
Evaluación experimental del potencial adictivo en animales

X. Codony

Descubrimiento Biológico, Farmacología Conductual, Esteve I+D, Barcelona.

Introducción

Los modelos animales de adicción incluyen todos aquellos procedimientos que permiten obtener alguna información acerca de los procesos básicos implicados en el abuso y dependencia a sustancias, tanto a nivel conductual como farmacológico o fisiológico. El desarrollo de nuevas moléculas para su uso terapéutico implica siempre un balance entre los beneficios que reporta y los efectos indeseables que, en mayor o menor grado, puedan llevar asociados. Para las moléculas destinadas al tratamiento de patologías del sistema nervioso central, un punto particularmente relevante a descartar es la posible capacidad para inducir fenómenos de adicción o dependencia. Por tanto, una de las aplicaciones más importantes de estos modelos es la de servir como filtro con el cual discriminar entre diferentes entidades químicas y ayudar a seleccionar la molécula más adecuada para su desarrollo y eventual utilización terapéutica. Esta aproximación condiciona y limita el tipo de modelo y procedimiento a utilizar, así como las variables a considerar. Normalmente la primera fase de la evaluación del potencial adictivo de una nueva sustancia se realiza en animales libres de todo tratamiento y estabulados en condiciones estándar. Por tanto, factores que podrían condicionar la capacidad adictiva como posibles adicciones previas o paralelas, como es habitual con el alcohol o el tabaco, situaciones tales como el estrés o las relaciones interpersonales y el entorno social, no se tienen en cuenta. Así, por ejemplo, si en un estudio de autoadministración (AA) se sustituye la cocaína por una sustancia con menor potencia reforzante, ésta no será capaz de mantener la respuesta y, por tanto, concluirse, erróneamente, que no tiene potencial adictivo. Diferentes tipos de estrés, físico, social o emocional, pueden facilitar la adquisición o aumentar la AA de diversas drogas tanto en roedores como en primates no humanos. Así mismo, la capacidad del grupo

social para modular los efectos de diversas drogas sobre el individuo experimental ha sido descrita desde hace tiempo^{1,2}. Recientemente se ha demostrado, utilizando el modelo de AA intravenosa (AAIV) en monos, que la cocaína tiene mayor eficacia como reforzador en los individuos subordinados que en los dominantes³.

Estos aspectos, junto con otras consideraciones del máximo interés, como las diferencias sexuales⁴, las diferencias genéticas no ligadas al sexo, que pueden explicar la diferente susceptibilidad de los individuos a los efectos de las drogas⁵⁻⁷, las influencias ambientales en el resultado final de un determinado procedimiento^{8,9}, o el papel de los ritmos circadianos¹⁰ no serán abordados en este artículo, en el que presentaremos una breve revisión de los principales métodos utilizados para evaluar el potencial adictivo en animales de experimentación.

Crterios para la validación de los modelos animales

Las categorías más ampliamente usadas para validar los modelos animales dentro de la psicofarmacología son la validez predictiva, la validez de constructo, la validez etiológica, la validez de convergencia/discriminación y la validez de apariencia¹¹. Brevemente, un modelo tiene *validez predictiva* en la medida en que es capaz de sugerir lo que sucederá en el humano a partir de las observaciones realizadas con el modelo. Ello implica que se ha de tener la capacidad clínica para tener observaciones comparables. La *validez de constructo* hace referencia al grado de precisión con que el modelo mide aquello para lo que ha sido diseñado. La *validez etiológica*, como su nombre indica, hace referencia al grado de similitud de la etiología del fenómeno estudiado en el animal y en el humano. Dado el conocimiento, con demasiada frecuencia escaso, que se tiene de las patologías psiquiátricas, parece claro que

no se puede ser muy exigente con un determinado modelo en este punto. El auge y las posibilidades que la genética está aportando con la proteogenómica o con la generación de mutantes o animales transgénicos pueden dar más relevancia a este tipo de validación. Un modelo tiene *validez de convergencia* cuando los resultados correlacionan con los obtenidos en otros modelos que miden el mismo "constructo". Contrariamente, un modelo tendrá *validez discriminante* cuando sea capaz de medir aspectos diferentes a los medidos por otros. Finalmente, la *validez de apariencia* hace referencia al grado de semejanza entre la conducta del animal y los síntomas específicos que se dan en el humano. Si bien los demás criterios de validez tienen valor heurístico, los criterios necesarios y suficientes para la validación de los modelos animales en el ámbito que nos ocupa se reducen a dos: su fiabilidad y su capacidad predictiva¹². Fiabilidad se refiere a la consistencia y estabilidad con que las variables pueden ser observadas, tanto las independientes como las dependientes. En este punto cabe mencionar que, con demasiada frecuencia, se insiste en la consistencia de los datos, infravalorando la variabilidad, incluso considerándola como un error, cuando a veces, precisamente la variabilidad es "el fenómeno". El tema de la validez de un modelo hace referencia, en definitiva, a las bases del método científico y un análisis detallado de los modelos que vamos a discutir escapa a las pretensiones de este artículo.

Sujeto experimental

La diversidad de sujetos experimentales utilizados en el estudio de los mecanismos implicados en los procesos de adicción es muy amplia. Se han utilizado invertebrados como el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, el molusco *Aplysia californica* o el insecto *Drosophila melanogaster*. En el estudio de la adicción a sustancias, las especies de invertebrados que han recibido más atención han sido *D. melanogaster* y *C. elegans*. Estas especies tienen la ventaja de la simplicidad (p. ej., unas 300.000 neuronas en *Drosophila* y 302 neuronas en *C. elegans*) y una genética profusamente caracterizada. Las moscas tienen capacidad para tomar decisiones ante señales visuales contradictorias, y pueden generalizar entre señales relacionadas¹³, lo cual permite atribuirles unas capacidades superiores a las que habitualmente estamos dispuestos a otorgarles. Estas especies disponen de casi todos los neurotransmisores, receptores, canales y sistemas de transducción de señales que actúan en vertebrados,

con algunas excepciones. Recientemente, se ha demostrado cómo la dopamina ejerce una papel relevante en la respuesta de *Drosophila* a cocaína, nicotina o etanol, proponiéndose a dicho sujeto experimental como un buen modelo para el estudio de las respuestas conductuales promovidas por las drogas de abuso¹⁴. Finalmente, otras ventajas a tener en cuenta son las poblaciones manipulables y el tiempo entre generaciones (para una revisión consúltese Wolf FW y Heberlein U¹⁵).

Dentro de los vertebrados se utilizan muchas especies, incluyendo peces (p. ej., *Danio rerio*), palomas, perros, gatos, cerdos y diversos primates no humanos (p. ej., *Macaca sp.*, *Saimiri sciureus*, *Papio sp.*, *Cercopithecus aethiops*). Sin embargo, los roedores, rata y ratón, son sin duda las especies más utilizadas, con una creciente importancia del ratón por la irrupción de los ratones *knockout*. En este punto cabe mencionar las precauciones a tomar con dichos ratones en cuanto a procesos tales como la compensación que la ausencia de un determinado gen puede ejercer durante el desarrollo en otros sistemas, las diferencias debidas al fondo genético sobre el cual estudiamos a un gen particular o la importancia de discriminar una determinada característica fenotípica de otros efectos que puedan afectar inespecíficamente dicha característica^{16,17}.

Modelos animales del potencial adictivo

Los modelos que se van a discutir van destinados a poner de relieve la capacidad reforzante positiva de la sustancia estudiada. Sin embargo, bajo otras circunstancias los mismos modelos pueden servir para evaluar las propiedades de dichas sustancias para actuar como reforzadores negativos cuando se produce la retirada de éstas. La mayoría de los signos físicos asociados con la retirada de una sustancia adictiva pueden ser fácilmente cuantificados. Sin embargo, la medición del estado motivacional, mediante la aplicación de las técnicas operantes, ha demostrado ser más sensible en la valoración de los efectos de la abstinencia (para una revisión consúltese Koob GF¹²).

Autoadministración

Utilizando las técnicas de condicionamiento operante definidas por Skinner, si la infusión de una sustancia en contingencia con una determinada conducta (p. ej., apretar una palanca) incrementa la probabilidad de que se vuelva a producir la conducta que condujo a la obtención de

la infusión, la sustancia puede ser considerada como un estímulo reforzante positivo, y, por tanto, estudiada como cualquier otro reforzador positivo, como el agua o la comida. Es sin duda uno de los modelos más utilizados para el estudio de los procesos neurobiológicos implicados en la adicción. El método de AA más habitual es por vía intravenosa, pero también se han utilizado otras rutas de administración, como la oral, la intracraneal y, en menor grado, la intragástrica.

Autoadministración oral. Este método tiene como principales ventajas que no requiere preparación quirúrgica de los sujetos ni aparatos especiales. Existen dos aproximaciones, una se basa simplemente en la libre elección de la botella de la cual se bebe. A partir de esta configuración básica, se han desarrollado diversas variantes¹⁸. En general, estos procedimientos experimentales pueden mantenerse por largos periodos de tiempo y el número de animales utilizados puede ser muy elevado. La otra aproximación implica el uso de programas de condicionamiento operante, el entrenamiento del sujeto experimental a realizar una respuesta para obtener el reforzador. La AA oral se utiliza, sobre todo, para estudiar la adicción a etanol. Limitaciones debidas a solubilidad, estabilidad, gusto o cantidad de sustancia necesaria han restringido su uso para otras drogas o nuevas sustancias.

Autoadministración intracraneal. La AA intracraneal permite diseccionar la localización anatómica de las áreas cerebrales responsables de la acción reforzante de una sustancia. La posibilidad de coadministrar antagonistas selectivos permite, además, analizar la implicación de los diferentes sistemas de neurotransmisión. Recientemente, utilizando esta técnica en rata, se ha podido discriminar en qué zona del núcleo *accumbens* ejerce su efecto reforzante la cocaína¹⁹. En este mismo estudio, la coadministración del antagonista D2/D3 sulpirida bloqueó el efecto de la cocaína. Sin embargo, la demostración de un efecto reforzante tras la administración de una sustancia en una localización específica, o su bloqueo con antagonistas selectivos, sólo indica que esa zona o sistema de neurotransmisión son *suficientes* para inducir reforzamiento, pero no nos indica que esa zona/sistema sean *necesarios* para el efecto reforzante de una sustancia administrada sistémicamente. Puede suceder que existan diversas zonas cerebrales cuya activación sea *suficiente* para reforzar la conducta. Los estudios de administración intravenosa juntamente con el bloqueo selectivo en zonas discretas pue-

de ayudar en la identificación de dichas zonas *necesarias*.

Autoadministración intravenosa. En el modelo de AAIV, al sujeto experimental se le implanta, habitualmente en la yugular, un catéter a través del cual el animal puede administrarse la sustancia a estudiar. El catéter se hace pasar subcutáneamente hasta la zona dorsal interescapular o hacia la cabeza, donde se fija y se hace accesible, y se conecta a una bomba de infusión. Aunque los estudios iniciales se hicieron en mono, la mayor parte de los estudios se han realizado en rata. El avance de la manipulación genética y la irrupción de los ratones *knockout* ha llevado a muchos laboratorios a adaptar el modelo a esta especie. Como en todos los procedimientos de conducta operante, si el sujeto experimental tiene un buen nivel de actividad, el aprendizaje de la respuesta puede producirse al azar, pero generalmente, para que el animal empiece a responder, debe realizarse una primera administración (*priming*) por parte del experimentador. Si quiere evitarse esta primera administración no contingente puede aumentarse la motivación mediante un cierto grado de privación de comida, poniendo comida en las palancas u otros sistemas. La mayoría de las drogas de abuso han demostrado capacidad de inducir AAIV en una especie u otra. Algunas sustancias, como por ejemplo el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), pueden requerir de condiciones especiales para mantener su AAIV¹⁹. Existen en la literatura múltiples variantes experimentales y aplicaciones de este procedimiento donde se analiza el potencial adictivo de nuevas moléculas, la capacidad de antagonizar el efecto de diferentes drogas o la interacción de diferentes sistemas de neurotransmisión²⁰⁻²³.

Los problemas asociados a este modelo son varios. Algunos son de orden puramente técnico, como las dificultades para mantener el catéter operativo y los cuidados necesarios para evitar posibles infecciones o el tiempo necesario para obtener un nivel estable de respuesta. Otros problemas que se dan en los experimentos de sustitución, particularmente cuando hablamos de la evaluación del potencial reforzante de una nueva sustancia, pueden ser: *a)* las posibles interacciones entre la droga utilizada para obtener el patrón estable de respuesta y la nueva sustancia a estudiar, y *b)* una capacidad reforzante menor a la de la droga sustituida que sea incapaz de mantener la respuesta. En la evaluación directa de una nueva sustancia nos podemos encontrar con: *a)* la posible interferencia con los procesos de aprendizaje; *b)* una sustancia puede necesi-

tar de periodos de exposición considerables para manifestar su capacidad reforzante, y c) la sustancia puede tener potencial adictivo sólo bajo determinadas circunstancias. Sin embargo, junto a una elevada validez de apariencia, este modelo ha demostrado una alta concordancia entre la capacidad de una sustancia para mantener AAIV en animales y su potencial adictivo en humanos.

Programas de reforzamiento

Como ya se ha comentado, los principios del condicionamiento operante pueden ser aplicados directamente en los estudios de AA. Por tanto, los resultados obtenidos dependen del programa de reforzamiento utilizado, tal y como sucede con otros reforzadores más convencionales. La elección de un determinado programa estará en función del objetivo o proceso a estudiar.

Programas simples. Estos programas requieren un número determinado de respuestas para obtener la infusión de la sustancia. Son el punto de partida de los demás programas de reforzamiento y aportan como resultado básico la capacidad o no de mantener un patrón estable de respuesta.

Programas múltiples. En estos experimentos dos programas de reforzamiento para dos reforzadores distintos se suceden alternativamente en una misma sesión. Con ello se intenta evaluar el efecto específico de una manipulación experimental sobre un reforzador determinado, así como el efecto del patrón de respuesta de un reforzador sobre el otro y viceversa.

Programas de razón progresivos. Estos programas se han utilizado para evaluar la eficacia reforzadora de la sustancia autoadministrada, mediante el incremento del número de respuestas necesarias para obtener el reforzador y determinando la razón de respuesta a partir de la cual el animal deja de responder (*breaking point*).

Programas de segundo orden. En el condicionamiento clásico, un estímulo condicionado (EC) puede actuar como un reforzador, incrementando las conductas que conducen a la presentación del estímulo. Para ello precisa de una historia previa con un reforzador primario. Los primeros estudios para evaluar la capacidad de un EC para actuar como reforzador implicaban la extinción del reforzador primario, con lo que los resultados eran débiles y breves. Ello condujo al desarrollo

de programas de segundo orden en los que el reforzador primario no desaparece, pero para su obtención el sistema requiere que el animal responda para obtener diversos EC. Posteriormente, estos programas se adaptaron a los paradigmas de AA. Estos programas permiten analizar la conducta del animal antes de la obtención de la primera dosis de droga (*drug-seeking*) y tras la obtención de la droga (*drug-taking*), pudiéndose analizar ambas conductas y su modulación ambiental o farmacológica por separado (para una revisión consúltese Everitt BJ y Robbins TW²⁴; Schindler CW et al²⁵).

Autoestimulación intracraneal

La estimulación eléctrica con microelectrodos de ciertas zonas cerebrales tiene efecto reforzante. Los animales de experimentación aprenden rápidamente la respuesta que conduce a la autoestimulación. Se postula que con esta intervención experimental se puede actuar directamente sobre los circuitos neuronales que se activan de forma natural con los reforzadores naturales (agua, comida, sexo, etc.). Las sustancias con potencial adictivo disminuyen el umbral necesario de autoestimulación intracraneal para mantener el nivel de respuesta. Es decir, la frecuencia y el número de respuestas necesarias para que la estimulación mantenga el nivel de respuesta disminuye si la sustancia administrada tiene capacidad reforzante.

Estudios de discriminación

La hipótesis de trabajo en estos estudios es que cuando una sustancia es capaz de inducir discriminación lo hace mediante los mismos mecanismos que inducen los efectos "subjetivos" en humanos. Aunque existen múltiples variantes, los estudios de discriminación implican el entrenamiento de los animales en la realización de una respuesta operante a fin de obtener una recompensa cuando han sido tratados con la sustancia a estudiar, y deben realizar otra respuesta cuando han sido tratados con vehículo. El animal debe discriminar cuál es su estado interno, tras una administración u otra, a fin de elegir la respuesta correcta. Una vez establecida la discriminación, sustancias con capacidad para inducir los mismos efectos internos llevarán al sujeto experimental a efectuar la misma respuesta²⁶. Se dice entonces que las nuevas sustancias "generalizan" para la droga inicialmente administrada. Con este protocolo, los estudios de discriminación son una

buena herramienta para identificar la relativa similitud de los efectos discriminantes y un indicador del potencial adictivo. La capacidad de discriminar los efectos de una sustancia *per se*, no por generalización respecto a una droga conocida, no indica que esa sustancia tenga potencial adictivo en humanos. Fármacos como los neurolépticos o los antihistamínicos pueden ser discriminados en estudios animales y no son drogas de abuso.

Preferencia condicionada de lugar

El modelo de preferencia condicionada de lugar (conocida como CPP, en inglés) se basa en la asociación espacial y temporal entre el efecto reforzante de la sustancia administrada y los estímulos ambientales presentes cuando se está produciendo el efecto reforzante, siguiendo los principios del condicionamiento Pavloviano. Conceptualmente, el modelo tiene similitud con la situación en humanos, donde la probabilidad de recaída aumenta al volver al entorno donde se consumió la droga. El aparato básico de CPP consiste en una caja experimental con dos compartimientos conectados directamente a través de una puerta o mediante un tercer compartimiento. Los dos compartimientos difieren en diversos aspectos (suelo, color, olor, iluminación, o incluso la forma de éstos), de manera que sean suficientemente diferenciables por el animal. Se plantean entonces dos posibilidades: *a) no balanceado*, si el animal manifiesta preferencia por uno de los compartimientos, o *b) balanceado*, si le son indiferentes, por lo menos en cuanto al tiempo de permanencia se refiere, que es el parámetro principal que se contabiliza. En la versión más habitual, los compartimientos son equivalentes y lo que se pretende es que el efecto reforzante de la sustancia sea el único estímulo que haga permanecer al animal más tiempo en el compartimiento donde la ha recibido. Una descripción detallada de las múltiples variantes está más allá del objetivo de este artículo (para una revisión consúltese Tzschentke TM²⁷). En cualquier caso, la capacidad de inducir CPP ha sido demostrada para muchas drogas. En el caso del THC, que inicialmente mostraba aversión condicionada de lugar, la preexposición a cannabinoides antes del condicionamiento comportó CPP²⁸. Por otra parte, y añadiendo valor al modelo, sustancias consideradas aversivas inducen aversión condicionada de lugar. Mayoritariamente, las sustancias que inducen AA han demostrado capacidad para inducir preferencia de lugar.

Conclusiones

Los modelos animales pueden aportar una información valiosa en la investigación de la adicción y la dependencia a sustancias químicas, aunque ninguno de los modelos utilizados sea capaz de cumplir todos los criterios de validez exigibles a un modelo animal. Esta carencia se debe, principalmente, y por ello insalvable, a la distancia existente entre el sistema nervioso humano y el de los animales utilizados, pero también se debe a la falta de conocimiento de los procesos neurobiológicos que sustentan la conducta adictiva y la dependencia.

Los modelos disponibles tienen un alto grado de fiabilidad y los resultados son reproducibles con diferentes especies, laboratorios y sustancias. Sin embargo, la validez predictiva, aunque bien establecida cuando los resultados indican capacidad reforzante de la sustancia estudiada, es más limitada cuando los resultados son negativos, debido a la multiplicidad de factores que pueden afectar al potencial adictivo de una sustancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowley TJ, Stynes AJ, Hyding M, Kaufman IC. Ethanol, methamphetamine, pentobarbital, morphine, and mokey social behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 829-838.
2. Miczek KA, Gold LH. d-Amphetamine in squirrel monkeys of different social status: effects on social and agonistic behavior, locomotion, and stereotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 1983; 81: 183-190.
3. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature Neurosci* 2002; 5: 169-174.
4. Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164: 121-137.
5. Crabbe JC, Phillips TJ. Genetics of alcohol and other abused drugs. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 61-71.
6. Nestler EJ. Genes and Addiction. *Nat Genet* 2000; 26(3): 27-281.
7. Nestler EJ, Landsman D. Learning about addiction from the genome. *Nature* 2001; 409: 834-835.
8. Crabbe JC, Wahlsten D, Dudek BC. Genetics of Mouse behaviour: Interactions with laboratory environment. *Science* 1999; 284: 1670-1672.
9. Wahlsten D, Metten P, Phillips TJ, Boehm II SL, Burkhart-Kasch S, Dorow J et al. Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction. *J Neurobiol* 2003; 54(1): 283-311.

10. Abarca C, Albrecht U, Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(13): 9026-9030.
11. Geyer MA, Markou A. Animal models of psychiatric disorders. En: *Psychopharmacology-The fourth Generation of Progress. The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP website)* 2000.
12. Koob GF. Animal models of drug addiction. En: *Psychopharmacology-The fourth Generation of Progress. The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP website)* 2000.
13. Tang S, Guo A. Choice behavior of *Drosophila* facing contradictory visual cues. *Science* 2001; 294: 1543-4537.
14. Bainton RJ, Tsai LTY, Singh CM, Moore MS, Nckameyer WS, Heberlein U. Dopamine modulates acute responses to cocaine, nicotine and ethanol in *Drosophila*. *Current Biology* 2000; 10: 187-194.
15. Wolf FW, Heberlein U. Invertebrate models of drug abuse. *J Neurobiol* 2003; 54(1): 61-178.
16. Dockstader CL, Van der Kooy D. Mouse strain differences in opiate reward learning are explained by differences in anxiety, not reward or learning. *J Neurosci* 2001; 21(22): 9077-9081.
17. Crawley JN. What's wrong with my mouse? Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice. Canadá: Wiley-Liss, 2000.
18. Spanagel R, Holter SM. Pharmacological validation of a new animal model of alcoholism. *J Neural Transm* 2000; 107: 669-680.
19. Rodd-Henricks ZA, McKinzie DL, Li TK, Murphy JM, McBride WJ. Cocaine is self-administered into the shell but not the core of the nucleus accumbens of Wistar rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(3): 1216-1226.
20. Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neuroscience* 2002; 22(9): 3326-3331.
21. Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D₃ receptor agonist. *Nature* 1999; 400: 371-375.
22. Navarro M, Carrera MRA, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L et al. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci* 2001; 21(14): 5344-5350.
23. Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP et al. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 937: 1-26.
24. Everitt BJ, Robbins TW. Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 153: 17-30.
25. Schindler CW, Panlilio LV, Goldberg SR. Second-order schedules of drug self-administration in animals. *Psychopharmacology* 2002; 163: 327-344.
26. De Vry J, Jentsch KR. Discriminative stimulus effects of BAY 38-7271, a novel cannabinoid receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 2002; 457: 147-152.
27. Tzschenke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 613-672.
28. Valjent E, Maldonado R. A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 147: 436-438.

DISCUSIÓN

R. MALDONADO: Estoy totalmente de acuerdo con la existencia de falsos negativos, pero creo que falsos positivos también pueden existir. Ahora se están intentando poner a punto modelos de búsqueda de sensación, con lo cual lo único que utilizan es el estímulo condicionado, la luz, ruido, lo que sea. Y se consigue también un comportamiento instrumental perfectamente constante para simplemente una búsqueda de sensación que coincide con los mismos estímulos condicionados que utilizamos para la

búsqueda de la droga. Por tanto, estos resultados muestran la posibilidad de falsos positivos. X. COBONY: La validez predictiva se basa en los resultados positivos obtenidos con las drogas de abuso conocidas. Por tanto, entra dentro de lo posible que nuevas moléculas den resultados positivos en los modelos animales y no tengan capacidad adictiva en humanos. Sin embargo, la obtención de resultados positivos en diferentes modelos animales lo hacen bastante menos probable.