDAH del 21% en adolescentes y adultos con TCS, lo que refuerza la idea de que aproximadamente uno de cada cinco pacientes presenta esta comorbilidad.

Al analizar tipos específicos de consumo, se ha observado una prevalencia de TDAH del 19% en personas que consumen cocaína, del 18% en quienes consumen opioides y del 25% en casos de consumo de alcohol. En conjunto, estos datos sugieren que la alta frecuencia de TDAH en la adultez es un fenómeno consistente a través de distintas sustancias. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al número limitado de estudios disponibles y a la elevada heterogeneidad entre ellos (Rohner et al., 2023).

Modelos Explicativos de la Co-Ocurrencia

Diversas hipótesis han intentado explicar la relación entre el TDAH y los trastornos por consumo de sustancias. Entre las más relevantes se encuentran la hipótesis de la

automedicación, los modelos neurobiológicos y la existencia de una vulnerabilidad genética compartida. Estos enfoques no son excluyentes y, en conjunto, ofrecen una visión más integral de esta comorbilidad.

Automedicación.

Una de las hipótesis propuestas para explicar la relación entre el TDAH y los TCS es la teoría de la automedicación. De acuerdo con esta propuesta, las personas con TDAH podrían utilizar sustancias con el objetivo de aliviar o modular sus síntomas. En este sentido, se ha planteado que el consumo de sustancias puede estar dirigido a reducir síntomas de ansiedad, depresión y/o irritabilidad, los cuales son frecuentes en esta población (Wilens y Fusillo, 2007).

Evidencia empírica respalda esta hipótesis. Por ejemplo, se ha reportado que aproximadamente el 38% de adolescentes y adultos con TDAH consumen sustancias como una forma de automedicación, principalmente con la finalidad de mejorar su estado de ánimo o facilitar el sueño (Wilens et al., 2007). De manera consistente, personas con dependencia de nicotina suelen describir mejoras en la atención y el funcionamiento ejecutivo tras su consumo, mientras que usuarios de cannabis a menudo refieren una disminución de la inquietud interna, lo que podría estar relacionado con una reducción subjetiva de los síntomas hiperactivos (Wilens y Fusillo, 2007).

Asimismo, un estudio en población universitaria mostró que la presencia de síntomas actuales de TDAH se asocia con un mayor consumo de tabaco y otras sustancias, mientras que la ausencia de estos síntomas se relaciona con un menor riesgo de desarrollar TCS (Upadhyaya et al., 2005). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el consumo puede cumplir una función reguladora en algunos individuos con TDAH. No obstante, los mecanismos psicológicos que explican el inicio y mantenimiento del consumo en esta población aún no se comprenden completamente, por lo que continúan siendo objeto de investigación.

Neurobiología.

El vínculo neurobiológico entre el TCS y el TDAH ha mostrado evidencia de alteraciones estructurales y funcionales en individuos con TDAH, lo que podría contribuir a esta relación. Entre ellas destacan reducciones en el volumen de regiones como la corteza prefrontal, el cerebelo y diversas estructuras subcorticales en personas con TDAH (Zulauf et al., 2014).

A nivel funcional, se ha propuesto que la coexistencia de estos trastornos está mediada por un desequilibrio neurobiológico entre las redes de control inhibitorio y las de motivación-recompensa. Los estudios han demostrado que existe hiperactivación en la red de procesamiento de recompensa, lo que podría favorecer la búsqueda de estímulos intensos, así como una menor activación en el cíngulo anterior y los sistemas frontosubcorticales, los cuales están relacionados con el control inhibitorio, tanto en individuos con TDAH como en TCS (Adisetiyo y Gray, 2017; Zulauf et al., 2014), lo que podría traducirse en dificultades para regular la conducta, aumentar la impulsividad y favorecer patrones de consumo desadaptativos. No obstante, la evidencia sobre cómo estos mecanismos se traducen directamente en el desarrollo TCS aún no es completamente concluyente.

Otra explicación teórica de la asociación entre estos dos trastornos se centra en la disfunción del sistema dopaminérgico (Wilson y Levin, 2005). Se ha propuesto que esta alteración pudiese tener un componente heredable, ya que genes relacionados con la dopamina,

como DRD4 y el gen del transportador de dopamina (DAT1) se han encontrado asociados con el TDAH (De Azeredo et al., 2014; Faraone et al., 2014; Trejo et al., 2015).

En este contexto, los tratamientos farmacológicos utilizados para tratar el TDAH, como el metilfenidato, actúan incrementando la disponibilidad de dopamina sináptica, lo que podría compensar parcialmente las deficiencias en la neurotransmisión dopaminérgica (Tripp y Wickens, 2009).

Dado que la vía dopaminérgica mesolímbica desempeña un papel central en el procesamiento de las recompensas y la adicción, su disfunción podría contribuir tanto a los síntomas del TDAH como a una mayor vulnerabilidad al desarrollo de TCS (Volkow et al., 2019). En conjunto, estos mecanismos ofrecen una posible explicación neurobiológica compartida entre ambos trastornos.

Genética.

Otro aspecto clave en la co-ocurrencia de estos trastornos es el papel de los factores genéticos. Un estudio realizado en Suecia, basado en el seguimiento de pacientes con TDAH y sus familias, encontró que los familiares de primer grado presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar adicciones, el cual disminuye conforme se reduce la cercanía genética. Estos hallazgos sugieren que la relación entre ambos trastornos se explica principalmente por factores genéticos compartidos, más que por influencias ambientales comunes o por efectos secundarios del tratamiento farmacológico del TDAH (Skoglund et al., 2015). Este tipo de evidencia familiar respalda la existencia de una vulnerabilidad heredable que contribuye a la aparición conjunta de ambos trastornos.

A nivel molecular, esta relación también ha sido respaldada por estudios de genética cuantitativa. Se ha observado que una mayor predisposición genética al TDAH, medida a través de puntuaciones de riesgo poligénico, se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar trastornos por consumo de sustancias en personas ya diagnosticadas con este trastorno. Además, esta asociación se mantiene de forma consistente entre distintos tipos de sustancias y niveles de gravedad (Wimberley et al., 2020), lo que sugiere que esta vulnerabilidad genética no es específica de una sustancia en particular, sino que refleja un riesgo más generalizado.

Más allá de la asociación, estudios recientes han comenzado a explorar la direccionalidad de esta relación. En este sentido, se ha propuesto la existencia de un trasfondo genético común entre el TDAH y los TCS, así como un posible efecto causal de la predisposición genética al TDAH sobre el riesgo de desarrollar estos trastornos (Treur et al., 2021; Vilar-Ribó et al., 2021). De manera interesante, también se ha planteado una posible relación bidireccional, en la que la predisposición genética al consumo de cannabis podría influir en la aparición del TDAH (Vilar-Ribó et al., 2021). En conjunto, estos hallazgos apuntan a una arquitectura genética compartida y compleja, que no solo incrementa la probabilidad de co-ocurrencia, sino que también podría influir en la trayectoria clínica de ambos trastornos.

Características cognitivo-conductuales.

La comorbilidad entre TCS y TDAH se manifiesta a través de rasgos de personalidad e indicadores cognitivo-conductuales distintivos. Entre estos, destacan dimensiones específicas de la impulsividad. Se ha identificado que rasgos como la urgencia negativa, definida como la tendencia a actuar impulsivamente ante estados afectivos negativos, y la falta de perseverancia

contribuyen a explicar la presencia de comorbilidades psiquiátricas adicionales en pacientes con TDAH y con trastorno por consumo de alcohol (Brandt et al., 2021).

A nivel cognitivo, las alteraciones en funciones ejecutivas son particularmente relevantes. Por ejemplo, los usuarios de cocaína con TDAH presentan déficits más severos en comparación con aquellos sin TDAH, lo que se traduce en mayores dificultades en el autocontrol y una mayor disfunción social (Cunha et al., 2013). De manera consistente, también se ha reportado que estos pacientes presentan fallos en el aprendizaje implícito durante la toma de decisiones, lo que favorece elecciones menos premeditadas y más impulsivas (Miguel et al., 2016).

En cuanto a rasgos temperamentales, los pacientes con TCS y TDAH muestran una menor evitación del daño, particularmente un menor miedo a la incertidumbre, y una mayor persistencia en comparación con aquellos con TCS sin TDAH. Esta persistencia suele manifestarse como una tendencia a iniciar actividades con entusiasmo, pero con dificultades para mantenerlas o completarlas, lo que puede estar relacionado con alteraciones en la autorregulación y el control atencional. Asimismo, es frecuente una menor conciencia sobre la gravedad del consumo, lo que podría vincularse con déficits en el monitoreo atencional y el procesamiento de recompensas (Flores-García et al., 2020).

En conjunto, la impulsividad se posiciona como uno de los principales mecanismos que vinculan ambos trastornos. En particular, se ha documentado que los pacientes con TDAH y dependencia de cocaína presentan niveles significativamente más altos de impulsividad motora, lo que se manifiesta como dificultad para pensar antes de actuar, en comparación con aquellos sin TDAH (Miguel et al., 2016).

Finalmente, la búsqueda de sensaciones también emerge como un rasgo relevante en esta comorbilidad. Este rasgo, presente tanto en individuos con TCS como en adultos jóvenes con TDAH, podría reflejar alteraciones en los sistemas de procesamiento de recompensa, particularmente en circuitos dopaminérgicos implicados en la motivación y la sensibilidad a estímulos reforzantes (Adisetiyo y Gray, 2017).

Implicaciones clínicas.

En conjunto, la evidencia sugiere que la coexistencia entre el TDAH y los trastornos por consumo de sustancias no solo es frecuente, sino clínicamente relevante. Esta comorbilidad se asocia con un curso del TCS más complejo, mayores dificultades terapéuticas y un impacto significativo en la calidad de vida (Martínez-Raga et al., 2013). Por ello, la identificación temprana de factores de riesgo y el desarrollo de estrategias de prevención integrales resultan fundamentales para mejorar el pronóstico a largo plazo en adolescentes y adultos que presentan ambas condiciones (Wilens et al., 2011).

Conclusiones

La evidencia revisada muestra que el TDAH y el TCS presentan una relación estrecha y clínicamente significativa, caracterizada por una elevada co-ocurrencia y por la interacción de factores neurobiológicos, genéticos y cognitivo-conductuales compartidos. Esta asociación no solo incrementa la complejidad diagnóstica y terapéutica, sino que también repercute de manera importante en el funcionamiento social, académico, laboral y emocional de quienes presentan ambas condiciones.

Tanto el TDAH como el TCS comparten alteraciones en funciones ejecutivas, particularmente en el control inhibitorio, la impulsividad y la toma de decisiones. Estas dificultades cognitivas parecen estar relacionadas con disfunciones en circuitos fronto-estriales y en sistemas dopaminérgicos implicados en el procesamiento de recompensa y la autorregulación conductual. En este sentido, la impulsividad emerge como uno de los principales mecanismos que vinculan ambos trastornos y que podría explicar la mayor vulnerabilidad al inicio temprano y mantenimiento del consumo de sustancias en personas con TDAH.

Asimismo, los hallazgos revisados respaldan la existencia de una vulnerabilidad genética compartida entre ambos trastornos, así como posibles mecanismos de automedicación y alteraciones neurofuncionales comunes. Sin embargo, la heterogeneidad clínica observada indica que esta relación es compleja y multidimensional, por lo que no puede explicarse mediante un único modelo teórico.

Desde una perspectiva clínica, la identificación temprana del TDAH en personas con TCS, y viceversa, resulta fundamental para diseñar estrategias de intervención más integrales y eficaces. La evaluación de funciones ejecutivas, rasgos de impulsividad y antecedentes de consumo puede contribuir significativamente al diagnóstico oportuno y al desarrollo de tratamientos personalizados.

Finalmente, comprender la interacción entre el TDAH y el TCS no solo amplía el conocimiento sobre la etiología y evolución de ambos trastornos, sino que también subraya la necesidad de fortalecer programas preventivos, enfoques interdisciplinarios y líneas de investigación que permitan esclarecer los mecanismos compartidos y optimizar la atención clínica de esta población.

Referencias

- Adisetiyo, V., & Gray, K. M. (2017). Neuroimaging the neural correlates of increased risk for substance use disorders in attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review. *The American Journal on Addictions*, 26(2), 99–111. <https://doi.org/10.1111/ajad.12500>
- Adler, L. A., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Berglund, P., Alperin, S., & Kessler, R. C. (2017). The structure of adult ADHD. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 26(1), e1555. <https://doi.org/10.1002/mpr.1555>
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., Sarver, D. E., & Kofler, M. J. (2008). ADHD and behavioral inhibition: A re-examination of the stop-signal task. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(7), 989–998. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9230-z>
- Alexander, L., & Farrelly, N. (2018). Attending to adult ADHD: A review of the neurobiology behind adult ADHD. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 35(3), 237–244. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.78>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425559>
- Anglin, M. D., Burke, C., Perrochet, B., Stamper, E., & Dawud-Noursi, S. (2000). History of the methamphetamine problem. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(2), 137–141. <https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400221>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Barkley, R. A., Murphy, K. R., & Fischer, M. (Eds.). (2008). *ADHD in Adults: What the Science Says*. Guilford Press.
- Barrios, O., Matute, E., Ramírez-Dueñas, MDL., Chamorro, Y., Trejo S., & Bolaños, L. (2016). Características del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en escolares mexicanos de acuerdo con la percepción de los padres. *Suma Psicológica*, 23(2), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.sumpsi.2016.05.001>
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 872–884. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>
- Brandt, L., Levin, F. R., & Kraigher, D. (2021). Impulsive personality traits mediate the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and psychiatric comorbidity among patients with severe alcohol use disorder. *Journal of Dual Diagnosis*, 17(3), 193–206. <https://doi.org/10.1080/15504263.2021.1944711>
- Cattie, J. E., Woods, S. P., Iudicello, J. E., Posada, C., Grant, I., & TMARC Group. (2012). Elevated neurobehavioral symptoms are associated with everyday functioning problems in chronic methamphetamine users. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(3), 331–339. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11080192>
- Crosbie, J., Arnold, P., Paterson, A., Swanson, J., Dupuis, A., Li, X., Shan, J., Goodale, T., Tam, C., Strug, L. J., & Schachar, R. J. (2013). Response inhibition and ADHD traits: Correlates and heritability in a community sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(3), 497–507. <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9693-9>

- Cunha, P. J., Gonçalves, P. D., Ometto, M., Dos Santos, B., Nicastrì, S., Busatto, G. F., & De Andrade, A. G. (2013). Executive cognitive dysfunction and ADHD in cocaine dependence. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 126. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00126>
- D'Alberto, N., Chaarani, B., Orr, C. A., Spechler, P. A., Albaugh, M. D., Allgaier, N., Wonnell, A., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Bromberg, U., Büchel, C., Quinlan, E. B., Conrod, P. J., Desrivieres, S., Flor, H., Fröhner, J. H., Frouin, V., Gowland, P., Heinz, A., ... Garavan, H. (2018). Individual differences in stop-related activity are inflated by the adaptive algorithm in the stop signal task. *Human Brain Mapping*, 39(8), 3263–3276. <https://doi.org/10.1002/hbm.24075>
- de Azeredo, L. A., Rovaris, D. L., Mota, N. R., Polina, E. R., Marques, F. Z., Contini, V., Vitola, E. S., Belmonte-de-Abreu, P., Rohde, L. A., Grevet, E. H., & Bau, C. H. (2014). Further evidence for the association between a polymorphism in the promoter region of SLC6A3/DAT1 and ADHD: Findings from a sample of adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(5), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0486-8>
- Díaz-Román, A., Mitchell, R., & Cortese, S. (2018). Sleep in adults with ADHD: Systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 89, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.014>
- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1324–1335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.015>
- Elton, A., Young, J., Smitherman, S., Gross, R. E., Mletzko, T., & Kilts, C. D. (2014). Neural network activation during a stop-signal task discriminates cocaine-dependent from non-drug-abusing men. *Addiction Biology*, 19(3), 427–438. <https://doi.org/10.1111/adb.12011>
- Epstein, J. N., Casey, B. J., Tonev, S. T., Davidson, M. C., Reiss, A. L., Garrett, A., Hinshaw, S. P., Greenhill, L. L., Glover, G., Shafritz, K. M., Vitolo, A., Kotler, L. A., Jarrett, M. A., & Spicer, J. (2007). ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 48(9), 899–913. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01761.x>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Wilens, T., Seidman, L. J., Mick, E., & Doyle, A. E. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: An overview. *Biological Psychiatry*, 48(1), 9–20. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00889-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00889-1)
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Madras, B. K., Zhang-James, Y., & Biederman, J. (2014). Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on *in vivo* dopamine transporter functioning: A meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 19(8), 880–889. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.126>
- Fernandez-Ruiz, J., Hakvoort Schwerdtfeger, R. M., Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., & Munoz, D. P. (2020). Dorsolateral prefrontal cortex hyperactivity during inhibitory control in children with ADHD in the antisaccade task. *Brain Imaging and Behavior*, 14(6), 2450–2463. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00196-3>
- Fitzpatrick, R. E., Rubenis, A. J., Lubman, D. I., & Verdejo-Garcia, A. (2020). Cognitive deficits in methamphetamine addiction: Independent contributions of dependence and intelligence.

- Drug and Alcohol Dependence*, 209, 107891. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107891>
- Flores-García, L., Ytterstad, E., Lensing, M. B., & Eisemann, M. (2020). Exploring personality and readiness to change in patients with substance use disorders with and without ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 24(9), 1255–1265. <https://doi.org/10.1177/1087054716677819>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Hung, Y., Green, A., Kelberman, C., Gaillard, S., Capella, J., Rudberg, N., Gabrieli, J. D. E., Biederman, J., & Uchida, M. (2024). Neural and cognitive predictors of stimulant treatment efficacy in medication-naïve ADHD adults: A pilot diffusion tensor imaging study. *Journal of Attention Disorders*, 28(5), 936–944. <https://doi.org/10.1177/10870547231222261>
- Katzman, M. A., Bilkey, T. S., Chokka, P. R., Fallu, A., & Klassen, L. J. (2017). Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*, 17, 302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>
- Kaye, S., Ramos-Quiroga, J. A., van de Glind, G., Levin, F. R., Faraone, S. V., Allsop, S., Degenhardt, L., Moggi, F., Barta, C., Konstenius, M., Franck, J., Skutle, A., Bu, E.-T., Koeter, M. W. J., Demetrovics, Z., Kapitány-Fövény, M., Schoevers, R. A., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Carpentier, P.-J., ... van den Brink, W. (2019). Persistence and subtype stability of ADHD among substance use disorder treatment seekers. *Journal of Attention Disorders*, 23(12), 1438–1453. <https://doi.org/10.1177/1087054716629217>
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4), 716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Klein, C. H., Raschke, A., & Brandenbusch, A. (2003). Development of pro- and antisaccades in children with ADHD. *Psychophysiology*, 40(1), 17–28. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00003>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of Addiction*. Academic Press.
- Koob, G.F. & Volkow, N. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(4), 1051. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Martínez-Raga, J., Szerman, N., Knecht, C., & De Alvaro, R. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder and dual disorders. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 25(3), 231–243. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2013-0057>
- Matthies, S., & Philipsen, A. (2016). Comorbidity of personality disorders and adult ADHD. *Current Psychiatry Reports*, 18(4), 33. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0675-4>
- Miguel, C. S., Martins, P. A., Moleda, N., Klein, M., Chaim-Avancini, T., Gobbo, M. A., Alves, T. M., Silva, M. A., & Louzã, M. R. (2016). Cognition and impulsivity in adults with attention deficit hyperactivity disorder with and without cocaine and/or crack dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 160, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.12.040>

- Norman, L. J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., & Rubia, K. (2016). Brain abnormalities in ADHD and OCD. *JAMA Psychiatry*, 73(8), 815–825. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0700>
- Observatorio Mexicano de Salud Mental y Consumo de Drogas. (2022). *Demanda de tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas en 2021*. CONOSAMA. <https://www.uv.mx/cuo/files/2024/10/1.-FORTALECER-LA-SALUD-MENTAL-DE-LA-POBLACION.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2013). *Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2013. Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio del tabaco*. Organización Mundial de la Salud.
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Clasificación Internacional de Enfermedades para Estadísticas de Mortalidad y Morbilidad (11.ª revisión, CIE-11)*. <https://icdcdn.who.int/static/releasefiles/2025-01/ICD-11-Reference-Guide-2025-01-es.pdf>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). Worldwide prevalence of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- Rippeth, J. D., Heaton, R. K., Carey, C. L., Marcotte, T. D., Moore, D. J., Gonzalez, R., Wolfson, T., Grant, I., & HNRC Group, T. H. (2004). Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(1), 1-14. <https://doi.org/10.1017/S1355617704101021>
- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jiménez-Giménez, M., Pérez-Rojo, J. A., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., & Palomo, T. (2001). Validación en población española adulta de la *Wender-Utah Rating Scale* para la evaluación retrospectiva de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Revista de Neurología*, 33(2), 138–144.
- Rohner, H., Gaspar, N., Philipsen, A., & Schulze, M. (2023). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among substance use disorder (SUD) populations: Meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1275. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021275>
- Rubia, K., Alegria, A., & Brinson, H. (2014). Imaging the ADHD brain. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(5), 519–538. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.907526>
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., Toone, B., & Taylor, E. (2005). Abnormal brain activation in ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1067–1075. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1067>
- Schachar, R., Logan, G. D., Robaey, P., Chen, S., Ickowicz, A., & Barr, C. (2007). Restraint and cancellation: Multiple inhibition deficits in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(2), 229–238. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9075-2>
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: A critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 17(3), 275–297. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9031-0>
- Secretaría de Salud. (2023). *Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones. Informe Sisvea 2023*. Gobierno de México. https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/info_sisvea/informes_sisvea_2023.pdf

- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence of adult ADHD. *British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>
- Skoglund, C., Chen, Q., Franck, J., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for substance use disorders in relatives. *Biological Psychiatry*, 77(10), 880–886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.006>
- Solanto, M. V., Gilbert, S. N., Raj, A., Zhu, J., Pope-Boyd, S., Stepak, B., Vail, L., & Newcorn, J. H. (2007). Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(5), 729–744. <https://doi.org/10.1007/s10802-007-9123-6>
- Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., & Rudan, I. (2021). Global prevalence of adult ADHD. *Journal of Global Health*, 11, 04009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2022). *2022 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH)*.
- Surman, C. B., Biederman, J., Spencer, T., Yorks, D., Miller, C. A., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2011). Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 168(6), 617–623. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081172>
- Tillman, R., & Geller, B. (2006). Controlled study of switching from attention-deficit/hyperactivity disorder to a prepubertal and early adolescent bipolar I disorder phenotype during 6-year prospective follow-up: Rate, risk, and predictors. *Development and Psychopathology*, 18(4), 1037–1053. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060512>
- Trejo, S., Toscano-Flores, J., Matute, E., & Ramírez-Dueñas, M. D. L. (2015). Hardy–Weinberg equilibrium analysis of DRD4. *The Application of Clinical Genetics*, 133–140. <https://doi.org/10.2147/TACG.S74300>
- Treur, J. L., Demontis, D., Smith, G. D., Sallis, H., Richardson, T. G., Wiers, R. W., Børglum, A. D., Verweij, K. J. H., & Munafò, M. R. (2021). Investigating causality between liability to ADHD and substance use, and liability to substance use and ADHD risk, using Mendelian randomization. *Addiction Biology*, 26(1), e12849. <https://doi.org/10.1111/adb.12849>
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>
- Uebel, H., Albrecht, B., Asherson, P., Börger, N., Butler, L., Chen, W., Christiansen, H., Heise, A., Kuntsi, J., Schäfer, U., Andreou, P., Manor, I., Marco, R., Miranda, A., Mulligan, A., Oades, R. D., Van Der Meere, J., Faraone, S. V., Rothenberger, A. & Banaschewski, T. (2010). Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 210–218. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02139.x>
- Upadhyaya, H. P., Rose, K., Wang, W., O'Rourke, K., Sullivan, B., Deas, D., & Brady, K. T. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(5), 799–809. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.799>
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug*

- and alcohol dependence, 122(1-2), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007>
- 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(4), 517–530. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0632-8>
- Vilar-Ribó, L., Sánchez-Mora, C., Rovira, P., Richarte, V., Corrales, M., Fadeuilhe, C., Arribas, L., Casas, M., Ramos-Quiroga, J. A., Ribasés, M., & Soler Artigas, M. (2021). Genetic overlap and causality between substance use disorder and attention-deficit and hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 186(3), 140–150. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32827>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1444–1451. <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). Drug reward and addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150(6), 885–890. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.885>
- Weibel, S., Menard, O., Ionita, A., Boumendjel, M., Cabelguen, C., Kraemer, C., Micoulaud-Franchi, J. A., Bioulac, S., Perroud, N., Sauvaget, A., Carton, L., Gachet, M., & Lopez, R. (2020). Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'Encephale*, 46(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.06.005>
- Wiers, R. W., & Stacy, A. W. (2006). Implicit cognition and addiction. *Current Directions in Psychological Science*, 15(6), 292–296. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00455.x>
- Wiersema, J. R., & Roeyers, H. (2009). ERP correlates of effortful control in children with varying levels of ADHD symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(3), 327–336. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9288-7>
- Wilens, T. E., & Fusillo, S. (2007). ADHD and SUD treatment. *Current Psychiatry Reports*, 9(5), 408–414. <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0053-3>
- Wilens, T. E., Adamson, J., Sgambati, S., Whitley, J., Santry, A., Monuteaux, M. C., & Biederman, J. (2007). Do Individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *The American Journal on Addictions*, 16(Suppl. 1), 14–23. <https://doi.org/10.1080/10550490601082742>
- Wilens, T. E., Martelon, M., Joshi, G., Bateman, C., Fried, R., Petty, C., & Biederman, J. (2011). Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(6), 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.021>
- Willcutt, E. G. (2012). ADHD prevalence meta-analysis. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490–499. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336–1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>

- Wilson, J. J., & Levin, F. R. (2005). ADHD and early substance use disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(5), 751–763. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.751>
- Wimberley, T., Gasse, C., Meier, S. M., Agerbo, E., MacCabe, J. H., & Horsdal, H. T. (2020). Genetic liability to ADHD and substance use disorders: A nationwide cohort study. *Addiction*, 115(7), 1368–1377. <https://doi.org/10.1111/add.14910>
- Wodka, E. L., Mahone, E. M., Blankner, J. G., Larson, J. C., Fotedar, S., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2007). Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 345–356. <https://doi.org/10.1080/13803390600678046>
- Yáñez-Téllez, M. G., Bernal-Hernández, J., Pérez-González, M., & Rodríguez-Moreno, L. (2021). TDAH en universitarios mexicanos. *Archivos de Neurociencias*, 26(3), 10–16. <https://doi.org/10.31157/an.v26i3.280>
- Zulauf, C. A., Sprich, S. E., Safren, S. A., & Wilens, T. E. (2014). ADHD and substance use disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(3), 436. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0436-6>

T Trayectorias Familiares Ante el Consumo de Cristal: Reconocimiento, Crisis y Búsqueda de Atención

Kalina Isela Martínez Martínez, Lorenia Robles Villarreal, Marielena Eudave-Patiño y
Yancarlo Lizandro Ojeda Aguilar

¹Departamento de Psicología, Universidad Autónoma de Aguascalientes.
Aguascalientes, México.

Nota de Autor

Kalina Isela Martínez Martínez  <https://orcid.org/0000-0002-3250-1809>

Lorenia Robles Villarreal  <https://orcid.org/0000-0002-7218-6030>

Marielena Eudave-Patiño  <https://orcid.org/0000-0003-4810-7117>

Yancarlo Lizandro Ojeda Aguilar  <https://orcid.org/0000-0001-9956-8365>

Agradecimientos. Expresamos nuestro agradecimiento a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el financiamiento otorgado a través del proyecto número 3225, titulado “Desarrollo y evaluación de programas de intervención indicado y selectivo en consumidores de metanfetamina, fentanilo y heroína, y su comorbilidad con problemas de salud mental y comportamiento suicida”.

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Lorenia Robles Villarreal. Departamento de Psicología. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Av. Universidad #940, Ciudad Universitaria, Aguascalientes, México. Teléfono: +52 (81) 1250-68-18
Correo electrónico: lorenia.robles88@gmail.com

Resumen

El consumo de metanfetamina tipo cristal constituye un problema de salud pública con impactos que trascienden a la persona usuaria y afectan de manera significativa a su entorno familiar. Este estudio tuvo como objetivo comprender, desde la perspectiva de familiares, la trayectoria que se configura desde el reconocimiento del consumo hasta la búsqueda de tratamiento, así como las barreras que emergen en este proceso. Se realizó un estudio cualitativo con diseño interpretativo basado en 12 entrevistas en profundidad a familiares de personas usuarias de cristal. El análisis se llevó a cabo mediante análisis temático reflexivo. Los resultados muestran que el reconocimiento del consumo no ocurre de forma inmediata, sino como un proceso gradual y ambivalente que tiene un punto de quiebre. A partir de este reconocimiento, la dinámica familiar se reorganiza en torno a la culpa, la responsabilidad y un estado constante de alerta, en un contexto donde la violencia emerge como un punto de inflexión que precipita la búsqueda de ayuda. Asimismo, el acceso al tratamiento se encuentra mediado por barreras estructurales, principalmente económicas y de información, lo que da lugar a trayectorias de atención fragmentadas y dependientes de redes informales.

Palabras clave: Metanfetamina tipo cristal, familiares, trayectorias de búsqueda de atención, violencia, acceso a tratamiento

Family Trajectories in Response to Crystal Methamphetamine Use: Recognition, Crisis, and Help-Seeking

Abstract

Crystal methamphetamine use represents a major public health concern, with impacts that extend beyond the individual user and significantly affect the family context. The aim of this study was to understand, from the perspective of family members, the trajectory that unfolds from the recognition of substance use to treatment seeking, as well as the barriers that emerge throughout this process. A qualitative study with interpretative design was conducted, based on 12 in-depth interviews with relatives of individuals who use crystal methamphetamine. Data was analyzed using reflexive thematic analysis. The findings show that recognition of substance use does not occur as an immediate event, but rather as a gradual and ambivalent process that reaches a critical turning point. Following this recognition, family dynamics are reorganized around guilt, responsibility, and a constant state of vigilance, within a context where violence emerges as a turning point that precipitates help-seeking. Additionally, access to treatment is mediated by structural barriers, primarily economic and informational, resulting in fragmented care trajectories that rely on informal networks.

Keywords: Crystal methamphetamine, family members help-seeking trajectories, violence, access to treatment

Trayectorias Familiares Ante el Consumo de Cristal: Reconocimiento, Crisis y Búsqueda de Atención

El consumo de metanfetamina tipo cristal constituye un problema de salud pública de alta relevancia a nivel global, no solo por sus efectos en la salud física y mental de las personas usuarias, sino también por el impacto que genera en su entorno cercano, particularmente en la familia (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2025). Su uso se ha asociado con alteraciones neurocognitivas (Scott et al., 2007), sintomatología psiquiátrica (Abbass et al., 2024; Glasner-Edwards y Mooney, 2014) y deterioro en las relaciones interpersonales (Meredith et al., 2005; Watanabe-Galloway et al., 2009).

En adelante, se utilizará el término “cristal” para referirse a la metanfetamina tipo cristal. En México, el consumo de cristal se ha posicionado como una de las principales causas de demanda de tratamiento en centros de atención, representando cerca del 60% de los casos reportados (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones [SISVEA], 2026). Este incremento ocurre en un contexto caracterizado por limitaciones estructurales en la cobertura y accesibilidad de servicios especializados, lo que ha favorecido la proliferación de centros no gubernamentales como principal respuesta de atención. Además, existe un retraso considerable entre el inicio del consumo y la búsqueda de tratamiento que puede extenderse por más de una década (Borges et al., 2007; SISVEA, 2026). Este desfase implica que las familias conviven durante años con el consumo antes de que se active la búsqueda de atención, asumiendo un papel central en el reconocimiento del problema y en la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Si bien el consumo de sustancias suele abordarse desde una perspectiva individual, existe un creciente reconocimiento de que sus efectos trascienden a la persona usuaria y afectan a su entorno cercano, particularmente a la familia (Martínez, Robles et al., 2026). Los familiares frecuentemente asumen roles de cuidado informal, enfrentando altos niveles de estrés, sobrecarga emocional, incertidumbre, conflictos relacionales y exposición a violencia, además del estigma social (McDonagh et al., 2019; Rushton et al., 2025; Sampson et al., 2023). Desde esta perspectiva, el reconocimiento del consumo, la gestión de la crisis familiar y el acceso a tratamiento se configuran como procesos complejos, prolongados y no lineales (Gordon et al., 2023; Rushton et al., 2025; Sampson et al., 2023; Webb et al., 2025).

La búsqueda de tratamiento para el consumo problemático de sustancias es, en este sentido, un proceso complejo y frecuentemente mediado por la familia, en el que intervienen múltiples factores estructurales y sociales. Este proceso también se ve afectado por barreras como el estigma asociado al consumo, que genera vergüenza y temor al juicio social, dificultando la búsqueda de atención (Martínez, Robles et al., 2026). Asimismo, los tratamientos disponibles continúan siendo limitados y, en muchos casos, no integran de manera sistemática a la familia como parte del proceso terapéutico (Gordon et al., 2023; Rushton et al., 2025).

A pesar de este creciente reconocimiento, la literatura sigue centrada principalmente en la experiencia de las personas usuarias, lo que ha dejado en segundo plano la vivencia de los familiares. En consecuencia, persiste una comprensión limitada sobre cómo las familias atraviesan la trayectoria que va desde el reconocimiento del consumo hasta el acceso a tratamiento, así como sobre los criterios que orientan la decisión de recurrir al internamiento y las barreras que enfrentan en este proceso, particularmente en contextos latinoamericanos caracterizados por importantes limitaciones estructurales en los sistemas de atención.

Dado lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo comprender, desde la perspectiva de familiares, la trayectoria que se configura desde el reconocimiento del consumo de cristal hasta la búsqueda de tratamiento, así como las barreras que se presentan en este proceso.

Método

Diseño

El estudio se desarrolló desde un enfoque cualitativo con el objetivo de comprender las experiencias de familiares de personas usuarias de cristal en torno al proceso de reconocimiento del consumo y la búsqueda de tratamiento. Se optó por un diseño interpretativo, orientado a reconstruir las trayectorias familiares a partir de las narrativas de los participantes.

Participantes

Se realizaron 12 entrevistas en profundidad con familiares de personas usuarias de cristal. La selección fue de tipo intencional, considerando como criterio principal que los participantes hubieran vivido directamente el proceso de identificación del consumo y la búsqueda de atención para su familiar.

Los participantes fueron contactados con apoyo de centros de tratamiento (residencial o ambulatorio), a través de los cuales se informó sobre el estudio a posibles participantes. Posteriormente, el equipo estableció contacto directo con quienes aceptaron participar.

Se incluyó a familiares cuyos seres queridos se encontraban recibiendo atención al momento de la entrevista, ya fuera en tratamiento residencial o ambulatorio (ver Tabla 1).

Tabla 1

Características de las personas usuarias y sus familiares

Caso	Parentesco	Edad de la persona usuaria (años)	Tiempo consumiendo cristal	Modalidad de tratamiento	Edad de inicio del consumo (años)
Caso 1	Mamá	22	5 años	Residencial	17
Caso 2	Mamá	28	6 meses	Residencial	27
Caso 3	Mamá	23	5 años	Residencial	18
Caso 4	Padres	42	4 años	Residencial	38
Caso 5	Papá y hermana	49	2 años	Residencial	47
Caso 6	Pareja	24	2 años	Residencial	22
Caso 7	Madre	18	3 años	Residencial	15
Caso 8	Madre	22	4 años	Ambulatorio	18
Caso 9	Padres	27	6 años	Ambulatorio	19
Caso 10	Madre	28	8 años	Residencial	20
Caso 11	Tía	19	5 años	Ambulatorio	14
Caso 12	Madre	34	5 años	Residencial	29

Instrumentos

La información se recabó mediante entrevistas en profundidad, guiadas por un instrumento semiestructurado elaborado en función del objetivo del estudio. La guía incluyó ejes temáticos como señales iniciales del consumo, crisis familiar, estrategias de búsqueda de atención y barreras institucionales.

Las entrevistas se desarrollaron de manera flexible, permitiendo a los participantes profundizar en los eventos que consideraban relevantes dentro de su experiencia. Las entrevistas tuvieron una duración promedio de 60 minutos y fueron audio grabadas con autorización previa de los participantes.

Análisis de Datos

Las entrevistas fueron transcritas y el análisis se realizó mediante un enfoque de análisis temático reflexivo siguiendo los planteamientos de Braun y Clarke (2006). En una primera etapa se llevó a cabo una lectura abierta de las transcripciones para identificar unidades de significado relevantes.

Posteriormente, se generaron códigos iniciales de manera inductiva, que fueron agrupados y organizados en categorías y subcategorías. Este proceso permitió construir un sistema temático jerárquico organizado en cuatro dimensiones analíticas: (1) reconocimiento del consumo, (2) impacto en la familia, (3) barreras y acceso al tratamiento, y (4) reconfiguración familiar. Durante todo el análisis se contrastaron los relatos entre participantes para identificar patrones recurrentes, excepciones y variaciones en las trayectorias familiares.

Durante todo el análisis, se contrastaron los relatos entre participantes para identificar patrones recurrentes, excepciones y variaciones en las trayectorias familiares.

Consideraciones Éticas

Antes de comenzar cada una de las entrevistas, cada participante leyó y firmó un consentimiento informado, en el cual se les explicaron los objetivos del estudio, su rol en el mismo, el uso de sus datos y se garantizó que su participación no tendría consecuencias de ningún tipo en el centro de tratamiento.

La protección de los datos se garantizó siguiendo las normas éticas de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, y el protocolo del proyecto, del cual forma parte este estudio, fue aprobado por el Comité de Ética de la misma Universidad.

Resultados

El análisis de las entrevistas permitió identificar una trayectoria familiar progresiva en torno al consumo problemático de cristal, marcada por una acumulación de tensiones emocionales, conflictos en las relaciones y dificultades del entorno, que en la mayoría de los casos termina en la búsqueda de tratamiento. Esta trayectoria no es lineal ni ocurre igual en todos los casos; sin embargo, muestra patrones recurrentes que permiten comprender el proceso desde la perspectiva familiar. Los resultados muestran que dicha trayectoria se construye a partir de la interacción entre lo individual, lo familiar y lo institucional.

Para analizar este proceso, se organizaron los resultados en cuatro dimensiones: el reconocimiento del consumo, el impacto en la familia, las barreras y el acceso al tratamiento, y la reconfiguración familiar. Estas no deben entenderse como etapas rígidas, sino como momentos que se conectan entre sí y ayudan a comprender el proceso en su conjunto (ver Tabla 2).

Tabla 2

Matriz de Categorías y Subcategorías de Análisis

Nivel de análisis	Categoría	Subcategorías	Sentido analítico
Individual	Reconocimiento del consumo	El cuerpo como señal de alerta; Antes de nombrar el consumo; El colapso de la negación	Proceso gradual en el que la familia empieza a notar señales físicas y conductuales, intenta darles sentido y, finalmente, enfrenta un punto de quiebre que la lleva a reconocer el consumo.
Familiar	Impacto en la familia	El peso de la culpa; Vivir en alerta; La violencia como bisagra	Proceso en el que, tras reconocer el consumo, la familia reorganiza sus emociones y relaciones, en medio de la culpa, la responsabilidad, la tensión constante y la violencia que modifica los vínculos.
Institucional	Barreras y acceso al tratamiento	Cuando ayudar cuesta; Del arresto a la beca; Entre la esperanza y la desconfianza	Forma en que la familia se vincula con el sistema de atención, atravesada por costos, poca información, caminos de acceso que no siempre son desde la salud y una relación de confianza y desconfianza con las instituciones.
Familiar	Reconfiguración familiar	Del sufrimiento al respiro	Cambio en la dinámica familiar a partir del ingreso a tratamiento, donde aparece un alivio parcial, se recuperan aspectos de la vida cotidiana y comienza la reconstrucción de los vínculos.

Reconocimiento del Consumo (Nivel Individual)

Para las familias, reconocer el consumo de cristal no ocurre de un solo momento a otro, sino que es un proceso gradual, ambivalente y muchas veces doloroso. Este proceso suele pasar por tres momentos: notar las señales, intentar explicarlas y, finalmente, un punto de quiebre que obliga a reconocer el problema.

El Cuerpo como Señal de Alerta

El inicio del proceso se caracteriza por la aparición de cambios físicos y conductuales en la persona usuaria, los cuales son percibidos por la familia antes de ser plenamente reconocidos como consumo problemático. Entre las señales más frecuentes se menciona el adelgazamiento, acompañado de cambios en los hábitos alimentarios, el descuido personal y la alteración del sueño: “Él sí se veía muy flaco, muy flaco así, con la quijada muy chupada, no comía, nomás decía: no yo ya comí afuera, pero con eso nos dimos cuenta de que no les da hambre” (Caso 5). Esta transformación física se relaciona con el abandono del autocuidado, obligando a las familias a intervenir en hábitos básicos de higiene: “Y su cuidado personal también se descuidaba mucho, hasta que le decías: oye, sabes qué, rasúrate, báñate, cámbiate, andas todo mal vestido” (Caso 5).

Junto con los cambios físicos, las familias empiezan a notar cambios en la conducta que afectan la convivencia diaria: la agresividad donde antes no la había, la negativa a trabajar, las ausencias nocturnas, la pérdida de objetos y dinero en el hogar, una de las madres comenta: “Él no llegaba a dormir por días... fue vendiendo todo lo que podía, acabando con todas las cosas de la casa... y, ver que se va deteriorando, que cada día era más agresivo, cada día más, este... cambiante” (Caso 12), la familia no solo registra conductas, sino que las compara con un “antes”, un referente de normalidad que desaparece. Al principio, el consumo se interpreta como si la persona hubiera dejado de ser quien era, como si alguien desconocido habitara en su lugar.

Antes de Nombrar el Consumo

Entre las primeras señales y el reconocimiento del consumo, las familias generan distintas explicaciones para entender lo que ocurre, aunque estas sean provisionales. Lejos de ser simples negaciones, estos intentos buscan dar coherencia a lo observado dentro de categorías más manejables. En primer lugar, las familias suelen atribuir lo que ocurre a situaciones de vida, como la pérdida de un padre, la soledad o la separación de la pareja: “Lo dejó su pareja, se puso peor...” (Caso 4), localizan el problema en circunstancias externas potencialmente superables. Esta forma de interpretar lo que ocurre se vuelve más fuerte cuando el consumo ya existe en la familia, como el testimonio que señala que “su papá tiene tiempo consumiendo cristal” (Caso 10), lo que hace que la sustancia se vea como algo habitual dentro de la familia.

Junto a estas explicaciones, la negación surge como una forma de protegerse frente a una realidad que, al ser reconocida, obligaría a tomar decisiones difíciles. No es que las familias no logren ver lo que sucede; es que se resisten a aceptar lo que la evidencia les grita. Como relata una participante: “O sea, yo no lo creía, lo estaba viendo en su persona que se estaba adelgazando, pero como que yo me rehusaba a aceptarlo” (Caso 6). En ese “ver para no creer” hay una contradicción profunda: aunque los cambios físicos son evidentes, el afecto se resiste a aceptar una realidad que lo cambiaría todo.

Esta resistencia emocional suele llevar a una permisividad, llena de dudas, donde con el tiempo la familia reconoce que restó importancia al problema pensando que no era tan grave: “Yo me di cuenta, pero pues realmente dije bueno, ok, no es tan malo, en ese momento, fui permisiva” (Caso 8). Lejos de ser indiferente, esta actitud nace de la incertidumbre y del miedo a señalar algo que tal vez sea pasajero. En el fondo, es la dificultad de poner un límite cuando el afecto no permite ver la urgencia.

El Colapso de la Negación

El momento en que la familia reconoce el consumo rara vez surge de un proceso reflexivo o tranquilo, se presenta como un punto de quiebre provocado por situaciones que ya no se pueden negar. Esta ruptura aparece cuando alguien externo nombra lo que en casa se evitaba decir: “Oiga señora, ¿su hijo está loco o se droga? Le dije: no, pos se droga...” (Caso 12). En ese momento chocan el estigma social y la evidencia, y la familia se ve obligada a aceptar lo que está pasando. También se confirma con pruebas concretas, como encontrar sustancias en casa, lo que rompe la convivencia y la confianza: “Es que estás consumiendo droga (...) la semana pasada encontramos dos veces cristal...” (Caso 2).

Uno de los momentos de quiebre más dolorosos ocurre cuando el consumo deja de ser sólo físico y empieza a afectar la estabilidad mental del familiar. Es cuando aparece una realidad que ya no se puede explicar de otra forma, como en el caso de la familia que tuvo que intervenir ante la ministerial porque el hijo “decía que tenía un chip en la cabeza, y que su hermana se lo había puesto...” (Caso 11). Este testimonio es clave: el reconocimiento del consumo no llega solo por la sustancia, sino porque se rompe la realidad compartida. La familia nombra lo que ocurre no por decisión, sino porque la situación ya los rebasó y el afecto se enfrenta a una verdad imposible de ignorar.

Impacto en la Familia (Nivel Familiar)

Si el nivel individual tiene que ver con darse cuenta, el nivel familiar se centra en lo que pasa cuando, después de ver, la familia tiene que actuar. Este paso está atravesado por una carga emocional intensa, donde se mezclan la culpa, el sentido de responsabilidad, los conflictos familiares y la violencia.

El Peso de la Culpa

De todas las emociones que aparecen en los relatos, la culpa es quizá la más constante y dolorosa. Sobre todo, en las madres, se convierte en una revisión interminable del pasado. En sus palabras, se mueven entre justificarse y asumir una responsabilidad que sienten inevitable, en un intento por entender por qué, a pesar de todo lo que hicieron, el resultado no cambió: “Al principio empieza uno con culpa de que uno falla, en qué fallé en qué fallé, echándose la culpa. O sea, aquí mi error fue haberlo soltado por completo...” (Caso 12). Esa sensación de “ver, pero no poder detenerlo” termina pesando como una omisión que cuesta mucho perdonarse.

Para otras madres, ese dilema entre el cariño y la firmeza se vuelve una carga: “A lo mejor una también tiene la culpa, porque como era el medianillo y era el más listillo, le dábamos todo lo que quería...” (Caso 4). Aquí la culpa deja de ser algo abstracto y se vuelve cotidiana, ligada a la idea de haber consentido demasiado. Como señalan Orford et al. (2013), no se trata de una culpa individual, sino de una expectativa cultural sobre la “buena madre”, que tendría que anticipar y controlar incluso lo que está fuera de su alcance.

Sin embargo, la culpa no solo se orienta al pasado. En los relatos, se articula con una fuerte sensación de responsabilidad que empuja a las familias a actuar en el presente. No se trata de una decisión plenamente voluntaria, sino de una obligación que se impone como inevitable, donde el cuidado y la búsqueda de soluciones se convierten en tareas constantes. Así, la culpa se transforma en acción: “Lo voy a meter, a pesar de sus amenazas. Dije: tengo que aprovechar de que no voy a pagar” (Caso 12). En este sentido, el espacio familiar deja de ser

únicamente afectivo y se convierte también en un espacio de gestión, en el que se recorren servicios de salud y centros de tratamiento en un intento por contener la situación.

Pero el análisis también muestra que esta carga no es permanente. Durante el internamiento, el “error” empieza a transformarse en posibilidad de alivio. Hay un cambio real cuando una madre logra decir: “Ya se me quitaron muchas culpas, yo ya me quité aquí y me quité de acá” (Caso 2). Así, la culpa deja de sentirse como una condena y empieza a volverse una carga que, al menos en parte, se puede soltar.

Vivir en Alerta

El espacio familiar, que antes se vivía como un refugio, se transforma con el consumo en un lugar de tensión constante. Los relatos muestran cómo la familia deja de sentirse unida y empieza a estar marcada por desacuerdos, intentos fallidos por ayudar y una sensación creciente de que la situación los rebasa. Esto se vive como una impotencia compartida, donde nadie logra detener lo que está pasando: “Ni el hijo lo detuvo, ni yo lo detuve, ni el papá lo detuvo, nadie lo detuvo” (Caso 2). A partir de esto, aparece una tensión constante entre distintas formas de actuar: por un lado, “encerrarlo”, como una forma de contener de inmediato; por otro, “buscar ayuda”, pensando en un tratamiento. Estas posturas no sólo conviven, sino que muchas veces generan conflicto, tanto entre los miembros de la familia como dentro de una misma persona, mostrando la ambivalencia frente al problema.

Uno de los cambios más profundos se observa en la transformación de las jerarquías familiares. Cuando la persona empieza a ser percibida como impredecible o agresiva, el orden que sostenía la relación se rompe: “¿Cómo me va a gritar si soy su mamá? (Caso 1)”. Esta ruptura no solo afecta la relación, también cambia la manera en que se cuidan entre sí. El cuidado deja de basarse en la confianza y pasa a convertirse en una vigilancia constante. La vida diaria empieza a organizarse alrededor del riesgo, con prácticas de control tanto físicas como tecnológicas: “Tuvimos que poner cámaras para cuidarlo de noche (...), me llevo las llaves porque dejaba la puerta abierta” (Caso 5). Desde esconder cosas hasta controlar accesos, el hogar deja de sentirse como un refugio y se vuelve un espacio de guardia permanente. La familia vive en alerta continua, reorganizando su vida en función del riesgo. Este estado de tensión no solo se mantiene en el plano emocional, sino que termina impactando la salud y el bienestar de otros integrantes del hogar. Como relata una de las participantes: “A todos nos ha afectado bastante... Yo trabajo en el hospital del ISSSTE y era coraje tras coraje de mi papá, se le alteraba la presión y había que llevarlo a ciertas horas de la madrugada porque estaba mal... era mucho ya el problema que tuvimos con él, a todos nos llevaba ahí al baile... ya era muy estresante que estuviera él ahí” (Caso 5). Este testimonio muestra cómo el consumo deja de ser un problema individual para convertirse en una experiencia compartida de desgaste, donde el estrés constante se traduce en afectaciones físicas y en una sensación de desbordamiento que atraviesa a toda la familia.

La Violencia como Bisagra

La violencia no aparece como un evento aislado en los relatos, sino como un proceso que se va intensificando con el tiempo hasta ocupar un lugar central en la experiencia familiar. En muchos casos, inicia de forma menos visible, a través de robos, amenazas o conductas intimidatorias, pero progresivamente escala hasta convertirse en una fuente constante de riesgo

dentro del hogar. Esta escalada transforma la percepción del consumo, deja de ser únicamente un problema de salud para convertirse en un problema de seguridad.

El punto crítico se alcanza cuando el miedo desplaza cualquier otra emoción. La presencia de armas o amenazas explícitas rompe definitivamente la idea del hogar como un espacio seguro: “llegó un momento ya de decir que nos iba a quemar a todos, que nos iba a matar a todos” (Caso9). En este tipo de situaciones, la incertidumbre sobre lo que puede ocurrir deja de ser tolerable y se convierte en una urgencia.

Otro testimonio muestra cómo este riesgo se instala en la vida cotidiana de forma constante: “Había días que se acostaba con un palo de golf o con un cuchillo y me daba miedo” (Caso6). Aquí, la violencia no solo es un episodio, sino una condición permanente que reorganiza la forma de habitar el espacio familiar. El miedo deja de ser una reacción puntual y se convierte en un estado continuo que condiciona las decisiones y limita las posibilidades de acción.

En este contexto, la violencia funciona como una bisagra en la trayectoria familiar: marca el paso de un intento prolongado de manejo doméstico del consumo hacia la decisión de buscar ayuda externa. Mientras que en etapas previas predominan la negación, la culpa o la ambivalencia, es la amenaza directa a la integridad física la que termina por romper la parálisis. No es la conciencia del daño lo que moviliza a la familia, sino la imposibilidad de seguir sosteniendo la situación sin riesgo. Así, la búsqueda de tratamiento deja de responder únicamente a una preocupación por la salud de la persona usuaria y pasa a estar motivada por la necesidad de proteger a la familia.

Barreras y Acceso al Tratamiento (Nivel Institucional)

Cuando la familia ha reconocido el consumo de cristal como un problema y ha decidido actuar, se enfrenta a un nuevo desafío: encontrar un lugar de tratamiento, poder pagarlo y confiar en él.

Cuando Ayudar Cuesta

Si reconocer el problema es un quiebre emocional, buscar tratamiento es enfrentarse a la realidad. Para muchas familias, sobre todo aquellas con ingresos inestables, el sistema de atención no se vive como un apoyo accesible, sino como una barrera marcada por el costo. En este contexto, acceder a tratamiento deja de sentirse como un derecho y pasa a depender de cuánto se puede pagar: “Yo busqué muchas veces muchos anexos, muchos, fui a muchos. Me di a la tarea de visitar muchos y preguntaba “¿y cuánto cobra? ¿cómo viven? ¿qué comen? ¿cómo es el tratamiento?”, y me veían las personas de los anexos, así como que “achis, o sea, ¿esta señora que se siente o cuánto va a pagar?” (Caso 12). En estas preguntas se condensa la angustia de saber que la vida de un ser querido puede depender de algo que tal vez no se puede costear. La falta de información sobre opciones de tratamiento constituye una barrera adicional: las familias no saben a dónde ir, dependen de recomendaciones informales y evalúan los servicios con criterios que mezclan la apariencia del lugar con su accesibilidad económica: “Fuimos a ver el lugar, ay, no pos... el pasto se ve bien” (Caso 8).

Del Arresto a la Beca

Uno de los hallazgos más relevantes es que el acceso al tratamiento no sigue un camino claro dentro del sistema de salud, sino que ocurre a través de una mezcla de apoyos donde se cruzan la seguridad pública y los recursos económicos. En este contexto, la policía y las becas

gubernamentales son parte de una misma vía de entrada. En múltiples testimonios, es la detención policial, y no los servicios de salud, la que termina conectando a la familia con los servicios de atención. Como relata un familiar: “Me hablaron de la comandancia, que estaba encerrado, y me preguntaron: ‘¿Nunca lo habían anexado? Anda muy mal’. Yo les respondí: ‘No, nunca’. Entonces me dijeron: ‘Mire, hay un programa de becas por cinco meses, ¿cómo ve?, enciérrelo, a ver si recapacita’” (Caso 1).

Este escenario deja al descubierto una grieta institucional: ante la falta de mecanismos de detección temprana, la policía, un actor cuya función principal no es sanitaria, termina siendo el punto que conecta a las familias con la atención. No solo detiene, también orienta e incluso facilita el ingreso a programas como **REINTEGRA**, un programa del Gobierno del estado de Aguascalientes orientado a la reducción del crimen y la reinserción social de personas con consumo problemático de sustancias (Gobierno del estado de Aguascalientes, 2018; 2019). A través de este programa, las instituciones de seguridad funcionan como un primer punto de contacto que permite canalizar a las personas hacia centros de tratamiento mediante esquemas de “becas” para internamientos residenciales. El programa REINTEGRA ha mostrado ser efectivo para reducir algunos delitos como los robos a casa-habitación, el robo vehicular y los arrestos relacionados con el consumo de sustancias (Gobierno del estado de Aguascalientes, 2018; 2019).

La intervención de la policía no es suficiente para concretar el ingreso, lo que realmente facilita la decisión es la beca. Al eliminar el costo, se reduce la principal barrera de acceso para las familias. Pero la beca hace algo más: ayuda a resolver las dudas frente al internamiento: “Me dijeron: ‘Esta es una beca por cinco meses, aprovéchala, tú no vas a pagar nada’. Entonces pensé: ‘Lo voy a meter... tengo que aprovechar de que no voy a pagar’” (Caso 7). Más que un apoyo económico, la beca funciona como un permiso para actuar. Permite que una decisión atravesada por el miedo, la culpa o la duda se convierta en una acción posible. Así, el acceso al tratamiento sigue una secuencia clara: la detención abre el contacto y la beca hace viable la decisión.

Entre la Esperanza y la Desconfianza

El contacto con los centros de tratamiento genera sentimientos encontrados, por un lado, alivio, por otro una desconfianza que persiste. Cuando la atención es adecuada, lo que más valoran las familias es el trato cercano y la capacidad de incluirlas en el proceso. El alivio surge cuando alguien reconoce también su angustia: “El director habla con mis hijos y conmigo. Me dijo: ‘Señora, la veo inquieta’. Yo le respondí: ‘Sí, lo que pasa es que quiero hacerle unas preguntas’. Entonces me dijo: ‘Adelante, lo que usted me quiera preguntar, yo le contesto’” (Caso 7). Este alivio no proviene únicamente del acompañamiento institucional. También tiene que ver con algo más cotidiano, el saber que su familiar está dentro, seguro en el centro implica una pausa en la incertidumbre cotidiana, en la vigilancia constante y en el temor a momentos de conflicto o de violencia en el hogar, al menos durante su proceso.

No obstante, esta experiencia de alivio convive siempre con la desconfianza. En el contexto mexicano, el conocimiento socialmente compartido sobre la violencia y las irregularidades en los llamados “anexos” configura una sospecha permanente. Más que confiar en el sistema, las familias necesitan confirmar que el daño no está ocurriendo: “No mamá, aquí no lo golpean, a lo mejor pos... entre ellos por algo, pero aquí hay mucha vigilancia, ¿si te fijaste?,

tienen las cámaras luego luego aquí a la entrada” (Caso 7). Este relato refleja no sólo la búsqueda de tranquilidad por parte de la madre, sino una expectativa de posible maltrato desde el inicio. La “vigilancia” aparece como una forma de asegurarse de que no haya violencia, lo que indica que la seguridad no se asume, sino que se verifica constantemente.

La irregularidad de muchos centros y la limitada supervisión institucional ponen a las familias en una situación compleja, por un lado, internan a su familiar para enfrentar la crisis, pero por otro tienen la preocupación de que su ser querido pueda ser maltratado. En este contexto, lo que se evalúa no es solo la recuperación, sino si se respeta o no la dignidad de la persona.

Reconfiguración Familiar

Una vez que la persona entra a tratamiento, la dinámica familiar empieza a cambiar, más allá de su recuperación individual. No significa que el problema se resuelva, pero sí transforma la forma en que la familia vive, siente y organiza su día a día, abriendo un espacio de alivio, reorganización y reconstrucción de los vínculos.

Del Sufrimiento al Respiro

Más allá de la recuperación física de la persona usuaria, el ingreso a tratamiento marca un cambio importante en la dinámica familiar. No solo impacta a quien consume, también permite que la familia salga, por fin, de un estado de alerta constante y recupere aspectos básicos de su vida cotidiana. Este alivio se nota, sobre todo, en algo muy simple pero fundamental, volver a descansar: “Ya me siento tranquila. Ya me siento mucho mejor. Más que nada, ya se me quitó el pendiente de: ¿dónde estará?, ¿cómo estará?” (Caso 1).

En esta etapa de respiro, el cuerpo vuelve a ser una señal clave, pero ahora en sentido contrario. Si antes la delgadez preocupaba, ahora el aumento de peso se ve como un signo de recuperación: “Me da gusto verlo así, más llenito, más gordito, más chapeteado, ya lo siento hasta más feliz, ya con ánimos de vivir” (Caso 4). Para las familias, estos cambios visibles son una de las primeras señales de recuperación.

Sin embargo, el cambio más profundo ocurre en el lenguaje del afecto y en la recuperación de la seguridad emocional. El reencuentro durante los días de visita en el espacio de tratamiento permite que gestos cotidianos recuperen su sentido: el contacto físico deja de generar alerta y vuelve a ser una forma de cuidado: “Ya el día que vine a verlo, bien contento, me abrazó, bueno, yo sentí su abrazo diferente” (Caso 3). Ese contacto distinto refleja que la relación empieza a reconstruirse desde un lugar de mayor seguridad.

Este paso de la incertidumbre a saber dónde está el otro reduce mucho la ansiedad: “Ahora sí que, de perdido, sé dónde está” (Caso 1). Estos espacios se convierten en un lugar donde la familia descarga parte de su desgaste. Sin embargo, el alivio no es completo, ya que sigue acompañado de culpa y de incertidumbre.

Lejos de tratarse de momentos aislados, las distintas dimensiones identificadas se entrelazan y dan forma a una trayectoria en la que la familia no solo observa lo que ocurre, sino que lo vive, lo enfrenta y, en muchos casos, se ve rebasada por la situación. En este recorrido, el paso hacia el tratamiento surge como el resultado de una acumulación de tensiones que desbordan el ámbito familiar, mientras que el ingreso a este no representa un cierre, sino una

pausa dentro de una trayectoria más amplia, en la que la familia comienza a recuperar cierta estabilidad mientras enfrenta la incertidumbre de lo que sigue.

Discusión

Los resultados de este estudio permiten comprender el consumo problemático de cristal, desde la perspectiva familiar, como una trayectoria relacional que se configura en la interacción entre dinámicas familiares, procesos emocionales y condiciones institucionales. A diferencia de enfoques centrados únicamente en la persona usuaria, aquí se observa que reconocer el consumo, por parte de la familia, no sucede de manera inmediata. Es un proceso lento y muchas veces contradictorio, en el que las familias van notando cambios en el cuerpo y en la conducta de su familiar e intentan explicarlos de distintas maneras y, con el tiempo, se enfrentan a situaciones que ya no pueden ignorar y que las obligan a nombrar lo que está pasando. En este sentido, el consumo no solo se identifica, sino que se construye como tal en la experiencia familiar.

Lo que muestran estos resultados coincide con otros estudios, ya que, para las familias, reconocer el consumo no es algo inmediato, sino que suele ser un proceso largo rodeado de incertidumbre o dificultad para que incluso su familiar acepte su consumo a pesar de la evidencia al respecto (Sampson et al., 2023; Webb et al., 2025). Sin embargo, aquí aparece un matiz importante, no es solo el deterioro físico o emocional lo que lleva a actuar, sino, sobre todo, cuando la violencia irrumpe y desestabiliza la vida familiar. En ese punto, la situación deja de poder sostenerse. La violencia no solo es una consecuencia del consumo, sino el momento que obliga a tomar decisiones y vuelve urgente la búsqueda de ayuda.

Tal como han documentado otras investigaciones, la violencia (Sampson et al., 2023) y los conflictos familiares están enmarcados por el cansancio emocional y físico de los familiares (Gordon et al., 2023; Rushton et al., 2025; Sampson et al., 2023) los cuales también sufren como parte de este consumo. Los resultados de este estudio permiten ver con más claridad cómo ese desgaste transcurre en la vida cotidiana al tener que cambiar las rutinas y modificar la forma de convivir, lo que afecta la salud de quienes viven en el mismo espacio. Poco a poco, el cuidado deja de basarse en la confianza y se convierte en una vigilancia constante, en un intento por contener lo que puede pasar en cada momento con su familiar.

En cuanto al acceso a tratamiento, los resultados también coinciden con lo que ya se ha señalado sobre falta de información (Rushton et al., 2025) y el estigma asociado al consumo (Sampson et al., 2023; Webb et al., 2025), pero aportan evidencia sobre cómo en contextos como el mexicano, los caminos para llegar a la atención no son claros y están relacionados con la falta de información y el estigma. En los casos analizados, las familias construyen sus propios caminos a partir de recomendaciones informales, la intervención de actores no sanitarios como la policía, y la posibilidad de acceder a apoyos económicos como becas para internamiento. Esto evidencia un sistema que no opera de manera preventiva, sino reactiva, donde el contacto con los servicios ocurre en momentos de crisis.

En este mismo sentido, los resultados permiten profundizar en el papel que asumen las familias en la búsqueda de atención. Tal como han señalado otros estudios, los familiares no solo acompañan el proceso, sino que participan activamente en la toma de decisiones y en la gestión del tratamiento (Almanza-Avendaño y Gómez San Luis, 2020). En los casos analizados,

esto implica investigar opciones, contactar centros y concretar ingresos, lo que supone una carga que va más allá de lo emocional y se extiende a lo administrativo y económico. Desde la perspectiva de la ética del cuidado (Gilligan, 1993), estos hallazgos reflejan una distribución de roles en la que el bienestar del otro se coloca por encima del propio (Rushton et al., 2025; Sampson et al., 2023), mostrando que la familia no solo acompaña, sino que sostiene gran parte de la gestión de la crisis y del acceso al tratamiento.

En términos de aportaciones, este estudio permite comprender el consumo de metanfetamina tipo cristal como un fenómeno complejo y de alta relevancia en el contexto nacional, particularmente por su creciente demanda de atención en centros residenciales y por las implicaciones que tiene más allá de la persona usuaria.

Uno de los hallazgos más importantes es que, en muchos casos, no es únicamente el deterioro de la persona usuaria lo que lleva a buscar ayuda, sino todos los problemas que se presentan por el consumo como, por ejemplo, la violencia cuando aparece y vuelve la situación imposible de sostener. Es en estos momentos en los cuales las familias dejan de esperar y se ven obligadas a actuar. A esto se suma que no existen caminos claros para acceder al tratamiento, por lo que las familias terminan buscando opciones como pueden, en medio de la incertidumbre y la falta de información.

El estudio también muestra que este proceso no ocurre de forma ordenada ni progresiva. Más bien, está marcado por momentos de crisis, avances y retrocesos, y por una constante sensación de no saber qué hacer o a dónde acudir. En ese recorrido, el consumo no solo afecta a quien lo vive directamente, sino que reorganiza la dinámica familiar en su conjunto, generando un desgaste emocional, social y económico que atraviesa a todos sus integrantes.

Este estudio también tiene algunas limitaciones que es importante considerar. Por un lado, al trabajar con un muestreo intencional, es posible que hayan participado principalmente familias más involucradas en el proceso de atención, lo que deja menos visibles las experiencias de quienes no han logrado acceder a tratamiento. Por otro lado, la mayoría de las personas participantes fueron madres, lo que limita la posibilidad de comprender otras miradas dentro de la dinámica familiar. Además, al incluir en su mayoría a familias cuyos seres queridos ya se encontraban en tratamiento, los hallazgos pueden estar marcados por las condiciones propias de ese momento y no reflejar otras etapas del proceso.

A pesar de estas limitaciones los resultados permiten ver con mayor claridad el papel que tiene la familia en todo este proceso. Ya que no solo acompaña, sino que también interpreta lo que está pasando, toma decisiones y se encarga de buscar y gestionar la atención. En ese camino, asume una carga que no siempre es visible, especialmente en los enfoques que se centran únicamente en la persona usuaria.

A partir de estos resultados, sería importante que futuras investigaciones incorporen la experiencia de familias en distintos momentos de la trayectoria del consumo, especialmente aquellas que aún no han logrado acceder a servicios de atención. Asimismo, se vuelve necesario avanzar en el diseño y evaluación de intervenciones que consideren a la familia de manera más directa, no solo como acompañante, sino como una población que también necesita apoyo. En este sentido, programas como el Programa de Intervención por Consumo de Metanfetamina Tipo Cristal (PIMEC) (Martínez, Eudave-Patiño et al., 2026; Martínez et al., 2025) representan un avance al incluir componentes orientados a la comunicación y la relación familiar. Sin embargo, aún hace falta desarrollar estrategias pensadas específicamente para las necesidades de los

familiares, que les ayuden a tomar decisiones informadas y a reducir el impacto del consumo en su vida cotidiana.

Referencias

- Abbass, M., Al-Hemairy, N., & Sahib, H. B. (2024). The impact of methamphetamine on psychosocial variables in patients from Iraq. *Frontiers in Psychiatry*, 15, Article 1376636. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1376636>
- Almanza-Avendaño, A. M., & Gómez San Luis, A. H. (2020). Narrativas sobre el proceso de recuperación ante la adicción: la perspectiva de familiares que asisten a servicios de atención. *Salud Colectiva*, 16, e2523. <https://doi.org/10.18294/sc.2020.2523>
- Borges, G., Wang, P. S., Medina-Mora, M. E., Lara, C., & Chiu, W. T. (2007). Delay of first treatment of mental and substance use disorders in Mexico. *American Journal of Public Health*, 97(9), 1638–1643. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.090985>
- Braun, V., & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3(2), 77–101. <https://doi.org/10.1191/1478088706qp0630a>
- Gilligan, C. (1993). *In a different voice: Psychological theory and women's development*. Harvard University Press.
- Gordon, D. G., Russell, K., & Coventry, T. (2023). Ice in the family: Exploring the experiences of close family members when another family member is using methamphetamine: A longitudinal qualitative study. *Australian Journal of Advanced Nursing*, 40(4). <https://doi.org/10.37464/2023.404.1192>
- Glasner-Edwards, S., & Mooney, L. J. (2014). Methamphetamine psychosis: Epidemiology and management. *CNS Drugs*, 28(12), 1115–1126. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0209-8>
- Martínez, K. I., Eudave-Patiño, M., Ojeda, Y. L., Robles, L., & Martín del Campo, R. (2026a). *Programa de intervención por consumo de metanfetamina tipo cristal (PIMEC)*. Universidad Autónoma de Aguascalientes. <https://doi.org/10.33064/UAA/978-607-2638-88-4>
- Martínez, K. I., Robles, L., Ojeda, Y. L., & Eudave-Patiño, M. (2026b). I lost everything because of crystal: Psychosocial and familial consequences of methamphetamine use. *Salud Mental*, 49(1), 27–36. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2026.06>
- Martínez, K. I., Robles, L., Eudave-Patiño, M., Ojeda, Y. L., & Ibarra, C. J. (2025). PIMEC: Validación de un programa de intervención por consumo de cristal en México. *Revista de Psicoterapia*, 36(132), 56–63. <https://doi.org/10.5944/rdp.v36i132.45736>
- McDonagh, D., Connolly, N., & Devaney, C. (2019). Bury don't discuss: The help-seeking behaviour of family members affected by substance-use disorders. *Child Care in Practice*, 25(2), 175–188. <https://doi.org/10.1080/13575279.2018.1448258>
- Meredith, C. W., Jaffe, C., Ang-Lee, K., & Saxon, A. J. (2005). Implications of chronic methamphetamine use: A literature review. *Harvard Review of Psychiatry*, 13(3), 141–154. <https://doi.org/10.1080/10673220591003605>
- Orford, J., Velleman, R., Natera, G., Templeton, L., & Copello, A. (2013). Addiction in the family is a major but neglected contributor to the global burden of adult ill-health. *Social Science & Medicine*, 78, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.11.036>
- Rushton, C. M., Kelly, P. J., Larance, B., Townsend, C. J., Thomas, T., & Beck, A. K. (2025). A qualitative exploration of affected family members' responses to methamphetamine use

- using the family resilience framework. *Journal of Substance Use and Addiction Treatment*, 174, Article 209710. <https://doi.org/10.1016/j.josat.2025.209710>
- Sampson, D., Heinsch, M., Geddes, J., Velleman, R., Velleman, G., Teesson, M., Newton, N., & Kay-Lambkin, F. (2023). I no longer know that person: Experiences of families living with someone using crystal methamphetamine. *PLoS ONE*, 18(4), e0284156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284156>
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: A critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 17(3), 275–297. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9031-0>
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA). (2026). *Informe SISVEA 2024*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1053432/Informe_SISVEA2024.pdf
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2025). *World drug report 2023*. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2025.html>
- Watanabe-Galloway, S., Ryan, S., Hansen, K., Hullsiek, B., Muli, V., & Malone, A. C. (2009). Effects of methamphetamine abuse beyond individual users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 41(3), 241–248. <https://doi.org/10.1080/02791072.2009.10400534>
- Webb, P., Clay, S., Degenhardt, L., Dawe, S., & McKetin, R. (2025). Family relationships with someone who uses methamphetamine: Interviews with various family members. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/09687637.2025.2565999>

E

Experiencias Adversas en la Infancia y Conductas Adictivas: Una Revisión Neuropsicológica Integradora

Araceli Sanz-Martin¹, Killian Aldair Hernández Zúñiga², Itzel Bethsabe Jiménez Velázquez¹,
Andrea Gallegos Díaz³ y Eliana Barrios De Tomasi¹

¹Laboratorio de Estrés y Neurodesarrollo, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

²Licenciatura en Neurociencias, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México. Santiago de Querétaro, Querétaro.

³Maestría en Psicología con Orientación en Calidad de Vida y Salud, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Nota de Autor

Araceli Sanz-Martin  <https://orcid.org/0000-0003-2976-8905>

Killian Aldair Hernández Zúñiga  <https://orcid.org/0009-0004-8637-1298>

Itzel Bethsabe Jiménez Velázquez  <https://orcid.org/0009-0002-1419-2958>

Andrea Gallegos Díaz  <https://orcid.org/0009-0006-7901-5214>

Eliana Barrios De Tomasi  <https://orcid.org/0000-0003-4801-2660>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Araceli Sanz-Martin. Laboratorio de Estrés y Neurodesarrollo, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33365. Correo electrónico: araceli.sanz@academicos.udg.mx

Resumen

Las experiencias adversas en la infancia (EAI) son un factor de riesgo para las adicciones. Objetivo: revisar evidencia científica sobre la relación entre las EAI y el desarrollo de conductas adictivas, tanto a sustancias como conductuales, desde una perspectiva neuropsicológica y neurobiológica. Método: se realizó una revisión narrativa de la literatura científica reciente, integrando hallazgos de estudios epidemiológicos, correlacionales, metaanálisis, neuropsicológicos y neurobiológicos sobre los mecanismos que vinculan las EAI con las adicciones. Resultados: los estudios muestran una relación contundente entre las EAI y mayor prevalencia, inicio más temprano y mayor severidad de adicciones a sustancias y conductuales, incluyendo el juego patológico, trastorno por atracón y la adicción a la tecnología (internet, redes sociales, videojuegos y videos cortos); se destaca una relación dosis-respuesta consistente. La evidencia demuestra que las adversidades durante períodos críticos del neurodesarrollo producen alteraciones en múltiples sistemas neurobiológicos: reconfiguración persistente del eje HHA e hipersensibilidad al estrés; modificaciones en circuitos dopaminérgicos y de recompensa que conducen a la búsqueda de sensaciones y disminución del valor incentivo de reforzadores naturales; disfunción de la corteza prefrontal y en el control ejecutivo, y fallas en la regulación emocional que propician la búsqueda de sustancias o actividades para mitigar el malestar emocional. Conclusiones: las EAI constituyen un factor de riesgo robusto y transdiagnóstico para las conductas adictivas mediante mecanismos neurobiológicos y neuropsicológicos bien caracterizados. Las implicaciones clínicas incluyen la necesidad de una evaluación informada por el trauma, de intervenciones terapéuticas integradas y de estrategias de prevención dirigidas a poblaciones expuestas.

Palabras clave: Adicción, adicciones conductuales, desregulación emocional, estrés, experiencias adversas en la infancia, funciones ejecutivas, maltrato infantil, neurobiología del trauma, trastornos por uso de sustancias

Adverse Childhood Experiences and Addictive Behaviors: An Integrative Neuropsychological Review

Abstract

Adverse childhood experiences (ACEs) are a risk factor for addiction. Objective: to review scientific evidence on the relationship between ACEs and the development of addictive behaviors, both substance-related and behavioral, from a neuropsychological and neurobiological perspective. Method: a narrative review of the recent scientific literature was conducted, integrating findings from epidemiological, correlational, meta-analytic, neuropsychological, and neurobiological studies on the mechanisms linking ACEs to addictions. Results: studies show a strong relationship between ACEs and higher prevalence, earlier onset, and greater severity of substance and behavioral addictions, including pathological gambling, binge-eating disorder, and technology-related addictions (internet, social media, video games, and short videos); a consistent dose-response relationship is highlighted. Evidence demonstrates that adversities

during critical periods of neurodevelopment produce alterations in multiple neurobiological systems: long-lasting reconfiguration of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis that may lead to stress hypersensitivity; modifications in dopaminergic and reward circuits that promote sensation-seeking and reduced incentive value of natural reinforcers; prefrontal cortex dysfunction and impaired executive control; and deficits in emotional regulation that may drive the use of substances or activities to alleviate emotional distress. Conclusions: ACEs constitute a robust, transdiagnostic risk factor for addictive behaviors via well-characterized neurobiological and neuropsychological mechanisms. Clinical implications include the need for trauma-informed assessment, integrated therapeutic interventions, and prevention strategies targeted to exposed populations.

Keywords: Addiction, adverse childhood experiences, behavioral addictions, child maltreatment, emotional dysregulation, executive functions, neurobiology of trauma, substance use disorders, stress.

Experiencias Adversas en la Infancia y Conductas Adictivas: Una Revisión Neuropsicológica Integradora

La infancia y la adolescencia constituyen períodos críticos del desarrollo humano caracterizados por una elevada vulnerabilidad biológica, psicológica y social. Durante estas etapas, los individuos dependen ampliamente del cuidado externo, así como de entornos seguros, estables y afectivamente sensibles que favorezcan el apego, la regulación emocional y el desarrollo integral. Asimismo, los niños pequeños aún no han consolidado recursos adaptativos como la resiliencia, las habilidades de afrontamiento del estrés, la autoestima o la autonomía, lo que incrementa su susceptibilidad ante experiencias adversas.

Las experiencias adversas en la infancia (EAI), definidas como maltrato infantil, negligencia, abuso sexual, violencia doméstica y otras formas de trauma durante la infancia y la adolescencia, constituyen un problema de salud pública de magnitud global (Bernstein et al., 2003; Martins et al., 2011; Rao y Lux, 2012). En países como México, las estimaciones sugieren niveles especialmente elevados de adversidad que superan las cifras globales reportadas en la población infantil (González-Araya et al., 2023; Sánchez-Jáuregui et al., 2023; Vega-Arce y Núñez-Ulloa, 2017).

El estudio de Felitti et al. (1998) documentó que estas experiencias están asociadas con múltiples resultados adversos en la salud física y mental a lo largo de la vida. La evidencia ha vinculado estas experiencias con un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos, consumo de sustancias, juego patológico, conductas sexuales de riesgo, obesidad y conductas delictivas (Norman et al., 2012). En muchos casos, los comportamientos adictivos emergen como estrategias disfuncionales de afrontamiento orientadas a mitigar recuerdos dolorosos, emociones negativas o estados persistentes de estrés.

Desde una perspectiva neurobiológica, las EAI ocurren durante períodos críticos y sensibles del desarrollo cerebral, cuando los circuitos neuronales experimentan procesos intensos de sinaptogénesis, poda sináptica, mielinización y refinamiento funcional. La exposición al estrés crónico o al trauma durante estas ventanas de alta plasticidad puede interrumpir o desviar estos procesos normativos, lo que resulta en alteraciones estructurales y funcionales persistentes en ciertos sistemas cerebrales (Busso et al., 2017). Entre los sistemas más afectados se encuentran el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, responsable de la regulación del estrés; los circuitos dopaminérgicos mesocorticolímbicos, centrales para el procesamiento de la recompensa y la motivación; y la corteza prefrontal, crítica para el control ejecutivo, la regulación emocional y la toma de decisiones (Gianaros y Wager, 2015; Teicher et al., 2016). Estas alteraciones neurobiológicas crean un sustrato de vulnerabilidad que predispone al individuo a buscar y mantener conductas adictivas como estrategias de afrontamiento desadaptativas.

El presente artículo de revisión tiene como objetivo integrar la evidencia científica actual sobre la relación entre las EAI y las conductas adictivas, con un enfoque particular en los mecanismos neurobiológicos y neuropsicológicos que median dicha asociación. En esta revisión, además de la adicción a sustancias, que es lo más estudiado, hemos incluido las adicciones conductuales bajo el supuesto de que ambas comparten mecanismos neurobiológicos causales. En particular, hemos explorado la relación entre las EAI y la adicción a las nuevas tecnologías, como el internet, las redes sociales, los videos cortos y los videojuegos.

Experiencias Adversas en la Infancia

Las EAI se refieren a un conjunto de eventos negativos que ocurren desde el nacimiento hasta los 18 años, tanto en el entorno familiar como en otros contextos de desarrollo infantil. Constituyen formas de violencia interpersonal que incluyen abuso psicológico, físico y sexual; negligencia física y emocional; violencia contra la madre; así como la convivencia con miembros del hogar que presentan consumo de sustancias, trastornos mentales, conductas suicidas o antecedentes de encarcelamiento (Felitti et al., 1998).

La ocurrencia de las EAI no es aleatoria, sino que responde a la interacción de factores de riesgo que operan en distintos niveles ecológicos, incluyendo condiciones estructurales (pobreza, desempleo, discriminación), sociales (desorganización comunitaria, aislamiento), familiares (dinámicas de violencia, consumo de sustancias, salud mental) e intergeneracionales (transmisión de la violencia y exposición parental previa a las EAI), lo que refuerza su carácter sistémico (Scott, 2021).

Este conjunto de factores psicosociales se asocia con alteraciones en los sistemas biológicos (endocrino e inmunológico), así como con condiciones de vulnerabilidad social, como la pobreza, la depresión, la bipolaridad, el intento de suicidio o suicidio consumado y el abuso de sustancias (Cicchetti y Rogosch, 1996; Petruccelli et al., 2019; Webster, 2022; Weems et al., 2021).

En este contexto, las EAI resultan perjudiciales tanto por la naturaleza del maltrato que implican como por su carácter crónico, al manifestarse de manera reiterada y acumulativa. Además, estas condiciones de adversidad durante el desarrollo varían en su severidad y frecuencia, generando efectos duraderos en el sistema de respuesta al estrés y repercusiones significativas en el desarrollo físico y mental a lo largo de la vida (Campbell et al., 2016; Kalmakis y Chandler, 2014).

Dado que la infancia constituye un periodo de alta vulnerabilidad, en el que las relaciones familiares y de cuidado desempeñan un papel determinante en la construcción de la autoimagen, el sentido de valía personal y el desarrollo emocional temprano (Bowlby, 1969), la exposición continua a EAI puede generar alteraciones significativas en estos procesos, incrementando el riesgo de psicopatología tanto en la infancia como en la edad adulta.

Estadísticas en el Mundo y en Latinoamérica

La evidencia empírica muestra que las EAI presentan una alta prevalencia a nivel global, con variaciones según el contexto y la etapa del desarrollo. En países como Estados Unidos, cerca de la mitad de la población ha experimentado al menos una adversidad, mientras que en la primera infancia las cifras pueden ser considerablemente mayores, con reportes que indican una exposición casi universal y una alta concurrencia de múltiples EAI (Dhondt et al., 2019; Kerker et al., 2015; Tanner y Francis, 2025).

En América Latina y el Caribe, dos tercios de los niños y adolescentes están expuestos a prácticas de disciplina violenta, en un contexto en el que el castigo corporal sigue siendo socialmente aceptado. En particular, se observa una alta prevalencia de diversas formas de violencia, incluidas la sexual y la física. En esta región, la prevalencia de EAI supera de manera consistente los promedios globales, con cifras que, en diversas muestras poblacionales, oscilan entre el 75% y el 90% (Pace et al., 2022). En países como México, las estimaciones sugieren niveles especialmente elevados de adversidad que superan las cifras globales reportadas en la

población infantil (González-Araya et al., 2023; Sánchez-Jáuregui et al., 2023; Vega-Arce y Núñez-Ulloa, 2017).

En este marco, las conductas adictivas emergen como un fenómeno central, no sólo como parte de las dinámicas adversas del entorno familiar, sino también como una manifestación conductual asociada a la polivictimización. En este sentido, la evidencia muestra que la acumulación de adversidades incrementa significativamente el riesgo de problemas relacionados con el consumo de alcohol y drogas, así como de trastornos por consumo de sustancias; por ejemplo, la presencia de cuatro o más EAI se asocia con un mayor riesgo de dichos desenlaces (Bogetić et al., 2023; Campbell et al., 2016).

En conjunto, estos hallazgos posicionan a las EAI como un problema de salud pública de gran magnitud, con importantes costos económicos, sanitarios y sociales (Matjasko et al., 2022), lo que refuerza la necesidad de examinar los mecanismos que vinculan la adversidad temprana con el desarrollo de conductas adictivas.

Adicciones

La comprensión científica de la adicción ha transitado de una concepción moral (falta de fuerza de voluntad o debilidad) a un modelo neurobiológico que la reconoce actualmente como una enfermedad médica crónica y tratable. *La American Society of Addiction Medicine* (ASAM, 2019) la define como el resultado de interacciones complejas entre los circuitos cerebrales, la genética, el entorno y las experiencias de vida de una persona.

Como veremos más adelante, las adicciones implican tanto la pérdida de control para frenar la búsqueda y el consumo excesivo de sustancias como la realización compulsiva de ciertas conductas, aun a pesar de las consecuencias negativas de estas para el bienestar de la persona. Para los fines de esta revisión, hablaremos de las adicciones a sustancias y de las adicciones conductuales.

Adicción a Sustancias

La adicción a sustancias se caracteriza por una búsqueda y consumo compulsivos de drogas, una pérdida de control para limitar su ingesta y la aparición de un estado emocional negativo, como disforia o irritabilidad, cuando se impide el acceso a la sustancia (Koob, 2015; Koob y Volkow 2016); estas tres fases se perpetúan e intensifican entre sí. La primera es la fase de intoxicación-atracón (*binge/intoxication*), en la que la sustancia activa de manera suprafisiológica el sistema mesolímbico dopaminérgico; el núcleo accumbens recibe una descarga dopaminérgica que codifica la experiencia como altamente reforzante, desencadenando así el aprendizaje asociativo que ancla el consumo a contextos, personas y estados emocionales específicos (Koob y Volkow, 2016).

La segunda fase, de abstinencia (*withdrawal*), se caracteriza por la activación del sistema CRH (factor liberador de corticotropina) en la amígdala extendida y por la disminución de la actividad dopaminérgica basal, lo que genera un estado de disforia, ansiedad y malestar que no existía antes del consumo. Esto provoca un estado de “*recompensa oscura*” (reforzamiento negativo) y convierte el consumo posterior en una necesidad de restablecer el equilibrio más que en una búsqueda de placer, lo cual explica la transición de la motivación positiva a la negativa que caracteriza la dependencia (Koob, 2015). La tercera fase, de preocupación-anticipación (*preoccupation/anticipation* o *craving*), implica una hiperactivación de los circuitos prefrontales

ante los estímulos asociados a la droga, combinada con una hipoactivación de las regiones prefrontales dorsolaterales implicadas en el control inhibitorio, lo que erosiona progresivamente la capacidad del individuo de resistir el impulso de consumir (Volkow et al., 2010).

Adicciones Conductuales

Durante décadas, el concepto de adicción estuvo reservado exclusivamente a las sustancias psicoactivas, bajo el supuesto de que el componente necesario era la acción farmacológica de una molécula sobre el sistema nervioso central (SNC). Este paradigma fue desafiado progresivamente por la evidencia de que ciertos comportamientos no relacionados con sustancias producen ciclos de escalada, pérdidas de control, abstinencia y recaída que son fenomenológica y neurobiológicamente similares a los observados en la dependencia de sustancias (Grant et al., 2010; Potenza, 2006). Por ende, las adicciones conductuales implican un deterioro funcional o un malestar significativo derivados de la participación excesiva en comportamientos que no implican la ingestión de sustancias químicas, pero que el individuo percibe como gratificantes o como una forma de alivio (Brand et al., 2024).

Debido a la naturaleza del agente adictivo, es poco probable que las adicciones conductuales generen una abstinencia física tan severa, pero sí pueden manifestarse con síntomas psicológicos como ansiedad, irritabilidad, frustración o preocupación constante al interrumpir la actividad (Derevensky et al., 2019; Tullet-Pradro et al., 2023). A continuación, hablaremos brevemente de algunas de las adicciones conductuales más comunes asociadas con EAI (Lim et al., 2019).

Juego Patológico

El juego patológico fue la primera adicción conductual en ser reconocida formalmente en la misma categoría que el alcoholismo o el abuso de drogas en el DSM-5 (American Psychiatric Association [APA], 2013). Este cambio se basó en evidencia neurobiológica que demostró que el cerebro realmente no distingue tanto entre la química de una sustancia y la activación de un comportamiento gratificante.

El argumento central para esta reclasificación fue que las adicciones conductuales activan los mismos circuitos mesocorticolímbicos que las sustancias psicoactivas; en el juego patológico, al igual que las drogas de abuso, se activa el estriado ventral liberando ráfagas de dopamina comparables a las sustancias estimulantes, y la exposición crónica genera los mismos procesos de habituación, desensibilización de receptores y déficit de control inhibitorio prefrontal (Potenza, 2006; Potenza, 2013; Volkow et al., 2010).

El problema central no es sólo que el sistema de placer está acelerado, sino que el sistema que lo frena no funciona correctamente. Potenza et al. (2003), mediante estudios de neuroimagen (fMRI), revelaron una activación deficiente de la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) y del giro cingulado anterior en personas con adicciones al juego patológico; estas áreas están implicadas en el control inhibitorio y la toma de decisiones. Al estar debilitadas estas áreas, el individuo pierde la capacidad de evaluar las consecuencias a largo plazo frente a la gratificación inmediata. Esto explica por qué un jugador sigue apostando a pesar de haberlo perdido todo, al igual que un adicto busca la sustancia a pesar del daño social o físico.

Adicción a la Comida

Más allá del juego, otros fenotipos conductuales han recibido una atención creciente en el ámbito empírico. Aunque sigue siendo un concepto debatido en la medicina, la adicción a la comida se define por una pérdida de control del consumo, una búsqueda compulsiva de alimentos altamente procesados y la persistencia de esta conducta a pesar de las consecuencias negativas para la salud, como la obesidad o la diabetes (Schulte et al., 2015). La adicción a la comida fue operacionalizada por Gearhardt et al. (2008) mediante la Escala de Adicción a la Comida de Yale (YFAS), que traslada los criterios diagnósticos del DSM al consumo de alimentos hiperpalatables (ricos en grasa, azúcar y sal procesada).

Se ha observado que los individuos con dependencia de sustancias, así como las personas con obesidad, presentan niveles significativamente más bajos de receptores de dopamina D2 en el cuerpo estriado. Además, existe un patrón en el que el cerebro muestra una hiperreactividad de la corteza cingulada y de la amígdala ante señales de comida deliciosa, pero una hiporreactividad durante el consumo real (Gearhardt et al., 2011; Schulte et al., 2015). Esto sugiere que la persona come en exceso para compensar una respuesta de placer debilitada, un mecanismo idéntico al de la tolerancia a las drogas.

Sin embargo, a diferencia de las drogas, la comida es necesaria para la supervivencia, lo que dificulta definir un “agente adictivo” puro, aunque se sospecha que los alimentos ultraprocesados pueden considerarse como tal. Otro matiz importante es que, en la comida, es poco probable observar un síndrome de abstinencia física o mortal como el de los opioides; en su lugar, predominan síntomas psicológicos como irritabilidad, ansiedad y agitación cuando se retira el azúcar (Schulte et al., 2015). Asimismo, si bien no existe un estado de intoxicación aguda que altere de inmediato el juicio, las consecuencias negativas son acumulativas y a largo plazo.

Adicción a la Tecnología: Internet, Redes Sociales, Videojuegos y Vídeos de Formato Corto

Por último, la adicción a la tecnología, que incluye el uso problemático de internet y las redes sociales, representa el fenotipo de mayor expansión en las poblaciones jóvenes. Para considerar una conducta en internet como adictiva, debe cumplir con seis componentes centrales propuestos por Griffiths (2005): prominencia (la actividad domina el pensamiento), modificación del estado de ánimo (uso para evadirse o sentir placer), tolerancia (necesidad de más tiempo de conexión), abstinencia (irritabilidad al no estar conectado), conflicto (con la familia o el trabajo) y recaída; en el caso de las redes sociales, el atractivo suele ser su carácter egocéntrico que permite una presentación idealizada del “yo” que activa intensamente el sistema de recompensa.

Los estudios de neuroimagen han sido fundamentales para validar estas condiciones. Se ha descubierto que, al igual que con las drogas, el uso problemático activa el núcleo accumbens, liberando dopamina ante la expectativa de recibir “likes” o notificaciones (Brezing et al., 2010). Los adolescentes con uso problemático de internet muestran una reducción del volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal y en el estriado, junto con una disminución de la conectividad entre el córtex cingulado anterior y las regiones de control ejecutivo, cambios estructurales y funcionales que se replican en la dependencia de sustancias (Yuan et al., 2011).

En la actualidad, plataformas como TikTok y los vídeos de formato corto en otras redes sociales (Instagram Reels, Youtube Shorts, etc.) se han convertido en una forma dominante de

consumo de contenido digital, al ofrecer contenido altamente personalizable, de fácil consumo y diseñado para la gratificación instantánea (Yan et al., 2023). A medida que los usuarios incrementan el tiempo que dedican diariamente a estas plataformas, tienden a desarrollar una dependencia comportamental caracterizada por dificultades para regular su uso, una creciente búsqueda de estimulación dopaminérgica y una reducción en la capacidad de concentración sostenida (Liu, et al., 2021). Además, se ha observado que las personas con mayor exposición a este tipo de contenido tienden a mostrar déficits atencionales y menor disposición a participar en actividades que no ofrecen recompensas inmediatas (Liu, et al., 2021; Ye et al., 2025).

Esta adicción opera fundamentalmente en la etapa de intoxicación del ciclo de la adicción; cada vídeo dura de 15 a 60 segundos y actúa como un gratificante individual al ser tan breve y variado, se experimentan ráfagas constantes y transitorias de dopamina en el estriado ventral (Tullett-Prado et al., 2023). Adicionalmente, el consumo masivo de vídeos cortos debilita la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) y la corteza cingulada anterior, áreas fundamentales para el control inhibitorio y la evaluación de consecuencias a largo plazo (Brand et al., 2024).

Lo que unifica estas categorías es que todas producen una reorganización funcional del circuito motivacional que desplaza progresivamente el valor relativo de los reforzadores naturales (relaciones interpersonales, salud, etc.) en favor del comportamiento adictivo, y que todas comprometen la corteza prefrontal, reduciendo la capacidad de control inhibitorio sobre el impulso de repetir la conducta (Koob y Volkow, 2016; Potenza, 2013).

Experiencias Adversas en la Infancia (EAI) y Adicciones

Si los modelos expuestos describen cómo se instala y se mantiene la adicción, las experiencias de adversidad infantil explican en gran medida por qué ciertos individuos son especialmente vulnerables a este proceso.

EAI y Adicción a Sustancias

Las EAI se han consolidado como uno de los predictores más robustos y consistentes del consumo de sustancias y del desarrollo posterior de un trastorno por uso de sustancias (Rogers et al., 2022). El estudio de Felitti et al. (1998), en una cohorte de más de 17,000 adultos, estableció la relación dosis-respuesta entre el número de EAI y el riesgo de desarrollar múltiples problemas de salud en la adultez, entre ellos el abuso de sustancias.

La literatura coincide en que esta relación es clara: quienes reportan cuatro o más ACE tienen un riesgo de 4, o incluso de 12, veces mayor de presentar problemas con el alcohol o las drogas en comparación con quienes no reportan ninguna (Felitti et al., 1998; Leza et al., 2021). Adicionalmente, no todas las EAI impactan de la misma manera; ciertos tipos presentan asociaciones más fuertes con sustancias específicas. En el estudio de Qeadan et al. (2025) se encontró que el consumo de sustancias en el hogar es uno de los predictores más potentes, según la teoría del aprendizaje social, en la que el niño observa e imita el consumo como respuesta al estrés, mientras que el abuso emocional se vincula con el uso de marihuana y alcohol. Más allá de la magnitud del efecto, la investigación más reciente ha establecido que las EAI no solo incrementan la probabilidad de consumo, sino que también anticipan la edad de inicio, lo cual constituye uno de los factores de riesgo más potentes para la severidad y la cronificación de la dependencia (Rogers et al., 2022).

El contexto regional en el que se inscriben estas trayectorias no es un detalle menor sino una variable que amplifica cualitativamente el riesgo. En México, un estudio representativo reciente ilustra la magnitud del fenómeno: el 88.2% de los adultos mexicanos reportó al menos una EAI durante la infancia, y el 22.6% acumuló cuatro o más, siendo la negligencia física y emocional las formas más frecuentes (Rojas et al., 2025). Esta acumulación tiene consecuencias directas sobre el consumo ya que, en la misma población, quienes experimentaron cuatro o más EAI presentaron 4.1 veces más probabilidades de desarrollar un diagnóstico de alcoholismo a lo largo de la vida (Rojas et al., 2025).

Lo que distingue a la región de los países de altos ingresos no es únicamente la prevalencia, sino también la naturaleza de los estresores que la sustentan. La pobreza estructural, la inseguridad alimentaria y la violencia organizada actúan como condiciones que incrementan simultáneamente la probabilidad de exposición a EAI y el acceso temprano a sustancias como estrategia de afrontamiento, configurando un entorno en el que ambas vulnerabilidades se refuerzan mutuamente desde etapas tempranas del desarrollo.

EAI y Adicciones Conductuales

EAI y Juego Patológico.

La evidencia epidemiológica documenta de manera consistente que los individuos con antecedentes de EAI presentan un mayor riesgo de desarrollar problemas de juego, con una relación dosis-respuesta entre el número acumulado de EAI y la severidad del juego patológico (Goodrich et al., 2023; Scherrer et al., 2007; Sharma y Sacco, 2015).

Los estudios en poblaciones clínicas de jugadores patológicos (JP) que buscan tratamiento han documentado prevalencias extraordinariamente elevadas de EAI. Un estudio realizado por Roberts et al. (2021) en JP en tratamiento encontró que el 45.3% de los individuos que habían cometido delitos para financiar el juego presentaban diagnósticos de salud mental y el 24.1% reportaba maltrato infantil, en comparación con el 14.1% en jugadores que no habían delinquido. Específicamente, el abuso sexual fue significativamente más prevalente en el grupo infractor (4.9% vs 1.3%, $p < 0.001$).

En otro estudio similar, Petry y Steinberg (2005) examinaron el maltrato infantil en jugadores patológicos que buscaban tratamiento y encontraron que las mujeres reportaron un mayor número de EAI que los hombres. Asimismo, se encontró que la gravedad de las EAI estaba significativamente relacionada con una edad de inicio más temprana y una mayor severidad del juego patológico.

Schultz et al. (2016) estudiaron la transmisión intergeneracional del maltrato infantil en jugadores patológicos y en sus familiares de primer grado. Para ello, evaluaron a un grupo de JP, a sus familiares de primer grado y a personas sin esta condición (grupo control). Se encontró que el maltrato infantil era más prevalente en los JP y sus familiares que en los participantes del grupo control (64 vs 25%, $p < .001$). Los individuos del grupo JP con antecedentes de maltrato infantil presentaron síntomas de ludopatía más severos, mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad y depresión, y mayor disfunción familiar que los del grupo JP sin antecedentes de maltrato infantil. Se observó una mayor transmisión intergeneracional del maltrato en el grupo de familiares de personas con JP, en comparación con el grupo control (44 % frente a 24 %, $p = .002$). Específicamente, dentro del grupo de familiares de JP, la incidencia de maltrato infantil fue significativamente mayor en quienes presentaban antecedentes de maltrato (58 %) que en

quienes no los presentaban (28 %, $p = .009$). Además, los familiares de JP con antecedentes de maltrato presentaron una mayor incidencia de ansiedad, de uso de sustancias y de intentos de suicidio.

Uno de los descubrimientos más importantes es que esta relación no siempre es directa y podría estar mediada por la incapacidad para gestionar las emociones. Los adultos con historial de EAI suelen tener dificultades para controlar sus impulsos cuando están molestos y carecen de claridad respecto de sus propios sentimientos (alexitimia). En este contexto, el juego se convierte en una estrategia funcional para intentar aliviar estados emocionales negativos derivados del trauma temprano (Lim et al., 2019).

Adicción a la Comida

En el ámbito de la adicción a la comida, los vínculos con las EAI son igualmente sólidos, aunque menos estudiados. Mason et al. (2013) encontraron que, en mujeres, el abuso físico o sexual severo en la infancia predicen de forma independiente y significativa las puntuaciones en YFAS (Escala de Adicción a la Comida de Yale) en la adultez incluso controlando el índice de masa corporal y la psicopatología comórbida, lo que se asocia con un aumento aproximado del 90% en el riesgo a la adicción a la comida; además, si fueron expuestas a ambos tipos de abuso (físico y sexual) el riesgo a desarrollar este comportamiento adictivo se multiplica por 2.4.

Esta relación está mediada principalmente por procesos internos de regulación. Los adultos con antecedentes de maltrato suelen presentar dificultades específicas, como un control de impulsos reducido cuando están molestos y una falta de claridad en sus propios sentimientos, lo que puede llevarlos a recurrir a la comida como mecanismo de escape. El estudio de Imperatori et al. (2017) identificó el esquema de “*Desconexión y Rechazo*”; este se refiere a la expectativa interna de que las necesidades básicas de seguridad, estabilidad, aceptación y amor no serán satisfechas de manera predecible. En este contexto, los alimentos hiperpalatables actúan como “*alimentos de consuelo*” para aliviar estados de ánimo desagradables derivados de la activación de dichos esquemas.

Por otro lado, se sabe que las personas consumen más calorías y más grasa en los días en que experimentan niveles más altos de estrés que en los días más relajados (McCann et al., 1990). Por lo tanto, las EAI pueden aumentar la percepción de estrés y, para afrontarlo, se incrementa el consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares. Asimismo, la comida chatarra, dadas sus propiedades hedónicas y su elevada densidad energética, es una forma de automedicación fácilmente accesible mediante atracones hedónicos, lo que crea hábitos fuertes a través de cambios en la amígdala (Dallman et al., 2003).

Una distinción importante es que la adicción a la comida y el trastorno por atracón no son iguales en su estructura psicológica (Imperatori et al., 2017). Los síntomas de adicción a la comida están fuertemente vinculados con: desconexión, autonomía deteriorada, falta de límites, orientación hacia los demás y sobrevigilancia; en cambio, la severidad del trastorno por atracón solo se vinculó con tres de ellos (desconexión y rechazo, falta de límites y orientación hacia los demás), lo que sugiere que la adicción a la comida tiene una base psicopatológica más amplia y está más influenciada por estos esquemas negativos que el comportamiento de atracón.

También se ha encontrado que la violencia doméstica, la presencia de enfermedad mental en el hogar y la presencia de un miembro de la familia con antecedentes penales se asociaron con el trastorno por atracón en la adolescencia temprana. En conjunto, estos hallazgos

sugieren que los entornos familiares disfuncionales pueden desempeñar un papel particularmente relevante en la aparición o el desarrollo de síntomas de atracón (Chu et al., 2022).

Más allá de sus efectos psicopatológicos directos, el maltrato también puede alterar los circuitos neuronales implicados en el procesamiento de la recompensa y en el control inhibitorio, mecanismos que se han relacionado con el trastorno por atracón en la preadolescencia y en la adultez (Brewerton et al., 2018; Murray et al., 2022). Existe una asociación entre las EAI y una menor disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2 (D2R) implicados en la respuesta a la recompensa. Uno de los mecanismos neuronales que podría vincular las EAI con la obesidad es la atenuación de dicha respuesta. En este contexto, una menor disponibilidad de D2R podría favorecer un consumo compensatorio excesivo de alimentos, como estrategia para contrarrestar la disminución de la sensibilidad al refuerzo hedónico (Wang et al., 2001). Asimismo, el estrés parece modular la influencia de la disponibilidad de D2R sobre la conducta alimentaria, de modo que una menor disponibilidad de estos receptores incrementa la probabilidad de ingesta en situaciones de estrés emocional (Volkow et al., 2003).

Por otro lado, también se ha documentado una interacción entre la señalización de la insulina en las vías cerebrales implicadas en la ingesta alimentaria y la exposición a adversidades infantiles. Jaramillo-Ospina et al. (2025) encontraron que, en niños de 4 años con alta expresión del receptor de insulina en el sistema mesocorticolímbico, la adversidad temprana se asocia con un mayor deseo de beber en varones, así como con una conducta de aproximación más elevada hacia los alimentos y un índice más elevado de aproximación/evitación alimentaria en niñas. Patrones similares se observaron en la población infantil a los 6 años de edad. Estos hallazgos son de especial relevancia, ya que la conducta alimentaria en la infancia predice los patrones dietéticos en etapas posteriores de la vida. En consecuencia, la identificación de diferencias individuales en la respuesta conductual ante las adversidades tempranas podría contribuir a identificar a los niños con mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas a largo plazo y a diseñar estrategias oportunas de vigilancia e intervención tempranas.

Uso Problemático de la Tecnología

La adicción a las nuevas tecnologías ha llamado recientemente la atención de la comunidad científica por su alta prevalencia y su impacto en la calidad de vida de niños, adolescentes y jóvenes. Entre estas, destacan las adicciones al internet, a las redes sociales, a los videojuegos y a los videos cortos.

Dos metaanálisis recientes han mostrado que la adicción al internet se relaciona con las EAI. En el primer metaanálisis, Tang et al. (2024) incluyeron 19 estudios con un total de 21,398 participantes adolescentes, reportando una correlación significativa entre el trauma infantil y la adicción a internet ($r = .395$, $p < 0,001$). En el segundo, Hao et al. (2024) examinaron 37 estudios de 12 países distintos que involucraron a 45,364 participantes de 8 a 67 años, confirmando una asociación significativa entre EAI y la adicción a internet ($r = .21$). Este metaanálisis identificó que la negligencia física mostró la asociación más fuerte con la adicción a internet ($r = .25$), seguida por el abuso emocional ($r = .24$), el abuso sexual ($r = .17$), la negligencia emocional ($r = .17$) y abuso físico ($r = .16$). Estos hallazgos sugieren que diferentes tipos de EAI pueden ejercer efectos distintos sobre el riesgo de desarrollar un uso problemático de medios digitales (Hao et al., 2024).

Un hallazgo epidemiológico particularmente relevante proviene del estudio de Wang et al. (2023), que examinó a 14,263 estudiantes de 15 a 29 años del sur de China. El 41.29% de los participantes cumplieron con los criterios de adicción al internet y las EAI se correlacionaron positivamente con la severidad de la adicción, particularmente el abuso emocional, el abuso físico y el abuso sexual. Las EAI se correlacionaron negativamente con la duración del sueño, que actuó como variable mediadora en la relación entre el trauma infantil y la adicción a internet. Los resultados sugieren que las alteraciones en los ritmos circadianos y en la arquitectura del sueño pueden constituir mecanismos adicionales mediante los cuales las EAI incrementan el riesgo de uso problemático de medios digitales (Wang et al., 2023).

Un uso común de internet es acceder a las redes sociales. Al respecto, Chegeni et al. (2025) estudiaron una muestra de 1247 iraníes de 19 a 65 años y encontraron que las EAI se asociaban positivamente con la adicción a las redes sociales ($\beta = 0.088$, $p = 0.002$) y negativamente con la calidad de vida ($\beta = -0.234$, $p < 0.001$). La calidad de vida se correlacionó negativamente con la adicción a las redes sociales ($\beta = -0.225$, $p < 0.001$) y medió parcialmente la relación entre las EAI y la adicción ($\beta = 0.053$, $p < 0.001$). El estatus ocupacional moderó los efectos de las EAI tanto sobre la calidad de vida ($\beta = 0.066$, $p = 0.021$) como sobre la adicción a las redes ($\beta = -0.055$, $p = 0.046$).

Los videojuegos son otro uso común de las nuevas tecnologías. Estudios prospectivos a gran escala han demostrado que los adolescentes expuestos a 4 o más EAI tienen 3.1 veces más probabilidades de reportar un uso problemático de los videojuegos y 1.6 veces más de presentar adicción al teléfono móvil en comparación con quienes no vivieron maltrato (Raney et al., 2023).

La adicción a los vídeos cortos, en plataformas como *TikTok*, afecta a un gran porcentaje de jóvenes en la actualidad. Yao et al. (2025) encontraron una relación significativa entre la adicción a los videos cortos y las EAI en una muestra de 2,460 estudiantes universitarios chinos. El abuso emocional y la negligencia física fueron los tipos de adversidad que más se correlacionaron con la adicción a videos cortos, siendo esta problemática mayor en los hombres que en las mujeres. Los vídeos cortos son altamente reforzantes, por lo que podrían mitigar las alteraciones emocionales en las personas que crecieron en entornos adversos.

Un estudio de Lin et al. (2024) se centró en determinar qué aplicación móvil es la más adictiva y en rastrear el desarrollo de la conducta a lo largo de un año. Usaron un análisis de redes para ver la interconexión entre diferentes adicciones a aplicaciones (juegos, redes sociales, vídeos cortos) y EAI, encontraron que en la red de adicción al celular, la adicción a vídeos cortos resultó ser el nodo con mayor centralidad, por encima de los videojuegos y las redes sociales tradicionales; en este estudio, el descuido físico, el acoso escolar y la violencia comunitaria fueron los puentes más fuertes que conectan el historial de trauma con adicción a apps. Mediante un seguimiento longitudinal, demostraron que las EAI predicen la adicción a videos cortos un año después, y que esta relación fue mediada por la alexitimia y la sensibilidad social.

Xue et al. (2024) evaluaron una muestra de 11,425 estudiantes universitarios chinos para examinar la conexión entre las EAI y la adicción a vídeos de formato corto y encontraron que el riesgo escala de forma alarmante, comparados con quienes no tienen EAI, quienes reportaron 4 tienen 2.4 veces más probabilidades de adicción y quienes reportaron 7 o más tienen un riesgo de 4.68; el abuso, la negligencia infantil y la violencia fuera de la familia mostraron una asociación lineal más fuerte con la adicción que la disfunción familiar general. Los autores encontraron que

la relación está mediada por la resiliencia y la satisfacción vital; es decir, el trauma temprano erosiona la resiliencia, lo que reduce la satisfacción con la vida actual y lleva al individuo a buscar refugio en el flujo infinito de dopamina generado por TikTok.

Las EAI como Factor de Vulnerabilidad a las Conductas Adictivas: Mecanismos Neurobiológicos Implicados

Hasta ahora hemos revisado cómo tanto las adicciones a sustancias como las conductuales son mucho más prevalentes en individuos que han experimentado EAI. A continuación, explicaremos los mecanismos neurobiológicos que pueden explicar dicha relación.

Períodos Críticos del Neurodesarrollo

El desarrollo cerebral humano es un proceso prolongado y altamente organizado que abarca desde el período prenatal hasta la tercera década de la vida. Durante este extenso período, el cerebro atraviesa fases críticas de proliferación neuronal, migración, sinaptogénesis, mielinización y poda sináptica. Estas ventanas temporales de desarrollo representan períodos de máxima plasticidad neuronal, durante los cuales las experiencias ambientales ejercen influencias particularmente potentes y duraderas sobre la arquitectura cerebral (Andersen y Teicher, 2009).

La investigación en neurociencia del desarrollo ha identificado que diferentes regiones cerebrales y sistemas neuroquímicos presentan trayectorias de maduración distintas, con períodos de vulnerabilidad específicos. Las estructuras límbicas, incluidas la amígdala y el hipocampo, maduran relativamente temprano y son particularmente sensibles al estrés en la infancia temprana. En contraste, la corteza prefrontal, especialmente las regiones dorsolaterales y ventromediales involucradas en el control ejecutivo y la regulación emocional, continúa desarrollándose hasta la adultez temprana. Esta asincronía madurativa crea ventanas de vulnerabilidad diferencial, en las que el estrés en distintas etapas del desarrollo puede producir patrones distintos de alteración neurobiológica (Andersen y Teicher, 2009).

El modelo de "incubación de estrés/disfunción corticolímbica" propuesto por Andersen y Teicher (2009) postula que la exposición al estrés durante el desarrollo interactúa con eventos específicos de la neuromaduración para producir vulnerabilidades particulares frente a determinadas clases de drogas en etapas posteriores de la vida. Este modelo sugiere que el momento (timing) de la adversidad temprana es crítico para determinar qué sistemas neurobiológicos se verán más afectados y, en consecuencia, qué tipos de psicopatología, incluidos patrones específicos de adicción, pueden emerger.

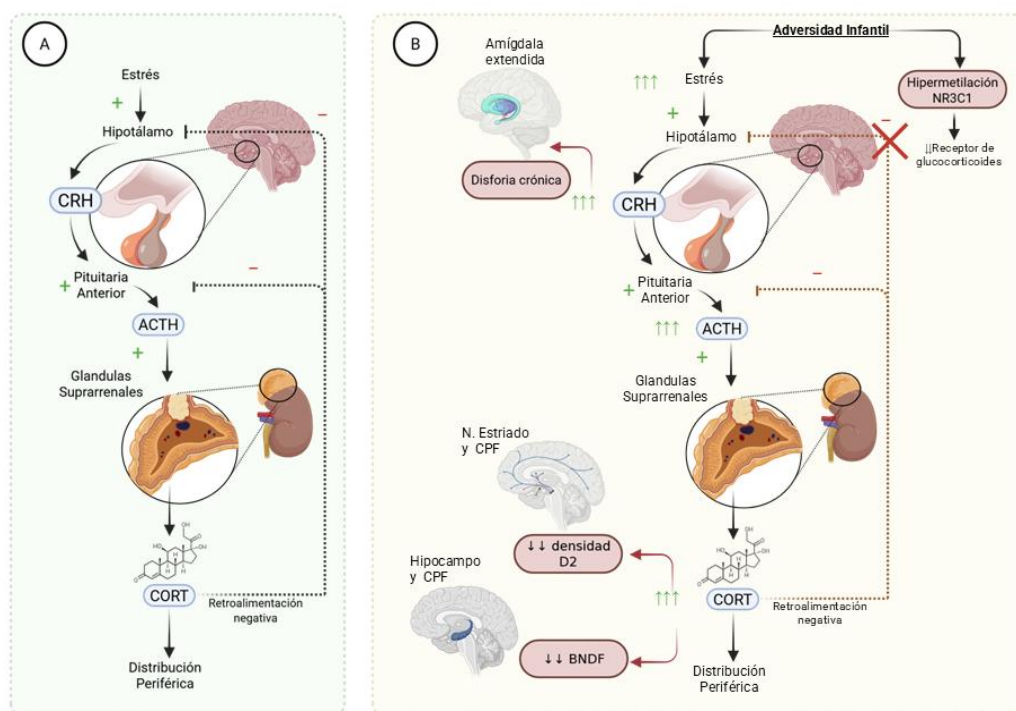
Alteraciones del Eje HHA y Sistemas de Estrés

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) constituye el sistema neuroendocrino primario para la regulación de las respuestas al estrés. En condiciones normales, la activación del eje HHA ante estresores agudos es adaptativa, movilizando recursos fisiológicos y conductuales para afrontar desafíos ambientales. Sin embargo, la exposición crónica o severa al estrés durante períodos críticos del desarrollo puede producir alteraciones persistentes en la función del eje HHA, lo que se traduce en patrones de hiperreactividad o hiporreactividad al estrés que persisten hasta la edad adulta (al'Absi, 2020). El producto final de la activación del eje HHA es la producción de glucocorticoides: el cortisol (en humanos) y la corticosterona (en roedores).

Las EAI generan estrés temprano y, con ello, cambios duraderos en la función del eje HHA, incluyendo alteraciones en los niveles basales de glucocorticoides, respuestas alteradas de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y modificaciones en la expresión de receptores de glucocorticoides, la neurogénesis, la sobreproducción y la poda sináptica, y la mielinización en regiones cerebrales clave para el procesamiento de recompensas y la regulación del comportamiento y las emociones (Teicher y Samson, 2016). Como se observa en la Figura 1, estos cambios neurobiológicos tienen implicaciones directas para la vulnerabilidad a las adicciones, ya que la desregulación del eje HHA se asocia con mayor reactividad al estrés, que a su vez constituye un factor de riesgo bien establecido para el inicio del consumo de sustancias, la escalada del uso y las recaídas (al'Absi, 2020).

Figura 1

Comparación entre la Respuesta Normal al Estrés y la Desregulación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) Inducida por Experiencias Adversas en la Infancia



Nota. Comparación entre la respuesta normal al estrés (A) y la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) inducida por experiencias adversas en la infancia (B). En A, el cortisol activa la retroalimentación negativa sobre el hipocampo y la CRH, restaurando el estado basal. En B, la hipermetilación del gen NR3C1 inhibe la expresión del receptor de glucocorticoides (X roja), lo que impide el cierre del bucle. Simultáneamente, la activación sostenida del CRH en la amígdala extendida genera disforia crónica, mientras que los niveles elevados de cortisol reducen la densidad de receptores dopaminérgicos D2 en el núcleo estriado y la CRH prelámbica y suprimen la síntesis de BDNF en el hipocampo y la CPF, comprometiendo la neuroplasticidad y el control ejecutivo. Las flechas verdes (↑↑) indican una elevación sostenida respecto al nivel basal. CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CORT: cortisol/corticosterona; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CPF: corteza prefrontal. Figura creada con BioRender.com.

Los estudios en humanos han documentado que el estrés temprano aumenta el consumo de alcohol (McCaul et al., 2017) y la impulsividad en adultos, y que estos efectos están mediados por mecanismos que involucran al factor liberador de corticotropina (CRH) y el sistema GABAérgico (Gondré-Lewis et al., 2016). El CRH, además de su papel en la activación del eje HHA, actúa como neurotransmisor en circuitos cerebrales relacionados con el estrés, la ansiedad y la motivación, proporcionando un vínculo neurobiológico directo entre la desregulación del estrés inducida por el trauma y la vulnerabilidad a las adicciones.

La exposición crónica al alcohol modula la actividad del sistema CRH en la amígdala, lo que contribuye a la aparición de los síntomas de abstinencia (Becker, 2018). A su vez, la abstinencia puede elevar los niveles de glucocorticoides e incrementar la liberación de CRH en el núcleo central de la amígdala (Koob y Schulkin, 2019). De manera complementaria, la exposición prolongada al estrés puede alterar la densidad de receptores de glucocorticoides, potenciando así los efectos reforzadores del alcohol y de otras drogas de abuso (Moustafa et al., 2018).

Reconfiguración del Sistema de Recompensa

Los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, que se proyectan desde el área tegmental ventral (VTA) hacia el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y otras regiones límbicas, constituyen el sustrato neurobiológico fundamental del procesamiento de las recompensas y de la motivación. Estos circuitos son críticos para el aprendizaje reforzado, la anticipación de recompensas y la asignación de saliencia motivacional a los estímulos ambientales. Todas las sustancias adictivas, a pesar de sus diversos mecanismos farmacológicos, convergen en la activación de los circuitos dopaminérgicos, lo que provoca un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Hyman et al., 2006).

La adversidad temprana reconfigura el sistema mesocorticolímbico (Duque-Quintero et al., 2022). Esta disfunción puede manifestarse como una hiposensibilidad a las recompensas naturales, lo que impulsa a buscar estímulos más potentes, o como una hipersensibilidad a los estímulos gratificantes, lo que facilita el aprendizaje rápido de conductas adictivas (Birnie et al., 2020). Las EAI alteran la densidad y el equilibrio de los receptores dopaminérgicos en regiones clave como el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal prelímbica (plPFC) (Anderson et al., 2025).

Paralelamente, el estrés temprano puede atenuar el incremento normal de los receptores D2 que ocurre durante la adolescencia en la plPFC (Mahmoodkhani et al., 2022). Dado que los receptores D2 están vinculados a la inhibición conductual, su reducción deja al sistema de recompensa sin los elementos necesarios para modular la búsqueda de sensaciones, lo que favorece una predisposición biológica a la impulsividad (Anderson et al., 2025) (ver Tabla 1).

Trayectorias hacia la Adicción

La transición de la adversidad temprana al consumo de sustancias se explica por dos teorías predominantes: 1) Hipótesis de la automedicación (refuerzo negativo): los individuos consumen para aliviar síntomas de malestar emocional (ansiedad, depresión o entumecimiento afectivo). Las mujeres con antecedentes de maltrato infantil suelen iniciar el consumo como una estrategia de afrontamiento más que por placer recreativo (Adams et al., 2021; Fonseca et al., 2021). 2) Búsqueda de sensaciones: tendencia a buscar experiencias intensas, vinculada a un

sistema de recompensa hipersensible y a una CPF inmadura. Los hombres muestran consistentemente niveles más altos de este rasgo, lo que facilita el inicio del consumo en contextos de riesgo (Shulman et al., 2015; Williams et al., 2021).

Tabla 1

Alteraciones en el Sistema de Recompensa

Componente del Sistema	Alteración inducida por la EAI	Efecto en la conducta de consumo
Núcleo Accumbens (NAc)	Incremento de la densidad de los receptores D1 y D2.	Mayor saliencia incentiva hacia las drogas; búsqueda compulsiva (Anderson et al., 2025).
Corteza Prelímbica (pIPFC)	Mitigación del pico de receptores D2.	Déficit en el control inhibitorio; inicio temprano del consumo (Anderson et al., 2025).
Área Tegmental Ventral (VTA)	Activación microglial y reducción de neuronas TH+ en machos.	Estado de hipodopaminergia basal; automedicación con estimulantes (Brenhouse et al., 2013).
Péptidos de Estrés (CRH)	Aumento de la expresión de CRH en el NAc y amígdala.	Recaída inducida por estrés (Williams et al., 2021)

Mecanismos Moleculares y Epigenéticos

La persistencia de los efectos de la EAI se debe a cambios en la expresión génica. El gen FKBP5 es un regulador clave de la sensibilidad al receptor de glucocorticoides. Las variantes de riesgo se asocian con una retroalimentación negativa disminuida del eje HHA, lo que se traduce en un apagado más lento de la respuesta al estrés (Cross et al., 2017). Asimismo, en modelos preclínicos se ha identificado que los eventos adversos provocan una reducción de los receptores opioides delta en el NAc de las hembras, lo que genera un estado de vulnerabilidad afectiva (Levis et al., 2024).

Disfunción de la Corteza Prefrontal y Funcionamiento Ejecutivo

La CPF constituye el sustrato neural de las funciones ejecutivas (FE), un conjunto de procesos cognitivos de alto orden que permiten regular el comportamiento, las emociones y el pensamiento en función de una meta; incluye la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio (Miyake y Friedman, 2012), la planificación y la toma de decisiones (Diamond, 2013). Estas funciones son críticas para la autorregulación del comportamiento, permitiendo a los individuos suprimir respuestas prepotentes, mantener metas a largo plazo frente a tentaciones inmediatas y adaptar su comportamiento de manera flexible a contextos cambiantes. Dichas funciones son imprescindibles para el desarrollo de una conducta socialmente adaptada, pues permiten a los individuos resistir impulsos inapropiados, considerar las consecuencias de

sus actos, cambiar de perspectiva y comportarse de manera reflexiva y empática (Diamond, 2013).

Numerosas investigaciones han demostrado que los individuos que han experimentado adversidad en la infancia presentan déficits significativos en múltiples dominios de la FE, incluyendo la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la planificación y el control inhibitorio (Amédée et al., 2024; Beers y De Bellis, 2002; Bremner et al., 2004; Bruce y Kim, 2022; Caparos y Blanchette, 2014; DePrince et al., 2009; Freeman y Beck, 2000; Masson et al., 2015; Mueller et al., 2010; Navalta et al., 1992; Pechtel y Pizzagalli, 2011; Sanz-Martin et al., 2019).

Los déficits en las FE son factores de riesgo bien establecidos para conductas adictivas mediante múltiples mecanismos (Dawe y Loxton, 2004; Lee et al., 2019; Mallorquí-Bagué et al., 2018; Peixoto et al., 2025; Puetz y McCrory, 2015). Por ejemplo, las fallas en el control inhibitorio reducen la capacidad para resistir los impulsos de consumir sustancias o de participar en conductas adictivas, mientras que los déficits en la planificación y en la consideración de las consecuencias futuras se traducen en la toma de decisiones que priorizan las recompensas inmediatas por encima de los objetivos a largo plazo. La flexibilidad cognitiva reducida limita la capacidad para generar e implementar estrategias alternativas de afrontamiento del estrés, mientras que los déficits de memoria de trabajo comprometen la capacidad de mantener objetivos de abstinencia o de moderación en mente al enfrentarse a situaciones de riesgo.

Las fallas en el funcionamiento ejecutivo, en particular en el control inhibitorio, tienen como consecuencia natural la impulsividad, la cual se define como la tendencia a actuar precipitadamente sin considerar adecuadamente las consecuencias e incluye componentes como la urgencia (tendencia a actuar impulsivamente en contextos de emociones intensas), la falta de premeditación (dificultad para considerar las consecuencias antes de actuar), la falta de perseverancia (dificultad para mantener el esfuerzo hacia los objetivos) y la búsqueda de sensaciones (tendencia a buscar experiencias novedosas y estimulantes) (Moeller et al., 2001).

Las EAI se asocian de manera consistente con niveles elevados de impulsividad tanto en la adolescencia como en la edad adulta, lo que puede conducir a conductas adictivas. Por ejemplo, en un estudio con ratas, Gondré-Lewis et al. (2016) demostraron que el estrés temprano (debido a la separación materna) aumenta tanto el consumo excesivo de alcohol como la impulsividad en los adultos. Costa-Macedo et al. (2025) examinaron la relación entre la impulsividad, el funcionamiento social y el funcionamiento de la CPF durante una tarea de control inhibitorio (Go-NoGo) en adultos adictos a opioides, y cómo dicha relación era modulada por las EAI. Los autores encontraron que las EAI modularon la relación entre la impulsividad y el funcionamiento social. Aunque no hubo diferencias en el desempeño en la tarea entre los participantes con y sin impedimentos en el funcionamiento social, los primeros mostraron una mayor activación de la CPF que los segundos.

La impulsividad contribuye a la vulnerabilidad a las adicciones en múltiples etapas del proceso adictivo. En la fase de iniciación, la impulsividad aumenta la probabilidad de experimentar con sustancias o conductas adictivas. Durante la fase de escalada, la impulsividad contribuye a patrones de uso intensificados y a la pérdida de control. En la fase de mantenimiento, la impulsividad interfiere con los intentos de reducir o cesar el uso. Durante los intentos de abstinencia, la impulsividad aumenta el riesgo de recaídas ante señales, el estrés o estados emocionales negativos.

Por otra parte, las EAI producen alteraciones significativas en el desarrollo y la función de los circuitos prefrontales mediante múltiples mecanismos neurobiológicos, que incluyen reducciones en las poblaciones de interneuronas inhibitorias y debilitamiento de la integridad de las redes perineuronales. Por ejemplo, Gildawie et al. (2021) demostraron en ratas que la exposición repetida a adversidades durante el desarrollo reduce el número de interneuronas parvalbúmina-positivas (PV+) y debilita la integridad estructural de las redes perineuronales en la CPF medial adulta, con efectos más pronunciados en las hembras. Las interneuronas PV+ son componentes críticos de circuitos inhibitorios corticales que proporcionan una inhibición rápida y sincronizada, esencial para la generación de las oscilaciones gamma que intervienen en funciones cognitivas de alto orden, como la memoria de trabajo y la atención. Las redes perineuronales que rodean estas interneuronas estabilizan sus conexiones sinápticas y regulan su plasticidad (Gildawie et al., 2021). La pérdida de interneuronas PV+ y la disrupción de redes perineuronales por las EAI implican una desestabilización de la inhibición cortical que puede resultar en desequilibrios de la relación excitación-inhibición y en déficits en funciones cognitivas dependientes de la corteza prefrontal.

La afectación prefrontal en personas con EAI también se ha evidenciado mediante cambios en el volumen y la activación de las distintas regiones de la CPF. Así, se ha reportado un menor volumen de sustancia gris en las regiones dorsolateral, dorsomedial y orbital de la CPF (Andersen et al., 2008; De Bellis et al., 2002; De Brito et al., 2013; Hanson et al., 2010; Kim et al., 2023; Tomoda et al., 2009). En cuanto al metabolismo, se ha observado que las mujeres con trastorno de estrés postraumático secundario a abuso sexual infantil muestran un menor flujo sanguíneo en la corteza prefrontal medial, el giro subcalloso (área de Brodman 25) y la corteza del cíngulo anterior (CCA) al recordar el abuso del que fueron objeto (Bremner et al., 1999).

Otra estructura afectada en niños y adultos con EAI es la CCA (De Bellis et al., 2000; Tomoda et al., 2009; Treadway et al., 2009), la cual es crucial para el control inhibitorio, la modulación de las respuestas emocionales y la detección de errores.

En la literatura se ha reportado una relación entre las EAI y las conductas adictivas, modulada tanto por las funciones ejecutivas como por anomalías de la CPF y de la CCA. Por ejemplo, Silveira et al. (2020) demostraron que la relación entre el maltrato infantil y la función ejecutiva en adolescentes está mediada por alteraciones en las redes cerebrales que involucran a la CCA, la ínsula anterior derecha, el surco intraparietal derecho y los giros precentral y postcentral bilaterales; estas alteraciones en la conectividad predicen, a su vez, el consumo de alcohol de alto riesgo.

En estudiantes universitarios chinos, Yao et al. (2025) encontraron que la relación entre la adicción a videos cortos y la negligencia física estaba mediada por el volumen de la sustancia gris de la CPF dorsolateral. La intensidad de la sintomatología adictiva se correlacionó positivamente con el volumen de la sustancia gris de la CPF orbital, dorsomedial, frontotemporal y del giro temporal superior.

Resultados similares fueron descritos por Fava et al. (2019), quienes encontraron que la relación entre las EAI, los comportamientos externalizantes y el uso de sustancias en adolescentes está mediada por alteraciones en la activación de la corteza cingulada anterior ante errores de inhibición. Estos hallazgos sugieren que las EAI comprometen circuitos neuronales implicados en el monitoreo de errores y en el ajuste conductual, funciones críticas para el control ejecutivo y la autorregulación.

Impacto de las EAI en la Neurobiología del Control Emocional y la Predisposición a Trastornos por Uso de Sustancias

El impacto de las EAI no se limita a un efecto psicológico transitorio, sino que se integra biológicamente en el desarrollo del SNC. Este proceso altera trayectorias críticas de la maduración cerebral y reconfigura de manera permanente la capacidad del individuo para regular sus emociones y responder al estrés (Guadagno et al., 2021). Las investigaciones actuales, respaldadas por estudios en modelos animales y en poblaciones humanas, sugieren que estas alteraciones neurobiológicas sientan las bases de una mayor vulnerabilidad a los trastornos por uso de sustancias y a las adicciones conductuales, manifestándose mediante mecanismos divergentes que incluyen la automedicación de síntomas afectivos y la búsqueda impulsiva de sensaciones (Kuhn, 2015; Luby et al., 2017).

La complejidad de este fenómeno radica en la interacción dinámica entre el tipo de adversidad, el momento del desarrollo en el que ocurre y las variables biológicas inherentes al individuo (Bath, 2020; Kuhn, 2015; McHugh et al., 2018). Mientras que las mujeres suelen presentar una mayor susceptibilidad a trastornos internalizantes y una progresión más rápida hacia la dependencia, los hombres tienden a mostrar patrones de consumo externalizantes vinculados a la toma de riesgos y déficits en el control inhibitorio (Kuhn, 2015; McHugh et al., 2018; Williams et al., 2021).

Control Emocional: El Circuito Amígdala-Prefrontal

El control emocional eficaz depende fundamentalmente de la comunicación bidireccional entre la amígdala (responsable del procesamiento de la relevancia emocional y de la detección de amenazas) y la CPF, en particular su región medial (CPFm), que ejerce una regulación inhibitoria de arriba hacia abajo (*top-down*) sobre las respuestas límbicas. En un desarrollo típico, estas conexiones son inmaduras durante la infancia, caracterizándose por un acoplamiento funcional positivo en el que la actividad de la amígdala y la CPFm fluctúa en la misma dirección, y evolucionan hacia un acoplamiento negativo o inverso durante la adolescencia, lo que permite una regulación emocional más sofisticada y estable (Guadagno et al., 2021).

El Fenómeno de la Maduración Acelerada

Las EAI interrumpen este cronograma normativo de maduración. Estudios realizados con niños que experimentaron privación materna temprana, como los criados en instituciones, demuestran la aparición prematura de una conectividad funcional de tipo adulto entre la amígdala y la CPFm (Gee et al., 2013). Este patrón, mediado por niveles elevados de cortisol derivados de la activación crónica del eje HHA, se interpreta como una adaptación ontogénica necesaria para la supervivencia en entornos hostiles e impredecibles.

Al acelerar el desarrollo de los mecanismos de regulación, el cerebro del niño intenta compensar la falta de un cuidador externo capaz de proveer regulación emocional, estableciendo circuitos de inhibición de forma precoz que normalmente aparecerían años más tarde (Gee et al., 2013; Herzberg et al., 2021). Sin embargo, esta adaptación conlleva un costo neurocognitivo significativo. Aunque los jóvenes con fenotipos de maduración acelerada pueden mostrar una reducción relativa de los niveles de ansiedad en comparación con sus pares que no logran esta adaptación, sus niveles globales de ansiedad y de desregulación emocional siguen siendo

marcadamente superiores a los de niños con crianzas típicas (Gee et al., 2013; Herzberg et al., 2021).

Además, se ha sugerido la existencia de un compromiso o *trade-off* en el desarrollo, en el que la inversión de recursos biológicos en la maduración temprana de los circuitos del miedo se produce a expensas de las redes corticales que sustentan funciones ejecutivas complejas, la atención y la memoria de trabajo.

La desregulación emocional constituye una consecuencia central de las EAI y un síntoma presente en diversas formas de psicopatología, incluidas las conductas adictivas. La desregulación emocional se refiere a dificultades en la modulación de la intensidad, la duración y la expresión de las emociones, así como en el uso de estrategias adaptativas para regularlas. Los individuos con antecedentes de maltrato infantil frecuentemente exhiben patrones de hiperreactividad emocional, dificultades para identificar y nombrar las emociones (alexitimia) y dependencia de estrategias de regulación emocional desadaptativas (Puetz y McCrory, 2015).

La desregulación emocional contribuye a la vulnerabilidad a las adicciones a través de múltiples vías. Primero, los estados emocionales negativos intensos y difíciles de regular pueden motivar el uso de sustancias o la participación en conductas adictivas como estrategias de afrontamiento para aliviar el malestar emocional (modelo de automedicación). Segundo, la dificultad para experimentar y regular emociones positivas (anhedonia) puede motivar la búsqueda de experiencias intensamente gratificantes proporcionadas por sustancias o conductas adictivas. Tercero, la impulsividad emocional, caracterizada por acciones precipitadas en contextos de emociones intensas, puede derivar en decisiones impulsivas de consumir sustancias o de participar en conductas adictivas, sin considerar adecuadamente las consecuencias.

Dimorfismo Sexual: Estrategias Diferenciadas ante la Adversidad

El impacto de las AEI no es uniforme entre los sexos, debido a diferencias en los tiempos de maduración cerebral y a la influencia de las hormonas gonadales durante periodos críticos. Las mujeres generalmente presentan una maduración más temprana de la amígdala y la CPF que los hombres, quienes muestran un desarrollo más prolongado de las áreas frontales, lo que extiende su ventana de vulnerabilidad a conductas de riesgo durante la adolescencia (Bordes et al., 2024; Kuhn, 2015).

Las investigaciones sugieren que las hembras son particularmente sensibles a los efectos de las adversidades tempranas en el ámbito afectivo. En modelos de roedores, el estrés temprano induce cambios específicos en la morfología de las dendritas de la corteza infralímbica de las hembras, alterando la densidad de espinas de manera que no se observa con tanta agudeza en los machos adolescentes. Conductualmente, tras la exposición al estrés, las hembras suelen emplear estrategias de afrontamiento del miedo más activas, como el escape, mientras que los machos tienden a la inmovilidad, una respuesta de afrontamiento pasiva (Bordes et al., 2024; Markham et al., 2013). Estas diferencias se reflejan en la clínica humana, donde las mujeres expuestas a maltrato infantil presentan una mayor incidencia de trastornos de ansiedad y de depresión mayor, con una relación de riesgo de aproximadamente 2:1 respecto a los hombres. En los hombres, el impacto tiende a manifestarse como trastornos de conducta e impulsividad, lo que sugiere que el estrés temprano afecta de manera desproporcionada la

maduración de los sistemas de control cognitivo en el sexo masculino (Bath et al., 2017; Martin et al., 2023).

Influencia Hormonal y Epigenética

El sistema endocrino desempeña un papel mediador crucial. El estradiol en las hembras puede tener efectos duales: por un lado, se ha sugerido un papel protector en la preservación del volumen del hipocampo tras el estrés; por otro, potencia la respuesta de los sistemas dopaminérgicos y del eje HHA, lo que puede aumentar la sensibilidad al estrés y la vulnerabilidad a la adicción (Kuhn, 2015; Williams et al., 2021). A nivel molecular, el estrés temprano reprograma el metabolismo cerebral de manera sexo-específica; por ejemplo, se han identificado alteraciones en las vías metabólicas de las purinas y del glutamato en la amígdala y el hipocampo que son exclusivas de las hembras estresadas (Herzog y Schmahl, 2018).

Para concluir esta sección, la Figura 2 presenta un esquema que resume los mecanismos neurobiológicos mediante los cuales las EAI aumentan el riesgo de desarrollar adicciones.

Conclusiones

La evidencia científica revisada demuestra de manera consistente que las EAI constituyen un factor de riesgo significativo para el desarrollo de las adicciones en la adolescencia y en la edad adulta. Esta asociación se observa en múltiples diseños de estudio, poblaciones y contextos y exhibe un patrón dosis-respuesta, en el que la acumulación, la frecuencia y la severidad de las EAI incrementan significativamente la probabilidad y la gravedad de las conductas adictivas. En particular, la exposición temprana, múltiple y repetitiva se asocia con trayectorias adictivas más severas, así como con otras conductas compulsivas, como los trastornos por atracón, el juego problemático y el uso patológico de la tecnología.

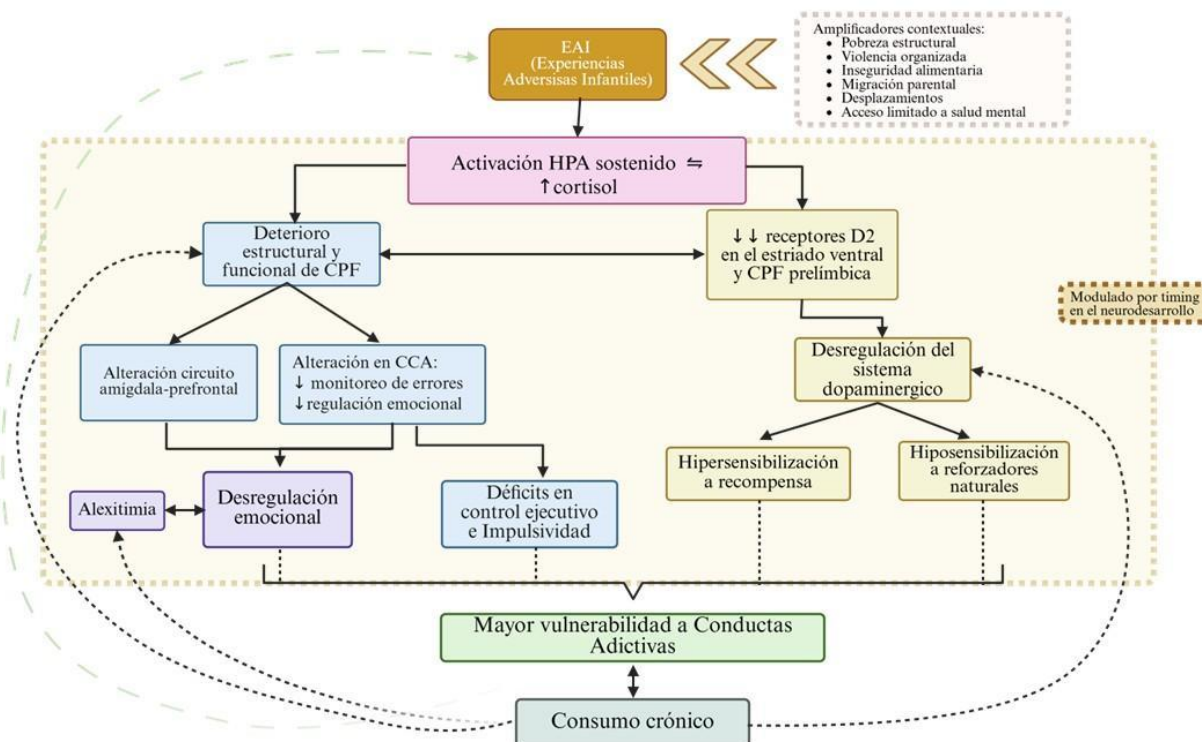
Las EAI no son eventos que simplemente ocurren y se superan, sino experiencias que reorganizan neurobiológicamente el cerebro en desarrollo, inscribiendo en él una vulnerabilidad que puede permanecer silenciosa durante años. El eje HHA hipersensibilizado, los circuitos dopaminérgicos reconfigurados y la CPF debilitada constituyen un sustrato común que no distingue entre sustancias, apuestas, alimentos o pantallas; en todos los casos, la adversidad temprana provoca la búsqueda de alivio con mayor urgencia y se dispone de menos recursos biológicos para frenarse.

Si bien existen factores moderadores y mediadores que influyen en la expresión e impacto de las EAI a lo largo del desarrollo, el estudio de mecanismos transdiagnósticos resulta clave para comprender estos procesos y fortalecer el diseño de intervenciones psicológicas basadas en la evidencia.

Los hallazgos presentados en esta revisión sugieren que las conductas adictivas deben comprenderse más allá de una elección personal o de una predisposición genética, como una respuesta adaptativa, neurobiológica y psicológica compleja ante contextos de polivictimización. En este sentido, las EAI deben considerarse un determinante central de la salud y un objetivo prioritario de prevención, lo que exige un cambio de paradigma hacia enfoques de atención basados en el trauma que fortalezcan la resiliencia y promuevan entornos seguros para las infancias.

Figura 2

Modelo Integrador de los Mecanismos Neurobiológicos que Median la Relación entre las Experiencias Adversas en la Infancia (EAI) y las Conductas Adictivas



Nota. La EAI activa de forma sostenida el eje HHA, lo que desencadena, en cascada, una desregulación del sistema dopaminérgico mesolímbico (expresada como hipersensibilización a la recompensa asociada al consumo e hiposensibilización a los reforzadores naturales) y un deterioro estructural y funcional de la CPF. Este deterioro prefrontal compromete simultáneamente el control ejecutivo y la inhibición conductual, a través de la pérdida de interneuronas PV+ y la reducción del volumen en regiones dorsolateral y orbitofrontal, así como de la regulación emocional descendente sobre el circuito amígdala-prefrontal, favoreciendo el desarrollo de alexitimia y afectividad negativa crónica. Las alteraciones en la CCA comprometen, además, el monitoreo de errores y la detección de conflicto, lo que reduce la capacidad de interrumpir conductas adictivas en curso. Las flechas discontinuas indican cómo la retroalimentación del consumo crónico deteriora los mismos circuitos prefrontales y dopaminérgicos que la adversidad temprana comprometió, mientras que la transmisión intergeneracional conecta las conductas adictivas parentales con una mayor probabilidad de exposición a EAI en la siguiente generación. Los amplificadores contextuales latinoamericanos (recuadro discontinuo) representan condiciones estructurales que potencian la exposición a EAI y limitan el acceso a recursos protectores. CPF: corteza prefrontal; CCA: corteza cingulada anterior; HHA: eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; D2: receptores dopaminérgicos tipo 2; PV+: interneuronas parvalbúmina-positivas. Figura creada con BioRender.com.

Tratar la adicción sin atender la adversidad temprana que la precede es intervenir sobre el síntoma mientras la causa permanece. Los modelos de atención informados en trauma, que integran la evaluación de EAI como componente rutinario, el abordaje de la desregulación emocional y el entrenamiento de las funciones ejecutivas como objetivos terapéuticos explícitos,

constituyen una condición necesaria para la efectividad sostenida del tratamiento. La disfunción ejecutiva, en particular, emerge de la evidencia como el mecanismo mediador central: el puente neurobiológico entre lo que la adversidad inscribió en el desarrollo y la incapacidad para resistir, planificar o generar alternativas ante la crisis. Fortalecer este puente y no solo reducir el consumo es lo que podría diferenciar una intervención de una remisión temporal.

Para quienes trabajan en clínica, la principal implicación práctica de los hallazgos aquí expuestos es la necesidad de incorporar la evaluación sistemática de EAI en los contextos de atención a las adicciones; más que como un protocolo adicional, usarla como punto de partida en el proceso terapéutico puede ser de gran ayuda para reorientar el plan de tratamiento. Instrumentos como el ACE-IQ o el cuestionario ACE-A son breves y están adaptados al español. Paralelamente, las intervenciones basadas en la regulación emocional, como la Terapia Dialéctica-Conductual o los programas de Mindfulness, cuentan con evidencia creciente en poblaciones con dicha comorbilidad y representan una dirección clínica prometedora.

Finalmente, es importante reflexionar sobre el hecho de que la mayoría de los estudios que han relacionado las EAI con las conductas adictivas se han realizado en países de altos ingresos, lo que limita la generalización de los hallazgos a otras poblaciones y contextos culturales. Por tal razón, es necesario realizar una mayor investigación en México y Latinoamérica para examinar si las relaciones entre EAI y las conductas adictivas son consistentes con nuestros contextos culturales y socioeconómicos e identificar factores culturales específicos que puedan moderar dichas relaciones. Dicha investigación es fundamental, pues, como ya mencionamos, en Latinoamérica la prevalencia de EAI supera de manera consistente los promedios globales, los sistemas de salud mental tienen cobertura limitada y el estigma de la adicción sigue siendo una barrera activa para la búsqueda de ayuda. La pobreza estructural, la violencia organizada y la inseguridad alimentaria son parte constitutiva del problema, estresores que amplifican la exposición a las EAI y, simultáneamente, reducen el acceso a los recursos que podrían mitigar su impacto.

Para los investigadores latinoamericanos, la brecha más urgente es la escasez de estudios que modelen simultáneamente las EAI, el funcionamiento ejecutivo y los distintos fenotipos adictivos en un mismo diseño. La mayoría de la evidencia existente proviene de muestras norteamericanas, europeas o asiáticas, lo que limita su generalización a contextos en los que los tipos de adversidad, los patrones de consumo y los recursos de afrontamiento disponibles difieren cualitativamente. Estudios longitudinales con medidas neuropsicológicas y de neuroimagen en adolescentes y jóvenes de la región representan una dirección metodológica viable y necesaria.

Con respecto al diseño de políticas, la evidencia aquí revisada justifica un redireccionamiento preventivo que sitúe la reducción de las EAI como estrategia de salud pública con un impacto directo en las tasas de adicción. Los programas de acompañamiento familiar en contextos de vulnerabilidad, la formación en crianza no violenta y la detección temprana de la adversidad en entornos educativos y pediátricos tienen el potencial de interrumpir la trayectoria antes de que las consecuencias neurobiológicas se consoliden. Invertir en la infancia es la intervención con el mayor retorno documentado en salud mental y en salud adictiva a largo plazo.

Referencias

- Adams, Z. W., Hahn, A. M., McCart, M. R., Chapman, J. E., Sheidow, A. J., Walker, J., de Arellano, M., & Danielson, C. K. (2021). Predictors of substance use in a clinical sample of youth seeking treatment for Trauma-related mental health problems. *Addictive Behaviors*, 114, 106742. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106742>
- al'Absi, M. (2020). The influence of stress and early life adversity on addiction: Psychobiological mechanisms of risk and resilience. *International Review of Neurobiology*, 157, 71-98. <https://doi.org/10.1016/BS.IRN.2020.03.012>
- Amédée, L. M., Cyr, C., Jean-Thorn, A., & Hébert, M. (2024). Executive functioning in child victims of sexual abuse: A multi-informant comparative study. *Child Abuse & Neglect*, 152, 106737. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2024.106737>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association
- American Society of Addiction Medicine. (2019). *Definition of Addiction*. ASAM.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2009). Desperately driven and no brakes: Developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(4), 516-524. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.009>
- Andersen, S. L., Tomoda, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(3), 292-301. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.3.292>
- Anderson, R. I., Lopez, M. F., Griffin, W. C., Haun, H. L., Bloodgood, D. W., Patel, V., Boyt, K. M., Wills, T. A., Becker, H. C., & Kash, T. L. (2025). Early life adversity increases striatal dopamine D1 receptor density and promotes social alcohol drinking in mice, especially males. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2025.11.10.687736. <https://doi.org/10.1101/2025.11.10.687736>
- Bath, K. G. (2020). Synthesizing views to understand sex differences in response to early life adversity. *Trends in Neurosciences*, 43(5), 300-310. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.004>
- Bath, K. G., Nitenson, A. S., Lichtman, E., Lopez, C., Chen, W., Gallo, M., Goodwill, H., & Manzano-Nieves, G. (2017). Early life stress leads to developmental and sex selective effects on performance in a novel object placement task. *Neurobiology of Stress*, 7, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.04.001>
- Becker, H. C. (2018). Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*, 122, 115-126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>
- Beers, S. R., & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(3), 483-486. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.483>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169-190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)

- Birnie, M. T., Kooiker, C. L., Short, A. K., Bolton, J. L., Chen, Y., & Baram, T. Z. (2020). Plasticity of the reward circuitry after early life adversity: Mechanisms and significance. *Biological Psychiatry*, 87(10), 875-884. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.018>
- Bogetić, D., Jugović, A., & Merdović, B. (2023). Adverse childhood experiences as risk factor for the development of substance addiction. *Kultura Polisa*, 20(2), 17–38. <https://doi.org/10.51738/Kpolisa2023.20.2r.17bjm>
- Bordes, J., Bajaj, T., Miranda, L., van Doeselaar, L., Brix, L. M., Narayan, S., Yang, H., Mitra, S., Kovarova, V., Springer, M., Kleigrew, K., Müller-Myhsok, B., Gassen, N. C., & Schmidt, M. V. (2024). Sex-specific fear acquisition following early life stress is linked to amygdala and hippocampal purine and glutamate metabolism. *Communications Biology*, 7(1), 1684. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07396-8>
- Bowlby, J. (1969/1998). *El apego y la pérdida. Vol. 1: El apego*. Barcelona: Paidós.
- Brand, M., Antons, S., Böthe, B., Demetrovics, Z., Fineberg, N. A., Jimenez-Murcia, S., King, D. L., Mestre-Bach, G., Moretta, T., Müller, A., Wegmann, E., & Potenza, M. N. (2024). Current advances in behavioral addictions: From fundamental research to clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 182(2), 155-163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240092>
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1787-1795. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1787>
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Vythilingam, M., Afzal, N., Schmahl, C., Elzinga, B., & Charney, D. S. (2004). Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55(6), 612-620. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.001>
- Brenhouse, H. C., Lukkes, J. L., & Andersen, S. L. (2013). Early life adversity alters the developmental profiles of addiction-related prefrontal cortex circuitry. *Brain Sciences*, 3(1), 143-158. <https://doi.org/10.3390/brainsci3010143>
- Brewerton, T. D., Cotton, B. D., & Kilpatrick, D. G. (2018). Sensation seeking, binge-type eating disorders, victimization, and PTSD in the National Women's Study. *Eating Behaviors*, 30, 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2018.07.001>
- Brezing, C., Derevensky, J. L., & Potenza, M. N. (2010). Non-substance-addictive behaviors in youth: Pathological gambling and problematic internet use. *Child And Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 19(3), 625-641. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2010.03.012>
- Bruce, J., & Kim, H. K. (2022). Behavioral and electrophysiological indices of inhibitory control in maltreated adolescents and nonmaltreated adolescents. *Development and Psychopathology*, 34(3), 1054-1063. <https://doi.org/10.1017/S0954579420001819>
- Busso, D. S., McLaughlin, K. A., Brueck, S., Peverill, M., Gold, A. L., & Sheridan, M. A. (2017). Child abuse, neural structure, and adolescent psychopathology: A longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(4), 321–328.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.01.013>

- Campbell, J. A., Walker, R. J., & Egede, L. E. (2016). Associations between adverse childhood experiences, high-risk behaviors, and morbidity in adulthood. *American Journal of Preventive Medicine*, 50(3), 344–352. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.07.022>
- Caparos, S., & Blanchette, I. (2014). Emotional Stroop interference in trauma-exposed individuals: A contrast between two accounts. *Consciousness and Cognition*, 28, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2014.06.009>
- Chegeni, M., Nakhaee, N., Sangsefidi, N., Zarrinnegar, S., Khorrami, Z., Shahrababaki, P. M., Shahrababaki, M. E., & Haghdost, A.-A. (2025). Adverse childhood experiences and social media addiction. *Iranian Journal of Public Health*, 54(12), 2735–2744. <https://doi.org/10.18502/ijph.v54i12.20825>
- Chu, J., Raney, J. H., Ganson, K. T., Wu, K., Rupanagunta, A., Testa, A., Jackson, D. B., Murray, S. B., & Nagata, J. M. (2022). Adverse childhood experiences and binge-eating disorder in early adolescents. *Journal of Eating Disorders*, 10(1), Article 168. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00682-y>
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (1996). Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, 8(4), 597–600. <https://doi.org/10.1017/S0954579400007318>
- Costa Macedo De Arruda, T., Sinko, L., Regier, P., Tufanoglu, A., Curtin, A., Teitelman, A. M., Ayaz, H., Cronholm, P. F., & Childress, A. R. (2025). Exploring social impairment in those with opioid use disorder: Linking impulsivity, childhood trauma, and the prefrontal cortex. *BMC Psychiatry*, 25(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06503-1>
- Cross, D., Fani, N., Powers, A., & Bradley, B. (2017). Neurobiological development in the context of childhood trauma. *Clinical Psychology*, 24(2), 111–124. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12198>
- Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D., & Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: A new view of “comfort food.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(20), 11696–11701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100>
- Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.007>
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., & Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A sociodemographically matched study. *Biological Psychiatry*, 52(11), 1066–1078. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01459-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01459-2)
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Spencer, S., & Hall, J. (2000). N -Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1175–1177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1175>
- De Brito, S. A., Viding, E., Sebastian, C. L., Kelly, P. A., Mechelli, A., Maris, H., & McCrory, E. J. (2013). Reduced orbitofrontal and temporal grey matter in a community sample of maltreated children: Reduced in maltreated children grey matter. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 105–112. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02597.x>

- DePrince, A. P., Weinzierl, K. M., & Combs, M. D. (2009). Executive function performance and trauma exposure in a community sample of children. *Child Abuse & Neglect*, 33(6), 353-361. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2008.08.002>
- Derevensky, J. L., Hayman, V., & Gilbeau, L. (2019). Behavioral addictions. *Pediatric Clinics of North America*, 66(6), 1163-1182. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.08.008>
- Dhondt, N., Healy, C., Clarke, M., & Cannon, M. (2019). Childhood adversity and adolescent psychopathology: Evidence for mediation in a national longitudinal cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 215(3), 559-564. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.108>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Duque-Quintero, M., Hooijmans, C. R., Hurowitz, A., Ahmed, A., Barris, B., Homberg, J. R., Hen, R., Harris, A. Z., Balsam, P., & Atsak, P. (2022). Enduring effects of early-life adversity on reward processes: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 142, 104849. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104849>
- Fava, N. M., Trucco, E. M., Martz, M. E., Cope, L. M., Jester, J. M., Zucker, R. A., & Heitzeg, M. M. (2019). Childhood adversity, externalizing behavior, and substance use in adolescence: Mediating effects of anterior cingulate cortex activation during inhibitory errors. *Development and Psychopathology*, 31(04), 1439-1450. <https://doi.org/10.1017/S0954579418001025>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 14(4), 245-258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)
- Fonseca, F., Robles-Martínez, M., Tirado-Muñoz, J., Alías-Ferri, M., Mestre-Pintó, J.-I., Coratu, A. M., & Torrens, M. (2021). A gender perspective of addictive disorders. *Current Addiction Reports*, 8(1), 89-99. <https://doi.org/10.1007/s40429-021-00357-9>
- Freeman, J. B., & Beck, J. G. (2000). Cognitive Interference for trauma cues in sexually abused adolescent girls with posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*, 29(2), 245-256. https://doi.org/10.1207/S15374424jccp2902_10
- Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2008). Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*, 52(2), 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.12.003>
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 808-816. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>
- Gee, D. G., Gabard-Durnam, L. J., Flannery, J., Goff, B., Humphreys, K. L., Telzer, E. H., Hare, T. A., Bookheimer, S. Y., & Tottenham, N. (2013). Early developmental emergence of human amygdala-prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(39), 15638-15643. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307893110>
- Gianaros, P. J., & Wager, T. D. (2015). Brain-body pathways linking psychological stress and physical health. *Current Directions in Psychological Science*, 24(4), 313-321. <https://doi.org/10.1177/0963721415581476>
- Gildawie, K. R., Ryll, L. M., Hexter, J. C., Peterzell, S., Valentine, A. A., & Brenhouse, H. C. (2021). A two-hit adversity model in developing rats reveals sex-specific impacts on

- prefrontal cortex structure and behavior. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 48, 100924. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100924>
- Gondré-Lewis, M. C., Warnock, K. T., Wang, H., June, H. L., Bell, K. A., Rabe, H., Tiruveedhula, V. V. N. P. B., Cook, J., Lüddens, H., Aurelian, L., & June, H. L. (2016). Early life stress is a risk factor for excessive alcohol drinking and impulsivity in adults and is mediated via a CRF/GABA_A mechanism. *Stress*, 19(2), 235-247. <https://doi.org/10.3109/10253890.2016.1160280>
- González-Araya, J., Rojas-Jara, C., & Cornejo-Araya, C. A. (2023). Cuando el pasado nubla al presente: Una revisión sobre trastornos mentales en adolescentes expuestos a experiencias adversas en la infancia. *Veritas & Research*, 5(1), 38-57.
- Goodrich, K. M., Trott, A., Rodríguez, M. N., Waller, M., & Lilliot, E. (2023). The Impact of Adverse childhood experiences on problem gambling in New Mexico. *Journal of Prevention* 44(3), 309–324. <https://doi.org/10.1007/s10935-023-00725-3>
- Grant, J. E., Potenza, M. N., Weinstein, A., & Gorelick, D. A. (2010). Introduction to behavioral addictions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(5), 233-241. <https://doi.org/10.3109/00952990.2010.491884>
- Griffiths, M. (2005). A 'components' model of addiction within a biopsychosocial framework. *Journal Of Substance Use*, 10(4), 191-197. <https://doi.org/10.1080/14659890500114359>
- Guadagno, A., Belliveau, C., Mechawar, N., & Walker, C.-D. (2021). Effects of early life stress on the developing basolateral amygdala-prefrontal cortex circuit: the emerging role of local inhibition and perineuronal nets. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.669120>
- Hanson, J. L., Chung, M. K., Avants, B. B., Shitcliff, E. A., Gee, J. C., Davidson, R. J., & Pollak, S. D. (2010). Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *Journal of Neuroscience*, 30(22), 7466-7472. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0859-10.2010>
- Hao, F., Li, P., Liang, Z., & Geng, J. (2024). The association between childhood adverse experiences and internet addiction: A meta-analysis. *Acta Psychologica*, 246, 104270. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2024.104270>
- Herzberg, M. P., McKenzie, K. J., Hodel, A. S., Hunt, R. H., Mueller, B. A., Gunnar, M. R., & Thomas, K. M. (2021). Accelerated maturation in functional connectivity following early life stress: Circuit-specific or broadly distributed? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 48, 100922. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100922>
- Herzog, J. I., & Schmahl, C. (2018). Adverse childhood experiences and the consequences on neurobiological, psychosocial, and somatic conditions across the lifespan. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 420. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00420>
- Hyman, S. M., Garcia, M., & Sinha, R. (2006). Gender Specific associations between types of childhood maltreatment and the onset, escalation and severity of substance use in cocaine dependent adults. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 32(4), 655-664. <https://doi.org/10.1080/10623320600919193>
- Imperatori, C., Innamorati, M., Lester, D., Continisio, M., Balsamo, M., Saggino, A., & Fabbicatore, M. (2017). The Association between food addiction and early maladaptive schemas in overweight and obese women: A preliminary investigation. *Nutrients*, 9(11), 1259. <https://doi.org/10.3390/nu9111259>

- Jaramillo-Ospina, A. M., Dalle Molle, R., Patel, S., Kelly, S., Pokhvisneva, I., de Weerth, C., & Silveira, P. P. (2025). A mesocorticolimbic insulin receptor gene co-expression network moderates the association between early life adversity and food approach eating behaviour style in childhood. *Appetite*, 204, Article 107762. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2024.107762>
- Kalmakis, K. A., & Chandler, G. E. (2014). Adverse childhood experiences: Towards a clear conceptual meaning. *Journal of Advanced Nursing*, 70(7), 1489–1501. <https://doi.org/10.1111/jan.12329>
- Kerker, B. D., Zhang, J., Nadeem, E., Stein, R. E. K., Hurlburt, M. S., Heneghan, A., Landsverk, J., & McCue Horwitz, S. (2015). Adverse childhood experiences and mental health, chronic medical conditions, and development in young children. *Academic Pediatrics*, 15(5), 510–517. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2015.05.005>
- Kim, J., Lee, C., Kang, Y., Kang, W., Kim, A., Tae, W.-S., Ham, B.-J., Chang, J., & Han, K.-M. (2023). Childhood sexual abuse and cortical thinning in adults with major depressive disorder. *Psychiatry Investigation*, 20(3), 255–261. <https://doi.org/10.30773/pi.2022.0314>
- Koob, G. F. (2015). The dark side of emotion: The addiction perspective. *European Journal of Pharmacology*, 753, 73–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.044>
- Koob, G. F., & Schulkin, J. (2019). Addiction and stress: An allostatic view. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 106, 245–262. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.008>
- 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)
- Kuhn, C. (2015). Emergence of sex differences in the development of substance use and abuse during adolescence. *Pharmacology & Therapeutics*, 153, 55–78. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.06.003>
- Lee, R. S. C., Hoppenbrouwers, S., & Franken, I. (2019). A systematic meta-review of Impulsivity and compulsivity in addictive behaviors. *Neuropsychology Review*, 29(1), 14–26. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09402-x>
- Levis, S. C., Birnie, M. T., Xie, Y., Kamei, N., Kulkarni, P. V., Montesinos, J. S., Perrone, C. R., Cahill, C. M., Baram, T. Z., & Mahler, S. V. (2024). Opioid drug seeking after early-life adversity: A role for delta opioid receptors. *Addiction Neuroscience*, 13, 100175. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2024.100175>
- Leza, L., Siria, S., López-Goñi, J. J., & Fernández-Montalvo, J. (2021). Adverse childhood experiences (ACEs) and substance use disorder (SUD): A scoping review. *Drug And Alcohol Dependence*, 221, 108563. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108563>
- Lim, M. S. M., Cheung, F. y. L., Kho, J. M., & Tang, C. S. (2019). Childhood adversity and behavioural addictions: The mediating role of emotion dysregulation and depression in an adult community sample. *Addiction Research & Theory*, 28(2), 116–123. <https://doi.org/10.1080/16066359.2019.1594203>
- Lin, H., He, G., Zheng, H., & Ai, J. (2024). What makes Chinese adolescents glued to their smartphones? Using network analysis and three-wave longitudinal analysis to assess how adverse childhood experiences influence smartphone addiction. *Computers In Human Behavior*, 163, 108484. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2024.108484>

- Liu, Y., Ni, X., & Niu, G. (2021). Perceived stress and short-form video application addiction: A moderated mediation model. *Frontiers In Psychology*, 12, 747656. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.747656>
- Luby, J. L., Barch, D., Whalen, D., Tillman, R., & Belden, A. (2017). Association between early life adversity and risk for poor emotional and physical health in adolescence. *JAMA Pediatrics*, 171(12), 1168-1175. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3009>
- Mahmoodkhani, M., Ghasemi, M., Derafshpour, L., Amini, M., & Mehranfard, N. (2022). Developmental effects of early-life stress on dopamine D2 receptor and proteins involved in noncanonical D2 dopamine receptor signaling pathway in the prefrontal cortex of male rats. *Journal of Complementary & Integrative Medicine*, 19(3), 697-703. <https://doi.org/10.1515/jcim-2020-0539>
- Mallorquí-Bagué, N., Tolosa-Sola, I., Fernández-Aranda, F., Granero, R., Fagundo, A. B., Lozano-Madrid, M., Mestre-Bach, G., Gómez-Peña, M., Aymamí, N., Borrás-González, I., Sánchez-González, J., Baño, M., Del Pino-Gutiérrez, A., Menchón, J. M., & Jiménez-Murcia, S. (2018). Cognitive deficits in executive functions and decision-making impairments cluster gambling disorder sub-types. *Journal of Gambling Studies*, 34(1), 209-223. <https://doi.org/10.1007/s10899-017-9724-0>
- Markham, J. A., Mullins, S. E., & Koenig, J. I. (2013). Peri-adolescent maturation of the prefrontal cortex is sex-specific and disrupted by prenatal stress. *The Journal of Comparative Neurology*, 521(8), 1828-1843. <https://doi.org/10.1002/cne.23262>
- Martin, E. L., Neelon, B., Brady, K. T., Guille, C., Baker, N. L., Ramakrishnan, V., Gray, K. M., Saladin, M. E., & McRae-Clark, A. L. (2023). Differential prevalence of adverse childhood experiences (ACEs) by gender and substance used in individuals with cannabis, cocaine, opioid, and tobacco use disorders. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 49(2), 190-198. <https://doi.org/10.1080/00952990.2023.2171301>
- Martins, C. M., Tofoli, S. M. C., von Werne Baes, C., & Juruena, M. F. (2011). Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: A systematic review. *Psychology & Neuroscience*, 4(2), 219-227. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2011.2.007>
- Mason, S. M., Flint, A. J., Field, A. E., Austin, S. B., & Rich-Edwards, J. W. (2013). Abuse victimization in childhood or adolescence and risk of food addiction in adult women. *Obesity*, 21(12), E775-81. <https://doi.org/10.1002/oby.20500>
- Masson, M., Bussi eres, E.-L., East-Richard, C., R-Mercier, A., & Cellard, C. (2015). Neuropsychological profile of children, adolescents and adults experiencing maltreatment: A meta-analysis. *The Clinical Neuropsychologist*, 29(5), 573-594. <https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1061057>
- Matjasko, J. L., Herbst, J. H., & Estefan, L. F. (2022). Preventing adverse childhood experiences: The role of etiological, evaluation, and implementation research. *American Journal of Preventive Medicine*, 62(6), S6-S15. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2021.10.024>
- McCann, B. S., Warnick, G. R., & Knopp, R. H. (1990). Changes in plasma lipids and dietary intake accompanying shifts in perceived workload and stress. *Psychosomatic Medicine*, 52(1), 97-108. <https://doi.org/10.1097/00006842-199001000-00008>
- McCaul, M. E., Wand, G. S., Weerts, E. M., & Xu, X. (2017). A paradigm for examining stress effects on alcohol-motivated behaviors in participants with alcohol use disorder. *Addiction Biology*, 23(2), 836-845. <https://doi.org/10.1111/adb.12511>

- McHugh, R. K., Votaw, V. R., Sugarman, D. E., & Greenfield, S. F. (2018). Sex and gender differences in substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, 66, 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.012>
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. <https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *The American journal of psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Moustafa, A. A., Parkes, D., Fitzgerald, L., Underhill, D., Garami, J., Levy-Gigi, E., Stramecki, F., Valikhani, A., Frydecka, D., & Misiak, B. (2018). The relationship between childhood trauma, early-life stress, and alcohol and drug use, abuse, and addiction: An integrative review. *Current Psychology*, 37, 1-6. <https://doi.org/10.1007/S12144-018-9973-9>
- Mueller, S. C., Maheu, F. S., Dozier, M., Peloso, E., Mandell, D., Leibenluft, E., Pine, D. S., & Ernst, M. (2010). Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(10), 3037-3044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.013>
- Murray, S. B., Alba, C., Duval, C. J., Nagata, J. M., Cabeen, R. P., Lee, D. J., et al. (2022). Aberrant functional connectivity between reward and inhibitory control networks in pre-adolescent binge eating disorder. *Psychological Medicine*, 53(9), 3869-3878. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000514>
- Navalta, C. P., Polcari, A., Webster, D. M., Boghossian, A., & Teicher, M. H. (1992). Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 268(11), 1473. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490110111047>
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 9(11), e1001349. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
- Pace, C. S., Muzi, S., Rogier, G., Meinerio, L. L., & Marcenaro, S. (2022). The Adverse Childhood Experiences – International Questionnaire (ACE-IQ) in community samples around the world: A systematic review (part I). *Child Abuse & Neglect*, 129, 105640. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105640>
- Pechtel, P., & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: An integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214(1), 55-70. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2009-2>
- Peixoto, M., Dore, A., Monteiro, M., Marques, A., & Barbosa, F. (2025). Executive function in gambling disorder: A meta-analysis on neuropsychological evidence. *Journal of Gambling Studies*, 41(2), 449-488. <https://doi.org/10.1007/s10899-025-10383-1>
- Petrucelli, K., Davis, J., & Berman, T. (2019). Adverse childhood experiences and associated health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Child Abuse & Neglect*, 97, 104127. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104127>

- Petry, N. M., & Steinberg, K. L. (2005). Childhood maltreatment in male and female treatment-seeking pathological gamblers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 19(2), 226-229. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.19.2.226>
- Potenza, M. N. (2006). Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction*, 101(s1), 142-151. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01591.x>
- Potenza, M. N. (2013). Non-substance addictive behaviors in the context of DSM-5. *Addictive Behaviors*, 39(1), 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.09.004>
- Potenza, M. N., Leung, H., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., Skudlarski, P., & Gore, J. C. (2003). An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1990-1994. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1990>
- Puetz, V. B., & McCrory, E. (2015). Exploring the relationship between childhood maltreatment and addiction: A Review of the neurocognitive evidence. *Current Addiction Reports*, 2(4), 318-325. <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0073-8>
- Qeadan, F., France, J., & Barbeau, W. A. (2025). Exploring the individual contributions of the 8 adverse childhood experiences (ACEs) domains to substance use. *Journal Of Affective Disorders*, 390, 119923. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119923>
- Raney, J. H., Al-Shoaibi, A. A., Ganson, K. T., Testa, A., Jackson, D. B., Singh, G., Sajjad, O. M., & Nagata, J. M. (2023). Associations between adverse childhood experiences and early adolescent problematic screen use in the United States. *BMC Public Health*, 23(1), 1213. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16111-x>
- Rao, S., & Lux, A. L. (2012). The epidemiology of child maltreatment. *Paediatrics and Child Health*, 22(11), 459-464. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2012.09.002>
- Roberts, A., Sharman, S., King, M., Bayston, A., & Bowden-Jones, H. (2021). Treatment-seeking problem gamblers: Characteristics of individuals who offend to finance gambling. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 19(3), 824-836. <https://doi.org/10.1007/s11469-019-00192-0>
- Rogers, C. J., Pakdaman, S., Forster, M., Sussman, S., Grigsby, T. J., Victoria, J., & Unger, J. B. (2022). Effects of multiple adverse childhood experiences on substance use in young adults: A review of the literature. *Drug And Alcohol Dependence*, 234, 109407. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109407>
- Rojas, D. L., Torres, F. C., Torres-Soto, N. Y., Martín-Estal, I., Rosas, V. M., Tapia, B. M., & Rodríguez-De-Ita, J. (2025). Implications of adverse and benevolent childhood experiences on the physical and mental health of Mexican adults: A population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas*, 46, 101092. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101092>
- Sánchez-Jáuregui, T., Téllez, A., Almaraz, D., Valdez, A., Hinojosa-Fernández, R., García-Balvaneda, H., & Juárez-García, D. M. (2023). Adverse childhood experiences in Mexico: Prevalence and association with sociodemographic variables and health status. *Psychology in Russia: State of the Art*, 16(2), 48-62. <https://doi.org/10.11621/pir.2023.0204>
- Sanz-Martin, A., Preciado-Mercado, S., Inozemtseva, O., & García-León, A. (2019). Prefrontal dysfunction in girls with post-traumatic stress disorder secondary to child sexual abuse, and its relation to basal cortisol levels. *Journal of Traumatic Stress Disorders & Treatment*, 7(3), 1-10. <https://doi.org/10.4172/2324-8947.1000193>

- Scherrer, J. F., Xian, H., Kapp, J. M. K., Waterman, B., Shah, K. R., Volberg, R., & Eisen, S. A. (2007). Association between exposure to childhood and lifetime traumatic events and lifetime pathological gambling in a twin cohort. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(1), 72-78. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000252384.20382.e9>
- Schulte, E. M., Yokum, S., Potenza, M. N., & Gearhardt, A. N. (2015). Neural systems implicated in obesity as an addictive disorder. *Progress In Brain Research*, 223, 329-346. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.07.011>
- Scott, K. (2021). Adverse childhood experiences. *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice*, 14(1), 6–11. <https://doi.org/10.1177/1755738020964498>
- Sharma, A., & Sacco, P. (2015). Adverse childhood experiences and gambling: Results from a national survey. *Journal of Social Work Practice in the Addictions*, 15(1), 25-43. <https://doi.org/10.1080/1533256X.2015.996502>
- Shulman, E. P., Harden, K. P., Chein, J. M., & Steinberg, L. (2015). Sex differences in the developmental trajectories of impulse control and sensation-seeking from early adolescence to early adulthood. *Journal of Youth and Adolescence*, 44(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s10964-014-0116-9>
- Shultz, S. K., Shaw, M., McCormick, B., Allen, J., & Black, D. W. (2016). Intergenerational childhood maltreatment in persons with DSM-IV pathological gambling and their first-degree relatives. *Journal of Gambling Studies*, 32(3), 877-887. <https://doi.org/10.1007/s10899-015-9588-0>
- Silveira, S., Shah, R., Nooner, K. B., Nagel, B. J., Tapert, S. F., de Bellis, M. D., & Mishra, J. (2020). Impact of childhood trauma on executive function in adolescence—Mediating functional brain networks and prediction of high-risk drinking. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(5), 499-509. <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2020.01.011>
- Tang, H., Li, Y., Dong, W., Guo, X., Wu, S., Chen, C., & Lu, G. (2024). The relationship between childhood trauma and internet addiction in adolescents: A meta-analysis. *Journal of Behavioral Addictions*, 13(1), 36-50. <https://doi.org/10.1556/2006.2024.00001>
- Tanner, M. A., & Francis, S. E. (2025). Protective factors for adverse childhood experiences: The role of emotion regulation and attachment. *Journal of Child and Family Studies*, 34(1), 25–40. <https://doi.org/10.1007/s10826-024-02989-7>
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual research review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 241-266. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(10), 652–666. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.111>
- Tomoda, A., Suzuki, H., Rabi, K., Sheu, Y.-S., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2009). Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *NeuroImage*, 47, T66-T71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.005>
- Treadway, M. T., Grant, M. M., Ding, Z., Hollon, S. D., Gore, J. C., & Shelton, R. C. (2009). Early adverse events, HPA activity and rostral anterior cingulate volume in MDD. *PLoS ONE*, 4(3), e4887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004887>

- Tullett-Prado, D., Doley, J. R., Zarate, D., Gomez, R., & Stavropoulos, V. (2023). Conceptualizing social media addiction: a longitudinal network analysis of social media addiction symptoms and their relationships with psychological distress in a community sample of adults. *BMC Psychiatry*, 23(1), 509. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04985-5>
- Vega-Arce, M., & Nuñez-Ulloa, G. (2017). Experiencias adversas en la infancia: Revisión de su impacto en niños de 0 a 5 años. *Enfermería Universitaria*, 14(2), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.reu.2017.02.004>
- Volkow, N. D., Wang, G., Fowler, J. S., Tomasi, D., Telang, F., & Baler, R. (2010). Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays*, 32(9), 748-755. <https://doi.org/10.1002/bies.201000042>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Maynard, L., Jayne, M., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Gatley, S. J., Ding, Y. S., Wong, C., & Pappas, N. (2003). Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans. *The International Journal of Eating Disorders*, 33(2), 136–142. <https://doi.org/10.1002/eat.10118>
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357(9253), 354–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6)
- Wang, H., Luo, W., Huang, W., Xiang, H., Chen, S., Lin, W., Chen, C., Zhang, Y., Huang, S., Wang, Y., & Liu, P. (2023). How sleep duration mediated childhood trauma and Internet addiction of the vocational college population in urban areas of south China. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1088172. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1088172>
- Webster, E. M. (2022). The impact of adverse childhood experiences on health and development in young children. *Global Pediatric Health*, 9, 2333794X221078708. <https://doi.org/10.1177/2333794X221078708>
- Weems, C. F., Russell, J. D., Herringa, R. J., & Carrion, V. G. (2021). Translating the neuroscience of adverse childhood experiences to inform policy and foster population-level resilience. *American Psychologist*, 76(2), 188–202. <https://doi.org/10.1037/amp0000780>
- Williams, O. O. F., Coppolino, M., George, S. R., & Perreault, M. L. (2021). Sex differences in dopamine receptors and relevance to neuropsychiatric disorders. *Brain Sciences*, 11(9), 1199. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091199>
- Xue, J., Huang, H., Guo, Z., Chen, J., & Feng, W. (2024). Adverse childhood experiences and short-form video addiction: A serial mediation model of resilience and life satisfaction. *Computers In Human Behavior*, 162, 108449. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2024.108449>
- Yan, Y., He, Y., & Li, L. (2023). Why time flies? The role of immersion in short video usage behavior. *Frontiers In Psychology*, 14, 1127210. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1127210>
- Yao, Q., Gao, Y., Liu, C., Li, X., Jin, W., & Wang, Q. (2025). The impact of childhood trauma on short video addiction: Psychological and morphological correlates. *Scientific Reports*, 15(1), 18999. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04020-5>
- Ye, J., Zheng, J., Nong, W., & Yang, X. (2025). Potential effect of short video usage intensity on short video addiction, perceived mood enhancement ('TikTok Brain'), and attention control among Chinese adolescents. *International Journal of Mental Health Promotion*, 27(3), 271-286. <https://doi.org/10.32604/ijmh.2025.059929>

Yuan, K., Qin, W., Wang, G., Zeng, F., Zhao, L., Yang, X., Liu, P., Liu, J., Sun, J., Von Deneen, K. M., Gong, Q., Liu, Y., & Tian, J. (2011). Microstructure abnormalities in adolescents with internet addiction disorder. *PLoS ONE*, 6(6), e20708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020708>



Uso Problemático Del Internet: ¿Necesidad O Trastorno Adictivo?

Dulce Nohemí Martínez Leija^{1,2}, Olga Inozemtseva¹

¹Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

²Universidad Internacional de La Rioja (UNIR).

Nota de Autor

Olga Inozemtseva  <https://orcid.org/0000-0002-3013-5358>

Dulce Nohemí Martínez Leija  <https://orcid.org/0000-0002-7701-182X>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Olga Inozemtseva. Laboratorio de Neuropsicología de las Adicciones, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33375. Correo electrónico: olga.inozemtseva@academicos.udg.mx

Resumen

El uso problemático de internet (UPI) ha emergido como un fenómeno de creciente interés debido a la expansión global del acceso a internet y a su papel central en actividades laborales, educativas, sociales y recreativas. Aunque internet ofrece múltiples beneficios, un sector de la población presenta dificultades para regular su uso, generando consecuencias negativas en diversas áreas de funcionamiento. El presente artículo revisa la evidencia científica sobre el UPI desde la perspectiva de las conductas adictivas y la matriz RDoC (Research Domain Criteria), con el propósito de analizar si puede considerarse una nueva forma de adicción conductual. La literatura muestra que el UPI comparte características con los trastornos por consumo de sustancias y la ludopatía, incluyendo preocupación persistente por la actividad, pérdida de control, síntomas similares a tolerancia y abstinencia, deterioro social y académico, así como continuidad de la conducta a pesar de sus consecuencias adversas. Asimismo, se describen diversos instrumentos y criterios diagnósticos desarrollados para su evaluación, aunque actualmente no existe consenso internacional ni reconocimiento formal del trastorno en los principales sistemas de clasificación diagnóstica. Los modelos explicativos, particularmente el modelo cognitivo-conductual y el modelo I-PACE, destacan la interacción entre factores emocionales, cognitivos, motivacionales y ejecutivos en el desarrollo y mantenimiento del UPI. Desde el enfoque RDoC, la evidencia respalda la presencia de alteraciones en la sensibilidad a la recompensa, el control inhibitorio y la conducta compulsiva, dimensiones fundamentales de los procesos adictivos. En conjunto, los hallazgos sugieren que el UPI presenta características compatibles con una adicción conductual, aunque se requieren más investigaciones para consolidar su estatus diagnóstico y delimitar sus mecanismos subyacentes.

Palabras clave: Uso problemático de internet, adicción conductual, control inhibitorio, sensibilidad a la recompensa, RDoC

Problematic Internet Use: Need or Addictive Disorder?

Abstract

Problematic internet use (PUI) has emerged as a growing area of interest due to the global expansion of internet access and its central role in work, education, social, and recreational activities. Although the internet offers numerous benefits, a segment of the population struggles to regulate its use, leading to negative consequences in various areas of functioning. This article reviews the scientific evidence on PUI from the perspective of addictive behaviors and the Research Domain Criteria (RDoC) matrix, intending to analyze whether it can be considered a new form of behavioral addiction. The literature shows that PUI shares characteristics with substance use disorders and gambling addiction, including persistent preoccupation with the activity, loss of control, symptoms similar to tolerance and withdrawal, social and academic impairment, and continuation of the behavior despite adverse consequences. Furthermore, various diagnostic instruments and criteria for its assessment are described, although there is currently no international consensus or formal recognition of the disorder in the main diagnostic

classification systems. Explanatory models, particularly the cognitive-behavioral model and the I-PACE model, highlight the interaction between emotional, cognitive, motivational, and executive factors in the development and maintenance of substance use disorder (SUD). From the RDoC perspective, evidence supports the presence of alterations in reward sensitivity, inhibitory control, and compulsive behavior—fundamental dimensions of addictive processes. Taken together, the findings suggest that SUD presents characteristics consistent with behavioral addiction, although further research is needed to solidify its diagnostic status and define its underlying mechanisms.

Keywords: Problematic internet use, behavioral addiction, inhibitory control, reward sensitivity, research domain criteria (RDoC)

Uso Problemático Del Internet: ¿Necesidad O Trastorno Adictivo?

El uso de internet es una práctica muy nueva que rápidamente penetró a todos los niveles de nuestra población y actualmente representa una gran parte de nuestra rutina cotidiana. El uso de internet se volvió herramienta para nuestro trabajo, interacción social, acceso a la información, educación y aprendizaje, entretenimiento, comercio, entre otras funciones. La multifuncionalidad del internet creó la necesidad constante de acceso a él, lo cual genera las preguntas ¿cuándo podemos considerar el uso del internet excesivo, y cuando no?, ¿se puede considerar el uso excesivo del internet como un trastorno adictivo?, si es así, ¿cuáles son las características de este nuevo trastorno adictivo?

Los trastornos adictivos se diagnosticaban como tales, cuando la persona excedía en el uso de ciertas sustancias psicoactivas, y presentaba un comportamiento compulsivo de búsqueda y consumo de la sustancia, pérdida del control en el consumo y un incremento importante del estado emocional negativo (ej. ansiedad, irritabilidad, disforia) cuando el acceso a la sustancia estaba restringido (Koob y Le Moal, 2006). En la actualidad el DSM-5-TR (*American Psychiatric Association* [APA], 2022) denomina la dependencia como el Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS), que puede ser diagnosticado con base en 11 criterios establecidos internacionalmente, y organizados dentro de cuatro grupos: *deterioro del control del consumo* (criterios 1 – 4), *deterioro social* (criterios del 5 – 7), *consumo riesgoso* (criterios 8 – 9) y *criterios farmacológicos* (criterios 10 – 11).

En los años recientes se ha incrementado el interés hacia las conductas que se asemejan a las conductas provocadas por el TCS, pero no implican el consumo de sustancias, que han sido denominados como “trastornos adictivos no relacionados con sustancias”, o bien “adicciones conductuales”. Al respecto se ha propuesto que existen conductas que pueden ocasionar una fuerte sensación de recompensa a corto plazo y, por lo tanto, facilitan en ciertos individuos, un posterior enganche para continuar su realización; a pesar de que existan consecuencias negativas asociadas a éstas (Grant et al., 2010). En esta línea de investigación se ha planteado que pudiera existir adicción al trabajo (Schaufeli et al., 2008), al ejercicio (Berczik et al., 2011) y a la comida (Adams et al., 2019), entre otros.

La adicción conductual que se ha investigado con mayor profundidad es el Juego Patológico o la Ludopatía. Anteriormente, en el DSM-III (Asociación Americana de Psiquiatría, 1980) y DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría, 1994) la Ludopatía estaba clasificaba dentro de los “Trastornos del Control de los Impulsos”. Sin embargo, en la versión más reciente del DSM-5 (la quinta edición) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013), el Juego Patológico ahora se clasifica dentro de los “Trastornos no relacionados con sustancias y trastornos adictivos”.

Considerando las características clínicas que se describen en el DSM-5 (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013), la ludopatía se define como el juego problemático que es persistente y recurrente, que ocasiona un malestar clínicamente significativo y que se manifiesta, según el criterio diagnóstico A, por la presentación de cuatro (o más) de los siguientes síntomas en un período de los últimos 12 meses:

1. Necesidad de apostar cantidades de dinero cada vez mayores para conseguir la excitación deseada (efecto de tolerancia).

2. Presencia de nerviosismo o irritación cuando se intenta reducir o abandonar el juego (abstinencia).
 3. Se han hecho esfuerzos repetidos para controlar, reducir o abandonar el juego, siempre sin éxito.
 4. A menudo tener la mente ocupada en apuestas.
 5. A menudo apostar cuando se siente desasosiego.
 6. Después de perder dinero en las apuestas, volver otro día para intentar recuperar las pérdidas.
 7. Mentir para ocultar su grado de implicación en el juego.
 8. Se ha puesto en peligro o ha perdido una relación importante, empleo, carrera académica por causa del juego.
 9. Contar con los demás para que le den dinero para aliviar la situación financiera desesperada provocada por el juego.
- El criterio diagnóstico B del DSM-5 para esta enfermedad menciona que el comportamiento ante el juego no se explica mejor por un episodio de manía.

Por otro lado, siguiendo los modelos neurocognitivos de la conducta adictiva, como se ha descrito anteriormente, diversos autores han señalado la existencia de dos componentes centrales: el primero relacionado con la sensibilización del sistema de procesamiento de recompensa y la saliencia del incentivo (Field y Cox, 2008; Robinson y Berridge, 1993); y el segundo con las dificultades en el control de la conducta hacia el consumo (Bechara, 2005; Jentsch y Taylor, 1999). Respecto al primer componente (recompensa) a nivel conductual, en la ludopatía se ha reportado una mayor sensibilidad a la recompensa con mayores puntuaciones del sistema de aproximación conductual hacia los estímulos gratificantes (BAS) (Navas et al., 2017). En cuanto al segundo componente (control de la conducta), en las personas con ludopatía se han identificado conductas impulsivas y características compulsivas que señalan la presencia de disfunciones frontales (Leeman y Potenza, 2012). La presencia de las alteraciones conductuales relacionadas con el procesamiento de la recompensa y control de la conducta en personas con ludopatía fueron apoyados por los trastornos en el nivel neurofisiológico. La literatura indica que el patrón de las afectaciones cognitivo-conductuales en la ludopatía es el mismo que en los TCS.

Con base en los señalamientos y evidencias empíricas sobre las adicciones conductuales, en las últimas décadas se ha comenzado a investigar las consecuencias del uso excesivo del internet, considerando que pudiera ser una nueva adicción conductual (Berner et al., 2014; Caplan, 2002; Gámez-Guadix et al., 2014; Lin et al., 2012; Morioka et al., 2017; Sung et al., 2013; Yen et al., 2009).

A lo largo del desarrollo de los estudios de la conducta adictiva, y de los distintos modelos teóricos desarrollados para su explicación, la adicción sigue siendo todavía un fenómeno que requiere de más estudios. Particularmente, surge la necesidad de precisar los constructos cognitivos y conductuales que determinan la conducta adictiva y permite aportar a los modelos de evaluación y diagnóstico. Con el objetivo de hacer frente a estas necesidades, se convocó un grupo de expertos a nivel internacional para determinar a los constructos que resultan más relevantes para las adicciones a sustancias y comportamientos adictivos con base en la matriz RDoC (*Research Domain Criteria*) desarrollada por el Instituto de Salud Mental de Estados

Unidos como una herramienta transdiagnóstica para la comprensión de los trastornos mentales. El consenso de expertos concluyó que los aspectos cognitivo-conductuales más relevantes para la caracterización, evaluación y diagnóstico de la conducta adictiva son el dominio de la valencia positiva (que incluye acciones de aproximación motivada basada en la valoración y expectativa de la recompensa, respuesta inicial y sostenida ante la recompensa, aprendizaje asociativo y formación de hábito), control inhibitorio y la conducta compulsiva (Yücel et al., 2019).

Por lo tanto, el propósito de este artículo es hacer revisión bibliográfica de los aspectos cognitivo-conductuales de las personas que presentan el uso problemático de internet con el enfoque de la matriz RDoC para la conducta adictiva, tratando de aportar a la problemática de considerar o no el UPI como una nueva adicción conductual. Asimismo, se pretende dar a conocer la información acerca de la conceptualización del UPI, incidencia de sus diferentes tipos en la población mexicana y en el mundo, instrumentos y criterios de diagnóstico.

El Uso de Internet a Nivel Mundial y en México

El internet es una herramienta con múltiples beneficios en la vida cotidiana, por lo que ha tenido una considerable expansión recientemente, alcanzando aproximadamente al 68% de la población mundial (International Telecommunication Union, 2024). Mientras que, a nivel nacional, la Asociación Mexicana de Internet (AMIPCI) en su más reciente estudio sobre uso de internet (AMIPCI, 2024) reportó un crecimiento de 5.2%, pasando de los 96.9 millones de internautas en el 2022 a 101.9 millones (representando el 84% de la población mayor a 6 años) en el 2024. Con tal aumento de la cantidad de internautas, está siendo evidente que existen personas que tienen dificultades para regular el uso que hacen del internet, ocasionándoles consecuencias importantes en su vida diaria (Ko et al., 2006).

En México, diversos estudios han documentado una prevalencia significativa de uso problemático del internet, particularmente en adolescentes, con porcentajes cercanos al 30% (Texon-Fernández et al., 2021). Investigaciones recientes reportan su relación con alteraciones del sueño (Olivares-Guido et al., 2024), consumo de alcohol (Guzmán-Ramírez et al., 2023) y variables psicosociales como la motivación social (Ávila Sánchez, 2023). De igual forma, estudios en muestras amplias de estudiantes mexicanos han conceptualizado este fenómeno como una forma de adicción conductual relacionada al uso de redes sociales (Valencia-Ortiz et al., 2023).

Considerando la literatura nacional, es notorio que predominan los estudios en adolescentes y en estudiantes; siendo muy limitada la información existente en adultos. En un estudio reciente de adultos mexicanos (en proceso de publicación) se encontró una prevalencia de uso problemático del 19%, lo cual refleja lo fundamental de continuar estudiando el uso de internet en adultos.

Conceptualización e Identificación del Uso Problemático de Internet

La investigación sobre el uso problemático de internet (UPI) resulta relevante porque se ha asociado con características observadas en las conductas adictivas, tanto en el trastorno por consumo de sustancias, como las adicciones conductuales (ludopatía). Entre estas características podemos destacar la sensibilización a las recompensas (Chen et al., 2018), la alta impulsividad (Seok et al., 2015), las dificultades en el control inhibitorio (Schimmenti et al., 2018), entre otras. Sin embargo, han existido inconsistencias en los resultados y aún hacen falta

mayores aportaciones empíricas para apoyar el hecho de que dificultades en la regulación del uso del internet puede ser un nuevo trastorno adictivo conductual.

El exceso en el uso del internet se ha denominado de diferentes maneras, adicción al internet, uso patológico del internet, uso compulsivo de internet, sin embargo, el término que ha tenido mayor popularidad recientemente es el de Uso Problemático de Internet (UPI). El UPI se ha definido como la incapacidad para controlar el uso que se hace del internet, que eventualmente tiene severas consecuencias negativas (Beard y Wolf, 2001). Una cuestión relevante en este campo de estudio es lograr diferenciar cuándo el uso de internet es una herramienta ventajosa y cuándo pudiera considerarse como una conducta problemática. Para lograr dicha distinción se han propuesto criterios de diagnóstico y se han empleado diversos instrumentos de valoración. Un primer planteamiento fue el de la doctora Kimberly Young (Young, 1996), quien tomó de base los criterios existentes para el diagnóstico de Juego Patológico del DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría, 1994) y desarrolló el *Cuestionario Diagnóstico para la Adicción al Internet* (Young Diagnostic Questionnaire, YDQ) con ocho ítems (uno para cada criterio del DSM), el cual es de autollenado y tiene opciones de respuesta dicotómica (sí/no). Se estableció como punto de corte cinco respuestas afirmativas para dar el diagnóstico de “Dependiente de internet”, tal puntuación fue rectificada después con seis respuestas afirmativas como punto de corte (Beard y Wolf, 2001), debido a que se consideraba que la conducta de uso de internet es algo que puede presentarse con mayor frecuencia sin necesariamente reflejar consecuencias negativas. Cuando Young propuso el cuestionario, realizó una investigación en la cual encontró que las personas “dependientes al internet” tenían diferencias conductuales y repercusiones secundarias significativas si se comparaban con usuarios que no eran dependientes.

Posteriormente, en 1998, la Dra. Young amplió el cuestionario agregando 12 ítems sobre síntomas más específicos, a esta segunda propuesta le llamo *Internet Addiction Test* (IAT) contando con 20 ítems en total que se responden en escala likert dependiendo de la frecuencia (desde 1 como raramente a 5 como siempre o casi siempre) con la que se presenten las siguientes situaciones: conectarse más de lo que se había previsto, descuidar las tareas de la casa, preferir estar conectado que tener intimidad personal, formar nuevas relaciones online, recibir quejas de personas cercanas respecto al tiempo que pasa estando conectado, repercusión en el desempeño académico, revisar el correo electrónico antes que cualquier otra actividad, afectación en el rendimiento laboral, tener una reacción a la defensiva cuando una persona pregunta sobre el uso que se le da al internet, bloquear pensamientos desagradables de la vida con pensamientos sobre el internet, anticipación sobre la próxima conexión, tener miedo a que la vida sin internet pudiera ser aburrida o vacía, enojarse si una persona molesta mientras se está conectado, repercusión en la cantidad de horas de sueño, sentirse preocupado cuando no está conectado, pensar “unos minutos más” cuando se está online, intentos sin éxito para disminuir el tiempo que se pasa en internet, intentos por ocultar el tiempo que se pasa en la red, preferir el internet a salir con otras personas y tener un estado emocional negativo cuando no se está conectado. El IAT ha sido el instrumento con mayor cantidad de traducciones y validaciones en diferentes partes del mundo. En su versión en español se propone como puntos de corte: 20-49 uso controlado del internet; 50-79 problemas frecuentes; y un puntaje superior a 80 como problemas significativos en la vida debido al uso del internet (Puerta-Cortés et al., 2013).

Además de la propuesta de Young (1996, 1998); un grupo de investigadores en Taiwán que han realizado muchos estudios sobre “adicción al internet”, propusieron también sus criterios diagnósticos basados en los criterios para trastorno de control de impulsos y de uso de sustancias del DSM-IV-TR (Asociación Americana de Psiquiatría, 2000), criterios de otros estudios previos y experiencias clínicas de los autores (Ko et al., 2005).

Considerando las diferentes propuestas en la literatura y aunque existen diferencias específicas en estos criterios dependiendo de los autores, se puede comentar que a grandes rasgos incluyen: la preocupación por el internet, deseos de pasar cada vez mayor tiempo conectado (efecto de tolerancia), intentos infructíferos para detener o disminuir el uso, alteraciones en el plano de las relaciones interpersonales consecuentes al uso excesivo, repercusiones académicas o laborales, estado emocional negativo cuando no se puede acceder a estar conectado (abstinencia) y pasar tiempo excesivo en actividades que involucran el internet (Ko et al., 2005; Tao et al., 2010). Otro punto que se ha abordado en el tema del diagnóstico de UPI es acerca de la cantidad de horas que podrían diferenciar entre el uso normal del internet y el uso patológico, para esto se ha planteado distinguir el uso esencial (el empleado para llevar a cabo actividades laborales o académicas) y el uso no esencial (el tiempo que se invierte en actividades de ocio) (Aziz et al., 2024).

Siguiendo la misma línea de la delimitación diagnóstica, se han propuesto distintos instrumentos para su valoración (además de los mencionados YDQ e IAT), los cuales han consistido en cuestionarios de autollenado que corresponden con los criterios comentados. Uno de tales instrumentos que ha tenido gran difusión en el continente asiático es la “*Chen Internet Addiction Scale*” (CIAS) planteada por Chen et al. (2003) y aplicada a estudiantes universitarios, encontrando una correlación positiva de las puntuaciones en la escala con la cantidad de horas que los participantes pasaban conectados en internet. Otro instrumento que ha sido utilizado por varios grupos de investigadores es la “*Generalized Problematic Internet Use Scale*” (GPIUS) la cual fue propuesta por Caplan (2002) en Estados Unidos e incluye 29 ítems en escala likert en la que los participantes responden que tan identificados se sienten con los enunciados y valoran de 1 (total desacuerdo) a 5 (total acuerdo); en su estudio original se encontró siete dimensiones en el instrumento: alteración del estado de ánimo (usar el internet para mejorar estado afectivo negativo), beneficios sociales, control social (grado percibido del control que tiene la persona online), abstinencia, uso compulsivo, tiempo excesivo conectado y consecuencias negativas. La GPIUS está basada en el modelo teórico propuesto por Davis (2001), el cual plantea que las distorsiones cognitivas que presentan los usuarios con UPI generalizado son las que causan y mantienen los síntomas conductuales. Después de varias investigaciones utilizando la GPIUS, Caplan (2010) realizó una segunda versión del instrumento (GPIUS-2) en la cual incluyó dos factores nuevos: la preferencia para la interacción online (englobando la dimensión de beneficios sociales y control social) y el deficiente autocontrol (abarcando preocupación cognitiva y uso compulsivo).

Otros instrumentos con menos popularidad que los mencionados, es el “Cuestionario de Uso Problemático de las Nuevas Tecnologías” (UPNT) propuesto por Labrador et al. (2013) en España; la “*Online Cognition Scale*” (OCS; Davis et al., 2002) en Canadá; y el “*Problematic Internet Use Questionnaire*” (PIUQ; Thatcher y Goolam, 2005) en África.

Es de remarcar que, a la fecha, a pesar de las existentes propuestas, ninguna organización de salud ha incluido esta problemática como trastorno en los manuales formales de

clasificación (como el DSM o el CIE) y por lo tanto no existen criterios consensuados. En la última versión del DSM y el CIE se incluyó el trastorno por videojuegos, lo cual pudiera significar un avance para la consideración de UPI como diagnóstico formal.

Modelos Explicativos y Tipos de Uso Problemático de Internet

En cuanto a propuestas explicativas, un autor canadiense (Davis, 2001) propuso el modelo cognitivo-conductual para explicar el UPI; la idea central de tal modelo es que el uso de internet se produce no solamente por el acceso a la tecnología, sino por la interacción entre vulnerabilidades psicopatológicas y cogniciones desadaptativas (pensamientos distorsionados). Siguiendo esta teoría, variables como depresión, ansiedad social o baja autoestima predisponen a las personas a desarrollar creencias disfuncionales respecto al uso de internet (como percibirse más competente en el entorno online). Estas cogniciones favorecen el uso excesivo de internet como una estrategia de regulación emocional, el cual se mantiene mediante procesos de refuerzo conductual debido a la gratificación inmediata que proporciona el internet. Además, desde el modelo se diferencia entre UPI generalizado y UPI específico; que otros autores han retomado (Caplan, 2002, Gámez-Guadix et al., 2014).

El UPI específico se refiere a una conducta enfocada a un tipo particular de actividad online (juegos, pornografía, apuestas); mientras que, el UPI generalizado, es un concepto más amplio e implica una compulsión a estar en línea y comunicarse con otros, sin tener algún objetivo claro para el uso de internet. El UPI generalizado se relaciona con el contexto social del individuo, específicamente con una falla de apoyo social de la familia o amigos, así como con el aislamiento social (Davis, 2001). Se ha propuesto un cuestionario para evaluar UPI generalizado (el GPIUS), incluyendo factores de abstinencia, búsqueda de beneficios y control social; se conceptualiza el UPI generalizado como multidimensional y con un gran impacto en el bienestar social (Caplan, 2002). En una investigación (Montag et al., 2015) se valoró empíricamente si es posible distinguir entre el UPI generalizado y específico. Para el UPI generalizado se aplicó el IAT y el GPIUS-2 y para UPI específico se evaluaron cuatro dominios del uso de internet: videojuegos, compras, redes sociales y pornografía; para lo cual se aplicó la Escala de Adicción a Videojuegos Online y, posteriormente, se modificó la misma escala cambiando las palabras correspondientes para cada adicción específica (por ejemplo, cambiando “videojuegos online” cada vez que aparecía en la escala por “compras online”). Los autores concluyeron que es posible hablar de formas específicas de UPI, debido a que las correlaciones observadas fueron bajas en su mayoría, mostrando que en gran parte ambos constructos no se superponen y es posible diferenciarlos (Montag et al., 2015).

En la literatura de América latina, se proponen diversas variantes en la clasificación de nuevas tecnologías que podrían estar englobando los UPI específicos. Se menciona el teléfono móvil, WhatsApp, redes sociales, videojuegos, juegos de azar (Terán, 2009); videojuegos, móvil y televisión (Labrador et al., 2013); móvil, ordenador, videojuegos y redes sociales (Arias et al., 2012); redes sociales, teléfono móvil, juegos en línea y cibersexo (Pulido et al., 2016); computadora, teléfonos móviles y tabletas digitales (Puerta-Cortés y Carbonell, 2013).

Aunque se ha demostrado empíricamente que el UPI generalizado y los UPI específicos son constructos separables (Kiraly et al., 2014; Montag et al., 2015), algunos autores recomiendan investigar los UPI específicos en lugar del UPI generalizado; en esta línea se encuentran estudios sobre videojuegos (Han et al., 2011; Kim et al., 2008; Ko et al., 2009; Park

et al., 2010), cibersexo (Snagowski et al., 2015), compras online (Montag et al., 2015), celular (Pulido et al., 2016; Roh et al., 2018) y redes sociales (Haand y Shuwang, 2020; Jelenchick et al., 2016; Wegmann et al., 2020). Un tema de interés que se ha investigado en cuanto a los UPI específicos, son los patrones del uso de internet dependiendo del sexo. Se ha documentado que los hombres utilizan en mayor medida el internet para actividades de ocio como los videojuegos (Fernández-Villa et al., 2015; Ko et al., 2009); mientras que las mujeres utilizan más el internet con fines comunicativos, mediante las redes sociales (Aznar-Diaz et al., 2020; Basteiro et al., 2013; Fernández-Villa et al., 2015).

Resulta importante resaltar que se ha planteado que sería un error solamente considerar uno de ellos en el estudio de los trastornos del uso del internet (Kiraly et al., 2014). También, se ha comentado que se necesita valorar más de un UPI para una perspectiva más comprensiva (Turel y Serenko, 2020) y es muy probable la co-ocurrencia de varios UPI específicos, como de redes sociales, videojuegos y compras (Müller et al., 2021).

En un modelo explicativo más reciente (I-PACE; Brand et al., 2019), se propone integrar variables emocionales, neurocognitivas y de control ejecutivo dentro de un sistema dinámico. Desde este modelo se conceptualiza el desarrollo y mantenimiento de las conductas problemáticas en internet como el resultado de interacciones entre distintos factores:

- Personales (P; rasgos de personalidad, psicopatología, necesidades psicológicas) que actúan como factores de vulnerabilidad.
- Procesos emocionales (A; estados emocionales, regulación emocional); por lo que el uso de internet se vuelve una estrategia para modificar estados emocionales.
- Procesos cognitivos (C; expectativas, sesgos atencionales, creencias disfuncionales) que perpetúan el uso de internet.
- Funciones ejecutivas (E; control de impulsos, toma de decisiones, autorregulación) que involucran un aumento de impulsividad y problemas para detener la conducta.

En síntesis, la persona con vulnerabilidad previa en cierto momento puede experimentar emociones negativas, lo que lo lleva a activar expectativas cognitivas sobre el uso de internet, utilizándolo como medio regulador; recibe recompensas inmediatas al estar conectado, por lo que refuerza el comportamiento, disminuye el control ejecutivo y se forma el hábito o conducta adictiva.

El modelo I-PACE es actualmente el planteamiento más popular en la literatura para explicar el UPI. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, aún existe la interrogante sobre si pudiera considerarse una conducta adictiva. Una manera de buscar aproximarnos a una respuesta es aplicar modelos establecidos de la conducta adictiva en usuarios con UPI, particularmente el mencionado modelo integrador de RDoC (Yücel et al., 2019).

Modelo RDoC en Usuarios con UPI

Retomando el modelo RDoC, tenemos como primera característica de la conducta adictiva la sensibilización a la recompensa (valencia positiva). Al respecto, se han reportado indicadores de atribución de relevancia a estímulos de internet en usuarios con UPI: se encontró un tiempo de respuesta retardado y mayor cantidad de errores en una tarea tipo Stroop (Dong et al., 2011; Schimmenti et al., 2018); con lo que se deduce los estímulos de internet son motivantes para las personas con UPI.

Siguiendo la misma línea de sensibilidad al reforzador, pero considerando el modelo de cognición implícita de Wiers y Stacy (2006), se han encontrado asociaciones implícitas hacia fotografías pornográficas en personas con adicción al cibersexo (Snagowski et al., 2015); hacia imágenes de videojuegos en UPI de videojuegos (Roh et al., 2018; Sariyska et al., 2017); hacia imágenes de redes sociales en UPI de redes sociales (Turel y Serenko, 2020); y hacia imágenes de internet en usuarios con UPI generalizado (Chen et al., 2018). En un estudio con resonancia magnética funcional (Ko et al., 2009) se encontró que las vías mesolímbicas y mesocorticales se involucran en el deseo incontrolado para videojuegos; la activación en el núcleo Accumbens (NAc) también se ha observado en el deseo incontrolable de sustancias (Goldstein y Volkow, 2002).

Por otro lado, en modelos de personalidad, específicamente la sensibilidad a castigo/recompensa BIS/BAS se ha encontrado relación entre UPI y uso de alcohol con las escalas altas de BAS motivación y BAS búsqueda de emociones; concluyendo que la personalidad compartida entre UPI y uso problemático de alcohol podría reflejar una disfunción dopaminérgica, como mecanismo en común (Ko et al., 2008). Estudios encontraron resultados similares para BAS búsqueda de emociones en asociación con UPI y uso de alcohol (Pulido et al., 2016; Yen et al., 2009). Otro estudio demostró que las personas con BAS búsqueda de emociones estaban más propensos a desarrollar UPI (Yen et al., 2012).

Se ha encontrado nivel alto de BIS en usuarios con UPI (Chou et al., 2015; Yen et al., 2009); aunque hay estudios que no encontraron relación entre BIS y UPI (Ko et al., 2008; Pulido et al., 2016). Siguiendo el mismo modelo, pero utilizando el Cuestionario de Sensibilidad al Castigo y Recompensa (SPSRQ, por sus siglas en inglés); se ha encontrado que las personas con UPI tienen mayor sensibilidad al castigo y recompensa (Vargas et al., 2019).

Sobre el modelo de Bechara (2005) del marcador somático y la toma de decisiones; en un estudio se aplicó una versión de *Gambling task* y se reportó que los usuarios con UPI tenían una mayor respuesta a estímulos de recompensa inmediatos sin importar las consecuencias a largo plazo (Sun et al., 2009). Utilizando el paradigma de tarea de apuestas, se encontró dificultad para seguir la estrategia más adecuada, demostrando que los usuarios con UPI podrían ponderar con mayor relevancia las recompensas inmediatas a pesar de las consecuencias a largo plazo que podrían tener (Guo et al., 2018; Sun et al., 2009). En esta línea se ha observado que los usuarios con UPI tienen una toma de decisiones caracterizada por: 1) mayor frecuencia en la toma de riesgo; 2) mayor activación de corteza cingulada dorsal anterior y núcleo caudado izquierdo, zonas que se asocian con el monitoreo de conflicto y recompensa respectivamente; y 3) menor activación prefrontal ventrolateral, la cual se asocia con el control y regulación cognitivos (Seok et al., 2015).

Como segunda característica del modelo RDoC se reportan las fallas en el control conductual (valencia neutra); en este punto, aplicando paradigma de procesamiento dual, cuyo postulado central es que las conductas adictivas son un desbalance entre 2 sistemas neurales, uno impulsivo y otro reflexivo los cuales interactúan durante la toma de decisiones (Bechara, 2005), se ha encontrado que los usuarios con UPI de redes sociales tuvieron una alta impulsividad y un bajo funcionamiento ejecutivo (Müller et al., 2021). Tales observaciones sobre el funcionamiento ejecutivo afectado en UPI se asocian a lo encontrado en estudios de neuroimagen que reportan anomalías estructurales en regiones prefrontales, como la corteza ventromedial (CPVM), orbitofrontal (OFC) y dorsolateral que son reconocidas como cruciales en

dichas funciones (Lin et al., 2012; Yuan et al., 2011). Siguiendo otros modelos, se ha reportado una alteración en el control inhibitorio; que en el caso de UPI se refleja en la inhabilidad para detener el uso del internet a pesar del deseo de hacerlo. La dificultad en autocontrol produce dificultades interpersonales, afectaciones en hábitos de salud y en el desempeño laboral o escolar en los usuarios con UPI (Gámez-Guadix et al., 2014). La falla en el control inhibitorio también se manifiesta en el uso excesivo y la preocupación y anticipación por conectarse (Caplan y High, 2006). Además, se ha documentado que un menor control inhibitorio predice una mayor cantidad de horas invertidas en el UPI específico de videojuegos (Kraplin et al., 2020) y mayor número de horas conectado en UPI generalizado (Davis et al., 2002). Se ha encontrado un mayor efecto Stroop, que refleja problemas inhibitorios en personas con UPI (Dong et al., 2011; Schimmenti et al., 2018).

Por otro lado, y contrario con los datos anteriores, también se ha reportado que las personas con UPI tuvieron mejor desempeño en una tarea de paradigma go-no go para valoración de control inhibitorio motor (Sun et al., 2009); y utilizando el paradigma Stroop se ha observado que no existía relación significativa entre tal medida y el UPI generalizado (Darnai et al., 2009) y el UPI de redes sociales (Wegmann et al., 2020). En una investigación de Martínez e Inozemtseva (datos no publicados) no se encontraron diferencias en una tarea de *stop signal* entre grupos de personas con UPI y con uso controlado de internet.

Como tercera característica de los dominios RDoC, los autores propusieron considerar la dimensión de conducta compulsiva; en UPI la conducta compulsiva lleva a continuar el uso de internet a pesar de que existan consecuencias negativas (Bernal-Ruiz et al., 2017; Zhou et al., 2015). Además, se ha reportado relación entre UPI y síntomas obsesivo-compulsivo (Gao et al., 2022; Laconi et al., 2018). Martínez e Inozemtseva (datos no publicados) encontraron que los usuarios con UPI reportan una mayor cantidad de sintomatología obsesivo-compulsiva.

Conclusiones

El uso problemático de internet (UPI) constituye un fenómeno de creciente relevancia debido a la expansión acelerada del acceso a internet y a su integración en prácticamente todos los ámbitos de la vida cotidiana. La evidencia disponible muestra que una proporción significativa de usuarios presenta dificultades para regular su uso, generando repercusiones académicas, laborales, sociales y emocionales.

Los hallazgos revisados indican que el UPI comparte múltiples características con los trastornos adictivos reconocidos, tanto con los trastornos por consumo de sustancias como con la ludopatía. Entre estas características destacan la sensibilidad aumentada a la recompensa, la impulsividad, las alteraciones en el control inhibitorio y la persistencia de la conducta a pesar de sus consecuencias negativas.

Desde la perspectiva de la matriz RDoC, existe evidencia consistente que respalda la presencia de alteraciones en los dominios de valencia positiva, control conductual y conducta compulsiva en personas con UPI. No obstante, algunos resultados contradictorios, especialmente en relación con el control inhibitorio, sugieren la necesidad de continuar profundizando en la investigación de estos procesos neurocognitivos.

La revisión evidencia que aún no existe consenso internacional respecto a los criterios diagnósticos del UPI, lo que ha dado lugar a múltiples conceptualizaciones e instrumentos de evaluación. Aunque diversas propuestas muestran similitudes con los criterios utilizados para

otras adicciones, la ausencia de reconocimiento formal en los principales sistemas clasificatorios limita la estandarización diagnóstica.

Los modelos explicativos contemporáneos, particularmente el modelo I-PACE, ofrecen un marco integrador para comprender el desarrollo y mantenimiento del UPI, al considerar la interacción entre factores personales, emocionales, cognitivos y ejecutivos. Esta aproximación favorece una comprensión más amplia del fenómeno y orienta futuras estrategias de evaluación e intervención.

La distinción entre UPI generalizado y formas específicas de uso problemático (videojuegos, redes sociales, cibersexo, compras en línea, entre otras) representa un avance conceptual importante, ya que permite identificar mecanismos particulares y diseñar intervenciones más precisas según el tipo de conducta problemática.

Finalmente, la evidencia revisada permite concluir que el UPI presenta características compatibles con una posible adicción conductual; sin embargo, los resultados actuales todavía son insuficientes para establecer una clasificación definitiva. Se requieren investigaciones longitudinales, criterios diagnósticos consensuados y estudios neurocognitivos adicionales que permitan esclarecer su naturaleza clínica y fortalecer su validez como entidad diagnóstica independiente.

Referencias

- Adams, B. L. M., Stavropoulos, V., Burleigh, T. L., Liew, L. W. L., Beard, C. L., & Griffiths, M. D. (2019). Internet gaming disorder behaviors in emergent adulthood: A pilot study examining the interplay between anxiety and family cohesion. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 17(4), 828–844. <https://doi.org/10.1007/s11469-018-9873-0>
- Arias, O., Gallego, V., Rodríguez, M. J., & del Pozo, M. A. (2012). Adicción a las nuevas tecnologías. *Psicología de las Adicciones*, 1, 2-6.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (1980). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (3a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (1994). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (4a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Ávila Sánchez, M. J. (2023). Construcciones de género y factores subyacentes al uso adictivo al Internet en universitarios de Nuevo León, México. *Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo*, 13(26). <https://doi.org/10.23913/ride.v13i26.1394>
- Aziz, M., Chemnad, K., Al-Harashsheh, S., Abdelmoneium, A. O., Bagdady, A., Alsayed Hassan, D., & Ali, R. (2024). The influence of adolescents' essential and non-essential use of technology and Internet addiction on their physical and mental fatigue. *Scientific Reports*, 14, 1745. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51655-x>
- Basteiro, J., Robles, A., Juarros, J., & Pedrosa, I. (2013). Adicción a las redes sociales: Creación y validación de un instrumento de medida. *Revista de Investigación y Divulgación en Psicología y Logopedia*, 3(1), 2-8.
- Beard, K. W., & Wolf, E. M. (2001). Modification in the proposed diagnostic criteria for Internet addiction. *CyberPsychology & Behavior*, 4(3), 377–383. <https://doi.org/10.1089/109493101300210286>
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458–1463. <https://doi.org/10.1038/nn1584>
- Bernal-Ruiz, C., Rosa-Alcázar, A. I., González Calatayud, V., & Rosa-Alcazar, E. (2017). Is there a relationship between Problematic Internet Use and responses of social anxiety, obsessive- compulsive and psychological well-being among adolescents? *Anales de Psicología*, 33(2), 269-276. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.33.2.265831>
- Berner, J. E., Santander, J., Contreras, A. M., & Gómez, T. (2014). Description of internet addiction among Chilean medical students: A cross-sectional study. *Academic Psychiatry*, 38(1), 11–14. <https://doi.org/10.1007/s40596-013-0022-6>
- Berczik, K., Szabo, A., Griffiths, M. D., Kurimay, T., Kun, B., Urbám, R., & Demetrovics, Z. (2011). Exercise addiction: Symptoms, diagnosis, epidemiology and etiology. *Substance Use & Misuse*, 47(4), 403-417. <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.639120>

- Brand, M., Wegmann, E., Stark, R., Müller, A., Wölfling, K., Robbins, T. W., & Potenza, M. N. (2019). The Interaction of Person-Affect-Cognition-Execution (I-PACE) model for addictive behaviors: Update, generalization, and specification. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.032>
- Caplan, S. E. (2002). Problematic Internet use and psychosocial well-being: Development of a theory-based cognitive-behavioral measurement instrument. *Computers in Human Behavior*, 18(5), 553–575. [https://doi.org/10.1016/S0747-5632\(02\)00004-3](https://doi.org/10.1016/S0747-5632(02)00004-3)
- Caplan, S. E. (2010). Theory and measurement of generalized problematic internet use: A two-step approach. *Computers in Human Behavior*, 26(5), 1089–1097. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2010.03.012>
- Caplan, S. E., & High, A. C. (2006). Beyond excessive use: the interaction between cognitive and behavioral symptoms of problematic internet use. *Communication Research Reports*, 23(4), 265–271. <https://doi.org/10.1080/08824090600962516>
- Chen, L., Zhou, H., Gu, Y., Wang, S., Wang, J., Tian, L., Zhu, H., & Zhou, Z. (2018). The neural correlates of implicit cognitive bias toward internet-related cues in internet addiction: An ERP study. *Frontiers in Psychiatry* 9, 421. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00421>
- Chen S. H., Weng L. C., Su Y. J., Wu H. M., & Yang P. F. (2003). Development of Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study. *Chinese Journal of Psychology*, 45(2), 279 – 294.
- Chou, W. J., Liu, T. L., Yang, P., Yen, C. F., & Hu, H. F. (2015). Multi-dimensional correlates of internet addiction symptoms in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 225(1), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.003>
- Darnai, G., Perlaki, G., Zsido, A., Inhof, O., Orsi, G., Horvath, R., Nagy, S. A., Labadi, B., Tenyi, D., Kovacs, N., Doczi, T., Demetrovics, Z., & Janszky, J. (2019). Internet Addiction and functional brain networks: Task-related fMRI Study. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52296-1>
- Davis, R. A. (2001). A cognitive-behavioral model of pathological internet use. *Computers in Human Behavior*, 17(2), 187–195. [https://doi.org/10.1016/S0747-5632\(00\)00041-8](https://doi.org/10.1016/S0747-5632(00)00041-8)
- Davis, R. A., Flett, G. L., & Besser, A. (2002). Validation of a new scale for measuring problematic Internet use: Implications for pre-employment screening. *Cyberpsychology and Behavior*, 5(4), 331–345. <https://doi.org/10.1089/109493102760275581>
- Dong, G., Zhou, H., & Zhao, X. (2011). Male internet addicts show impaired executive control ability: Evidence from a color-word Stroop task. *Neuroscience Letters*, 499(2), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.047>
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>
- Fernández-Villa, T., Alguacil, J., Almaraz, A., Cancela, J. M., Delgado-Rodríguez, M., García-Martín, M., Jiménez-Mejías, E., Llorca, J., Molina, A. J., Ortiz, R., Valero-Juan, L. F., & Martín, V. (2015). Uso problemático de internet en estudiantes universitarios: Factores asociados y diferencias de género. *Adicciones*, 27(4), 265–275. <https://doi.org/10.20882/adicciones.751>
- Gámez-Guadix, M., Cálvate, E., Orue, I., & Las Hayas, C. (2014). Problematic Internet use and problematic alcohol use from the cognitive-behavioral model: A longitudinal Study among

- adolescents. *Addictive Behaviors*, 40, 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.009>
- Gao, M. Teng, Z., Wei, Z., Jin, K., Xiao, J., Tang, H., Wu, H., Yang, Y., Yan, H., Chen, J., Wu, R., Zhao, J., Wu, Y., & Huang, J. (2022). Internet addiction among teenagers in a Chinese population: Prevalence, risk factors, and its relationship with obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 153(1), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.003>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Grant, J. E., Potenza, M. N., Weinstein, A., & Gorelick, D. A. (2010). Introduction to behavioral addictions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(5), 233-241. <https://doi.org/10.3109/00952990.2010.491884>
- Guo, L., Luo, M., Wang, W-X., Huang, G-L., Xu, Y., Gao, X., Lu, C-Y., & Zhang, W-H. (2018). Asociación entre uso problemático de internet, alteraciones de sueño y conducta suicida en adolescentes chinos. *Journal of Behavioral Addictions* 7(4), 965-975. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.115>
- Guzmán-Ramírez, V., Armendáriz-García, N. A., & Williams, J. R. (2023). Social motivation as a moderator of the relationship between problematic internet use and alcohol use among adolescents in Mexico. *Journal of Addictions Nursing*, 34(1), 16-22. <https://doi.org/10.1097/JAN.0000000000000508>
- Haand, R., & Shuwang, Z. (2020). Relationship between social media addiction and depression: A quantitative study among university students in Khost, Afghanistan. *International Journal of Adolescence and Youth*, 25(1), 780-786. <https://doi.org/10.1080/02673843.2020.1741407>
- Han, D. H., Bolo, N., Daniels, M. A., Arenella, L., Lyoo, I. K., & Renshaw, P. F. (2011). Brain activity and desire for Internet video game play. *Comprehensive Psychiatry*, 52(1), 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.04.004>
- International Telecommunication Union (2024). *Measuring digital development: Facts and figures 2024*. <https://www.itu.int/itu-d/reports/statistics/facts-figures-2024/>
- Jelenchick, L. A., Hawk, S. T., & Moreno, M. A. (2016). Problematic internet use and social networking site use among Dutch adolescents. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 28(1), 119-121. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2014-0068>
- Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: Implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 146(4), 373-390. <https://doi.org/10.1007/PL00005483>
- Kim, E. J., Namkoong, K., Ku, T., & Kim, S. J. (2008). The relationship between online game addiction and aggression, self-control and narcissistic personality traits. *European Psychiatry*, 23(3), 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.010>
- Kiraly, O., Griffiths, M. D., Urban, R., Farkas, J., Kokonyei, G., Elekes, Z., Taras, D., & Demetrovics, Z. (2014). Problematic Internet Use and Problematic Online Gaming are not the same: Findings from a large nationally representative adolescent sample. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 17(12), 1-6. <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0475>

- Ko, C. H., Liu, G. C., Hsiao, S., Yen, J. Y., Yang, M. J., Lin, W. C., Yen, C. F., & Chen, C. S. (2009). Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *Journal of Psychiatric Research*, 43(7) 739–747. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.09.012>
- Ko, C. H., Yen, J. Y., Chen, C. C., Chen, S. H., Wu, K., & Yen, C. F. (2006). Tridimensional personality of adolescents with Internet Addiction and substance use experience. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(14), 887-894. <https://doi.org/10.1177/070674370605101404>
- Ko, C. H., Yen, J. Y., Chen, C. C., Chen, S. H., & Yen, C. F. (2005). Proposed diagnostic criteria of internet addiction for adolescents. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193(11), 728 – 733. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000185891.13719.54>
- Ko, C. H., Yen, J. Y., Yen, C. F., Chen, C. S., Weng, C. C., & Chen, C. C. (2008). The association between internet addiction and problematic alcohol use in adolescents: The problem behavior model. *Cyberpsychology & Behavior*, 11(5), 571-576. <https://doi.org/10.1089/cpb.2007.0199>
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of Addiction*. Elsevier/Academic Press.
- Kraplin, A., Scherbaum, S., Kraft, E. M., Rehbein, F., Bühringer, G., Goschke, T., & Möble, T. (2020). The rol of inhibitory control and decision-making in the course of internet gaming disorder. *Journal of Behavioral Addictions*, 9(4), 990–1001. <https://doi.org/10.1556/2006.2020.00076>
- Labrador, F. J., Villadangos, S. M., Crespo, M., & Becoña, E. (2013). Desarrollo y validación del cuestionario de uso problemático de nuevas tecnologías (UPNT). *Anales de Psicología*, 29(3), 836-847. <https://doi.org/10.6018/analesps.29.3.159291>
- Laconi, S., Kaliszewska-Czeremska, K., Gnisci, A., Sergi, I., Barke, A., Jeromin, F., Groth, J., Gamez-Guadix, M., Keser, N., Demetrovics, Z., Király, O., Siomos, K., Floros, G., & Kuss, D. J. (2018). Cross-cultural study of Problematic Internet Use in nine European countries. *Computers in Human Behavior*, 84(1), 430-440. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2018.03.020>
- Leeman, R. F., & Potenza, M. N. (2012). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: A focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology*, 219(2), 469-490. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2550>
- Lin, F., Zhou, Y., Du, Y., Qin, L., Zhao, Z., Xu, J., & Lei, H. (2012). Abnormal white matter integrity in adolescents with Internet addiction disorder: A tract-based spatial statistics study. *PLoS One*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030253>
- Morioka, H., Itani, O., Osaki, Y., Higuchi, S., Jike, M., Kaneita, Y., Kanda, H., Nakagome, S., & Ohida, T. (2017). The association between alcohol use and problematic internet use: A large-scale nationwide cross-sectional study of adolescents in Japan. *Journal of Epidemiology* 27(3), 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.10.004>
- Montag, C., Bey, K., Sha, P., Li, M., Chen, Y-F., Liu, W-Y., Zhu, Y-K., Li, C-B., Markett, S., Keiper, J., & Reuter, M. (2015). Is it meaningful to distinguish between generalized and specific internet addiction? Evidence from a cross-cultural Study from Germany, Sweden, Taiwan and China. *Asia-Pacif Psychiatry*, 7(1), 20-26. <https://doi.org/10.1111/appy.12122>
- Müller, S. M., Wegmann, E., García, M., Bernabéu, E., Marchena, C., & Brand M. (2021). Deficits in executive functions but not in decision making under risk in individuals with problematic social-network use. *Comprehensive Psychiatry*, 106(2), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152228>

- Navas, J. F., Billieux, J., Parendrés-Gómez, A. López-Torrecillas, F. Cándido, A., & Perales, J. C. (2017). Impulsivity traits and gambling cognitions associated with gambling preferences and clinical status. *International Gambling Studies*, 17(1), 102-124. <https://doi.org/10.1080/14459795.2016.1275739>
- Olivares-Guido, C. M., Tafoya, S. A., Aburto-Arciniega, M. B., Guerrero-López, B., & Diaz-Olavarrieta, C. (2024). Problematic use of smartphones and social media on sleep quality of high school students in Mexico City. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(9), 1177. <https://doi.org/10.3390/ijerph21091177>
- Park, H. S., Kim, S. H., Bang, S. A., Yoon, E. J., Cho, S. S., & Kim, S. E. (2010). Altered regional cerebral glucose metabolism in internet game over users: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *CNS Spectrums*, 15(3), 159-166. <https://doi.org/10.1017/S1092852900027437>
- Puerta-Cortés, D. X., Carbonell X., & Chamarro, A. (2013). Análisis de las propiedades psicométricas de la versión en español del Internet Addiction Test. *Trastornos Adictivos*, 14(4), 99-104. [https://doi.org/10.1016/S1575-0973\(12\)70052-1](https://doi.org/10.1016/S1575-0973(12)70052-1)
- Pulido, M. A., Hernández, A. M., Irecta, C., Silos, M. J., Valenzuela, M., Reynoso, M., Valdez, D., & Rivera, L. (2016). Comorbilidad entre uso de alcohol y tabaco y adicción a tecnologías de información: Evaluación del modelo BIS/BAS. *Revista Mexicana de Investigación Psicológica*, 8(1), 19-35.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247-291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-p](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-p)
- Roh, D., Bhang, S. Y., Choi, J. S., Kweon, Y. S., Lee, S. K., & Potenza, M. N. (2018). The validation of Implicit Association Test measures for smartphone and Internet Addiction in at-risk children and adolescents. *Journal of Behavioral Addictions*, 7(1), 79-87. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.02>
- Sariyska, R., Lachmann, B., Markett, S., Reuter, M., & Montag, C. (2017). Individual differences in implicit learning abilities and impulsive behavior in the context of Internet Addiction and Internet Gaming Disorder under the consideration of gender. *Addictive Behaviors Reports*, 5, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2017.02.002>
- Schaufeli, W. B., Taris, T. W., & Rhenen, W. (2008). Workaholism, Burnout and Work Engagement: Three of a kind or three different kinds of employee well-being? *Applied Psychology*, 57(2), 173-203. <https://doi.org/10.1111/j.1464-0597.2007.00285.x>
- Schimmenti, A., Starcevic, V., Gervasi, A. M., Deleuze, J., & Billieux, J. (2018). Interference with processing negative stimuli in problematic internet users: Preliminary evidence from an emotional Stroop task. *Journal of Clinical Medicine*, 7(177), 1-9. <https://doi.org/10.3390/jcm7070177>
- Seok, J. W., Lee K. H., Sohn, S., & Sohn, J. H. (2015). Neural substrates of risky decision making in individuals with internet addiction. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(20), 923-932. <https://doi.org/10.1177/0004867415598009>
- Snagowski, J., Wegmann, E., Pekal, J., Laier, C., & Brand, M. (2015). Implicit associations in cybersex addiction: Adaption of an Implicit Association Test with pornographic pictures. *Addictive Behaviors*, 49, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.05.009>

- Sun, D. L., Chen, Z. J., Ma, N., Zhang, X. C., Fu, X. M., & Zhang, D. R. (2009). Decision-making and prepotent response inhibition functions in excessive internet users. *CNS Spectrums*, 14(2), 75-81. <https://doi.org/10.1017/S1092852900000225>
- Sung, J., Lee, J., Noh, H. M., Park, Y. S., & Ahn, E. J. (2013). Associations between the risk of internet addiction and problem behaviors among Korean adolescents. *Korean Journal of Family Medicine*, 34(2), 115-122. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.2.115>
- Tao, R., Huang, X., Wang, J., Zhang, H., Zhang, Y., & Li, M. (2010). Proposed diagnostic criteria for Internet addiction. *Addiction*, 105(3), 556-564. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02828.x>
- Terán, A. (2009). Ciberadicciones. Adicción a las nuevas tecnologías (NTIC). En: AEPap (Ed.). *Congreso de Actualización Pediatría 2019* (pp. 131-141). Lúa Ediciones.
- Texon-Fernández, O., Ramírez-Aranda, J. M., Rodríguez-González, A. M., Álvarez Villalobos, N. A., Ramírez Alcántara, Y. L., López Salas, S. de J., Ruiz Magallón, S. A., & Valdez Garibay, B. Factores asociados al uso problemático de Internet en adolescentes. *Atención Familiar*, 28(2), 111-117.
- Thatcher, A., & Goolam, S. (2005). Development and psychometric properties of the Problematic Internet Use Questionnaire. *South African Journal of Psychology*, 35(4), 793-809. <https://doi.org/10.1177/008124630503500410>
- Turel, O., & Serenko, A. (2020). Cognitive biases and excessive use of social media: The Facebook Implicit Associations Test (FIAT). *Addictive Behaviors*, 105(2), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106328>
- Valencia-Ortiz, R., Garay, U., & Cabero-Almenara, J. (2023). *Problematic use of online social networks: The case of Mexican students*. *Alteridad*, 18(1), 23-33. <https://doi.org/10.17163/alt.v18n1.2023.02>
- Vargas, T., Maloney, J., Gupta, T., Damme, K. S., Kelley, N. J., & Mittal, V. A. (2019). Measuring facets of reward sensitivity, inhibition and impulse control in individuals with problematic internet use. *Psychiatry Research*, 275(4), 351-358. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.032>
- Wegmann, E., Müller, S. M., Turel, O., & Brand, M. (2020). Interactions of impulsivity, general executive functions, and specific inhibitory control explain symptoms of social-networks-use disorder: an experimental study. *Scientific Reports*, 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60819-4>
- Yen, J. Y., Ko, C. H., Yen, C. F., Chen, C. S., & Chen, C. C. (2009). The association between harmful alcohol use and internet addiction among college students: Comparison of personality. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(2), 218-224. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01943.x>
- Yen, J. Y., Yen, C. F., Chen, C. S., Chang, Y. H., Yeh, Y. C., & Ko, C. H. (2012). The bidirectional interactions between addiction, behavior approach and behavior inhibition systems among adolescents in a prospective study. *Psychiatric Research*, 200(1-2), 588-592. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.015>
- Young, K. S. (1996). Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychology and Behavior*, 1(3), 237-244. <https://doi.org/10.1089/cpb.1998.1.237>
- Young, K. S. (1998). *Caught in the Net: How to Recognize the Signs of Internet Addiction and a Winning Strategy for Recovery*. John Wiley.

- Yuan, K., Qin, W., Wang, G., Zeng, F., Zhao, L., Yang, X., Liu, P., Liu, J., Sun, J., Deneen, K. M., Gong, Q., Liu, Y., & Tian, J. (2011). Microstructure abnormalities in adolescents with internet addiction disorder, *PLoS One*, 6(6), 1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020708>
- Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., Carter, A., Chamberlain, S. R., Clark, L., Connor, J., Dalgligh, M., Dom, G., Dannon, R., Duka, T., Fernández-Serrano, M. J., Field, M., Franken, I., Goldstein, R. Z., González, R.,... Verdejo-García, A. (2019). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: An international Delphi consensus study. *Addiction*, 114(6), 1095-1109. <https://doi.org/10.1111/add.14424>
- Zhou, Z., Zhou, H., & Zhu, H. (2015). Working memory, executive function and impulsivity in Internet-addictive disorders: A comparison with pathological gambling. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(2), 1-9. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.54>