



Población y Salud en Mesoamérica

Dependencia de sustancias psicoactivas en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y neurobiológicos de una enfermedad incomprendida

Andrey Sequeira-Cordero, Marilyn Blanco-Vargas y Juan Carlos Brenes

Como citar este artículo:

Sequeira-Cordero, A., Blanco-Vargas, M. y Brenes, J.C. (2022). Dependencia de sustancias psicoactivas en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y neurobiológicos de una enfermedad incomprendida. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2). Doi: 10.15517/psm.v0i19.48064



ISSN-1659-0201 <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

Revista electrónica semestral
Centro Centroamericano de Población
Universidad de Costa Rica

Dependencia de sustancias psicoactivas en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y neurobiológicos de una enfermedad incomprendida

Substance dependence in Costa Rica: epidemiological and neurobiological aspects of a misunderstood disease

Andrey Sequeira-Cordero¹, Marilyn Blanco-Vargas² y Juan Carlos Brenes³

Resumen: Introducción: se estima que entre un 80 % y un 90 % de la población mundial ha consumido sustancias psicoactivas (SPA), pero solo un 15 % llega a desarrollar una dependencia. El objetivo de este ensayo es describir los antecedentes epidemiológicos, los aspectos clínicos y los mecanismos neurobiológicos asociados a la dependencia de SPA. Luego, se reflexiona sobre algunas estrategias ambientales para su prevención y/o tratamiento. **Proposición:** la dependencia no es un simple vicio producto de la holgazanería o la falta de carácter, sino, un trastorno neuropsiquiátrico que debe ser reconocido como tal. Para ello, es indispensable conocer sus factores etiológicos, así como los mecanismos neurobiológicos involucrados. **Argumentos para la discusión:** todas las SPA activan directa o indirectamente el sistema dopaminérgico mesolímbico, el cual, tras el abuso, produce la sensibilización del sistema motivacional y la desensibilización del sistema hedónico. Este fenómeno provoca el uso más frecuente y en mayor cantidad, a pesar de que los efectos placenteros sean cada vez menores. El malestar físico y emocional causado por el síndrome de abstinencia contribuye a dicha compulsión, la cual se sale de control producto de las alteraciones del funcionamiento ejecutivo y la corteza prefrontal. **Conclusiones:** la dependencia es una enfermedad del cerebro inducida por el consumo crónico de las SPA en conjunto con factores neurobiológicos y psicosociales de vulnerabilidad. El acceso a contacto social, ejercicio físico y estimulación sensorio-cognitiva podría representar una estrategia altamente eficaz para el manejo de la dependencia y el mejoramiento de la salud mental.

Palabras clave: dependencias, prevalencia, factores neurobiológicos, enriquecimiento ambiental.

Abstract: Introduction: It has been estimated that 80% to 90% of the population worldwide has ever consumed psychoactive substances (PAS), but only 15% will develop addiction. The goal of the current essay is to describe concisely the epidemiological background, the clinical foundations, and neurobiological mechanisms of addiction. Finally, it will briefly examine some environmental strategies aimed to prevent and/or treat addiction. Addiction is not a simple vice consequence of laziness or lack of character, but a neuropsychiatric disorder that must be recognized as such. **Proposal:** To attain this ultimate goal, the etiological factors and the neurobiological mechanisms of addiction must be revealed and disseminated. **Arguments for discussion:** All PAS directly or indirectly activate the mesolimbic dopaminergic system, which

¹ Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, San José, COSTA RICA
andrey.sequeiracordero@ucr.ac.cr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5700-9634>

² Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, San José, COSTA RICA
marilyn.blancovargas@ucr.ac.cr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0320-9347>

³ Instituto de Investigaciones Psicológicas (IIP), Universidad de Costa Rica San José, COSTA RICA
juan.brenessaenz@ucr.ac.cr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3746-7272>

–after repeated intake– sensitizes and desensitizes the motivational and the hedonic system, respectively. This phenomenon causes PAS to be consumed more frequently and at higher doses despite their effects being progressively less rewarding. Consequently, the physical and emotional distress derived from the withdrawal syndrome exacerbates the compulsive PAS intake, while the completely loss of control results from impairments in the executive functions and the prefrontal cortex. **Conclusions:** Addiction is a brain disease induced by the chronic consumption of PAS combined with neurobiological and psychosocial risk factors. Exposure social contact, physical exercise, and sensory-cognitive stimulation may constitute a highly effective strategy for preventing and treating addiction and improving mental health as well.

Keywords: Addiction, prevalence, neurobiologic factors, environmental enrichment.

Recibido: 12 ago, 2021 | **Corregido:** 15 nov, 2021 | **Aceptado:** 16 nov, 2021

1. Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019a), las sustancias psicoactivas (SPA) son diversos compuestos naturales o sintéticos que actúan sobre el sistema nervioso, alterando las funciones cognitivas, emocionales, perceptuales, sensoriales, motoras y vegetativas, asimismo, son susceptibles de crear dependencia. Esta última corresponde a un trastorno neuropsiquiátrico, donde el individuo se vuelve incapaz de moderar o suspender el consumo, a pesar de las consecuencias negativas en el ámbito personal, familiar, laboral, educativo y social. Tal situación constituye uno de los principales problemas de salud pública, con enormes implicaciones socioeconómicas, judiciales y políticas. Ahora bien, contrario a la creencia popular, el uso de una SPA no es un elemento suficiente para desarrollar dependencia, por lo tanto, no se le considera como un trastorno. Sólo un pequeño porcentaje de individuos (entre un 10 % y un 30 %, según el tipo de SPA) expuestos a una combinación de factores de vulnerabilidad tanto neurobiológicos como psicosociales la sufrirá (Lopez-Quintero et al., 2011). Aunque parezca una *minoría*, esta representa a millones de personas dependientes o que lo serán en los próximos años.

Es más, si al abuso de SPA se le suman las más comunes comorbilidades psiquiátricas (ej., trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y psicóticos), neurológicas (ej., trastornos neurocognitivos, neuropatías periféricas y accidentes cerebrovasculares), sistémicas (ej., trastornos metabólicos, cardiovasculares, renales y digestivos) e infectocontagiosas (ej., virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C), nos encontraremos con que la consecuente dependencia es el principal factor etiológico vinculado con psicopatología y otras enfermedades con enormes costos médicos y sociales, en general (Riesco-Miranda, 2007; Ahumada-Cortez et al., 2017; OEDT, 2021).

Conforme a lo expuesto, el presente ensayo plantea los siguientes objetivos: 1) actualizar los datos epidemiológicos en relación con la dependencia de SPA en Costa Rica y el mundo, 2) revisar brevemente los mecanismos neurobiológicos, 3) revisar la adquisición de susceptibilidad individual y 4) discutir el papel del enriquecimiento ambiental como estrategia para reducir la probabilidad de desarrollar el trastorno o de recaer tras un periodo de abstinencia.

2. Prevalencia

Según el último informe de las Naciones Unidas sobre SPA (UN, 2021), su consumo ha aumentado en los últimos años, alcanzando un 5,5 % de la población mundial en 2018 (270 millones de personas); para ese año, se estimó que 35,6 millones de personas padecían trastornos asociados y ocurrieron 585 000 muertes por dicha causa. Sin embargo, los decesos atribuibles al uso de SPA tanto lícitas como ilícitas es de 11,8 millones anuales, lo cual representa una de cada cinco muertes en todo el mundo (Roth et al., 2018). En primer lugar, la marihuana fue predominante, con aproximadamente 192 millones de usuarios, seguida por los opiáceos con 58 millones. En segundo lugar, el fentanilo y otros opiáceos ocasionaron dos terceras partes de las muertes por sobredosis en Estados Unidos, en lo que se conoce como «la pandemia de los opiáceos». En tercer lugar, estuvieron los psicoestimulantes, con 27 millones de consumidores de anfetaminas y 19 millones de cocaína. Esta problemática adquiere una magnitud inimaginable cuando se le agregan las SPA lícitas; el alcohol es la más recurrente y para el año 2016 el 32,5 % de la población mundial (2,4 mil millones de personas) bebía en algún grado (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018), en tanto que el 17,6 % (aproximadamente 1,3 mil millones) fumaron tabaco en 2018 (OMS, 2019a). Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2021), al menos 4,4 millones de hombres y 1,2 millones de mujeres en América Latina y el Caribe padecen de trastornos por abuso de SPA.

En Costa Rica, con base en la VI Encuesta Nacional del Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA, 2018), el alcohol y el tabaco ocuparon el primer y segundo puesto, respectivamente. Para el 2015 se observó un importante incremento del alcohol, revirtiendo la tendencia a la baja observada hasta 2010 (IAFA, 2018), además, el 63,3 % de la población (\approx 3,1 millones de personas) reportó haberlo tomado alguna vez en la vida y el 27,9 % (\approx 1,4 millones) lo hizo en el último mes. Con respecto al tabaco, el 37,6 % (1,8 millones) lo había fumado alguna vez en la vida y el 10,5 % (\approx 500.000) en el último mes, cifra levemente menor a la de años anteriores. El tercero fue de la marihuana, donde un 17,7 % (\approx 860.000) la ha usado alguna vez en la vida y un 3,2 % (\approx 155.000) en el último mes; de hecho, los porcentajes crecieron de 2010 a 2015. El cuarto

equivalió a la cocaína, la cual es, a su vez, la segunda sustancia ilegal más prevalente en el país con una clara tendencia al aumento a lo largo de las últimas tres décadas. En 2015, un 5,2 % (≈ 250.000) la había consumido alguna vez en la vida y 0,4 % (≈ 20.000 personas) en el último mes.

De acuerdo con los datos de 2015, la adolescencia tardía representa el periodo de inicio del consumo en Costa Rica y la edad depende de la SPA: el alcohol, 17,8 años; el tabaco, 16,2 años; la marihuana, 18,1 años y la cocaína, 20,1 años (IAFA, 2018). Si esto se analiza sólo en estudiantes de secundaria, se observa un adelanto significativo en cuanto al alcohol, tabaco, marihuana y cocaína, con edades de 12,7, 13,1, 13,4 y 12,2 años, respectivamente (IAFA, 2019). Estos datos son tanto alarmantes como paradójicos, dado que un alto nivel de escolaridad ha supuesto un bajo riesgo de consumo problemático (ICD, 2021). Así mismo, sugiere que el sistema educativo puede ser un factor, por la alta oferta de SPA y por la presión de los pares. Esta realidad adquiere aún más relevancia si se considera que la adolescencia es el periodo de mayor susceptibilidad para desarrollar una dependencia de SPA en la vida adulta.

Dentro de los determinantes psicosociales, la pobreza, las inequidades educativas, laborales y sociales son los aspectos que habitualmente agravan el tema. Lo anterior explica el vínculo entre la dependencia de SPA y la callejización, la cual produce un deterioro significativo en el bienestar general de las personas. Un estudio de individuos que recibían tratamiento en organizaciones no gubernamentales del país estableció que el 34 % presentaba una condición de calle al momento de ser internado (ICD, 2019). Del mismo modo, una revisión con datos de varios países determinó que cerca del 59 % de las personas sin hogar era dependiente al alcohol y un 54 % a, por lo menos, una sustancia ilícita (Brugal et al., 2018), lo cual evidencia la estrecha relación entre ambas circunstancias.

3. Aspectos clínicos

Conforme a la Clasificación Internacional de Enfermedades en su onceava edición (CIE-11) y a la OMS (OMS, 2019b), los trastornos debidos al consumo de SPA se dividen en 20 categorías y cada una en dos subcategorías: por intoxicación y por síndrome de abstinencia, los cuales se ramifican, a su vez, en cinco categorías para algunos tipos de SPA, con el objetivo de tipificar sus complicaciones. Por su parte, el Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V, APA, 2013) incluye diez categorías según el tipo de SPA y cada una se subdivide en cinco subcategorías que permiten diagnosticar los trastornos por dependencia, intoxicación, abstinencia, inducidos por la SPA y otros relacionados. Describir en detalle estas clasificaciones sobrepasa el objetivo de la presente revisión, sin embargo, se podría decir

brevemente que la dependencia de distintas SPA comparte algunas características generales (APA, 2013): 1) consumo de grandes cantidades de SPA o durante más tiempo de lo previsto, 2) deseos insistentes de dejarlo o regularlo con múltiples esfuerzos fallidos, 3) inversión de gran cantidad de tiempo para conseguir y consumir la SPA o para recuperarse de sus efectos a expensas de otras actividades recreativas, 4) sensación de ansias o urgencia irresistible y persistente por consumir, 5) incumplimiento o abandono de obligaciones y problemas recurrentes en los ámbitos interpersonal, académico, laboral o social, causados o intensificados por el consumo, 6) uso persistente a pesar de saber que se padecen problemas físicos o psicológicos producidos o agravados por este, 7) desarrollo de tolerancia y presencia de síntomas de abstinencia, los cuales motivan el consumo con tal de aliviar el malestar.

Dependiendo del tipo de SPA, la intoxicación comprenderá un conglomerado de exacerbaciones o déficits de algunos de los siguientes procesos: emociones y estado de ánimo, atención, percepción/sensación, vigilia y estado de alerta, pensamiento y razonamiento, conducta psicomotora y social. El consumo crónico se corresponde con la presencia de alteraciones del sueño y sexuales y trastornos mentales temporales o persistentes que varían según el tipo de SPA (APA, 2013). Por ejemplo, los sedantes, hipnóticos/ansiolíticos y el alcohol pueden causar trastornos depresivos en la intoxicación, de ansiedad en la abstinencia, neuropatías, alteraciones neurocognitivas y demencia, como secuelas permanentes (OMS, 2019b). Los psicoestimulantes (ej., anfetaminas y cocaína) pueden inducir episodios psicóticos y de ansiedad durante la intoxicación y depresivos durante la abstinencia (APA, 2013).

4. ¿Por qué usamos sustancias psicoactivas?

Una pregunta importante que debe ser abordada antes de referirnos a los factores psicobiológicos que subyacen a la dependencia de SPA es por qué los seres humanos las consumimos. La respuesta es, en esencia, sencilla: la necesidad innata de procurarnos sensaciones y experiencias placenteras y de evitar las dolorosas y las negativas, lo cual se relaciona con nuestro sistema de recompensa cerebral (Kováč, 2012). Este sistema está compuesto por varias estructuras cerebrales ampliamente conservadas en todos los vertebrados y su función principal es fomentar la supervivencia al ayudar a reconocer, buscar, obtener y recordar estímulos placenteros y a reconocer, evitar y recordar los desagradables y peligrosos. Estamos biológicamente predispuestos a percibir las recompensas naturales como gratificantes, entre ellas, la comida, el agua, el sexo, el sueño, los lazos afectivos con padres, madres, hermanos y amigos, el cuidado de las crías o hijos, refrescarse del calor, calentarse

ante el frío y aliviarse del cansancio y el dolor. Otras determinadas culturalmente, como el arte (ej., música, baile, cine) y el deporte (como ejecutores o espectadores), también son altamente satisfactorias. De hecho, se dedica buena parte de las energías a buscar ese tipo de incentivos incluso cuando puedan resultar peligrosas (ej., deportes de alto riesgo). Aunque el valor para la supervivencia de estas últimas resulta menos evidente, el disfrute de actividades con valor hedónico representa un componente importante para el bienestar emocional y funcional de los individuos (Kringelbach y Berridge, 2010).

Los estímulos aversivos, por el contrario, son aquellos que amenazan la estabilidad del organismo (ej., producen dolor, malestar, miedo o estrés intenso) y/o impiden satisfacer las necesidades de supervivencia (ej., acceder a las recompensas naturales y no naturales), por tanto, cualquier comportamiento que conduzca a reducirlos, amortiguarlos, postergarlos o evitarlos será muy reforzado. El sistema de recompensa gobierna buena parte del aprendizaje perceptual, asociativo y motor, con el fin de relacionar las características de los estímulos recompensantes y aversivos con el contexto donde se encuentran (ej., lugares, personas, momentos del día), los estados fisiológicos (ej., hambre, sed, frío), emocionales (ej., alegría, tristeza, ansiedad) y cognitivos (ej., pensamientos, recuerdos, imágenes mentales) concomitantes y las respuestas que nos aproximan o alejan de ellos.

Las SPA tienen repercusiones en el sistema de recompensa similares a las de los reforzadores naturales, pero, a diferencia de estos, su efecto no está regulado por mecanismos de saciedad o por periodos refractarios de inapetencia o insensibilidad que contengan su ingesta, más bien, contribuye al abuso hasta perder el control. La utilización de SPA se ha documentado en numerosas especies como aves, elefantes, delfines, venados, primates y hasta perros y gatos caseros, quienes aprovechan componentes de origen vegetal o animal para experimentar sensaciones alteradas; en el caso del ser humano, ha sido una práctica frecuente a lo largo de la historia en las más diversas culturas. Todo lo anterior ha llevado a proponer que los humanos tenemos un impulso natural hacia los estados mentales resultantes de la intoxicación con SPA (Siegel, 2005), lo cual explicaría por qué 270 millones de personas en el mundo las consumen (UN, 2021).

Es fundamental tener presente que conforme se desarrolla una dependencia el individuo se vuelve menos capaz de disminuir o detener el consumo; sin embargo, tradicionalmente ha sido visto como alguien falto de moral, carácter, voluntad o espiritualidad, vicioso(a) o delincuente y que elige las SPA por encima de su familia, trabajo y bienestar. Desde esa visión equivocada es fácil culparlo de su sufrimiento y del de quienes le rodean. El reconocer la dependencia como una enfermedad –tal cual aparece desde hace varias décadas en la CIE y el DSM– permite entender que las personas no actúan por indiferencia, maldad o falta de determinación, sino, porque su cerebro no funciona de

manera adecuada. Esto les posibilitará disfrutar el mismo acceso al sistema de salud y recibir el mismo servicio, al igual que si se tratase de cualquier otro padecimiento.

5. Transición a la dependencias: ¿quién sí y quién no?

La instauración de una dependencia parte de un uso recreacional que se puede extender por meses o años, de ahí, se refuerza la idea de que el consumo *per se* es una condición necesaria pero no suficiente. La combinación de factores de vulnerabilidad neurobiológicos y psicosociales referentes a la motivación, la percepción del placer, la impulsividad, la formación de hábitos y las funciones ejecutivas pueden hacer más propenso a un individuo a escalar en el consumo de SPA (Volkow et al., 2019; Edwards y Koob, 2013). No obstante, estas vulnerabilidades se manifiestan en dos niveles independientes: uno para transitar desde el consumo recreativo-esporádico hacia el sostenido y en escalada, y otro para pasar finalmente a un estadio de pérdida de control y compulsividad (Edwards y Koob, 2013; Piazza y Deroche-Gamonet, 2013). Aunque no todas las personas en el primer nivel llegan a perder el control, la presencia de ambos es necesaria para que la forma más severa de la enfermedad se manifieste y explica por qué solo un número reducido de personas la adquieren (Piazza y Deroche-Gamonet, 2013).

Un aspecto que aumenta la vulnerabilidad sucede cuando la exposición a SPA inicia durante la gestación, la infancia o la adolescencia, así, entre más temprana, más profundo y permanente será su efecto sobre un sistema nervioso inmaduro y en constante cambio (Koob y Volkow, 2016). Un segundo motivo es encontrarse durante dichas etapas en contextos adversos (*i. e.*, situaciones de abuso físico, psicológico, sexual, por negligencia, violencia y disfunción intrafamiliar, pobre estimulación ambiental, desnutrición, falta de oportunidades, apoyo y perspectivas a futuro), considerado como el principal factor ambiental de riesgo. También existen diferencias relacionadas con el sexo y el género; en particular, las inequidades de género intensifican los factores de riesgo psicosocial y el estrés crónico de aparición temprana en mujeres, para quienes el escalamiento en el consumo y la propensión a recaídas provocadas por dichos disparadores suelen ser mayores (Quigley et al., 2021). Estudios tanto con modelos animales como en humanos han evidenciado que este hecho también tiene cierta base biológica; un caso interesante involucra la acción del estradiol, una hormona producida durante el ciclo menstrual, capaz de interactuar con el sistema dopaminérgico y acrecentar tanto la motivación por consumir SPA como el valor predictivo de las claves contextuales (Quigley et al., 2021). Con todo, el rol de las distinciones biológicas se conoce poco y debe ser interpretado con precaución; las brechas socioculturales y la inequidad de género

han afectado las agendas de investigación, aminorando sustancialmente el número de estudios que las abordan.

6. Circuitos y mecanismos involucrados

En el desarrollo de la dependencia de SPA se ve alterada la función de los sistemas de recompensa y estrés. El primero consiste en un conjunto de regiones cerebrales cuya función es otorgar valor hedónico (*i. e.*, placer o alivio) a estímulos agradables naturales o artificiales y controlar los procesos motivacionales dirigidos a identificarlos, buscarlos y consumirlos (Koob y Volkow, 2016). De manera simplificada, el sistema de recompensa se origina en dos estructuras cerebrales productoras del neurotransmisor dopamina: el área tegmental ventral y la sustancia negra. La primera proyecta hacia el núcleo accumbens –el principal centro de control hedónico y motivacional–, la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo. La segunda, hacia el estriado dorsal –el principal centro del control motor y la formación de hábitos (Koob y Volkow, 2016; Tomasi y Volkow, 2013). Cambios en el funcionamiento de estas estructuras representan la base neurofisiológica de la dependencia de SPA e involucran numerosos sistemas neuroquímicos, cuyo papel se supedita a la etapa en la que se encuentre el individuo (Kalivas y O'Brien, 2008).

6.1 Etapa de atracón

En esta etapa las SPA causan placer debido a la acción de los opioides (ej., endorfinas, encefalinas y dinorfinas) y endocannabinoides (ej., anandamida y 2-araquidonilglicerol) en los llamados puntos calientes hedónicos, que son subregiones reguladoras del placer dentro del núcleo accumbens y el pallidum ventral (Koob y Volkow, 2016; Wenzel y Cheer, 2018). Las SPA puedan actuar directa o indirectamente sobre estos puntos calientes, de tal modo, opiáceos como la morfina, la heroína y el fentanilo y cannabinoides como el Δ -9 tetrahidrocannabinol (componente psicoactivo de la marihuana) emulan la acción de los transmisores endógenos al unirse a sus receptores directamente (Wenzel y Cheer, 2018). Otros como el alcohol o la cocaína inducen indirectamente la liberación de endocannabinoides y opioides y modifican la expresión de sus receptores a través de mecanismos intermediarios (Lu y Mackie, 2016; Wenzel y Cheer, 2018).

Todas las SPA activan el área tegmental ventral e impulsan la generación de dopamina en el núcleo accumbens y otras regiones del sistema de recompensa (Sequeira-Cordero y Brenes, 2021; Volkow et al., 2019; Scofield et al., 2016), estos aumentos rápidos y prolongados otorgan valor de incentivo a estímulos contextuales, lo cual potencia el deseo por obtenerlos (Berridge y Robinson, 2016). La

liberación y la acción de la dopamina sobre sus receptores está mediada por otros neurotransmisores, a saber, el glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA), la serotonina, la norepinefrina, los opioides y endocannabinoides (Creed et al., 2014; Fischer y Ullsperger, 2017; Fitzgerald, 2013; Scofield et al., 2016). El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso; en el área tegmental ventral, provoca el flujo de dopamina en el núcleo accumbens, al tiempo que, en este, refuerza esa liberación y regula sus efectos postsinápticos (D'Souza, 2015). La nicotina presente en el tabaco actúa sobre los receptores de acetilcolina, estimulando las neuronas glutamatérgicas del área tegmental ventral, lo que conlleva la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Creed et al., 2014).

Asimismo, la norepinefrina, incrementada por los psicoestimulantes monoaminérgicos (ej., cocaína/crack y anfetaminas), favorece directamente la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral o indirectamente a través de la corteza prefrontal y sus proyecciones glutamatérgicas conectan con el área tegmental ventral y el núcleo accumbens (Fitzgerald, 2013). El alcohol, los opiáceos, la cocaína y las anfetaminas elevan los niveles de serotonina en el núcleo accumbens, el hipocampo, la amígdala, el área tegmental ventral, el rafe dorsal y la corteza cerebral (Fischer y Ullsperger, 2017). Según sean la región y los receptores serotoninérgicos presentes, la serotonina puede activar o inhibir la liberación de dopamina (Fischer y Ullsperger, 2017). Los sistemas opiáceo, endocannabinoide y GABAérgico también favorecen dicho proceso (Koob y Volkow, 2016; Wenzel y Cheer, 2018); así, los opiáceos, la marihuana o el alcohol inhiben las neuronas GABAérgicas que, a la vez, mantienen inhibidas a las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo cual aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Creed et al., 2014; Wenzel y Cheer, 2018).

Las dosis repetidas o altas en periodos muy cortos –como ocurre con los llamados atracones de fin de semana– añade sensibilidad al sistema dopaminérgico. Este fenómeno intensifica el valor de incentivo y el potencial predictivo de los estímulos vinculados con el consumo, por ende, fomentan la motivación por recibirlos. Esto lleva a una ingesta más frecuente de dosis cada vez mayores que cíclicamente fortalecen la sensibilización (Kalivas y O'Brien, 2008; Berridge y Robinson, 2016). En este proceso, la mera exposición a los disparadores ambientales sube los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, produciendo deseos urgentes por consumir (ansias) (Sequeira-Cordero y Brenes, 2021); si esto último sucede, la estimulación dopaminérgica establece la correspondencia entre los disparadores ambientales y las conductas que aliviaron las ansias y brindaron placer, de tal forma, se perpetúa el ciclo (Witteman et al., 2015). Dicho mecanismo supone diversas adaptaciones neuroplásticas (*i. e.*, capacidad del cerebro de responder y adaptarse a cambios inducidos por el

ambiente) persistentes en el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y otras regiones cerebrales (Sequeira-Cordero y Brenes, 2021; Kalivas y O'Brien, 2008; Madsen et al., 2012).

Las adaptaciones neuroplásticas a consecuencia de las SPA están caracterizadas por modificaciones en la forma o el número de espinas o arborescencias dendríticas (lo que propicia la conectividad entre neuronas), alteraciones sinápticas producidas por cambios en la cantidad y la composición de los receptores de glutamato que favorecen o disminuyen la fuerza del disparo sináptico, así como alteraciones en la expresión de diferentes genes (D'Souza, 2015; Scofield et al., 2016; Sequeira-Cordero y Brenes, 2021). Una sola administración de una SPA es capaz de promover cambios sinápticos y moleculares, los cuales se fortalecen y amplían tras administraciones repetidas (Sequeira-Cordero y Brenes, 2021; Madsen et al., 2012; Edwards y Koob, 2013). En general, este proceso de sensibilización y potenciación de la neuroplasticidad en el sistema de recompensa explica, por un lado, la transición del consumo recreacional al intensificado y en escalada y, por otro, las recaídas, inclusive tras largos periodos de abstinencia (Sequeira-Cordero y Brenes, 2021).

Paradójicamente, entre más sea la sensibilización motivacional (ej., ansias incontenibles y respuesta agudizada hacia disparadores contextuales), se adquiere más tolerancia a los efectos hedónicos de las SPA (Tomasi y Volkow, 2013). A medida que escala el consumo, el organismo se esfuerza por compensar la sobreactivación neural, esto incluye disminuir o aumentar la síntesis y la liberación de neurotransmisores y el número y la eficacia de sus receptores. De esa manera, las SPA se vuelven menos eficientes en producir los efectos subjetivos placenteros, entonces, el individuo amplía progresivamente las dosis, lo cual potencia los efectos compensatorios. Ahora, en ausencia de la SPA, el organismo no puede alcanzar el funcionamiento óptimo producto de los cambios compensatorios en la neurotransmisión, por consiguiente, aparecen síntomas de abstinencia. Este efecto también impacta al sistema dopaminérgico, limitando la liberación y acción postsináptica de la dopamina. Encima, la persona se siente poco motivada para involucrarse en otras actividades no relacionadas con el consumo (Volkow et al, 2019).

Aunado a las alteraciones motivacionales y hedónicas, las personas van mostrando déficits en el funcionamiento ejecutivo, específicamente, en la capacidad para inhibir conductas y valorar las consecuencias de sus actos, traducido en la pérdida del autocontrol ante comportamientos riesgosos o autodestructivos y la tentación de consumir (Goldstein y Volkow, 2011). Esa falta de control se relaciona con el mal funcionamiento de la corteza prefrontal por alteraciones locales en diversos procesos de neurotransmisión, sobre todo, la actividad dopaminérgica disminuida (Goldstein y Volkow, 2011). Dado que la corteza prefrontal regula actividades como la toma de decisiones, el control inhibitorio y el emocional y el valor de incentivo, su disfunción implica la

impulsividad exacerbada y la compulsión, la reactividad agravada al estrés y mayor motivación para usar la SPA (Goldstein y Volkow, 2011; Wemm y Sinha, 2019). Por lo tanto, las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo y de la corteza prefrontal constituyen el último nivel de vulnerabilidad necesario para transitar de un consumo intensificado y en escalada hacia la pérdida de control (Witteman et al., 2015; Edwards y Koob, 2013).

6.2 Etapa de abstinencia/estado emocional negativo

Frente a cualquier forma de estrés, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) se activa, mediante el paso del factor liberador de corticotropina (CRF) hacia la glándula hipófisis, por parte del hipotálamo. La hipófisis produce la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que activa las glándulas suprarrenales y, así, se suscitan las hormonas del estrés: cortisol y epinefrina; ambas determinan respuestas fisiológicas y conductuales que permiten el enfrentamiento y el posterior retorno a un estado de equilibrio. En el desarrollo de la dependencia, el estrés y el eje HHS están involucrados en dos partes (Wemm y Sinha, 2019). En una etapa temprana, las primeras exposiciones a las SPA estimulan el eje HHS, detonando los niveles de CRF, cortisol y epinefrina. Estos mensajeros participan en la inducción de los efectos subjetivos de las SPA y orquestan en cierta medida los cambios neuroplásticos que subyacen a la escalada en el consumo (Volkow et al., 2019; Koob y Le Moal, 2005).

En un estadio más avanzado de la dependencia de SPA, el síndrome de abstinencia también interfiere con el eje HHS y las hormonas del estrés. La gran variedad de emociones y sensaciones aversivas son interpretadas como una amenaza al organismo, sufridas como un estrés de alta intensidad (Wemm y Sinha, 2019). Las regiones responsables de producir tales efectos se agrupan en lo que se conoce como la amígdala *extendida*, esta incluye al núcleo central de la amígdala, el núcleo del lecho de la estría terminal, un área de transición en la parte medial del núcleo accumbens y proyecciones masivas hacia el hipotálamo lateral, que tienen una importante labor en la producción de emociones de valencia negativa (Wemm y Sinha, 2019; Koob, 2013). Estas emociones negativas son además potenciadas por el opioide dinorfina, el cual induce disforia al disminuir los niveles de dopamina y glutamato en el núcleo accumbens y al aumentar la acción del CRF en la amígdala (Koob, 2013; D'Souza, 2015). Los altos niveles de ansiedad y malestar emocional y físico motivan la búsqueda y el consumo para reducir los efectos adversos de la abstinencia (Koob y Le Moal, 2005; Koob, 2013); en dicha etapa, la persona ha entrado en el llamado *lado oscuro* de la dependencia (Koob y Le Moal, 2005), donde ya no busca la SPA por los efectos placenteros, sino, para evitar los desagradables a causa de su privación (Volkow, Koob y McLellan, 2016). Se cree que

todo lo descrito perpetúa y agudiza la dependencia, reforzando el consumo compulsivo, las ansias insaciables y el riesgo de recaídas (Wemm y Sinha, 2019; Witteman et al., 2015).

6.3 Preocupación/anticipación

En esta etapa, las desregulaciones subyacentes a la de abstinencia/estado emocional negativo persisten y acarrearán una vulnerabilidad expresada en ansias por consumir de nuevo, sin importar si han pasado sólo unas pocas horas o años tras la última dosis (Witteman et al., 2015). Una persona dependiente puede recaer y regresar a su antiguo patrón compulsivo. Las mismas SPA, sus estímulos contextuales y, sobre todo, el estrés pueden reactivar circuitos, cuya función ha sido modificada y fortalecida durante los años de consumo. Además, un menor funcionamiento ejecutivo, a raíz de la hipoactividad de la corteza prefrontal, dificulta el oponer suficiente resistencia ante estos factores desencadenantes (Koob, 2013; Goldstein y Volkow, 2011).

Así pues, los sistemas de recompensa y estrés desregulados y sensibilizados reproducen síntomas motivacionales y emocionales observados durante el consumo activo y la abstinencia aguda y estos representan una huella neurobiológica que se mantiene y es capaz de precipitar recaídas mucho tiempo después de haberse suspendido el consumo (Volkow et al., 2019; Witteman et al., 2015).

7. Enriquecimiento ambiental y dependencia de sustancias

Se ha propuesto el enriquecimiento ambiental (EA) como una estrategia de prevención o terapia. El EA contempla el contacto social, la actividad física y la estimulación sensorio-cognitiva por encima del estándar. Este modera la producción de hormonas del estrés, favorece la función dopaminérgica y de otros neurotransmisores y produce cambios neuroplásticos en diversos circuitos cerebrales, incluidos el sistema de recompensa y de respuesta al estrés (Rojas-Carvajal et al., 2021). Estudios en animales de laboratorio (ej., ratas y ratones) han demostrado su efecto antidepresivo (Brenes, et al., 2020) y también resultados prometedores en reducir la dependencia (Galaj et al., 2020). Por ejemplo, se ha comprobado que una exposición previa a EA aminora los efectos recompensantes de las SPA, la magnitud de respuestas conductuales inmediatas (Brenes et al., 2011) y el escalamiento en la autoadministración. Cuando se sometió al animal a la SPA y al EA de manera simultánea, se suprimió la autoadministración (intravenosa, intracerebral u oral). Si el EA ocurrió después de un periodo de administración de la SPA (semanas o meses), se observó un descenso en la conducta de búsqueda y en la manifestación de asociaciones con claves contextuales, se redujo el estado emocional negativo de la abstinencia y, por lo tanto, las probabilidades de recaída (Galaj et al.,

2020). La evidencia señala que los efectos neurobiológicos inducidos por el EA protegen, compiten con o remedian los inducidos por las SPA, por lo que representa una estrategia promisoriosa para la prevención y tratamiento de la dependencia.

En seres humanos, implementar el EA involucra la inmersión frecuente en ambientes naturales como bosques, mares y ríos, la práctica constante de ejercicio físico, el disfrute regular de actividades recreativas y una exposición mínima a contaminantes (Rojas-Carvajal et al., 2021). El contacto social positivo es fundamental y requiere el acompañamiento de familiares, amigos y compañeros de trabajo, un aspecto que lamentablemente se ve menguado, dado el estigma que marca a las personas dependientes. Al lado de lo anterior, son importantes las actividades que representan un reto cognitivo como el estudio y/o la lectura, la música (tanto la práctica como el disfrute) y el trabajo artesanal o artístico. Incluso, adquirir un empleo o realizar actividades productivas tiene cualidades enriquecedoras que impactan positivamente el proceso de recuperación (Galaj et al., 2020). Para generar un resultado significativo a largo plazo, es necesario convertir estas acciones en hábitos: solo un cambio radical en el estilo de vida lo permitirá.

Es importante mencionar que el ejercicio físico, por sí mismo, aporta, en buena medida, los beneficios atribuidos al EA (Brenes et al., 2020), pues modera la respuesta al estrés y modifica sistemas de neurotransmisores, a saber, la dopamina, el glutamato, los opioides endógenos y endocannabinoides, con lo cual adquiere un gran valor de incentivo y potencia estados subjetivos de bienestar (Brenes et al., 2013; Linke y Ussher, 2015; Morgan et al., 2015). Del mismo modo, al provocar numerosas adaptaciones cerebrales, constituye una forma eficaz de tratamiento para la dependencia de SPA (Linke y Ussher, 2015) y, dada su capacidad de mitigar el estrés, puede remediar, al menos parcialmente, las alteraciones derivadas de la adversidad temprana, paliar la vulnerabilidad y contribuir a cierto nivel de resistencia (Brenes et al., 2020). En fin, el ejercicio y la actividad física deben ser fomentados desde la infancia, para que la población los incorpore como parte de sus rutinas diarias y puedan disfrutar de sus atributos protectores a corto, mediano y largo plazo.

8. Conclusiones

A pesar de que una gran cantidad de personas consumen SPA lícitas y/o ilícitas alrededor del mundo, solo una pequeña proporción desarrollará una dependencia. La dependencia de SPA es un trastorno neuropsiquiátrico que resulta de su consumo crónico en combinación con diversos

factores psicosociales y neurobiológicos de vulnerabilidad que, si ocurren temprano en el desarrollo, aumentarán sustancialmente el riesgo de dependencia.

Por lo tanto, resulta fundamental desarrollar estrategias tanto para prevenirla como para tratarla. Es urgente un cambio social-estructural, dirigido a reducir los focos de adversidad y a procurar perspectivas de bienestar mínimas para todos los individuos, con el fin de contrarrestar los factores de vulnerabilidad asociados al tema.

En ese sentido, los esfuerzos deben caracterizar a la persona y sus circunstancias psicosociales, no solamente restringir la disponibilidad de las SPA como única medida para combatir la dependencia. Si se lograra lo primero, pasaría a segundo plano el control, al descender sobremanera el número de personas vulnerables. Aunque necesario, el centrarse en las SPA como única y principal causa del problema ha demostrado ser un abordaje poco efectivo, por eso, un cambio de visión es de suma importancia. Las acciones preventivas han buscado limitar a toda costa el acceso a ellas, salvo las consideradas legales, sin resultados alentadores. Se han diseñado algunas enfocadas en la población susceptible, con el objetivo de disminuir o prevenir el consumo y muchas refuerzan el discurso antidrogas.

No obstante, para que dichas campañas tengan un verdadero impacto deben basarse en el conocimiento científico y mantener un flujo de información constante y comprensible entre todos los actores sociales involucrados en esta problemática. Es relevante que dicha información incluya el papel de los agentes psicosociales y neurobiológicos generadores de vulnerabilidad, para así tomar medidas que conduzcan a reducir sus impactos y consecuencias.

En casos de riesgo, se requiere un acompañamiento profesional destinado a fortalecer las habilidades y los recursos con los que cuenta la persona, como el autocontrol; en los de dependencia, se precisa acompañamiento y tratamiento profesional multidisciplinario en áreas de consejería, psicología, trabajo social, terapia ocupacional, enfermería y medicina. Es importante mencionar que las terapias varían entre regiones del mundo y su cobertura es diferente en función del tipo de SPA y del país. En Costa Rica existen decenas de iniciativas de calidad tanto privadas como públicas disponibles para quienes buscan apoyo.

9. Referencias

- Ahumada-Cortez, J. G., Gámez-Medina, M. E. y Valdez-Montero, C. (2017). El consumo de alcohol como problema de salud pública. *Ra Ximhai*, 13(2), 13-24. doi: 10.35197/rx.13.02.2017.01.ja
- American Psychiatric Association - APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V* (5th ed. --.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Berridge, K. C. y Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *The American Psychologist*, 71(8), 670-679. doi: 10.1037/amp0000059
- Brenes, J. C., Fornaguera, J. y Sequeira-Cordero, A. (2020). Environmental enrichment and physical exercise attenuate the depressive-like effects induced by social isolation stress in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11(804). doi: 10.3389/fphar.2020.00804
- Brenes, J. C., Heyse, N., Álvarez, G. y Schwarting, R. K. W. (2013). Effects of exercise reward on spontaneous and amphetamine-induced appetitive ultrasonic vocalizations in rats. *Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting*, San Diego, USA.
- Brenes, J. C., Urquijo, M. F., Wöhr, M., Höglinger, G. U. y Schwarting, R. K. W. (2011). Differential effect of physical and social environmental enrichment on ultrasonic vocalizations in rats. *Society for Neuroscience, 41st Annual Meeting*, Washington, USA.
- Brugal, T., Barbaglia, M., Parés, O. y Bosque, M. (2018). *COPOLAD*. <http://copolad.eu/es/actividades/ficha/26>
- Creed, M. C., Ntamati, N. R. y Tan, K. R. (2014). VTA GABA neurons modulate specific learning behaviors through the control of dopamine and cholinergic systems. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(8). doi: 10.3389/fnbeh.2014.00008
- D'Souza, M. S. (2015). Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 404. doi: 10.3389/fnins.2015.00404
- Edwards, S. y Koob, G. F. (2013). Escalation of drug self-administration as a hallmark of persistent addiction liability. *Behavioural Pharmacology*, 24(5-6), 356-362. doi: 10.1097/FBP.0b013e3283644d15

- Fischer, A. G. y Ullsperger, M. (2017). An Update on the Role of Serotonin and its Interplay with Dopamine for Reward. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 484. doi: 10.3389/fnhum.2017.00484
- Fitzgerald, P. J. (2013). Elevated Norepinephrine may be a Unifying Etiological Factor in the Abuse of a Broad Range of Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 7, 171-183. doi: 10.4137/SART.S13019
- Galaj, E., Barrera, E. D. y Ranaldi, R. (2020). Therapeutic efficacy of environmental enrichment for substance use disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 188, 172829. doi: 10.1016/j.pbb.2019.172829
- GBD 2016 Alcohol Collaborators. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 392(10152), 1015-1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
- Goldstein, R. Z. y Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 652-669. doi: 10.1038/nrn3119
- Instituto Costarricense sobre Drogas (ICD). (2019). *Perfiles personales y sociodemográficos de las personas que reciben tratamiento en Organizaciones no Gubernamentales autorizadas por el IAFA en Costa Rica*. San José, Costa Rica: Instituto Costarricense sobre Drogas.
- Instituto Costarricense sobre Drogas (ICD). (2021). *Informe de Situación Nacional sobre Drogas y Actividades Conexas*. San José, Costa Rica: Instituto Costarricense sobre Drogas.
- Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA). (2018). *VI Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Población General 2015*. San José, Costa Rica: Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia.
- Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA). (2019). *V Encuesta Nacional: Sobre Consumo de Sustancia Psicoactivas en Población de Educación Secundaria, 2018*. Costa Rica: Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia.
- Kalivas, P. W. y O'Brien, C. (2008). Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 166-180. doi: 10.1038/sj.npp.1301564

- Koob, G. F. (2013). Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 72. doi: 10.3389/fpsy.2013.00072
- Koob, G. F. y Le Moal, M. (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1442-1444. doi: 10.1038/nn1105-1442
- Koob, G. F. y Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
- Kováč, L. (2012). The biology of happiness. Chasing pleasure and human destiny. *EMBO Reports*, 13(4), 297-302. doi: 10.1038/embor.2012.26
- Kringelbach, M. L. y Berridge, K. C. (2010). The Neuroscience of Happiness and Pleasure. *Social Research*, 77(2), 659-678. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008658/pdf/nihms257673.pdf>
- Linke, S. E. y Ussher, M. (2015). Exercise-based treatments for substance use disorders: evidence, theory, and practicality. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41(1), 7-15. doi: 10.3109/00952990.2014.976708
- Lopez-Quintero, C., Pérez de los Cobos, J., Hasin, D. S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B. F. y Blanco, C. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 115(1-2), 120-130. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004
- Lu, H. C. y Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516-525. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028
- Madsen, H. B., Brown, R. M. y Lawrence, A. J. (2012). Neuroplasticity in addiction: cellular and transcriptional perspectives. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 5, 99. doi: 10.3389/fnmol.2012.00099
- Morgan, J. A., Corrigan, F. y Baune, B. T. (2015). Effects of physical exercise on central nervous system functions: a review of brain region specific adaptations. *Journal of Molecular Psychiatry*, 3(1), 3. doi: 10.1186/s40303-015-0010-8

- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT). (2021). *Informe Europeo sobre Drogas 2021: Tendencias y novedades*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea.
- Organización Panamericana de la Salud (OMS). (2021). *Abuso de sustancias: Datos/estadísticas*. <https://www.paho.org/es/temas/abuso-sustancias>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2019a). WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2019b). *Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Pacock, A.; Leung, J.; Larney, S.; Colledge, S.; Hickman, M.; Rehm, J.; Giovino, G.A.; West, R.; Hall, W. y Griffiths, P. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction* 2018; 113, 1905–1926.
- Piazza, P. V. y Deroche-Gamonet, V. (2013). A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology*, 229(3), 387-413. doi: 10.1007/s00213-013-3224-4
- Quigley, J. A., Logsdon, M. K., Turner, C. A., Gonzalez, I. L., Leonardo, N. B. y Becker, J. B. (2021). Sex differences in vulnerability to addiction. *Neuropharmacology*, 187, 108491. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108491
- Riesco Miranda, J. A. (2007). Efectos "no respiratorios" del tabaco. *Archivos de Bronconeumología*, 43(9), 477-478. doi: 10.1157/13109466
- Rojas-Carvajal, M., Sequeira-Cordero, A. y Brenes, J. C. (2021). The environmental enrichment model revisited: A translatable paradigm to study the stress of our modern lifestyle. *The European Journal of Neuroscience*. doi: 10.1111/ejn.15160.
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... & Abdollahpour, I. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1736-1788"
- Scofield, M. D., Heinsbroek, J. A., Gipson, C. D., Kupchik, Y. M., Spencer, S., Smith, A. C. W., ... Kalivas, P. W. (2016). The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect

- the Importance of Glutamate Homeostasis. *Pharmacological Reviews*, 68(3), 816-871. doi: 10.1124/pr.116.012484
- Sequeira-Cordero, A. y Brenes, J. C. (2021). Time-dependent changes in striatal monoamine levels and gene expression following single and repeated amphetamine administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 904, 174148. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174148
- Siegel, R. K. (2005). *Intoxication: the universal drive for mind-altering substances*. Rochester: Park Street Press.
- Tomasi, D. y Volkow, N. D. (2013). Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 48(1), 1-19. doi: 10.3109/10409238.2012.735642
- United Nations (UN). (2021). World drug report 2021. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>
- Volkow, N. D., Koob, G. F. y McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 374(4), 363-371. doi: 10.1056/NEJMra1511480
- Volkow, N. D., Michaelides, M. y Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115-2140. doi: 10.1152/physrev.00014.2018
- Wemm, S. E. y Sinha, R. (2019). Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiology of Stress*, 10, 100148. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100148
- Wenzel, J. M. y Cheer, J. F. (2018). Endocannabinoid Regulation of Reward and Reinforcement through Interaction with Dopamine and Endogenous Opioid Signaling. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 103-115. doi: 10.1038/npp.2017.126
- Witteman, J., Post, H., Tarvainen, M., de Bruijn, A., de Sousa Fernandes Perna, E., Ramaekers, J. G. y Wiers, R. W. (2015). Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: a combined laboratory and field study. *Psychopharmacology*, 232(20), 3685-3696. doi: 10.1007/s00213-015-4027-6

Población y Salud en Mesoamérica

¿Quiere publicar en la revista?
Ingrese [aquí](#)

O escribanos:
revista@ccp.ucr.ac.c



Población y Salud en Mesoamérica (PSM) es la revista electrónica que cambió el paradigma en el área de las publicaciones científicas electrónicas de la UCR. Logros tales como haber sido la primera en obtener sello editorial como revista electrónica la posicionan como una de las más visionarias.

Revista PSM es la letra delta mayúscula, el cambio y el futuro.

Indexada en los catálogos más prestigiosos. Para conocer la lista completa de índices, ingrese [aquí](#).



DOAJ

latindex



e-revist@s



Revista Población y Salud en Mesoamérica -

Centro Centroamericano de Población
Universidad de Costa Rica

