

---

# Mecanismos implicados en la dependencia de cannabinoides

---

R. Maldonado

Laboratori de Neurofarmacologia, Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

## Introducción

---

Los preparados obtenidos a partir de la planta *Cannabis sativa*, tales como la marihuana y el hashish, constituyen el grupo de drogas ilícitas de mayor consumo en humanos. Dichas preparaciones contienen un elevado número de compuestos psicoactivos, los cannabinoides, de entre los cuales destaca el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC)<sup>1</sup>. Sin embargo, el potencial adictivo en humanos de estos preparados continua siendo un tema controvertido.

Los procesos adictivos son complejos tanto desde un punto de vista neurobiológico como conductual. Un primer indicativo de dichos procesos está representado por el desarrollo de los fenómenos de tolerancia y de dependencia física que aparecen como consecuencia de la adaptación del organismo, y en particular del sistema nervioso central, a la presencia continuada de la droga. Sin embargo, estos fenómenos tan sólo constituyen un aspecto parcial de las capacidades adictivas de una sustancia. El principal punto en común de todas las drogas de abuso es su capacidad para inducir efectos reforzantes, que son aquellos efectos motivacionales positivos de suma importancia para inducir el comportamiento de búsqueda y consumo de una droga. Este artículo está centrado en los estudios que han permitido definir la capacidad de los cannabinoides para inducir fenómenos de tolerancia, dependencia y efectos reforzantes, así como los mecanismos neurobiológicos implicados en dichos fenómenos.

## Fenómenos de tolerancia a los cannabinoides

---

La administración crónica de diferentes agonistas cannabinoides desarrolla un fenómeno de tolerancia a la mayor parte de sus respuestas farmacológicas, tal y como se ha demostrado en es-

tudios realizados en diferentes especies animales: ratones, ratas, palomas, perros y monos<sup>2,3</sup>. Estos estudios han demostrado la aparición de tolerancia a los efectos inducidos por los cannabinoides sobre las respuestas al dolor, control de la motricidad, temperatura corporal, respuestas cognitivas, motilidad gastrointestinal, evolución del peso corporal, función cardiovascular, actividad anticonvulsivante y respuestas endocrinas. El desarrollo de la tolerancia cannabinoide es particularmente rápido en estos modelos animales, y una importante disminución del efecto farmacológico ya fue observada tras la segunda administración de una dosis elevada de cannabinoide<sup>4,5</sup>.

Se ha sugerido que pueden participar diversos mecanismos de tipo farmacocinético en el desarrollo de la tolerancia cannabinoide, tales como cambios en la absorción, distribución, biotransformación y excreción de estos compuestos. Sin embargo, el papel desempeñado por el conjunto de estos mecanismos farmacocinéticos parece muy secundario o incluso inexistente<sup>6,7</sup>.

Las modificaciones farmacodinámicas que afectan la expresión, características de fijación y actividad funcional de los receptores cannabinoides CB-1, parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la tolerancia cannabinoide. En este sentido, el número total de receptores cannabinoides CB-1 disminuyó en diversas estructuras cerebrales durante la administración crónica de diversos agonistas cannabinoides<sup>8-10</sup>. Los niveles de RNAm que codifica el receptor cannabinoide CB-1 también resultaron disminuidos en distintas áreas del sistema nervioso central durante el tratamiento crónico con cannabinoides, sobre todo en la porción anterior del cerebro<sup>11,12</sup>. Esta disminución en la densidad y expresión de los receptores cannabinoides CB-1 parece ejercer un papel importante en el desarrollo de la tolerancia. La administración crónica de cannabinoides también modifica la expresión

y la actividad funcional de las proteínas G, las cuales se encuentran funcionalmente acopladas a los receptores cannabinoides. En particular, una disminución de la fijación de [<sup>35</sup>S]GTPγS tras la administración de un agonista cannabinoide, se ha observado en un amplio número de estructuras cerebrales en animales que han recibido un tratamiento crónico con cannabinoides<sup>13,14</sup>.

La duración temporal de los cambios bioquímicos inducidos por la administración crónica de cannabinoides es muy corta, en acuerdo con la corta duración del fenómeno de tolerancia cannabinoide<sup>15</sup>. En este sentido, la mayor parte de los cambios inducidos a nivel de la expresión del RNAm que codifica por los receptores cannabinoides CB-1 y las subunidades α de las proteínas G vuelven a sus niveles basales transcurridas unas pocas horas tras el cese del tratamiento con cannabinoides<sup>16</sup>.

### Fenómenos de dependencia física de cannabinoides

La aparición de manifestaciones somáticas de un síndrome de abstinencia espontánea tras el cese del tratamiento crónico con THC no se ha podido observar en diferentes especies animales (ratón, rata, paloma, perro y mono), ni siquiera tras la administración de dosis sumamente elevadas<sup>17-20</sup>. Ciertos estudios antiguos han descrito la aparición de determinadas manifestaciones de abstinencia espontánea tras el cese de una administración crónica de THC por vía intravenosa en perros<sup>21</sup> y monos<sup>22</sup>. Sin embargo, estudios posteriores han puesto en duda dichos resultados al no ser posible revertir dichas manifestaciones espontáneas de abstinencia con una nueva administración de THC<sup>4</sup>. A pesar de la ausencia de signos somáticos de abstinencia espontánea, se ha podido observar que la interrupción de un tratamiento crónico con THC en monos produce una alteración de una conducta operante previamente adquirida. Dicha alteración ha sido interpretada como una manifestación de una abstinencia espontánea al THC<sup>23</sup>. El cese de un tratamiento crónico con otros agonistas cannabinoides tampoco dio lugar a manifestaciones somáticas de abstinencia<sup>24</sup>. Sin embargo, un estudio reciente ha descrito la aparición de un síndrome de abstinencia espontáneo tras la interrupción de un tratamiento crónico con el agonista cannabinoide WIN 55,212-2<sup>20</sup>. La corta vida media del WIN 55,212-2, en comparación con el THC, podría explicar estos diferentes resultados.

La aparición de un síndrome de abstinencia desencadenado por la administración aguda de

un antagonista cannabinoide ha sido demostrada en múltiples estudios. En efecto, la administración del antagonista selectivo de los receptores CB-1, SR-141716A, en animales (ratón, rata y perro) que han recibido un tratamiento crónico con THC precipita diversos signos que manifiestan una abstinencia cannabinoide. Las dosis de THC requeridas para inducir dependencia física en roedores son muy elevadas. Así, la abstinencia desencadenada por SR-141716A ha sido descrita en roedores que han recibido un tratamiento crónico con una dosis diaria de THC comprendida entre 10 y 100 mg/kg<sup>5,20,25-27</sup>. Las manifestaciones somáticas más características de la abstinencia cannabinoide en roedores son movimientos de sacudida de tronco (*wet dog shake*) y cabeza, temblor de patas, ataxia, posturas anormales, temblor generalizado, ptosis, piloerección, disminución de la actividad locomotora, masticación, lameteo, fricción y rascado<sup>5,20,25-27</sup>. Durante la abstinencia cannabinoide en roedores cabe destacar la presencia de una importante alteración en el control de la motricidad, sin aparición de signos vegetativos<sup>5,27</sup>. En perros, se han descrito tanto signos somáticos como vegetativos durante el síndrome de abstinencia cannabinoide desencadenado por SR-141716A. Así, la abstinencia cannabinoide en esta especie animal incluye signos tales como diarrea, vómitos, salivación, disminución del comportamiento social, temblores e incremento del periodo de vigilia<sup>28</sup>. Los receptores cannabinoides CB-1 son responsables de las manifestaciones somáticas de la abstinencia cannabinoide. En este sentido, la administración de SR-141716A en ratones *knockout* deficientes en receptores cannabinoides CB-1 que recibieron un tratamiento crónico con THC no desencadenó ningún signo de abstinencia<sup>26</sup>.

### Mecanismos implicados en la dependencia física de cannabinoides

El síndrome de abstinencia cannabinoide se encuentra asociado a un incremento compensatorio en la actividad de un sistema de señalización acoplado al propio receptor cannabinoide, la cascada del adenilatociclasa. Inicialmente, la activación aguda del receptor cannabinoide produce una inhibición de la actividad adenilatociclasa<sup>29</sup>. En contraste, durante el síndrome de abstinencia cannabinoide aparece localmente en el cerebelo un incremento en la actividad de dicha enzima. Sin embargo, la actividad adenilatociclasa no se ha visto modificada durante la abstinencia en otras estructuras cerebrales, como el

córtex frontal, el hipocampo, el estriado y la sustancia gris periacueductal<sup>5</sup>. Un incremento similar en los niveles de adenosinmonofosfato cíclico y en la actividad de la proteína cinasa A, ambos pertenecientes al mismo sistema de señalización intracelular, fue observado durante el tratamiento crónico con THC en el cerebelo, estriado y córtex<sup>14</sup>. El incremento observado en la vía del adenilatociclasa en el cerebelo durante la abstinencia cannabinoide parece ejercer un papel importante en las manifestaciones somáticas de dicha abstinencia. Así, las manifestaciones somáticas de la abstinencia cannabinoide resultaron atenuadas tras la microinyección local en el cerebelo de un inhibidor selectivo de la vía del adenilatociclasa, el Rp-8Br-cAMPS<sup>27</sup>.

Por otra parte, diversos estudios han descrito la existencia de interacciones bidireccionales entre los sistemas opioide y cannabinoide en el desarrollo de los fenómenos de dependencia física. Así, el antagonista cannabinoide SR-141716A desencadenó en ratas dependientes de morfina diversas manifestaciones conductuales y bioquímicas de abstinencia opioide<sup>30</sup>. Por otra parte, el antagonista opioide naloxona precipitó diversas manifestaciones de abstinencia en animales dependientes de cannabinoides<sup>21,30</sup>. En contraste con estos resultados obtenidos en ratas, un estudio reciente indica que la administración de SR-141716A no precipitó ninguna manifestación de abstinencia en ratones dependientes de morfina, ni la naloxona indujo ninguna modificación comportamental en ratones tratados crónicamente con THC<sup>31</sup>. El uso de diferentes especies animales (rata y ratón) podría explicar estos resultados aparentemente contradictorios.

Una importante disminución de la intensidad de la abstinencia morfínica se ha observado en ratones *knockout* deficientes en receptores cannabinoides CB-1 que sugiere la participación de dichos receptores cannabinoides en la dependencia opioide<sup>26</sup>. Así mismo, la administración aguda de diversos agonistas cannabinoides<sup>31-33</sup> disminuye la intensidad de la abstinencia morfínica. Un efecto similar se observó cuando los animales recibieron THC antes de inducir la dependencia morfínica. Así, un tratamiento crónico con THC durante 3 semanas antes de comenzar la administración de morfina, disminuyó las manifestaciones somáticas de la abstinencia opioide y no modificó los efectos reforzantes de la morfina<sup>34</sup>. En consecuencia, la preexposición crónica a cannabinoides no modifica las respuestas motivacionales inducidas por opioides en el animal de experimentación.

La participación del sistema opioide endógeno en la expresión de la abstinencia cannabinoide

también se ha estudiado mediante la utilización de ratones *knockout*. Así, el síndrome de abstinencia cannabinoide desencadenado por SR-141716A resultó disminuido en animales *knockout* deficientes del precursor de las encefalinas endógenas (preproencefalina)<sup>35</sup>, pero no resultó modificado en animales *knockout* deficientes del precursor de las dinorfinas endógenas (prodinorfina)<sup>36</sup>. La abstinencia cannabinoide tampoco resultó modificada en ratones *knockout* deficientes en receptores opioides delta o kappa<sup>37</sup>. En ratones deficientes en receptores opioides mu tan sólo se observó una disminución de la abstinencia cannabinoide cuando el THC fue administrado a dosis de 30 o 100 mg/kg<sup>31</sup>, pero no se observó modificación alguna cuando el THC fue administrado a dosis de 10 o 20 mg/kg<sup>31,37</sup>. Sin embargo, en ratones doble mutantes deficientes de receptores opioides mu y delta se observó una disminución de la abstinencia cuando el THC se administró a la dosis de 20 mg/kg, sugiriendo que se requiere una cooperación de ambos receptores opioides para obtener una adecuada manifestación de la abstinencia cannabinoide<sup>38</sup>.

La elevación de los niveles extracelulares de CRF (*corticotropin releasing factor*)<sup>39</sup> y la disminución de la actividad dopaminérgica<sup>40</sup> en el sistema mesolímbico constituyen modificaciones bioquímicas comunes durante la abstinencia a diversas drogas de abuso, como los opioides, los psicoestimulantes y el etanol. Alteraciones bioquímicas similares también se han observado durante la abstinencia cannabinoide. Así, un incremento en la liberación de CRF ha sido descrito en el sistema límbico durante la abstinencia cannabinoide, el cual podría estar relacionado con la aparición de síntomas de estrés y de disforia<sup>41</sup>. En acuerdo con esta hipótesis, la actividad electrofisiológica de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas resultó disminuida durante la abstinencia cannabinoide, sugiriendo también la presencia de un estado de disforia<sup>42</sup>.

### Propiedades reforzantes y motivacionales inducidas por los cannabinoides

Las propiedades reforzantes de los cannabinoides son difíciles de observar en los animales de experimentación mediante los modelos comportamentales normalmente utilizados para medir estos fenómenos, tales como la preferencia de plaza condicionada y la autoadministración intravenosa<sup>2,3</sup>. Así, los cannabinoides producen frecuentemente respuestas aversivas en el modelo de la preferencia de plaza, principalmente cuando se utilizan altas dosis de estos compues-

tos<sup>5,43,44</sup>. Sin embargo, los agonistas cannabinoides también son capaces de producir efectos reforzantes mediante condiciones experimentales particulares, tales como el aumento del periodo de condicionamiento al cannabinoide y la evitación de las posibles consecuencias disforicas de la primera exposición a la droga. En este sentido, una dosis de 1 mg/kg de THC produce preferencia de plaza en ratones si previamente se realiza una inyección de este cannabinoide en la jaula donde se encuentran los animales antes de comenzar las sesiones de condicionamiento<sup>45</sup>. Por otra parte, un gran número de estudios indican que el THC es incapaz de producir un comportamiento de autoadministración en ninguna de las especies animales en las que se ha investigado este proceso<sup>19,46-50</sup>. Tan sólo una reciente investigación llevada a cabo con monos ha demostrado que estos animales son capaces de autoadministrarse THC a dosis mucho menores a las que se habían utilizado en estudios anteriores y una vez que estos animales habían aprendido previamente a autoadministrarse cocaína<sup>51</sup>. Las propiedades farmacocinéticas del THC parecen ejercer un importante papel en la incapacidad de esta sustancia para generar un comportamiento de autoadministración, ya que otros agonistas cannabinoides sintéticos, tales como el WIN 55,212-2<sup>52</sup> o el CP 55,940<sup>53</sup>, que poseen una vida media mucho más corta que el THC, inducen un comportamiento de autoadministración en roedores.

A pesar de estos resultados contradictorios en el animal de experimentación, los derivados del cannabis producen claros efectos reforzantes en humanos, lo que conlleva un comportamiento de búsqueda de estas drogas y finalmente su abuso. De acuerdo con esta observación, el THC es capaz de inducir efectos reforzantes en animales mediante las técnicas de autoadministración a una dosis similar a la contenida en una calada de un cigarrillo de marihuana (2-4 µg/kg). Sin embargo, en contraste con lo que ocurre en el caso de otras drogas de abuso, y como se ha indicado anteriormente, este comportamiento de autoadministración de THC siempre se ha observado en animales que han adquirido una conducta previa de autoadministración de otras drogas (cocaína). Los estudios animales también han revelado que los cannabinoides son capaces de activar el sistema dopaminérgico mesolímbico<sup>54,55</sup>, lo que se ha relacionado directamente con sus propiedades reforzantes. En efecto, este sistema parece ser un sustrato neuronal común que media las propiedades motivacionales y reforzantes de todas las drogas de abuso<sup>39</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mechoulam R. Marihuana chemistry. *Science* 1970; 168: 1159-1166.
2. Maldonado R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 153-164.
3. Maldonado R. Opioid system involvement in cannabinoid tolerance and dependence. En: Maldonado R, ed. *Molecular Biology of Drug Addiction*. Totowa, NJ: Humana Press, 2002; 221-245.
4. Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 201-207.
5. Hutcheson DM, Tzavara ET, Smadja C, Valjent E, Roques BP, Hanoune J et al. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1567-1577.
6. Martin BR, Dewey WL, Harris LS, Belckner JS.  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 128-144.
7. Magour S, Copher H, Fahndrich C. Is tolerance to delta-9-THC cellular or metabolic? the subcellular distribution of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in brains of tolerant and non-tolerant rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1977; 51: 141-145.
8. Rodríguez de Fonseca F, Gorriti MA, Fernández-Ruiz JJ, Palomo T, Ramos JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47: 33-40.
9. Fan F, Tao Q, Abood M, Martin BR. Cannabinoid receptor down-regulation with alteration of the inhibitory effect of CP-55,940 on adenylyl cyclase in the cerebellum of CP-55,940-tolerant mice. *Brain Res* 1996; 706: 13-20.
10. Rubino T, Viganò D, Massi P, Parolaro D. Changes in the cannabinoid receptor binding, G protein coupling, and cyclic AMP cascade in the CNS of rats tolerant to and dependent on the synthetic cannabinoid compound CP55,940. *J Neurochem* 2000; 75: 2080-2086.
11. Rubino T, Massi P, Patrini G, Venier I, Giagnoni G, Parolaro D. Chronic CP-55,940 alters cannabinoid receptors mRNA in the rat brain: an *in situ* hybridization study. *Neuroreport* 1994; 5: 2493-2496.
12. Romero J, Berrendero F, Manzanares J, Pérez A, Corchero J, Fuentes A et al. Time-course of the cannabinoid receptor down-regulation in the adult rat brain caused by repeated exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol. *Synapse* 1998; 30: 298-308.
13. Sim LJ, Hampson RE, Deadwyler SA, Childers SR. Effects of chronic treatment with delta-9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid-stimulated [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S autoradiography in rat brain. *J Neurosci* 1996; 16: 8057-8066.
14. Rubino T, Viganò D, Massi P, Spinello M, Zagato E, Giagnoni G et al. Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment increases cAMP levels and cAMP levels and cAMP-dependent protein kinase

- activity in some rat brain regions. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1331-1336.
15. Bass CE, Martin BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 113-119.
  16. Rubino T, Patrinì G, Massi P, Fuzio D, Vigano D, Giognoni G et al. Cannabinoid-precipitated withdrawal: a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 813-819.
  17. McMillan DE, Harris LS, Frankenheim JM, Kennedy JS. L-D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol in pigeons: tolerance to the behavioral effects. *Science* 1970; 169: 501-503.
  18. Dewey WL, Jenkins J, O'rouke T, Harris LS. The effects of chronic administration of trans-D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972; 198: 118-131.
  19. Harris RT, Waters W, Mcendon D. Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 1974; 37: 23-29.
  20. Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, Martin BP. Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55,212-2. *Eur J Pharmacol* 2001; 416: 75-81.
  21. Kaymakçalan S, Ayhan IH, Tulunay FC. Naloxone-induced or postwithdrawal abstinence signs in D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1977; 55: 243-249.
  22. Deneau GA, Kaymakçalan S. Physiological and psychological dependence to synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol THC in rhesus monkeys. *Pharmacologist* 1971; 13: 246.
  23. Beardsley PM, Balster RL, Harris LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 311-319.
  24. Young AM, Katz JL, Woods JH. Behavioral effects of levonantradol and nandradol in the rhesus monkey. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 348S-360S.
  25. Tsou K, Patrick SL, Walker JM. Physical withdrawal in rats tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 280: R13-R15.
  26. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999; 283: 15-19.
  27. Tzavara ET, Valjent E, Firmo C, Mas M, Beslot F, Defer N et al. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebellum. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1038-1046.
  28. Lichtman AH, Wiley JL, Lavecchia KL, Neviasser ST, Arthur DB, Wilson DM et al. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol* 1998; 357: 139-148.
  29. Howlett AC, Fleming RM. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the responses in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 1984; 26: 532-538.
  30. Navarro M, Chowen J, Carrera MRA, Del Arco I, Villanua MA, Martín Y et al. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998; 9: 3397-3402.
  31. Lichtman AH, Sheikh HH, Loh SM, Martin BR. Opioid and cannabinoid modulation of precipitated withdrawal in delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine-dependent mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1007-1014.
  32. Hine B, Friedman E, Torrelío M, Gershon S. Tetrahydrocannabinol-attenuated abstinence and induced rotation in morphine-dependent rats: possible involvement of dopamine. *Neuropharmacology* 1975; 14: 607-610.
  33. Bhargava HN. Effect of some cannabinoids on naloxone-precipitated abstinence in morphine-dependent mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1976; 49: 267-270.
  34. Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. Delta 9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1816-1824.
  35. Valverde O, Maldonado R, Valjent E, Zimmer AM, Zimmer A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in pre-proenkephalin knock-out mice. *J Neurosci* 2000; 15: 9284-9289.
  36. Zimmer A, Valjent E, Koning M, Zimmer AM, Clarke S, Robledo P et al. Absence of delta-9-tetrahydrocannabinol dysphoric effects in dynorphin-deficient mice. *J Neurosci* 2001; 21: 2001.
  37. Ghozland S, Mathews HWD, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu- and kappa-opioid receptors. *J Neurosci* 2002; 22: 1146-1154.
  38. Castañe A, Robledo P, Matifas A, Kieffer B, Maldonado R. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in double mu and delta opioid receptor knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 155-159.
  39. Koob GF. Drug addiction: The Yin and Yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996; 16: 893-896.
  40. Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 221: 227-234.
  41. Rodríguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997; 276: 2050-2054.
  42. Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10269-10273.
  43. Parker LA, Gillies T. THC-induced place and taste aversion in Lewis and Sprague-Dawley rats. *Behav Neurosci* 1995; 109: 71-78.
  44. Chaperon F, Soubrie P, Puech AJ, Thiebot MH. Involvement of central cannabinoid CB1 receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135: 324-332.

45. Valjent E, Maldonado R. A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 147: 436-438.
46. Kaymakçalan S. Tolerance to and dependence on cannabis. *Bull Narc* 1973; 25: 39-47.
47. Corcoran ME, Amit Z. Reluctance of rats to drink hashish suspensions: free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psychopharmacologia* 1974; 352: 129-147.
48. Carney JM, Uwaydah MI, Balster RL. Evaluation of a suspension system for intravenous self-administration studies of water-insoluble compounds in the rhesus monkey. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 7: 357-364.
49. Gardner EL, Lowinson JH. Marijuana's interaction with brain reward system: update. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 571-580.
50. Mansbach RS, Nicholson KL, Martin BR, Balster RL. Failure of D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1994; 5: 210-225.
51. Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1073-1074.
52. Martellota MC, Cossu G, Gessa GL, Fratta W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998; 85: 327-330.
53. Braidà D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat: interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol* 2001; 413: 227-234.
54. Chen J, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. D<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102: 156-162.
55. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common  $\mu_1$  opioid receptor mechanism. *Nature* 1997; 276: 2048-2050.

## DISCUSIÓN

M. CASAS: En el ámbito clínico se discute mucho si existe realmente dependencia o no, o si esa dependencia que tú nos has demostrado en estos momentos tiene relevancia clínica. Lo que preocupa más son unas hipótesis de trabajo que se formularon hace ya muchos años sobre si el cannabis facilita la entrada hacia otros tóxicos. Recientemente, en dos importantes artículos, uno de *JAMA* y otro de *American Journal of Epidemiology*, se habla de que el consumo de cannabis facilita la entrada hacia otros tóxicos. ¿Se podría inferir a partir de tus estudios algo así? Aparte de que el consumo de cannabis repetido psicotiza, las dos cosas que realmente daban tanto miedo, pues resulta que ahora ya nos dicen que sí que son verdad.

R. MALDONADO: La hipótesis *gateway*, la teoría de que el consumo de cannabis pueda facilitar el abuso de otras drogas de mayor repercusión, es un tema tremendamente polémico, y se pueden dar argumentos contundentes a favor y en contra. En cuanto a datos experimentales, existen estudios que muestran cosas claras, pero no de forma completamente concluyente. La administración de tetrahydrocannabinol (THC) parece que es capaz de sensibilizar los efectos locomotores de la morfina. Esto se inclinaría a favor de la teoría de la compuerta. Sin embargo, un estudio publicado en *European Journal of Neuroscience* (2001) demuestra que realizando un tratamiento crónico con THC durante

3 semanas, con una semana de lavado, y haciendo después un condicionamiento espacial para ver si existe refuerzo a morfina, no se produce aumento de los efectos reforzantes inducidos por la morfina. Creo que en este estudio se demuestra claramente que en los modelos experimentales que ahora mismo son más relevantes, cuando realizamos una administración crónica de THC no somos capaces de revelar una facilitación de los efectos reforzantes de los opioides. Por tanto, con los datos obtenidos en el animal de experimentación que tenemos sobre la mesa, yo diría que no existe ningún estudio que claramente demuestre la teoría de la compuerta. Es mi punto de vista, aunque es un tema polémico que podría dar mucho que hablar. Segundo, el cannabis, ¿produce o no un fenómeno psicótico? Yo creo que aquí existen tres teorías, y que una vez más se podrían dar argumentos muy contundentes para defender cualquiera de las tres. Primera teoría, el cannabis está produciendo una serie de cambios en el sistema dopaminérgico que facilitan la aparición del trastorno psicótico. Segunda, el enfermo psicótico lo único que está haciendo es una automedicación de su trastorno psicótico. Y tercera, que también tiene muchos puntos a favor y que evidentemente es una teoría polémica, estamos ante individuos que partiendo de unos trastornos de personalidad comunes para padecer ambos procesos, trastornos psicóticos y

abuso de drogas, caen finalmente y de una manera gradual en ambos procesos. Pienso que actualmente existen datos y múltiples argumentos para defender la primera, la segunda o la tercera. Personalmente no me atrevería a poner la mano en el fuego por ninguna de las tres.

E. AMBROSIO: Nosotros, cuando hemos llevado a cabo autoadministración de morfina en animales adultos previamente tratados con cannabinoides durante una semana, tampoco hemos encontrado efectos reforzantes en la morfina. Parece que quizá el consumo previo de cannabinoides en animales adultos de alguna manera no tiene efectos sobre las propiedades reforzantes de los opiáceos.

R. MORATALLA: Te quería preguntar si los cannabinoides dan paso al consumo de otras drogas mayores como los opiáceos. Me llama poderosamente la atención los dos ejemplos que habéis utilizado. Están realizados con morfina y la morfina no internaliza los receptores. Todos sabemos que el receptor cannabinoide CB-1 y los receptores opiáceos están acoplados a proteínas G. Una de las características que tienen los receptores acoplados a estas proteínas es la posibilidad de dimerización y heterodimerización entre distintos receptores, y esto modifica su respuesta. Tanto los receptores CB-1 como los mu, o los delta, están en las mismas neuronas en el estriado. Además, existe una interacción entre estos receptores, tú mismo has demostrado que cuando quitas el receptor mu no se produce condicionamiento de plaza con el cannabinoide, lo que sugiere, además de la necesidad de la interacción entre estos dos receptores para la expresión de algunas acciones de los cannabinoides, una activación directa o indirecta de los receptores mu por ligandos cannabinoides. Todos estos datos conjugados convenientemente podrían sugerir que efectivamente el consumo de los cannabinoides produce cambios en las rutas de señalización intracelular en las neuronas que contienen receptores mu, y que estos cambios preparan al organismo para una dependencia a opiáceos.

R. MALDONADO: En el tema de la dimerización, existen estudios que demuestran que el receptor mu y el receptor CB-1 dimerizan, y otros estudios que también demuestran que están en las mismas neuronas, en estriado y en el núcleo *accumbens*, o sea, que teóricamente es posible. Ahora, ¿cuál es el mecanismo de la interacción por el cual cuando quitamos el receptor opiáceo disminuimos la respuesta a los cannabinoides? Yo creo que aquí existen muchas hi-

pótesis, y como en otros temas, creo que ahora mismo no podemos decir claramente cuál es la causa de esta interacción. Una hipótesis es, evidentemente, dimerización del receptor, otra hipótesis es la liberación de péptidos opiáceos endógenos. Al dar cannabinoide en agudo se produce una liberación de encefalinas en el núcleo *accumbens*, así como una liberación de dinorfinas en la médula espinal. Por otra parte, puede haber una interacción a nivel intracelular al compartir ambos grupos de receptores sistemas de señalización comunes. Yo creo que éstas serían las tres hipótesis básicas, ahora bien, que los dos actúen por sistemas comunes no quiere decir que haya una predisposición. Es como una persona a la que hayas tratado con morfina para inducir un efecto analgésico y que digas que por eso vas a predisponerla a consumir un cannabinoide; no es cierto. No creo que cualquiera de estas tres hipótesis pueda dar argumentos a favor o en contra de la teoría de la compuerta.

R. MORATALLA: El hecho de que científicamente no se haya descrito el mecanismo exacto de la interacción entre estos dos receptores, ni se haya comprobado en modelos animales la posible facilitación del consumo de opiáceos tras la exposición a cannabinoides, no quiere decir que no sea así. De hecho, los estudios epidemiológicos evidencian esta facilitación.

R. MALDONADO: Sobre estudios epidemiológicos no digo nada. Lo que digo es que en estudios de investigación básica no existen argumentos, y en eso estoy totalmente de acuerdo con lo que dice Emilio Ambrosio, hoy día no hay argumentos para afirmar claramente que existe una facilitación del refuerzo opiáceo tras la administración de cannabinoides.

R. MORATALLA: Con la morfina, por ejemplo, no se ha probado el sufentanilo.

R. MALDONADO: Bueno, pero yo no he visto a nadie inyectarse sufentanilo. O sea, si hablas de morfina y heroína, por ejemplo, ninguno de los dos produce internalización. Si quitas el receptor mu desaparecen los efectos de la morfina, y, por tanto, desaparecen todos los efectos de la heroína, ya sea con el ratón *knockout* del exón 1 o del exón 2, con lo cual un mismo receptor participa en todas las propiedades farmacológicas de morfina y de heroína. Si los dos opiáceos actúan sobre el mismo receptor, los dos están exentos de producir una internalización de receptores y la consecuente *down regulation* de éste. No creo que exista una razón para pensar que los efectos de la heroína fueran diferentes a los de la morfina.

R. MORATALLA: De cualquier manera estos receptores (mu y CB-1), no solamente se localizan en las mismas células, además, están ultraestructuralmente muy cerca. Esto se ha observado en estudios de microscopía electrónica.

R. MALDONADO: Pero el hecho de que actúen sobre el mismo receptor, ¿favorece o perjudica la hipótesis de la compuerta? Yo no lo veo.

R. MORATALLA: Sí que la favorece, porque yo pienso que producen los mismos cambios en el sistema de segundos mensajeros. Entonces al activar un receptor, si dimeriza con el otro, ¿produciría los mismos cambios *down the stream* de la señalización intracelular?

R. MALDONADO: Mira entonces, por ejemplo, la nicotina. Acaba de aparecer un estudio en el cual se demuestra que la nicotina produce también una *up regulation* en la vía de la ciclase. Entonces cualquier persona que fume nicotina también va a tener una facilitación para poder consumir heroína. Yo no lo creo.

R. MORATALLA: Bueno, en ese caso habría que ver que estos receptores no sólo se colocaran en las mismas células sino que estuvieran ultraestructuralmente a una distancia de menos de 100 amstrongs y, además, que la activación de un receptor modificara las funciones del otro, como en el caso que nos ocupa del CB-1 y mu.

R. MALDONADO: Respecto a la modificación intracelular, la nicotina, en crónico, también produce una *up regulation* de la vía de la ciclase, entonces teóricamente podría también producir una facilitación para el consumo de heroína. Yo creo que para que un resultado básico apoye realmente la teoría de la compuerta deberíamos basarnos en un estudio como el que ha citado Emilio Ambrosio, es decir, administramos en crónico THC, llevamos a cabo una autoadministración de morfina y nuestros animales aumentan la autoadministración de morfina, tienen un valor de *progressive ratio* en autoadministración que aumenta. Esto sí que es convincente, o hacemos un *conditioned place preference* y resulta que antes el refuerzo se producía con 5 mg/kg y ahora con 1 mg/kg ya aparece. Esto sí me convence, pero no le veo relación con que tengan mecanismos de acción paralelos y que produzcan las mismas modificaciones intracelulares.

M. MIQUEL: Enlazando con esta discusión, yo creo que una cuestión importante en la epidemiología, donde sí que existe esa relación de la compuerta, es el consumo de nicotina junto con el de cannabis. Es decir, ¿cuántos consumidores de cannabis se toman el cannabis en un té o comiéndolo? Se lo toman fumando. Es decir,

¿existen de verdad estudios que separen el posible efecto facilitador de la nicotina en las neuroadaptaciones que produce el cannabis?

R. MALDONADO: Algo hay. Nosotros, por ejemplo, hicimos la comparativa de los diferentes efectos farmacológicos inducidos por el THC en presencia o en ausencia de nicotina, y resulta que en presencia de nicotina tienes una potencialización de todas las respuestas farmacológicas del THC. Tienes una potencialización del refuerzo y el síndrome de abstinencia es mayor. O sea, que existe una clara facilitación, que esto interfiera en otras drogas de abuso, de esto sí que no tengo ni idea, pero en los efectos reforzantes y en el síndrome de abstinencia producido por THC, cuando existe presencia de nicotina, aumentan los dos.

M. MIQUEL: O sea, que podría ser que lo que están viendo los epidemiólogos es el efecto de la facilitación de la nicotina y no del cannabis. Porque hay una cosa que a mí me ha chocado, y es que es muy difícil conseguir que un animal se autoadministre benzodiazepinas. Pero cuando tú facilitas el sistema con alcohol, o, por ejemplo, creo que hay un estudio con cocaína, sí que consigues el consumo de benzodiazepina. Lo curioso es que cuando tú facilitas el sistema, la entrada al consumo sí que es mucho más evidente. Entonces, quizá estamos en una situación parecida.

R. MALDONADO: Por ejemplo, con benzodiazepinas, cuando realizas un estudio de *drug discrimination*, resulta que el THC produce un estímulo discriminativo que es tremendamente selectivo, y una de las poquísimas sustancias que muestra discriminación cruzada con el THC es precisamente el diazepam. Según mi conocimiento es la que más la produce. Hay un dato también con el MDMA, pero el efecto era mínimo, la que realmente tiene una discriminación cruzada relativamente aceptable resulta que es el diazepam.

G. GOICOECHEA: Yo no he observado en el modelo del síndrome de abstinencia con ratón la aparición de saltos. Pueden ser dos cosas: que no haya cambios o que sí. Si no hay cambios, ¿puede ser que el síndrome de abstinencia de cannabis en humanos no aparezca porque realmente tiene otro mecanismo de acción? Y otra pregunta es si lo habéis comprobado con otro tipo de cannabinoides que no sea el THC, como cannabinoides sintéticos.

R. MALDONADO: Respecto al salto, la respuesta es clara: no hay saltos. Puedes evaluar las condiciones experimentales que sea, pero en ninguna de éstas he visto a un ratón saltar durante la

abstinencia a cannabinoides. Supongo que vosotros no visteis tampoco a ninguna rata saltar con el THC. Simplemente porque las manifestaciones de la abstinencia cannabinoide son muy diferentes a la de las sustancias opioides. Por eso señalé el tema de la hiperlocomoción en uno e hipolocomoción en otro. Yo creo que eso es fundamental, porque en un síndrome de abstinencia opioide tienes una hiperlocomoción, en la abstinencia cannabinoide tienes lo contrario. Evidentemente, los circuitos cerebrales implicados son muy diferentes, estamos hablando para la abstinencia cannabinoide de una estructura totalmente marginal para lo que hasta ahora se decía que era la dependencia a drogas de abuso, el cerebelo. En el caso de los opioides ya ha comentado J. Pineda la importancia del *locus coeruleus* y de los mecanismos monoaminérgicos; son dos mecanismos completamente diferentes y unas manifestaciones muy distintas. Por ejemplo, las manifestaciones vegetativas, tan llamativas en el cuadro de la abstinencia opioide en el roedor, no aparecen en el caso de los cannabinoides. Con respecto a la extrapolación humana, yo creo que lo fundamental es el tema de las dosis. Estamos hablando de dosis que simplemente no son comparables, 20 µg/kg en el humano no es comparable con 20 mg/kg en el animal de experimentación. Partiendo de esta base, esto es un modelo farmacológico tremendamente útil para ver cómo se adapta el organismo a esta exposición masiva de THC, naturalmente muy útil para farmacología, pero no lo extrapolamos a lo humano. Y con respecto a la utilización de otros cannabinoides, nosotros no lo hemos hecho, pero sí, efectivamente, tras la administración crónica de HU210 se puede precipitar un síndrome de abstinencia muy llamativo; con el CP55,940 también se observa un síndrome de abstinencia muy claro, otros lo han observado con el WIN-55,212-2. Todos los cannabinoides son capaces de producir un síndrome de abstinencia, incluso se observa con agonistas cannabinoides de vida media-corta un síndrome de abstinencia espontáneo suave. Con lo cual la ausencia de síndrome de abstinencia espontáneo al parecer es una vez más consecuencia de la farmacocinética del THC.

E. PORTILLO: Has hablado en tu introducción sobre la posible existencia de otros tipos de receptores cannabinoides aparte del CB-1 y el CB-2, ¿puedes comentarme qué datos hay sobre esto?

R. MALDONADO: Thomas Freund publicó en el *European Journal of Neuroscience* que el *knoc-*

*kout* sin receptor CB-1 presenta un incremento de la ansiedad. Por otra parte, se describen efectos ansiolíticos tras la administración de SR-141716A, el antagonista CB-1, en animales *wild-type*. Estos efectos ansiolíticos también aparecen tras la administración de dicho fármaco en el animal CB-1 *knockout*. Es decir, el SR-141716A es capaz de producir una respuesta emocional supuestamente ligada a un receptor central diferente del receptor CB-1, y que evidentemente tampoco tiene nada que ver con el receptor CB-2 periférico.

E. PORTILLO: Pero puede ser otro tipo de receptor que no sea CB-1.

R. MALDONADO: Evidentemente puede ser otro tipo, pero hay muchos otros datos. Por ejemplo, la respuesta de la anandamida. Hay veces que la anandamida actúa a través de un receptor central diferente del receptor CB-1, y que por supuesto tampoco es el receptor CB-2. Creo que los primeros datos vienen de la anandamida, los datos de Thomas Freund ciertamente son muy bonitos pero son controvertidos. Existe una gran cantidad de literatura que demuestra que hay algún otro receptor que media efectos centrales de los cannabinoides.

C. FAURA: Tú utilizas estas dosis masivas de los cannabinoides, además, por vía intraperitoneal, ¿qué problemas se dan en el tratamiento crónico? ¿Tiene muchos efectos adversos, mucha toxicidad, mucha mortalidad?

R. MALDONADO: Ten en cuenta que los cannabinoides son sustancias muy seguras. La población de receptores CB-1 en el tronco encefálico es mínima, o sea, que los problemas de depresión respiratoria, por ejemplo, que tienes con los opioides en ningún momento los vas a tener con los cannabinoides. Por consiguiente, no aparecen problemas de toxicidad. No hay ningún animal que se muera con estas dosis de cannabinoides, lo que sí se ven son efectos somáticos muy llamativos, sobre todo con las primeras administraciones. Sin embargo, aparece una tolerancia relativamente rápida, como es el caso de la *popcorn behaviour* o "comportamiento como palomitas de maíz", es decir, la primera vez que administras THC se quedan todos los ratones en estado de inmovilidad, y en el momento en que reciben cualquier estímulo auditivo o táctil se ponen a saltar como si fueran palomitas de maíz. Esto lo observas tras la primera administración, pero no tras la segunda, al igual que una hipotermia, muy marcada, 4 °C de caída de temperatura corporal. Se producen unos efectos somáticos muy importantes con las primeras administraciones, que natural-

- mente tienen que ser muy aversivos para el animal, pero no hay toxicidad.
- C. FAURA: Has presentado los datos de modificaciones receptoriales y bioquímicas, que supongo serán consecuencia también de esas dosis tan masivas.
- R. MALDONADO: Sí, son muchos los grupos que han trabajado en esos temas, y por lo general suelen ser administraciones de THC entre 5 y 20 mg/kg.
- J. PINEDA: En relación con el sustrato anatómico del síndrome de abstinencia de cannabinoides, has mencionado que existen datos que apoyan sobre todo la implicación del cerebelo. Es fácil de entender, por ejemplo, para algunos síntomas como la ataxia, pero no para todos. ¿Existen datos directos en el cerebelo? Me refiero a electrofisiológicos, registrando algún tipo de neurona, donde se vea si existe algún tipo de alteración después del tratamiento crónico. ¿Existen datos directos que demuestran la ausencia de implicación de otros núcleos, como el propio *locus coeruleus*?
- R. MALDONADO: Con respecto al tema de los estudios electrofisiológicos, y según mi conocimiento, no existen estudios en el cerebelo. Los datos más llamativos son los que demuestran que la actividad adenilciclasa está aumentada y que se correlaciona el incremento de dicha actividad ciclase y de la actividad proteína cinasa con la aparición del síndrome de abstinencia cannabinoide. También existen datos que demuestran que cuando se administra Rp-8-bromo-cAMPS, un inhibidor del AMPc, se inhibe la sintomatología de la abstinencia cannabinoide, y cuando se administra el activador, Sp-8-bromo-cAMPS, produce una sintomatología que es relativamente similar a la que aparece durante dicha abstinencia. O sea, estos datos farmacológicos son, desde mi punto de vista, bastante relevantes para mostrar que existe una relación entre los cambios producidos en el cerebelo y la sintomatología de la abstinencia cannabinoide. Comentar que hemos obtenido datos con la técnica de FURA-2 en colaboración con el grupo de Eduardo Soriano, donde se demuestra que en el momento en que se administra SR-141716A sobre un corte de cerebelo se producen cambios en la incorporación de calcio que concuerdan bien con las manifestaciones de la abstinencia cannabinoide. Según mis conocimientos, éstos son los únicos datos que existen sobre cerebelo con respecto a su participación en la abstinencia cannabinoide.
- A. CASTAÑE: Nosotros hemos realizado la administración del antagonista SR-141716A en cerebelo, hipocampo, estriado y también a nivel intracerebroventricular, y hemos observado que cuando administramos SR en cerebelo tenemos un claro síndrome de abstinencia y cuando lo administramos en el estriado no obtenemos ninguna respuesta. Cuando administramos por vía intracerebroventricular también obtenemos una respuesta, aunque de menor intensidad que cuando se administra directamente en el cerebelo. En el caso del hipocampo también hemos observado un ligero síndrome de abstinencia. Cuando realizamos un análisis de un *global withdrawal score* tenemos un efecto significativo en estas estructuras.
- J. PINEDA: ¿Habéis descartado, por ejemplo, inyectar en el *locus coeruleus*?
- R. MALDONADO: Hemos presentado estudios realizados en el ratón donde somos incapaces de practicar una administración local de SR-141716A en el *locus coeruleus*.
- A. CASTAÑE: Creo que sería interesante plantearse si otras proteínas cinasas como, por ejemplo, la proteína cinasa 2, que se ha demostrado que tiene un papel importante en la dependencia a opiáceos en el hipocampo, podrían también ejercer un papel importante para la dependencia de cannabinoides.
- R. MALDONADO: Sí, naturalmente, está claro que hay otras vías. Ésta es la única vía que, por lo pronto, hemos estudiado, pero este mecanismo no puede explicarlo todo. No creo que una implicación exclusiva de la ciclase en el cerebelo sea capaz de explicar todo el cuadro de abstinencia cannabinoide. Cuando inhibes la actividad ciclase disminuyes la intensidad, pero no suprimes completamente la abstinencia, y cuando activas la ciclase tienes ciertas manifestaciones, pero no tienes toda la sintomatología de la abstinencia cannabinoide.
- S. ABANADES: En primer lugar, ¿cuál es la finalidad práctica de la obtención de un modelo de dependencia a cannabinoides, cuando en humanos, como has explicado, no existe tal dependencia, al menos clínicamente significativa? En segundo lugar ¿cuál sería la posible aplicación clínica futura del uso de antagonistas-agonistas o de cannabinoides naturales?
- R. MALDONADO: En cuanto a la relevancia del modelo de dependencia física, en humanos hay un cuadro de alteración motivacional, pero no se puede decir que haya una dependencia física con todas sus manifestaciones, ahí estamos todos de acuerdo. ¿Qué interés tiene esto? El interés reside en conocer cómo se adapta el organismo a una exposición crónica de cannabinoides. Ésta es la idea básica con la que he-

mos partido para llevar a cabo estos estudios. Para esta adaptación evidentemente requerimos un procedimiento farmacológico alejado de la situación clínica, pero esto nos aporta toda una serie de datos que pueden resultar de gran interés. Conocer, por ejemplo, que dando estas dosis masivas resulta que las estructuras cerebrales que se adaptan son completamente diferentes a las que se adaptan en el caso de los opioides. Yo creo que esto es un dato relevante. ¿Y cuál es la extrapolación clínica? Ninguna, de acuerdo, pero tenemos la evidencia de que aún con una exposición masiva las adaptaciones son diferentes a las adaptaciones frente a los opioides. Con respecto a las aplicaciones terapéuticas ya sabéis que en España ya está permitida la utilización clínica de un cannabinoide como antiemético en el caso de la quimioterapia cancerosa, ésta es la primera indicación en nuestro país. En EE.UU. hay dos indicaciones aceptadas. La primera como antiemético, la segunda como fármaco orexígeno, en el caso de caquexia, ya sea producida por sida o por cáncer. Se pretende utilizar como analgésico en determinadas condiciones, esta tercera indicación no está completamente aceptada. Otras posibilidades futuras incluirían

el tratamiento de trastornos motores. Existe un ensayo clínico en fase III que se está realizando ahora mismo en el Reino Unido en el caso de la esclerosis múltiple con resultados, al parecer, bastante prometedores. Así mismo, existe una gran cantidad de datos, como los aportados por el grupo de José Antonio Ramos y Javier Fernández-Ruiz, en cuanto a la posibilidad de tratamiento para otros trastornos motores, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. No olvidemos también los efectos a nivel periférico. En el caso del glaucoma se ha demostrado que disminuye la presión intraocular, aunque posiblemente se produzca una taquifilaxia a este efecto, aún no lo sabemos, pero es una potencial indicación terapéutica. También podemos citar otras indicaciones menores en las cuales yo ya creo menos, como por ejemplo el tratamiento del asma, por su efecto broncodilatador. Se habla también de un posible potencial terapéutico debido a su efecto vasodilatador, pero, ya digo, son indicaciones que yo pondría con un gran signo de interrogación. Los cannabinoides también tienen efectos antiinflamatorios muy claros de los que se podrían derivar aplicaciones terapéuticas.