

Efectos del enriquecimiento ambiental en la recuperación de la adicción: ni enfermedad, ni crónica ni recidivante

Effects of environmental enrichment on recovery from addiction: no disease, no chronic and no relapse

José María Ruiz Sánchez de León

Dpto. Psicología Experimental. Universidad Complutense de Madrid
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2834-0827>

Recibido: 14/02/2022 · Aceptado: 11/03/2022

Cómo citar este artículo/citation: Ruiz Sánchez de León, J. M. (2022). Efectos del enriquecimiento ambiental en la recuperación de la adicción: ni enfermedad, ni crónica ni recidivante. *Revista Española de Drogodependencias*, 47(1), 144-165. <https://doi.org/10.54108/10009>

Resumen

En el presente trabajo se analizan de manera crítica los axiomas sobre los que se apoya el modelo de enfermedad cerebral de la adicción: i) es una enfermedad, ii) está determinada genéticamente, iii) se desarrolla irremediamente por las drogas, iv) se explica por el valor que se otorga a la recompensa, y v) se mantiene por evitación de la abstinencia. Se sostiene que, a la luz de los hallazgos científicos y bajo el prisma del sentido común, cada uno de sus axiomas resulta falsable. Se discute sobre la idea -habitualmente sostenida- de que autoadministrarse droga, comer un exceso de comidas palatables o jugar persistentemente a videojuegos produce una enfermedad incurable en las personas porque sus cerebros sufren cambios irreversibles tras la ejecución repetida del hábito. Posteriormente, se deconstruye la definición clásica de la adicción como enfermedad crónica y recidivante analizando los datos epidemiológicos sobre la supuesta cronicidad y recidiva, aportando evidencias de la recuperación como, de hecho, el curso espontáneo más probable. Finalmente, y como hilo conductor de todo el trabajo, se propone el enriquecimiento ambiental como enfoque terapéutico y precursor del cambio de paradigma. Se concluye aportando ideas sobre la necesidad de construir un mejor modelo biopsicosocial que optimice sustancialmente la respuesta asistencial que se ofrece a las personas que han desarrollado una adicción.

Palabras clave

Adicción, Enfermedad cerebral, Enfermedad crónica, Enfermedad recidivante, Conducta adictiva, Recuperación, Enriquecimiento ambiental, Práctica basada en la evidencia.

— Correspondencia:
José María Ruiz Sánchez de León
Email: jm.ruiz.sdl@psi.ucm.es



Abstract

This paper critically analyses the axioms on which the brain disease model of addiction rests: i) it is a disease, ii) it is genetically determined, iii) it is irretrievably developed by drugs, iv) it is explained by the value placed on reward, and v) it is maintained by abstinence avoidance. It is argued that, in the light of scientific findings and under the prism of common sense, each of its axioms is falsifiable. The commonly held idea that self-administering drugs, eating an excess of palatable foods or persistently playing video games produces an incurable disease in people because their brains undergo irreversible changes after repeated performance of the habit is discussed. Subsequently, the classical definition of addiction as a chronic and relapsing disease is deconstructed by analysing the epidemiological data on the supposed chronicity and relapse, providing evidence of recovery as, in fact, the most probable spontaneous course. Finally, and as a common thread throughout the paper, environmental enrichment is proposed as a therapeutic approach and a precursor of the paradigm shift. It concludes with ideas on the need to build a better biopsychosocial model that substantially optimises the care response offered to people who have developed an addiction.

Keywords

Addiction, Brain disease, Chronic disease, Relapsing disease, Addictive behavior, Recovery, Environmental enrichment, Evidence based practice.

INTRODUCCIÓN

Es cierto que los animales tendemos a repetir las conductas que nos acercan a los reforzadores que nos ofrece el medio ambiente. Las cabras, siempre que pueden, consumen café, khat o frijol de mezcal; los gatos disfrutan los efectos placenteros tras ingerir tomillo o valeriana; los elefantes se emborrachan con fruta fermentada; o los delfines, que capturan a un pez globo y lo consumen por turnos, golpeándole suavemente con el morro para obligarle a liberar pequeñas cantidades de su toxina narcótica. Los homo sapiens también consumimos drogas –que desde hace solo sesenta años diferenciamos entre legales o ilegales- para conseguir sensaciones placenteras de manera recreativa. Y también, al igual que el resto del reino animal, preferimos las comidas palatables,

los refrescos azucarados y la compañía de los individuos a los que amamos. Y usamos las redes sociales para relacionarnos, y jugamos para divertirnos, y compramos algunas cosas que no necesitamos por el mero placer de poseerlas. Estas conductas suelen desarrollarse como hábitos que adquirimos mediante la práctica y reforzamiento positivo; esto es, un proceso de aprendizaje normal y adaptativo. Esas rutinas –más o menos automatizadas- se implementan en nuestro sistema nervioso central y se disparan ante configuraciones estimulares específicas sin que sea necesario imponer demasiado control cognitivo.

Sin embargo, los animales podemos llegar a desarrollar una adicción si, tras la sensibilización al incentivo normal por tolerancia (Robinson y Berridge, 1993), se configura a nuestro alrededor un ambiente estimu-



larmente empobrecido (Alexander et al., 1978; Galaj et al., 2019; Rosenzweig, 1966; Solinas et al., 2010). Entonces, las sensaciones placenteras iniciales tras la ejecución de esa conducta se sustituyen por malestar en su ausencia (Solomon, 1980) y dejamos de ejecutarla por reforzamiento positivo –para obtener placer, porque nos gusta– para ejecutarla por reforzamiento negativo –para aliviar el malestar, porque la necesitamos (Berridge y Robinson, 2016). Esto es, dejamos de ejecutarla de manera impulsiva y pasamos a hacerlo de manera compulsiva (Everitt y Robbins, 2005, 2016). Así, nuestro marcador somático queda secuestrado (Bechara y Damasio, 2002; Damasio, 1995) y nuestra conducta motivada queda reducida a mantener la homeostasis (Koob et al., 1989).

A pesar de que existe un cierto grado de acuerdo en la cascada de acontecimientos neurobiológicos y psicológicos que subyace a la instauración y mantenimiento de una adicción existe una importante controversia acerca de su definición operativa. El modelo de enfermedad cerebral de la adicción (del inglés, *brain disease model of addiction*, BDMA) propone una definición que se repite como un mantra: la adicción es una enfermedad crónica y recidivante (Leshner, 1997; Volkow y Koob, 2015). Esa frase, de manera literal, puede leerse en multitud de artículos en prensa científica (por ejemplo Coffa et al., 2019; Kreek et al., 2012; Le Moal y Koob, 2007; Ryan, 2019; Zoorob et al., 2018; entre muchos). Incluso la obesidad, malentendida como adicción (Hebebrand et al., 2014), ha sido definida como una enfermedad crónica y recidivante (De Lorenzo et al., 2020). Con esta afirmación, el BDMA sostiene que las personas que han desarrollado un hábito perjudicial -autoadministrarse droga, comer comidas palatables o jugar a videojuegos- y no son capaces abandonarlo padecen una

enfermedad incurable porque sus cerebros han sufrido cambios irreversibles tras la ejecución repetida. A continuación se revisarán los cimientos teóricos sobre los que se construye la definición ofrecida por el BDMA, que es asumida por muchos como cierta sin serlo. Posteriormente, se analizará la importancia del enriquecimiento ambiental en el proceso de recuperación de la adicción.

LOS AXIOMAS DE LA CONTROVERSIA

El BDMA se cimenta sobre un conjunto de propuestas que, como al considerarse axiomas, se consideran verdad y son aceptados sin necesidad de revisar su evidencia: i) la adicción es una enfermedad (Leshner, 1997), ii) la adicción está determinada genéticamente (Goodwin, 1989), iii) la adicción se desarrolla irremediamente por los efectos reforzadores de las drogas (Aigner y Balster, 1978), iv) la adicción se explica por el valor que se otorga a la recompensa (Becker y Murphy, 1988), y v) la adicción se mantiene por evitación de la abstinencia (Lindesmith, 1980). En los siguientes párrafos se analizan estas ideas bajo el prisma del sentido común y a la luz de los datos empíricos para reflexionar sobre el valor de verdad de los axiomas sobre los que se apoya el BDMA (Volkow y Koob, 2015).

Con respecto a la primera propuesta, sobre considerar la adicción como una enfermedad, cabe destacar que esta nunca ha cumplido los criterios para ser considerada como tal. Es decir, no se evidencia una desviación primaria medible de la norma fisiológica o anatómica (Campbell et al., 1979; Kottow, 1980). ¿Qué variable se desvía y difiere de la norma? ¿La conducta? En algunos países del norte de Europa consideran el



surströmming (en español, arenque fermentado) una deliciosa experiencia gastronómica sueca. Consiste básicamente en comer pescado podrido que desprende un intenso hedor y sabe igual que huele. ¿Es la conducta de comer *surströmming* susceptible de ser considerada una enfermedad por desviarse de la norma? ¿Y practicar salto base? Las conductas, por atípicas o autodestructivas que puedan parecer, no pueden ser consideradas enfermedades. Al fin y al cabo, ejecutar conductas no es algo que pueda transmitirse ni contagiarse; ejecutar conductas no puede considerarse una respuesta autoinmune, ni se hereda, ni es degenerativa ni traumática (Holden, 2012). Existen muchos trabajos en la literatura científica que han desmontado de diferentes maneras la idea de adicción como enfermedad (Becoña, 2016; Heather, 2017; Levy, 2013; Lewis, 2016 2018; Ruiz y Pedrero, 2014, 2019; Schaler, 2000) sin que el BMDA haya sido capaz de organizar una contraréplica fundamentada. La adicción es un hábito, un comportamiento aprendido por repetición. Se instauro por condicionamiento clásico y se mantiene por condicionamiento operante. Se ejecuta de manera automática, por generalización entre ambientes similares, sin que se activen los mecanismos de control superior de la conducta. Y aunque tras la adicción hay un aprendizaje muy resistente, la conducta problemática puede extinguirse. Pero como cualquier conducta extinguida, también puede reactivarse ante determinadas señales ambientales (Gifford y Humphreys, 2007; Ruiz y Pedrero, 2019). Fumar cigarrillos o beber alcohol son conductas que pueden provocar cáncer de pulmón o cirrosis hepática. Hay que saber distinguir entre fumar y beber, que son conductas, y el cáncer y la cirrosis, que son enfermedades (Schaler, 2000). La adicción NO es una enfermedad.

Con respecto a la segunda propuesta, sobre la determinación genética, en efecto, se han identificado algunos genes que incrementan la vulnerabilidad a la adicción (López-León et al., 2021) pero existen cientos de ellos que aún no se han identificado (Hyman, 2018; Duncan et al., 2019). La vulnerabilidad genética a la adicción depende de la configuración de centenares –si no miles– de genes (Duncan et al., 2019). Podría asumirse que la adicción solo es parcialmente heredable, con estimaciones cercanas al 50% en los estudios de gemelos según el Consorcio de Genómica Psiquiátrica (del inglés, *Psychiatric Genomics Consortium*; Sullivan et al., 2018). Esta es, de hecho, la razón por la que algunos individuos con poca vulnerabilidad genética se vuelven adictos (Kendler et al., 2018) y otros con mayor vulnerabilidad genética no lo hacen (Kendler et al., 2020). Además, la vulnerabilidad genética no parece estar tan relacionada con la droga elegida sino con el tipo de manejo que hace el individuo del entorno social (Kendler et al., 2003), en la línea de lo que hoy llamamos epigenética (Hamilton et al., 2019; Nielsen et al., 2012). Por tanto, la adicción NO está determinada genéticamente.

La tercera propuesta, sobre el poder reforzante de las drogas, se basa en el trabajo original de Aigner y Balster (1978) en el que los primates parecían preferir la cocaína a la comida. Sin embargo, tomar este resultado de investigación como axioma es arriesgado en la medida en que modificando ligeramente las condiciones experimentales los animales prefieren la comida o la solución azucarada en lugar de la cocaína (Lenoir et al., 2007). De hecho, la cocaína generalmente no mantiene una conducta de manera tan eficaz como la mantiene la comida (Christensen et al., 2008). Por otro lado, el sentido común nos dice que no todos los individuos que consumen alguna



vez, o incluso por periodos cortos de tiempo, acaban convirtiéndose irremediamente en adictos. En esta línea, O'Brien y Anthony (2005) evaluaron 114.241 participantes norteamericanos mayores de 12 años y encontraron que un total de 1.081 habían consumido cocaína por primera vez en los 24 meses anteriores a la evaluación. Sin embargo, solo el 5,4% (95% IC [4-7%]) de estos consumidores recientes se habían convertido en dependientes de la cocaína desde el inicio del consumo. Esto es, no todas las personas que consumen una droga quedan sometidas a su poder reforzante (Reboussin y Anthony, 2006); y el sentido común nos dice que –afortunadamente– no todos los consumidores se vuelven adictos. Por tanto, la adicción NO se desarrolla irremediamente por los efectos reforzadores de las drogas.

La cuarta propuesta que sustena el BDMA es que el consumo está motivado por el valor otorgado a la recompensa inmediata (Becker y Murphy, 1988). Este acercamiento afirma que: i) las drogas tienen más valor que cualquier otro reforzador dado que se eligen incluso por encima de alternativas que se elegían antes de la adicción, y ii) las drogas incrementan su valor con el uso repetido. Más adelante se analizarán los resultados experimentales del enriquecimiento ambiental que, de una manera sistemática desde los años 60, han ido falsando una y otra vez estas dos afirmaciones (Rosenzweig, 1966; Galaj et al., 2019). En este sentido, el entorno juega un papel crucial para mantener el comportamiento. Por ejemplo, si la cocaína está disponible durante mucho tiempo se incrementa la conducta de consumo (Ahmed y Koob, 1998) y las personas con una adicción grave a beber alcohol pueden renunciar a la bebida para obtener otras recompensas que, de otro modo, no obtendían (Cohen et al., 1971; Bigelow et al., 1972). Por tanto, la

adicción no se explica por el valor otorgado a la sustancia, ni mucho menos por su efecto farmacológico. Para entender la adicción hay que considerar cómo el entorno está siendo incapaz de restringir la conducta perjudicial (Lamb y Ginsburg, 2018). Solo así se podrá conseguir que el entorno sea más eficaz para promover la recuperación (Banks y Negus, 2017). Por tanto, la adicción NO se explica por el valor que se otorga a la recompensa.

Con respecto a la quinta y última propuesta, sobre la adicción como evitación de la abstinencia, parece que es aplicable en algunos casos pero no en otros, hecho que la inutiliza como axioma. Por ejemplo, el tiempo transcurrido desde el despertar hasta el primer cigarrillo de la mañana resulta un potente predictor del éxito terapéutico (Baker et al., 2007) y, en esa línea, la terapia sustitutiva de la nicotina parece funcionar como prevención de la abstinencia (Fiore et al., 2008). No obstante, es frecuente que algunos adictos a beber alcohol se sometan a largos tiempos de abstinencia, a pesar de tener acceso ilimitado a la sustancia, para volver a consumir en un formato de atracón (Martino et al., 2019; Mello y Mendelson, 1972). Por tanto, el papel de la evitación de la abstinencia como inductor de comportamientos compulsivos, aun siendo un factor relevante, no es suficiente para explicar la conducta (Lüscher et al., 2020). Por tanto, la adicción NO se explica por la evitación de la abstinencia.

SOBRE LA CRONICIDAD Y LA RECIDIVA: EVIDENCIAS DE LA RECUPERACIÓN

Volkow y Koob (2015) se preguntaban en su famoso artículo por qué es tan controvertido plantear la adicción como una lesión cerebral incurable. La controversia se debe,



entre otras muchas razones, a que existen múltiples evidencias de neurorehabilitación en personas que han sufrido traumatismos craneoencefálicos (Magee et al., 2017; Hollleman et al., 2018) o ictus (Brady et al., 2016; Legg et al., 2006; Pollock et al., 2014), así como en personas intervenidas neuroquirúrgicamente por cáncer (Weyer-Jamora et al., 2021). Un cerebro estructuralmente dañado –pero dañado de verdad– es susceptible de rehabilitarse mediante las intervenciones adecuadas. Existen, incluso, evidencias de reversión del deterioro cognitivo leve como pródromo de la enfermedad de Alzheimer (Pandya et al., 2016; Sanz-Blasco et al., 2021). Sin embargo, el BDMA afirma que la adicción provoca cambios en el cerebro más permanentes e irreversibles que los que produce un daño cerebral adquirido o una enfermedad neurodegenerativa. La adicción lesiona el cerebro de manera más persistente que el bisturí de un cirujano; los cambios son más irreversibles que los que producen las placas seniles de beta amiloide. Esto, más que controvertido, es irracional. Pero es que, además, esa afirmación se

defiende en múltiples foros supuestamente científicos en contra de los datos epidemiológicos sobre la recuperación.

La Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Enfermedades Relacionadas de los Estados Unidos de América (del inglés, *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions*; NESARC) analizó una muestra de usuarios con dependencia a la nicotina ($n = 15.918$), alcohol ($n = 28.907$), cannabis ($n = 7.389$) y cocaína ($n = 2.259$). En la Tabla I aparece la probabilidad acumulada de remisión de la dependencia a las principales drogas prescritas y no prescritas tanto en el primer año desde el primer consumo, en la primera década y a lo largo de la vida (Blanco et al., 2018; López-Quintero et al., 2010).

Como puede comprobarse, más del 65% de las personas abandonan el consumo de cocaína, cannabis y otras drogas prescritas durante la primera década del consumo y más del 95% lo consiguen dejar a lo largo de su vida. El caso del alcohol y la nicotina, por ser sustancias de fácil acceso, obtiene tasas

Tabla I. Probabilidad acumulada de remisión de la dependencia según los resultados de Blanco et al. (2018) y López-Quintero et al. (2010)

		Primer año	Primera década	A lo largo de la vida
Drogas no prescritas	Cocaína	8,6%	75,8%	99,2%
	Cannabis	4,7%	66,2%	97,2%
	Alcohol	3,0%	37,4%	90,6%
	Nicotina	3,0%	18,4%	83,7%
Drogas prescritas	Sedantes	10,2%	71,5%	98,7%
	Tranquilizantes	15,2%	74,2%	98,3%
	Opioides	17,7%	67,0%	96,1%
	Estimulantes	13,6%	80,7%	99,0%



de recuperación más modestas durante la primera década del consumo, aunque consiguen abandonar la dependencia a lo largo de la vida el 90% y el 84%, respectivamente. Con estas cifras sobre la mesa resulta muy difícil sostener la idea de que la adicción es crónica y recidivante. Pero es que además, cualquier persona con sentido común tiene a su alrededor múltiples evidencias de personas que cesaron el consumo y rehicieron sus vidas de manera que la recaída resulta muy improbable. Indudablemente, también existen algunos casos que recaen una y otra vez a pesar de conseguir pequeños periodos de abstinencia. Pero estos suponen alrededor del 5% de los casos así que convertir la problemática de la minoría en la definición general resulta perverso. Como bien indica Peele (2016) en el título de su trabajo, “las personas pueden dejar sus adicciones por mucho que el modelo de enfermedad cerebral indique lo contrario”.

Ahora bien, ¿cómo es posible que la gran mayoría de consumidores de drogas consigan dejar de ejecutar esa conducta, en muchos casos, sin apenas intervención terapéutica? En efecto, no es difícil traer a nuestra memoria personas que abusaron del tabaco, el alcohol, el cannabis o la cocaína durante su juventud y que, siendo maduros profesionales con descendencia, ahora apenas conservan alguna de esas conductas de manera esporádica y totalmente controlada. ¿Cómo es posible que en la mayoría de los casos el abuso de drogas se autolimita espontáneamente? La respuesta está en el ambiente, que es el máximo responsable del desarrollo de una adicción. Esa persona tiene nuevas amistades, se enamora, frecuenta otros locales de ocio, conoce otras opciones musicales, y se incrementan sus responsabilidades; y también ha cambiado su edad, factor indispensable para que se produzca la ma-

duración que subyace a la mielinización de la corteza prefrontal (Ernst y Fudge, 2009). En definitiva, a lo largo de los años pueden –y deben– aparecer nuevas ofertas conductuales que serán igual de reforzantes o más que el consumo abusivo de drogas. Así esa conducta problemática dejará de ser la conducta principal y quedará relegada a ser una más de su repertorio. El paso del tiempo terminará de extinguirla. Pero si esa renovada oferta conductual guiada por el ambiente no aparece nunca, el riesgo de desarrollar una adicción será indudablemente elevado; y una vez que se haya instaurado, será cada vez más difícil que el ambiente promueva nuevas conductas. A continuación se comentará la importancia del entorno psicosocial en el desarrollo de las conductas adictivas y, por ende, en la recuperación de las mismas.

SOBRE EL ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL

Las primeras evidencias experimentales sobre el efecto del entorno en el comportamiento aparecen en los trabajos de Hebb (1947), que describió cómo las ratas que criaba como mascotas rendían mejor en los laberintos que las ratas criadas en condiciones estándar de laboratorio. Poco después también se demostró que los perros criados en compañía de humanos también rendían mejor en tareas de resolución de problemas que los perros criados en jaulas sencillas sin estimulación del entorno (Clarke et al., 1951). En los años 60 se desarrolló una investigación más sistemática y se demostró que las ratas criadas en grupo, en jaulas de gran tamaño y llenas de juguetes, escaleras, túneles y ruedas para correr presentaban cambios a nivel histológico (Bennett et al.,



1964; Diamond et al., 1964; Krech et al., 1960), con un mayor diámetro medio de los vasos y una mayor actividad de la acetilcolinesterasa (Rosenzweig, 1966).

Desde entonces, han ido apareciendo multitud de trabajos que evidencian que el enriquecimiento ambiental promueve la plasticidad neuronal mediante neurogénesis (van Praag et al., 2000, 2005; Hosseiny et al., 2014) y la optimización de la morfología de las células nerviosas (Diniz et al., 2010; Rosenzweig y Bennett, 1996; Kolb et al., 2003; Viola et al., 2009), la potenciación sináptica a largo plazo (Artola et al., 2006; Hosseiny et al., 2014) y la alteración en la transcripción de determinados genes (Greenwood et al., 2011). La exposición a un ambiente enriquecido también modifica los parámetros neuroquímicos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Bakos et al., 2009) y los sistemas colinérgicos (Bennett et al., 1964) y glutamatérgicos (Melendez et al., 2004), ambos importantes para el aprendizaje y la memoria.

A la luz de estos hallazgos resultaba plausible que el enriquecimiento ambiental resultara beneficioso en algunas enfermedades neurológicas (Hannan, 2014; Pang y Hannan, 2013). De esta manera se han ido describiendo los efectos neuroprotectores en trastornos neurodegenerativos, como en la enfermedad de Alzheimer (Prado-Lima et al., 2018; Ziegler-Waldkirch et al., 2018), la enfermedad de Parkinson (Cho y Kang, 2020; Laviola et al., 2008) o la enfermedad de Huntington (Kreilaus et al., 2016; Van Dellen et al., 2000). Además, se han descrito múltiples efectos beneficiosos en modelos animales de otros trastornos, como la depresión (Renior et al., 2013; Vega-Rivera et al., 2016), la epilepsia (Suemaru et al., 2018; Rutten et al., 2002), los accidentes

cerebrovasculares (Lin et al., 2020; de Boer et al., 2020), los traumatismos craneoencefálicos (Will et al., 2004; Fischer y Peduzzi, 2007), la esclerosis múltiple (Magalon et al., 2007), la esquizofrenia (McOmish et al., 2007), los trastornos del espectro del autismo (Kondo et al., 2008; Reynolds et al., 2013) y otros trastornos del desarrollo neurológico (Martínez-Cué et al., 2002; Sale et al., 2007, 2009).

En el contexto de las conductas adictivas, uno de los trabajos más reveladores trató de comprobar si las condiciones de aislamiento de la cámara de condicionamiento operante –la caja de Skinner– estaban relacionadas con el desarrollo y el mantenimiento de la adicción. Alexander et al. (1978) mostraron que los animales que habían desarrollado una adicción en la caja de Skinner disminuían la conducta de consumo drásticamente hasta hacerse irrelevante cuando se las trasladaba a un entorno enriquecido que denominaron Parque de Ratas (del inglés, *Rat Park*). Esto es, los animales prefieren hacer deporte, jugar con objetos novedosos, relacionarse con los iguales o tener relaciones sexuales que acercarse al dispensador de agua con droga. Por el contrario, los animales que eran trasladados desde el *Rat Park* a la caja de Skinner incrementaban su consumo con rapidez y desarrollaban una adicción (Alexander et al., 1981).

Desde entonces se ha demostrado cómo los animales en un entorno enriquecido durante los periodos de abstinencia reducen su riesgo de recaída en la cocaína (Chauvet et al., 2012; Ma et al., 2016; Solinas et al., 2008), la heroína (Galaj et al., 2016; Imperio et al., 2018), la metanfetamina (Hofford et al., 2014; Sikora et al., 2018), el alcohol (Li et al., 2015) o la nicotina (Hamilton et al., 2014; Sikora et al., 2018). Todos estos



hallazgos sugieren que la adquisición y el mantenimiento de una conducta adictiva no depende tanto del poder adictivo de la sustancia sino de las circunstancias ambientales en las que se consume. Mientras que la exposición a diferentes formas de estrés promueve el desarrollo de conductas adictivas (Goeders, 2002; Marinelli y Piazza, 2002; Sinha, 2001), someter a los animales a un ambiente enriquecido los protege y favorece la extinción de dicha respuesta (Laviola et al., 2008; Nithianantharajah y Hannan, 2006, 2009; Rosenzweig y Bennett, 1996; van Praag et al., 2000).

En esta línea, se ha propuesto un marco teórico unificado en el que el enriquecimiento ambiental se concibe como un opuesto funcional del estrés dada su capacidad para inducir cambios neuroplásticos duraderos (Solinas et al., 2010). En efecto, los estudios de vulnerabilidad en humanos también sitúan el estrés como el principal factor de riesgo relacionado con la adicción (Piazza y Le Moal, 1996; Ruisoto y Contador, 2019). De esa manera, las experiencias vitales negativas, una mala relación con la familia y los amigos, el estatus socioeconómico bajo o el fracaso escolar se configuran como factores de riesgo para desarrollar una adicción o no ser capaz de extinguirla (De Bellis, 2002; Sinha, 2001). Por el contrario, las experiencias vitales positivas, la buena relación con la familia y los amigos, el estatus socioeconómico medio-alto o el éxito académico suponen factores de protección (Jessor y Jessor, 1980; Kodjo y Klein, 2002). Existen múltiples evidencias de que el enriquecimiento ambiental simula experiencias vitales positivas por lo que previene el desarrollo de la adicción y favorece el mantenimiento de la abstinencia reduciendo el riesgo de recaída (Solinas et al., 2010).

Como comentan Galaj et al. (2019), la ventaja del enriquecimiento ambiental frente a otras intervenciones psicoterapéuticas es que su éxito no depende de la adquisición de habilidades nuevas o la optimización de capacidades deficitarias. En su opinión, ese tipo de acercamientos corre el riesgo de limitarse a contextos específicos y no generalizarse. Añaden tres razones por las que consideran que el enriquecimiento ambiental debe ser la intervención de primera elección: i) reduce el estrés, que como se ha comentado antes, es el más potente inductor de recaídas (Thiel et al., 2012), ii) modifica los circuitos neuronales responsables de la búsqueda compulsiva de drogas (Spires et al., 2004; Pinaud et al., 2001), y iii) reduce la conducta de búsqueda de drogas al reducir las consecuencias del reforzamiento (Ranaldi et al, 2011; Peck y Ranaldi, 2014).

Recientemente se ha publicado la primera revisión de la Biblioteca Cochrane sobre el enriquecimiento ambiental en daño cerebral adquirido (Qin et al., 2021), que define como la intervención diseñada para facilitar la actividad física -motora y sensorial-, cognitiva y social mediante la provisión de equipos y la organización de un entorno estructurado y estimulante (Nithianantharajah 2006). Esto es, un entorno diseñado para fomentar -sin forzar- actividades atractivas e interesantes, participativas y estimulantes, que se conviertan en si mismo en actividades reforzantes. Es un tipo de intervención que no depende tanto del terapeuta ya que, de hecho, no depende de un programa clásico de rehabilitación individualizado y orientado a objetivos. La intervención es el entorno, está allí mismo, y el paciente forma parte de ella. Los materiales pueden incluir aparatos para hacer ejercicio físico o practicar deportes de grupo, lecturas ricas y variadas, ordenadores con acceso a Internet,



consolas de videojuegos, realidad virtual y juegos interactivos, juegos de mesa, acceso a librerías de música y audiolibros, talleres de arte o artesanía y cualquier actividad recreativa interactiva de interés en función de los intereses del grupo.

Las conclusiones de este primer metaanálisis histórico no aprueban totalmente el enriquecimiento ambiental como terapia no farmacológica basada en la evidencia, pero prevén resultados prometedores a corto plazo cuando se homogeneice una serie de aspectos metodológicos en los ensayos clínicos (Qin et al., 2021); y es que, en efecto, uno de los problemas de esta intervención biopsicosocial bajo la lupa de un metaanálisis es, sin duda, la igualación del entorno de intervención entre países o culturas. Se estima que en pocos años, con la puesta en común entre investigadores, el enriquecimiento ambiental domine la escena en los centros multidisciplinarios de neurorehabilitación del daño cerebral; e igualmente, en pocos años, contaremos también con metaanálisis a favor del enriquecimiento ambiental como terapia basada en la evidencia para demencias degenerativas (Bourdon y Belmin, 2021; Kok et al., 2017). Y a pesar de toda esta evidencia de recuperación en personas con enfermedades neurológicas —enfermedades de las de verdad— el BDMA insiste en repetir —sin demostrar— que las personas con adicción no son recuperables.

CONCLUSIÓN Y REFLEXIONES FINALES

Los animales aprendemos conductas y las desarrollamos como hábitos en función de su poder reforzante. Sin embargo, no todos los hábitos adquiridos son saludables y adaptativos; algunos, como drogarse, comer

surströmming o practicar salto base tienen la capacidad de destruirnos. El BDMA sostiene que las personas que practican hábitos de autoadministración de drogas —u otras conductas que consideran patológicas— son enfermas incurables y, aun cuando dejen de ejecutar dichas conductas, seguirán siéndolo porque sus cerebros han sido dañados irremediablemente en el proceso. Se han analizado los axiomas que sostienen esta idea a la luz de los hallazgos experimentales y bajo el prisma del sentido común para sugerir que la adicción no es una enfermedad y no hay datos que sostengan que es crónica y mucho menos recidivante.

Cabe destacar que, hasta la fecha, no se ha documentado la existencia de adicción en cabras, gatos, elefantes o delfines, ni en ningún otro animal no humano en su hábitat, a pesar de que todos son consumidores habituales de sustancias psicotrópicas. Este hecho suscita alguna pregunta: ¿por qué los *homo sapiens* somos los únicos animales que desarrollamos conductas adictivas? La respuesta es multifactorial y, por tanto, compleja. Pero probablemente, la evolución a lo largo de los últimos cinco mil años haya conseguido que seamos los únicos animales capaces de restringir nuestro abanico conductual a apenas un hábito y sobrevivir emitiendo ese único comportamiento. El opio, ya en las primeras civilizaciones y a lo largo de toda la historia, siempre estuvo sobre la mesa. Y se usó, y se abusó. Pero ha sido en la segunda mitad del s. XX cuando su consumo ha empezado a considerarse patológico, coincidiendo con decisiones políticas y económicas, y cambios sustanciales en el modelo de sociedad que no procede analizar en el presente trabajo.

Otra pregunta interesante al respecto es, ¿por qué otros animales que no son adictos



en su ambiente habitual se vuelven adictos en una situación controlada de laboratorio? Esto es, ¿qué cambia para que se vuelvan adictos? En este caso la respuesta sí puede ser ofrecida con bastante certeza: empobrecemos su ambiente hasta un límite en que emitir la conducta adictiva es la única oferta conductual posible. Y bajo esas circunstancias, cuando lo único que el animal puede hacer es autoadministrarse la droga, decimos que es adicto porque no deja de autoadministrarse la droga. Sin embargo, fuera del entorno controlado del laboratorio, ya sea dentro del Rat Park o en su hábitat, deja de ser adicto. ¿No resulta revelador? Estudiamos animales que no desarrollan adicciones en su entorno y, para volverles adictos, creamos un ambiente desnaturalizado en el que solo puede emitir una conducta. Entonces, decimos que se vuelven *enfermos* por emitirla; y los *curamos* devolviéndolos a su ambiente normal ¿Y si los adictos humanos viven en una gran caja de Skinner en la que solo pueden emitir una conducta? Si les sacamos de dicha caja, ¿no remitirá la conducta adictiva al incrementar de nuevo su abanico de conductas posibles? Eso es precisamente lo que pretende el enriquecimiento ambiental como enfoque terapéutico. Aunque –irónicamente– el estudio de la adicción fue uno de los primeros en los que se demostró su utilidad en modelos animales, a día de hoy todavía son muy escasas las propuestas formales en humanos. Sin embargo, como se ha comentado antes, se cuenta ya con evidencia científica de su utilidad en la rehabilitación del daño cerebral y las demencias degenerativas. En los próximos años se espera un crecimiento exponencial de este acercamiento, descrito hace más de cincuenta años, que quedó parcialmente eclipsado por el surgimiento del BDMA y la subsecuente farmacologización del tratamiento.

Todos los animales somos capaces de aprender a ser adictos si nos encontramos frente al reforzador adecuado y se configuran determinadas circunstancias ambientales. Todos podemos desarrollar una adicción con mayor o menor dificultad en función de nuestras configuraciones genéticas y neurobiológicas. De la misma manera, todos los animales somos capaces de aprender a dejar de ser adictos si, aunque persista la presencia del reforzador, cambian dichas circunstancias ambientales. Y todos podemos dejar de ser adictos con mayor o menos dificultad en función de nuestra genética y nuestra neurobiología. Quizá este sea el mejor axioma sobre el que construir un auténtico paradigma biopsicosocial de la adicción; un paradigma que mejore la respuesta asistencial que se ofrece a las personas que han desarrollado una adicción y que necesitan ayuda para superarla. Es en ellas, en última instancia, en las que todos deberíamos pensar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, S.H., & Koob, G.F. (1998). Transition from moderate to excessive drug intake: change in Hedonic set point. *Science*, 282(5387), 298–300. <https://doi.org/10.1126/science.282.5387.298>
- Aigner, T.G., & Balster, R.L. (1978). Choice behavior in rhesus monkeys: cocaine versus food. *Science*, 201(4355), 534–535. <https://doi.org/10.1126/science.96531>
- Alexander, B.K., Beyerstein, B.L., Hadaway, P.F., & Coombs, R.B. (1981). The effects of early and later colony housing on oral ingestion of morphine in rats. *Pharmacology, Biochemistry, &*



- Behavior*, 15(4), 571-576. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90211-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90211-2)
- Alexander, B.K., Coombs, R.B., & Hadaway, P.F. (1978). The effect of housing and gender on morphine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 58(2), 175-179. <https://doi.org/10.1007/BF00426903>
- Artola, A., von Frijtag, J.C., Fermont, P.C., Gispen, W.H., Schrama, L.H., Kamal, A., & Spruijt, B.M. (2006). Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. *European Journal of Neuroscience*, 23(1), 261-272. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04552.x>
- Baker, T.B., Piper, M.E., McCarthy, D.E., Bolt, D.M., Smith, S.S., Kim, S.Y., Colby, S., Conti, D., & Giovino, G.A., Hatsukami, D., Hyland, A., Krishnan-Sarin, S., Niaura, R., Perkins, K.A., Toll, B.A. (2007). Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, 9(4), 555-570. <https://doi.org/10.1080/14622200701673480>
- Bakos, J., Hlavacova, N., Rajman, M., Ondicova, K., Koros, C., Kitraki, E. et al. (2009). Enriched environment influences hormonal status and hippocampal brain derived neurotrophic factor in a sex dependent manner. *Neuroscience*, 164(2), 788-797. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.054>
- Banks, M.L., & Negus, S.S. (2017). Insights from preclinical choice models on treating drug addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(2), 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.11.002>
- Becker, G.S., & Murphy, K.M. (1988). A theory of rational addiction. *Journal of Political Economy*, 96(4), 675-700.
- Becoña, E. (2016). Addiction is not a brain disease. *Papeles del Psicólogo / Psychologist Papers*, 37(2), 118-125.
- Bennett, E.L., Diamond, M.C., Krech, D., & Rosenzweig, M.R. (1964). Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science*, 146(3644), 610-619. <https://doi.org/10.1126/science.146.3644.610>
- 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>
- Bigelow, G., Cohen, M., Liebson, I., & Fallace, L.A. (1972). Abstinence or moderation? Choice by alcoholics. *Behaviour Research and Therapy*, 10(3), 209-214. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(72\)90037-x](https://doi.org/10.1016/0005-7967(72)90037-x)
- Blanco, C., Flórez-Salamanca, L., Secades-Villa, R., Wang, S., & Hasin, D.S. (2018). Predictors of initiation of nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine use: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The American Journal on Addictions*, 27(6), 477-484. <https://doi.org/10.1111/ajad.12764>
- Bourdon, E., & Belmin, J. (2021). Enriched gardens improve cognition and independence of nursing home residents with dementia: a pilot controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00849-w>
- Brady, M.C., Kelly, H., Godwin, J., Enderby, P., & Campbell, P. (2016). Speech and language therapy for aphasia following



- stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD000425. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000425.pub3>
- Campbell, E. J. M., Scadding, J. G., & Roberts, R. S. (1979). The concept of disease. *British Medical Journal*, 2(6193), 757-762. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6193.757>
- Chauvet, C., Goldberg, S.R., Jaber, M., & Solinas, M. (2012). Effects of environmental enrichment on the incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology*, 63(4), 635-641. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.014>
- Cho, H., & Kang, K. (2020). Effects of Environmental Enrichment on Neurotrophins in an MPTP-Induced Parkinson's Disease Animal Model: A Randomized Trial. *Biological Research For Nursing*, 22(4), 506-513. <https://doi.org/10.1177/1099800420931183>
- Christensen, C.J., Silberberg, A., Hursh, S.R., Huntsberry, M.E., & Rillery, A.L. (2008). Essential value of cocaine and food in rats: tests of the exponential model of demand. *Psychopharmacology* 198(2), 221-229. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1120-0>
- Coffa, D., & Snyder, H. (2019). Opioid Use Disorder: Medical Treatment Options. *American Academy of Family Physicians*, 100(7), 416-425.
- Cohen, M., Liebson, I.A., Faillace, L.A., & Allen, R.P. (1971). Moderate drinking by chronic alcoholic: a schedule dependent phenomenon. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 153(6), 434-444. <https://doi.org/10.1097/00005053-197112000-00006>
- De Bellis, M.D. (2002). Developmental traumatology: a contributory mechanism for alcohol and substance use disorders. *Psychoneuroendocrinology* 27(1-2), 155-170. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00042-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00042-7)
- de Boer, A., Storm, A., Gomez-Soler, M., Smolders, S., Rué, L., Poppe, L. et al. (2020). Environmental enrichment during the chronic phase after experimental stroke promotes functional recovery without synergistic effects of EphA4 targeted therapy. *Human Molecular Genetics*, 29(4), 605-617. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz288>
- De Lorenzo, A., Romano, L., Di Renzo, L., Di Lorenzo, N., Cennamo, G., & Gualtieri, P. (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*, 71, 110615. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110615>
- Diamond, M.C., Krech, D., & Rosenzweig, M.R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 123, 111-20. <https://doi.org/10.1002/cne.901230110>
- Diniz, D.G., Foro, C.A., Rego, C.M., Gloria, D.A., de Oliveira, F.R.R., Paes, J.M.P. et al. (2010). Environmental impoverishment and aging alter object recognition, spatial learning, and dentate gyrus astrocytes. *European Journal of Neuroscience*, 32(3), 509-519. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07296.x>
- Duncan, L.E., Ostacher, & M., Ballon, J. (2019). How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete. *Neuropsychopharmacology*, 44(9), 1518-1523.



- <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0389-5>
- Ernst, M., & Fudge, J.L. (2009). A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 367-382. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.009>
- Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2016). Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology*, 67, 23-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>
- Fiore, M., Jaen, C., Baker, T., Bailey, W., Benowitz, N., Curry, S., et al. (2008). Treating Tobacco Use and Dependence: Clinical Practice Guideline. US Public Health and Human Services, Washington, DC.
- Fischer, F.R., & Peduzzi, J.D. (2007). Functional recovery in rats with chronic spinal cord injuries after exposure to an enriched environment. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 30(2), 147-155. <https://doi.org/10.1080/10790268.2007.11753926>
- Galaj, E., Barrera, E.D., & Ranaldi, R. (2020). Therapeutic efficacy of environmental enrichment for substance use disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 188, 172829. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172829>
- Galaj, E., Manuszak, M., & Ranaldi, R. (2016). Environmental enrichment as a potential intervention for heroin seeking. *Drug and Alcohol Dependence*, 163, 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.04.016>
- Goeders, N.E. (2002). Stress and cocaine addiction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(3), 785-789. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.3.785>
- Goodwin, D.W. (1989). The gene for alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 50(5), 397-398. <https://doi.org/10.15288/jsa.1989.50.397>
- Greenwood, B.N., Foley, T.E., Le, T.V., Strong, P.V., Loughride, A.B., Day, H.E.W et al. (2011). Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research*, 217(2), 354-362. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.005>
- Hamilton, P.J., & Nestler, E.J. (2019). Epigenetics and addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 59, 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.05.005>
- Hamilton, K.R., Elliott, B.M., Berger, S.S., & Grunberg, N.E. (2014). Environmental enrichment attenuates nicotine behavioral sensitization in male and female rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 356-363. <https://doi.org/10.1037/a0037205>
- Hannan, A.J. (2014). Environmental enrichment and brain repair: harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 40(1), 13-25. <https://doi.org/10.1111/nan.12102>
- Heather, N. (2017). Q: Is addiction a brain disease or a moral failing? A: Neither. *Neuroethics*, 10(1), 115-124. <https://doi.org/10.1007/s12152-016-9289-0>



- Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, Antel J, Dieguez C, de Jong J, et al. (2014). "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 295-306. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.016>
- Hofford, R.S., Darna, M., Wilmouth, C.E., Dwoskin, L.P., & Bardo, M.T. (2014). Environmental enrichment reduces methamphetamine cue-induced reinstatement but does not alter methamphetamine reward or VMAT2 function. *Behavioural Brain Research*, 270, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.007>
- Holden, T. (2012). Addiction is not a disease. *Canadian Medical Association Journal*, 184(6), 679. <https://doi.org/10.1503/cmaj.112-2033>
- Holleman, M., Vink, M., Nijland, R., & Schmand, B. (2018). Effects of intensive neuropsychological rehabilitation for acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(4), 649-662. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1210013>
- Hosseiny, S., Pietri, M., Petit-Paitel, A., Zarif, H., Heurteaux, C., Chabry, J., et al. (2014). Differential neuronal plasticity in mouse hippocampus associated with various periods of enriched environment during postnatal development. *Brain Structure and Function*, 220(6), 3435-3448. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0865-y>
- Hyman, S.E. (2018). The daunting polygenicity of mental illness: making a new map. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 373(1742), 20170031. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0031>
- Imperio, C.G., McFalls, A.J., Hadad, N., Blanco-Berdugo, L., Masser, D.R., Colechio, E.M., et al. (2018). Exposure to environmental enrichment attenuates addiction-like behavior and alters molecular effects of heroin self-administration in rats. *Neuropharmacology*, 139, 26-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.06.037>
- Jessor, R., & Jessor, S. (1980). A social-psychological framework for studying drug use. *NIDA Res. Monogr.* 30, 102-109.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., & Gage, F.H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493-495. <https://doi.org/10.1038/386493a0>
- Kendler, K.S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2018). Familial transmission of externalizing syndromes in extended Swedish families. *American Journal of Medical Genetics B*, 177(3), 308-318. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32611>
- Kendler, K.S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2020). Facilitating versus inhibiting the transmission of drug abuse from high-risk parents to their children: a Swedish national study. *Twin Research and Human Genetics*, 23(1), 1-7. <https://doi.org/10.1017/thg.2020.1>
- Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J., & Neale, M.C. (2003). The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance abuse disorders in men and women. *Archives Of General Psychiatry*, 60(9), 929-937. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.929>



- Kodjo, C.M., & Klein, J.D. (2002). Prevention and risk of adolescent substance abuse. The role of adolescents, families, and communities. *Pediatric Clinics of North America*, 49(2), 257-268. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(01\)00003-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(01)00003-7)
- Kok, J.S., Berg, I.J., Blankevoort, G.C.G., & Scherder, E.J.A. (2017). Rest-activity rhythms in small scale homelike care and traditional care for residents with dementia. *BMC Geriatrics*, 17(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0525-1>
- Kolb, B., Gibb, R., & Gorny, G. (2003). Experience-dependent changes in dendritic arbor and spine density in neocortex vary qualitatively with age and sex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1074-7427\(02\)00021-7](https://doi.org/10.1016/s1074-7427(02)00021-7)
- Kondo, M., Gray, L.J., Pelka, G.J., Christodoulou, J., Tam, P.P., & Hannan, A.J. (2008). Environmental enrichment ameliorates motor coordination deficit in a mouse model of Rett syndrome – Mecp2 gene dosage effects and BDNF expression. *European Journal of Neuroscience*, 27(12), 3342–50. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06305.x>
- Kottow, M.H. (1980). A medical definition of disease. *Medical Hypotheses*, 6(2), 209–13. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(80\)90085-7](https://doi.org/10.1016/0306-9877(80)90085-7)
- Krech, D., Rosenzweig, M.R., & Bennett, E.L. (1960). Effects of environmental complexity and training on brain chemistry. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 53, 509–519. <https://doi.org/10.1037/h0045402>
- Kreek, M.J., Levran, O., Reed, B., Schlussman, S.D., Zhou, Y., & Butelman, E.R. (2012). Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(10), 3387–93. <https://doi.org/10.1172/JCI60390>
- Kreilau, F., Spiro, A.S., Hannan, A.J., Garner, B., & Jenner, A.M. (2016). Therapeutic Effects of Anthocyanins and Environmental Enrichment in R6/1 Huntington's Disease Mice. *Journal of Huntingtons Disorders*, 5(3), 285–296. <https://doi.org/10.3233/JHD-160204>
- Lamb, R.J., Stark, H.G., & Ginsburg, B.C. (2021). Implications of there being many paths to addiction and recovery. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 211, 173299. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173299>. Online ahead of print.
- Lamb, R.J., & Ginsburg, B.C. (2018). Addiction as a BAD, a behavioral allocation disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 164, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.05.002>
- Lamb, R.J., Stark, H.G., & Ginsburg, B.C. Implications of there being many paths to addiction and recovery. *Pharmacol Biochem Behav* 2021 Nov 12;211:173299. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173299> . Online ahead of print.
- Laviola, G., Hannan, A.J., Macrì, S., Solinas, M., & Jaber, M. (2008). Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Neurobiological Disorders*, 31(2), 159–68. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.05.001>



- Le Moal, M., & Koob, G.F. (2007). Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 17(6-7), 377-93. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.006>
- Legg, L., Drummond, A., & Langhorne, P. (2006). Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD003585. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003585.pub2>
- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., & Ahmed, S.H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One*, 2(8), e698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>
- Leshner, A.I. (1997). Addiction is a brain disease and it matters. *Science*, 278(5335), 45-47. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.45>
- Levy, N. (2013). Addiction is not a brain disease (and it matters). *Frontiers of Psychiatry*, 4, 24. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00024>
- Lewis, M. (2016). *The biology of desire: Why addiction is not a disease*. Public Affairs Books.
- Lewis, M. (2018). Brain change in addiction as learning, not disease. *New England Journal of Medicine*, 379(16), 1551-1560. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1602872>
- Li, X., Meng, L., Huang, K., Wang, H., & Li, D. (2015). Environmental enrichment blocks reinstatement of ethanol-induced conditioned place preference in mice. *Neuroscience Letters*, 599, 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.05.035>
- Lin, Y.H., Yao, M.C., Wu, H.Y., Dong, J., Ni, H.Y., Kou, X.L., et al. (2020). HDAC2 (Histone deacetylase 2): A critical factor in environmental enrichment-mediated stroke recovery. *Journal of Neurochemistry*, 155(6), 679-696. <https://doi.org/10.1111/jnc.15043>
- Lindesmith, A.R. (1980). A general theory of addiction to opiate-type drugs. *NIDA Research Monograph*, 30, 34-37.
- Lopez-Leon, S., González-Giraldo, Y., Wegman-Ostrosky, T., & Forero, D.A. (2021). Molecular genetics of substance use disorders: an umbrella review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 124, 358-369. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.019>
- Lopez-Quintero, C., Pérez de los Cobos, J., Hasin, D.S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B.F., & 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), 120-30. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004>. Epub 2010 Dec 8.
- Lüscher, C., Robbins, T.W., & Everitt, B.J. (2020). The transition to compulsion in addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(5), 247-263. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0289-z>
- Ma, Y.Y., Wang, X., Huang, Y., Marie, H., Nestler, E.J., Schluter, O.M., & Dong, Y. (2016). Resilencing of silent synapses unmasks anti-relapse effects of environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(18),



- 5089–5094. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524739113>
- Magalon, K., Cantarella, C., Monti, G., Cayre, M., & Durbec, P. (2007). Enriched environment promotes adult neural progenitor cell mobilization in mouse demyelination models. *European Journal of Neuroscience*, 25(3), 761–771. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05335.x>
- Magee, W.L., Clark, I., Tamplin, J., & Bradt, J. (2017). Music interventions for acquired brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD006787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006787.pub3>
- Marinelli, M., & Piazza, P.V. (2002). Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *European Journal of Neuroscience*, 16(3), 387–394. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02089.x>
- Martínez-Cué, C., Baamonde, C., Lumbreras, M., Paz, J., Davisson, M.T., Schmidt, C. et al. (2002). Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), 185–200. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00026-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00026-8)
- Martino, F., Caselli, G., Fiabane, E., Felicetti, F., Trevisani, C., Menchetti, M. et al. (2019). Desire thinking as a predictor of drinking status following treatment for alcohol use disorder: A prospective study. *Addictive Behaviours*, 95, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.03.004>
- McOmish, C.E., Burrows, E., Howard, M., Scarr, E., Kim, D., Shin, H.S. et al. (2007). Phospholipase C-beta1 knockout mice exhibit endophenotypes modeling schizophrenia which are rescued by environmental enrichment and clozapine administration. *Molecular Psychiatry*, 13(7), 661–72. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002046>
- Melendez, R.I., Gregory, M.L., Bardo, M.T., & Kalivas, P.W. (2004). Impoverished rearing environment alters metabotropic glutamate receptor expression and function in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1980–1987. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300507>
- Mello, N.K., & Mendelson, J.H. (1972). Drinking patterns during work-contingent and noncontingent alcohol acquisition. *Psychosomatic Medicine*, 34(2), 139–164. <https://doi.org/10.1097/00006842-197203000-00007>
- 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), 149–60. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.94>
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A.J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(9), 697–709. <https://doi.org/10.1038/nrn1970>
- O'Brien, M.S., & Anthony, J.C. (2005). Risk of becoming cocaine dependent: epidemiological estimates for the United States, 2000–2001. *Neuropsychopharmacology*, 30(5), 1006–1018. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300681>
- Pandya, S.Y., Clem, M.A., Silva, L.M., & Woon, F.L. (2016). Does mild cogniti-



- ve impairment always lead to dementia? A review. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.055>
- Pang, T.Y., & Hannan, A.J. (2013). Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology*, 64, 515–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.029>
- Peck, J.A., & Ranaldi, R. (2014). Drug abstinence: exploring animal models and behavioral treatment strategies. *Psychopharmacology*, 231(10), 2045–2058. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3517-2>
- Peele, S. (2016). People Control Their Addictions: No matter how much the “chronic” brain disease model of addiction indicates otherwise, we know that people can quit addictions - with special reference to harm reduction and mindfulness. *Addictive Behaviors Reports*, 4, 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2016.05.003>
- Piazza, P.V., & Le Moal, M.L. (1996). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36, 359–378. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.36.040196.002043>
- Pinaud, R., Penner, M.R., Robertson, H.A., & Currie, R.W. (2001). Upregulation of the immediate early gene arc in the brains of rats exposed to environmental enrichment: implications for molecular plasticity. *Molecular Brain Research*, 91(1-2), 50–56. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(01\)00121-8](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(01)00121-8)
- Pollock, A., Baer, G., Campbell, P., Choo, P.L., Forster, A., Morris, J., et al. (2014). Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD001920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001920.pub3>
- Prado Lima, M.G., Schimdt, H.L., Garcia, A., Daré, L.R., Carpes, F.P., Izquierdo, I. et al. (2018). Environmental enrichment and exercise are better than social enrichment to reduce memory deficits in amyloid beta neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(10), E2403–E2409. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718435115>
- Qin, H., Reid, I., Gorelik, A., & Ng, L. (2021). Environmental enrichment for stroke and other non-progressive brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD011879. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011879.pub2>
- Ranaldi, R., Kest, K., Zellner, M., & Hachimi-Semprebom, P. (2011). Environmental enrichment, administered after establishment of cocaine self-administration, reduces lever pressing in extinction and during a cocaine context renewal test. *Behavioral Pharmacology*, 22(4), 347–353. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283487365>
- Reboussin, B.A., & Anthony, J.C. (2006). Is there epidemiological evidence to support the idea that a cocaine dependence syndrome emerges soon after onset of cocaine use? *Neuropsychophar-*



- macology* 31(9), 2055-64. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301037>
- Renoir, T., Pang, T.Y., & Hannan, A.J. (2013). Effects of environmental manipulations in genetically targeted animal models of affective disorders. *Neurobiological Disorders*, 57, 12–27. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.04.003>
- Reynolds, S., Urruelam, M., & Devine, D.P. (2013). Effects of environmental enrichment on repetitive behaviors in the BTBR T+tf/J mouse model of autism. *Autism Research*, 6(5), 337–43. <https://doi.org/10.1002/aur.1298>
- Rosenzweig, M.R. (1966). Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *American Psychologist*, 21(4), 321–332. <https://doi.org/10.1037/h0023555>
- Rosenzweig, M.R., & Bennett, E.L., 1996. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research* 78(1), 57–65. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00216-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00216-2)
- Ruisoto, P., & Contador, I. (2019). The role of stress in drug addiction. An integrative review. *Physiology & Behavior*, 202, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.022>
- Ruiz Sánchez de León, J.M., & Pedrero Pérez, E.J. (2014). *Neuropsicología de la adicción*. Editorial Médica Panamericana.
- Ruiz Sánchez de León, J.M., & Pedrero Pérez, E.J. (2019). *Neuropsicología de las conductas adictivas*. Editorial Síntesis.
- Rutten, A., van Albada, M., Silveira, D.C., Cha, B.H., Liu, X., Hu, Y.N. et al. (2002). Memory impairment following status epilepticus in immature rats: time-course and environmental effects. *European Journal of Neuroscience*, 16(3), 501–13. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02103.x>
- Ryan, S.A. (2019). Substance Abuse in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 62(1), 112-117. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000427>
- Sale, A., Berardi, N., & Maffei, L. (2009). Enrich the environment to empower the brain. *Trends in Neuroscience*, 32(4), 233–9. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.12.004>
- Sale, A., Maya Vetencourt, J.F., Medini, P., Cenni, M.C., Baroncelli, L., De Pasquale, R., & Maffei, L. (2007). Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. *Nature Neuroscience*, 10(6), 679–81. <https://doi.org/10.1038/nn1899>
- Sanz-Blasco, R., Ruiz-Sánchez de León, J.M., Ávila-Villanueva, M., Valentí-Soler, M., Gómez-Ramírez, J., & Fernández-Blázquez, M.A. (2021). Transition from mild cognitive impairment to normal cognition: Determining the predictors of reversion with multi-state Markov models. *Alzheimer's & Dementia*, Sep 5. <https://doi.org/10.1002/alz.12448>. Online ahead of print.
- Schaler, J. A. (2000). *Addiction Is a Choice*. Open Court.
- Sikora, M., Nicolas, C., Istin, M., Jaafari, N., Thiriet, N., & Solinas, M. (2018). Generalization of effects of environmental enrichment on seeking for different classes of drugs of abuse. *Behavioural Brain Research*, 341, 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.027>



- Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl.)* 158(4), 343–359. <https://doi.org/10.1007/s002130100917>
- Solinas, M., Chauvet, C., Thiriet, N., El Rawas, R., & Jaber, M. (2008). Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(44), 17145–17150. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806889105>
- Solinas, M., Thiriet, N., Chauvet, C., & Jaber, M. (2010). Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. *Progress in Neurobiology*, 92(4), 572–92. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.002>
- Spires, T.L., Grote, H.E., Varshney, N.K., Cordery, P.M., van Dellen, A., Blakemore, C., & Hannan, A.J. (2004). Environmental enrichment rescues protein deficits in a mouse model of Huntington's disease, indicating a possible disease mechanism. *Journal of Neuroscience*, 24(9), 2270–2276. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1658-03.2004>
- Suemaru, K., Yoshikawa, M., Aso, H., & Watanabe, M. (2018). Environmental enrichment alleviates cognitive and behavioral impairments in EL mice. *Epilepsy Behaviour*, 85, 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.016>
- Sullivan, P.F., Agrawal, A., Bulik, C.M., Andreassen, O.A., Børglum, A.D., Breen, G. et al. (2018). Psychiatric genomics: an update and an agenda. *American Journal of Psychiatry*, 175(1), 15–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Thiel, K.J., Painter, M.R., Pentkowski, N.S., Mitroi, D., Crawford, C.A., & Neisewander, J.L. (2012). Environmental enrichment counters cocaine abstinence-induced stress and brain reactivity to cocaine cues but fails to prevent the incubation effect. *Addiction Biology*, 17(2), 365–377. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00358.x>
- van Dellen, A., Blakemore, C., Deacon, R., York, D., & Hannan, A.J. (2000). Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature*, 404(6779), 721–2. <https://doi.org/10.1038/35008142>
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F.H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 191–198. <https://doi.org/10.1038/35044558>
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F.H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25, 8680–8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>
- Vega-Rivera, N.M., Ortiz-López, L., Gómez-Sánchez, A., Oikawa-Sala, J., Estrada-Camarena, E.M., Ramírez-Rodríguez, G.B. (2016). The neurogenic effects of an enriched environment and its protection against the behavioral consequences of chronic mild stress persistent after enrichment cessation in six-month-old female Balb/C mice. *Behavioural Brain Research*, 301, 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.12.028>
- Viola, G.G., Rodrigues, L., Americo, J.C., Hansel, G., Vargas, R.S., Biasibetti, R. et al. (2009). Morphological changes



- in hippocampal astrocytes induced by environmental enrichment in mice. *Brain Research*, 1274, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.04.007>
- Volkow, N.D., & Koob, G. (2015). Brain disease model of addiction: why is it so controversial?. *Lancet Psychiatry*, 2(8), 677–679. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00236-9)
- Weyer-Jamora, C., Brie, M.S., Luks, T.L., Smith, E.M., Hervey-Jumper, S.L., & Taylor, J.W. (2021). Postacute Cognitive Rehabilitation for Adult Brain Tumor Patients. *Neurosurgery*, 89(6), 945–953. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa552>
- Will, B., Galani, R., Kelche, C., & Rosenzweig, M.R. (2004). Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002). *Progress in Neurobiology*, 72(3), 167–182. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.001>
- Ziegler-Waldkirch, S., Marksteiner, K., Stoll, J., d'Errico, P., Friesen, M., Eiler, D. et al. (2018). Environmental enrichment reverses Abeta pathology during pregnancy in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0549-6>
- Zoorob, R., Kowalchuk, A., & Mejia de Grubb, M. (2018). Buprenorphine therapy for opioid use disorder. *American Academy of Family Physicians*, 97(5), 313–320.