Relació entre el *bullying* i les drogodependències: què ens diuen els estudis preclínics

M.Carmen Arenas

Departament de psicobiologia. Facultat de Psicologia i Logopèdia. Universitat de València

1. Introducció

L'estrès es considera comunament com un procés perniciós per a l'individu per ser una de les causes més comunes en la nostra societat de patologies. No obstant això, constitueix una resposta molt adaptativa i necessària per a la supervivència de l'individu davant un estímul o situació percebuda com a amenaçadora o desafiant. Davant un perill o repte, l'organisme activa un conjunt de canvis fisiològics que impliquen el sistema nerviós autònom, l'endocrí i l'immune per a respondre de la manera més ràpida i eficaç a l'amenaça o desafiament. Però esta resposta ha de ser breu, perquè quan hi ha una sobreexposició en intensitat o temps es torna desadaptativa, podent causar patologies de diferent índole.

El primer a comprovar científicament les conseqüències nocives de l'exposició a un estímul nociu va ser l'investigador Hans Selye. D'origen austrohongarès, va anar durant la seua estada en la Universitat de McGill a Mont-real (el Canadà) en els anys 30 del s. XX on va desenvolupar la seua investigació amb rates que li portaria a la descripció de la resposta d'estrès i les seues possibles conseqüències nocives sobre la salut (Bertola, 2010). Durant els seus estudis de medicina a Praga, havia observat la presència d'uns signes comuns d'apatia en pacients malgrat patir diferents patologies, la qual cosa va denominar llavors la síndrome de només estar malalt. Però va ser anys més tard, mitjançant els seus estudis meticulosos amb rates, quan va poder explicar i descriure este fenomen al qual va anomenar Síndrome General d'Adaptació (Selye, 1946). Selye va observar que les rates sotmeses a diferents situacions adverses (temperatures extremes, exercici extenuant o administració de substàncies diverses), el seu organisme responia de manera concreta seguint tres etapes. En la primera anomenada Reacció d'Alarma, es

produïxen canvis que preparaven al subjecte a enfrontar-se a la situació d'emergència. Si la situació persisteix, l'organisme s'adapta i manté l'activació en la segona fase coneguda com de Resistència. I, en tercer lloc, després de setmanes o mesos d'exposició, apareix la fase d'Esgotament en la qual es manifesten les alteracions psicosomàtiques que poden arribar fins i tot a la mort de l'individu. Posteriorment, Selye va adoptar el terme estrès (*stress*) per a descriure esta resposta adaptativa, denominant estressors (*stressors*) als estímuls desencadenants. Així, estudis amb models animals van ser clau per a entendre la causalitat entre l'exposició prolongada a l'estrès i el desenvolupament de patologies orgàniques i psicològiques com alteracions metabòliques, immunològiques, cardiovasculars i trastorns afectius.

L'impacte de l'estrès crònic en humans s'ha relacionat amb una major incidència de depressió, ansietat i abús de substàncies. L'estrès social és el més potent i freqüent al llarg de la vida dels individus, incloent-hi experiències com el rebuig, l'exclusió, el conflicte interpersonal o la pèrdua d'estatus. Entre ells, l'assetjament escolar, conegut com *bullying*, i definit com una agressió repetida contra un company en una posició més vulnerable, és freqüent a tot el món. Quasi un terç dels estudiants informen haver sigut assetjats pels seus companys almenys una vegada en l'últim mes i este assetjament pot adoptar nombroses formes, des de l'exclusió social fins a l'agressió física i/o verbal persistent (Paranko et al., 2025). La victimització per *bullying* es produïx principalment en l'adolescència, un període crític en el desenvolupament cerebral, principalment de l'escorça prefrontal, podent comprometre els sistemes cerebrals que regulen l'emoció, l'atenció, els sistemes de reforç i les funcions executives. Així, recentment s'ha comprovat amb tècniques de neuroimatge que els adults que van patir assetjament escolar en l'adolescència presentaven una menor activació de les escorces prefrontals implicades en la regulació emocional i la presa de decisions (Paranko et al., 2025).

Actualment, coneixem que l'estrès es relaciona amb l'addicció a les drogues a diferents nivells, considerant-se un important factor predisposant per a realitzar un consum abusiu de drogues i del desenvolupament d'un trastorn per consum de substàncies (Sinha, 2024). Estudis amb estudiants de secundària han mostrat una associació entre la victimització per assetjament escolar i el consum de drogues (Baiden i Tadeo, 2019). No obstant això, no tots els estudis han trobat una relació significativa a llarg termini entre l'assetjament escolar i el consum de drogues en l'edat adulta; encara que sí conclouen la interrelació

entre l'assetjament escolar, el consum de drogues i altres comportaments problemàtics (Ttofi et al., 2016). Per això, si bé l'assetjament escolar sembla ser un factor de risc per al consum de substàncies, no és possible en esta mena d'estudis extraure inferències sobre els denominats factors de risc causals que puguen servir per a intervencions preventives. Però comprendre esta associació entre la victimització per assetjament escolar i el consum de drogues podria contribuir a la identificació primerenca d'adolescents amb major probabilitat de desenvolupar un trastorn per ús de substàncies. Este coneixement ajudaria en la prevenció i intervenció per a reduir el consum de drogues i les morts relacionades amb sobredosis. Per això, els estudis amb models animals són necessaris per a ajudar-nos a esclarir la relació causal entre l'estrès social en l'adolescència i la predisposició a desenvolupar un trastorn per ús de substàncies en l'adultesa.

2. Desenvolupament

L'estrès per derrota social repetida (*repeated social defeat*, RSD) és un dels models animals més utilitzats per a estudiar l'impacte de l'estrès social, considerant-se el millor model en rosegadors d'assetjament o *bullying* (Montagud-Romero et al., 2018). Basat en el caràcter territorial dels rosegadors mascles, consistix en l'exposició repetida d'un ratolí considerat l'intrús a les amenaces i atacs d'un altre dominant i resident de la gàbia on es confronten.

Diversos estudis utilitzant este model animal han demostrat que els ratolins sotmesos a RSD durant l'adolescència presenten alteracions duradores en la conducta i en els circuits d'estrès i recompensa, incrementant la seua vulnerabilitat a realitzar un consum compulsiu de les drogues. Concretament, els ratolins adolescents després de la RSD mostren conductes com l'evitació social, un increment de l'ansietat i de conductes de tipus depressives en la vida adulta, alteracions molt més persistents en el temps que si l'estrès social es produïx en el ratolí ja adult (Reguilón et al., 2022; Schnider et al., 2022; Vassilev et al., 2021). A més, estos estudis han comprovat que este estressor social en l'adolescència provoca un augment de la sensibilitat als efectes reforçants de l'alcohol i de psicoestimulants com la cocaïna i el MDMA (Calpe-López et al., 2023; García-Pardo et al., 2015; Reguilón et al., 2022; Rodríguez-Arias et al., 2017). Esta major reactivitat a les drogues d'abús està mediada per les alteracions duradores que provoca la RSD durant l'adolescència en els circuits dopaminèrgics mesocorticolímbics en desenvolupament,

incloent-hi canvis en l'alliberament de dopamina i en la regulació dels receptors D2, claus en els sistemes de reforç i la motivació (Montagud-Romero et al., 2018). Si a esta major sensibilitat a les drogues li afegim que la RSD en l'adolescència s'associa amb un increment de l'ansietat, amb problemes en el control inhibitori i amb deterioracions en la presa de decisions (Reguilón et al., 2022), els factors de risc per a desenvolupar un trastorn per ús de substàncies al llarg de la vida es disparen (Sinha, 2024).

No obstant això, múltiples investigacions destaquen que estos efectes de la RSD en els ratolins adolescents no s'observen en tots els animals, és a dir, existeixen diferències individuals en la resiliència i vulnerabilitat a l'efecte de l'estrès social modulades per variables ambientals, socials i biològiques (Calpe-López et al., 2020; Ferrer-Pérez et al., 2019; Reguilón et al., 2022; Reguilón et al., 2025). Així, s'ha comprovat que podem reduir l'increment del consum de drogues induït per l'estrès social per RSD en els ratolins adolescents, potenciant així la seua resiliència, incrementant la seua activitat motora voluntària mitjançant l'accés a rodes d'activitat, o proporcionant-los un suport social estable, amb el consegüent increment de l'oxitocina. Per tant, de nou els models animals ens permeten avaluar quines intervencions poden ser més útils per a reduir les conseqüències a llarg termini d'un estrès social com el *bullying* sobre el consum de drogues.

3. Conclusions

En conjunt, el model animal de la RSD ha demostrat que l'estrès social durant l'adolescència pot induir conductes d'ansietat i depressió a llarg termini, a més d'augmentar els efectes reforçants de diverses drogues, incrementant el seu consum i la seua cerca activa per part dels subjectes. També ha possibilitat comprovar que estos efectes es deuen a les profundes alteracions que l'estrès provoca en sistemes cerebrals claus per a la motivació i la recompensa encara desenvolupant-se durant l'adolescència. D'altra banda, estos estudis ens han proporcionat possibles intervencions eficaces per a reduir l'impacte nociu d'esta mena d'estrès tan freqüent hui dia en els adolescents. Per això, la RSD constituïx un model translacional rellevant, capaç de mostrar-nos els canvis profunds, multivariats i duradors en els sistemes d'estrès, neuroinflamació, plasticitat sinàptica i recompensa que expliquen la major vulnerabilitat al consum i recaiguda

observada després de les experiències d'estrès social en l'adolescència (Montagud-Romero et al., 2018; Sahani et al., 2022).

No obstant això, estos estudis presentats ací s'han centrat en les conseqüències de l'estrès social en el sexe masculí ja que el model es basa, com hem comentat, en el caràcter territorial dels mascles. Per això, més recentment, s'han desenvolupat models animals per a poder avaluar les conseqüències de l'estrès social en femelles adolescents, havent encara de continuar investigant sobre el tema.

En conclusió, l'evidència des dels estudis preclínics recolza que l'estrès social repetit durant l'adolescència constituïx un potent modulador del risc de desenvolupar un trastorn per ús de substàncies en l'adultesa, actuant sobre sistemes neurals crítics per a la motivació, la recompensa i la resposta a l'estrès. Encara que coneixem les possibles conseqüències i causes, almenys en el sexe masculí, encara hem de continuar aprofundint per a desenvolupar estratègies de prevenció eficaces basades en l'evidència científica.

4. Referències

Baiden, P., & Tadeo, S. K. (2019). Examining the association between bullying victimization and prescription drug misuse among adolescents in the United States. Journal of affective disorders, 259, 317–324. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.063

Bértola, D. (2010). Hans Selye y sus ratas estresadas. Medicina Universitaria, 12(47), 142-143. Disponible en: http://eprints.uanl.mx/8451/1/Hans%20Selye.pdf

Calpe-López, C., García-Pardo, M. P., Martínez-Caballero, M. A., Santos-Ortíz, A., & Aguilar, M. A. (2020). Behavioral Traits Associated with Resilience to the Effects of Repeated Social Defeat on Cocaine-Induced Conditioned Place Preference in Mice. Frontiers in behavioral neuroscience, 13, 278. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00278

Calpe-López, C., Martínez-Caballero, M. Á., García-Pardo, M. P., & Aguilar, M. A. (2023). Resilience to the short- and long-term behavioral effects of intermittent repeated social defeat in adolescent male mice. Pharmacology, biochemistry, and behavior, 227-228, 173574. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173574

Ferrer-Pérez, C., Reguilón, M. D., Manzanedo, C., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2019). Social Housing Conditions Modulate the Long-Lasting Increase in Cocaine

Reward Induced by Intermittent Social Defeat. Frontiers in behavioral neuroscience, 13, 148. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00148

García-Pardo, M. P., Blanco-Gandía, M. C., Valiente-Lluch, M., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., & Aguilar, M. A. (2015). Long-term effects of repeated social stress on the conditioned place preference induced by MDMA in mice. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 63, 98–109. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.006

Montagud-Romero, S., Blanco-Gandía, M. C., Reguilón, M. D., Ferrer-Pérez, C., Ballestín, R., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2018). Social defeat stress: Mechanisms underlying the increase in rewarding effects of drugs of abuse. The European journal of neuroscience, 48(9), 2948–2970. https://doi.org/10.1111/ejn.14127

Paranko, B., Garandeau, C. F., Seppälä, K., Putkinen, V., Santavirta, S., Hirvonen, J., Salmivalli, C., & Nummenmaa, L. (2025). Exposure to Bullying Engages Social Distress Circuits in the Adolescent and Adult Brain. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 45(44), e0738252025. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0738-25.2025

Reguilón, M. D., Ballestín, R., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2022). Resilience to social defeat stress in adolescent male mice. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 119, 110591. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110591

Reguilón, M. D., Ferrer-Pérez, C., Manzanedo, C., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2025). Voluntary wheel running during adolescence prevents the increase in ethanol intake induced by social defeat in male mice. Psychopharmacology, 242(5), 979–996. https://doi.org/10.1007/s00213-023-06461-0

Rodríguez-Arias, M., Montagud-Romero, S., Rubio-Araiz, A., Aguilar, M. A., Martín-García, E., Cabrera, R., Maldonado, R., Porcu, F., Colado, M. I., & Miñarro, J. (2017). Effects of repeated social defeat on adolescent mice on cocaine-induced CPP and self-administration in adulthood: integrity of the blood-brain barrier. Addiction biology, 22(1), 129–141. https://doi.org/10.1111/adb.12301

Sahani, V., Hurd, Y. L., & Bachi, K. (2022). Neural Underpinnings of Social Stress in Substance Use Disorders. Current topics in behavioral neurosciences, 54, 483–515. https://doi.org/10.1007/7854_2021_272

Schnider, M., Jenni, R., Ramain, J., Camporesi, S., Golay, P., Alameda, L., Conus, P., Do, K. Q., & Steullet, P. (2022). Time of exposure to social defeat stress during childhood and adolescence and redox dysregulation on long-lasting behavioral changes, a translational study. Translational psychiatry, 12(1), 413. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02183-7

Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 6, 117–230. https://doi.org/10.1210/jcem-6-2-117.

Sinha R. (2024). Stress and substance use disorders: risk, relapse, and treatment outcomes. The Journal of clinical investigation, 134(16), e172883. https://doi.org/10.1172/JCI172883

Ttofi, M. M., Farrington, D. P., Lösel, F., Crago, R. V., & Theodorakis, N. (2016). School bullying and drug use later in life: A meta-analytic investigation. School psychology quarterly: the official journal of the Division of School Psychology, American Psychological Association, 31(1), 8–27. https://doi.org/10.1037/spq0000120

Vassilev, P., Pantoja-Urban, A. H., Giroux, M., Nouel, D., Hernandez, G., Orsini, T., & Flores, C. (2021). Unique effects of social defeat stress in adolescent male mice on the Netrin-1/DCC pathway, prefrontal cortex dopamine and cognition (Social stress in adolescent vs. adult male mice). eNeuro, 8(2), ENEURO.0045-21.2021. Advance online publication. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0045-21.2021