



ORIGINAL BREVE

Consumo de cannabis y neurodesarrollo: ¿por qué son relevantes las diferencias de género?

M.P. Viveros* y E.M. Marco

Departamento de Fisiología (Fisiología Animal II). Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Recibido el 14 de julio de 2011; aceptado el 15 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Modelos animales;
Neurodesarrollo;
Adolescencia;
Abuso de sustancias;
Salud mental;
Cannabis;
Sistema
endocannabinoide;
Diferencias sexuales

Resumen La aplicación de modelos animales en diversos campos de las neurociencias, incluyendo la psiquiatría y la adicción, es una herramienta fundamental para la investigación de las bases neurobiológicas de tales patologías desde una perspectiva translacional. A pesar de sus limitaciones, estos modelos resultan de gran importancia para la investigación de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a los dimorfismos sexuales que se observan en diferentes aspectos de la psicobiología del individuo. En este artículo nos centraremos en los descritos en el ámbito de las enfermedades psiquiátricas y en los procesos de adicción, a los que no se les ha prestado una atención suficiente en los últimos años. Presentamos y discutimos datos procedentes de modelos animales de alteraciones en el neurodesarrollo y prestamos especial atención a dos períodos críticos, las etapas neonatal y adolescente, al sistema endocannabinoide como sistema regulador y al cannabis como droga de abuso. Exponemos evidencias acerca de los cambios observados en el sistema endocannabinoide como consecuencia de un episodio de separación materna temprana, y tratamos también las consecuencias del consumo de cannabis en edad adolescente, centrando la atención en los procesos de dependencia y de mayor riesgo de padecer enfermedades neuropsiquiátricas. En su conjunto, estos datos ponen de manifiesto la importancia del factor “sexo” y la necesidad de tener en cuenta su influencia tanto en la investigación preclínica, como en la clínica y la epidemiología. Proponemos, además, la profundización en una comunicación fluida entre estas tres aproximaciones, todo ello para el establecimiento de mejores estrategias de prevención y tratamiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pazviver@bio.ucm.es (M.P. Viveros).

KEYWORDS

Animal models;
Neurodevelopment;
Adolescence;
Drug abuse;
Mental health;
Cannabis;
Endocannabinoid
system;
Sex differences

Cannabis use and neurodevelopment: Why are relevant the gender differences?**Abstract**

Animal models in neuroscience are an essential tool for the translational investigation of the neurobiological bases of psychiatric disorders, including drug addiction. Despite some limitations, these experimental models are of great relevance for the study of the neurobiological mechanisms underlying sexual dimorphisms affecting diverse psychobiological aspects. We will focus on those described for mental disorders including addiction that have been underestimated until recent years and that still require a wider and deeper investigation. Throughout the present manuscript we show and discuss data from animal models based in the neurodevelopmental theory and we pay special attention to the critical neonatal and adolescent periods, the endocannabinoid system as physiological regulator and cannabis as a drug of abuse. We show evidence for a role of the endocannabinoid system in the consequences of early maternal deprivation and also discuss long-term effects of adolescent cannabis exposure, emphasizing the risks of dependence and psychiatric disorders. All these data provide evidence for sex differences in the consequences of both neonatal stress and juvenile cannabinoid exposure, and point out the necessity of considering “sex” (“gender”) as a critical factor in preclinical, clinical and epidemiological studies. We also emphasize that a fluent communication among these three approaches is needed in order to improve prevention and therapeutic strategies.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

¿Por qué son útiles los modelos animales en psiquiatría? Contribuciones, ventajas y limitaciones

Las enfermedades psiquiátricas, y particularmente las adicciones, constituyen un problema de salud y social de primer orden. Dada la compleja naturaleza de estas enfermedades, ningún modelo animal puede representar el completo espectro fenotípico de la esquizofrenia, la depresión o la adicción, por poner algunos ejemplos. Sin embargo, pueden utilizarse componentes fenotípicos específicos para diseñar modelos animales adecuados que contribuyan a arrojar luz sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes a determinados signos o síntomas, lo que puede resultar muy útil para la mejora de intervenciones terapéuticas y estrategias de prevención¹⁻⁸. Además, los trabajos en animales de laboratorio, particularmente en rata y ratón, permiten el control de diversos parámetros ambientales, así como cierto tipo de manipulaciones que por razones éticas y/o prácticas son imposibles en humanos. Más aún, si tenemos en cuenta la duración media de la vida en estas especies (unos dos años), podemos realizar estudios que abarquen desde el período prenatal hasta el envejecimiento en unos lapsos de tiempo relativamente cortos que, sin embargo, nos permiten tener una visión completa y dinámica del desarrollo.

Diferencias sexuales: un hecho escasamente considerado

Es un hecho incontestable que varones y mujeres difieren en muchos aspectos, y no solo en aquellos estrictamente relacionados con la función reproductora sino, en un sentido mucho más amplio, en el ámbito de la psicofisiología del

individuo. Es bien sabido, por ejemplo, que en diversas enfermedades mentales se observan diferencias sexuales en cuanto a prevalencia, período de la vida en la que se manifiestan los síntomas y características concretas de la sintomatología, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento⁹⁻¹². Sin embargo, estas diferencias que ya indicaba Kraepelin a principios del siglo pasado: *The male sex appears in general to suffer somewhat more frequently and to be affected more severely by the dementia* – “En general, el sexo masculino parece sufrir en cierta manera de forma más frecuente y severa la demencia precoz”¹³, refiriéndose a lo que actualmente conocemos como esquizofrenia, son aún escasamente consideradas en los estudios clínicos y epidemiológicos, y la inmensa mayoría de los estudios preclínicos se realizan en animales macho¹⁴⁻¹⁶. Esta “falta de sensibilidad” ante una realidad tan rotunda se refleja, por ejemplo, en no pocas ocasiones en congresos y reuniones de prestigio (salvo, obviamente, en los especializados en el tema de dimorfismos sexuales) en los que gran parte (por no decir la mayoría) de los ponentes o, en general, participantes en comunicaciones orales no indican el sexo del sujeto de experimentación que han utilizado en su estudio. Aunque resulte sorprendente, la experiencia demuestra que, desafortunadamente, esto es aún muy frecuente. Por otra parte, hay también que constatar que en los últimos años ha aumentado considerablemente el interés por la influencia del factor “sexo” o “género” en el estudio de la fisiología y fisiopatología. En la base de los dimorfismos sexuales existen factores genéticos, así como la influencia de hormonas gonadales sobre el cerebro en períodos críticos del desarrollo (perinatal y peripuberal, fundamentalmente) que ejercen tanto efectos “organizacionales” como “activacionales” y que se reflejan en diferencias tanto estructurales como funcionales¹⁷⁻¹⁹. Además, en los últi-

mos años se está poniendo de manifiesto de forma cada vez más clara la importancia de los factores epigenéticos^{20,22}. No hay que olvidar tampoco aspectos de tipo farmacocinético que pueden contribuir a la expresión de dimorfismos sexuales. Por ejemplo, el tiempo que pueda permanecer una droga de carácter lipofílico en el organismo va a depender, entre otros factores, de la cantidad de depósitos grasos, y esta cantidad difiere entre sexos. Las mujeres presentan más cantidad de grasa que los hombres, mientras que lo contrario es cierto en las ratas¹⁵. Quizá, en relación con esto último, y por poner un ejemplo más de diferencias entre humanos y rata, los niveles de leptina son mayores en ratas machos que en hembras y, sin embargo, son mayores en mujeres que en hombres^{23,24}. Las diferencias interespecíficas también pueden afectar, por ejemplo, al número de receptores que un individuo de una determinada especie presenta para una determinada molécula. Estos factores contribuyen a que, en ocasiones, resultados obtenidos en una especie de laboratorio (rata o ratón) no se repliquen en humanos y viceversa. A pesar de ser esta una de las limitaciones de los modelos animales, las ventajas arriba mencionadas hacen de la investigación preclínica una herramienta fundamental dentro del contexto de una aproximación translacional. La generación de modelos animales apropiados sigue constituyendo un desafío para la moderna investigación biomédica (consúltese Nestler y Hyman²⁵ para revisión).

En este artículo nos referiremos especialmente a resultados de nuestro grupo de investigación y de otros autores procedentes de modelos animales de períodos críticos del desarrollo, concretamente neonatal y adolescente, al significado funcional del sistema endocannabinoide, al cannabis como droga de abuso y a los numerosos dimorfismos sexuales encontrados en diferentes etapas del desarrollo, incluido el período neonatal. Dada la limitación de espacio, no podremos profundizar en todos estos aspectos, pero al menos nos proponemos dar algunas claves que permitan al lector profundizar en la literatura más reciente sobre estos temas.

Separación materna temprana: un posible modelo para el estudio de la teoría del neurodesarrollo

Existen numerosas evidencias que apuntan al hecho de que experiencias traumáticas en la edad precoz podrían estar asociadas con el desarrollo de algunas psicopatologías (tales como la esquizofrenia o la depresión), así como con alteraciones neuroendocrinas que aparecerían en edad más avanzada. A este respecto, se han desarrollado diversos protocolos experimentales que pueden modelizar diferentes condiciones de estrés en edades tempranas del desarrollo. Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación viene realizando una serie de trabajos encaminados a la caracterización de un procedimiento concreto de separación materna (SM)⁴ al que dedicaremos esta sección. Estudios previos han mostrado que ratas expuestas a un episodio de 24 h de separación de la madre el día 9 de vida posnatal presentaban en edad adulta alteraciones comportamentales similares a una sintomatología de tipo psicótico, incluidas alteraciones en la respuesta de inhibición prepulso, en la respuesta de inhibición latente, en la entrada de informa-

ción sensorial auditiva y en relación con la habituación a la respuesta al sobresalto. Los animales adultos expuestos al protocolo de SM temprana también mostraron una reducción significativa en los niveles de la molécula de adhesión celular neural polisializada, en el factor neurotrófico derivado de cerebro y en los niveles de expresión de ácido ribonucleico mensajero para las subunidades del receptor N-metil-D aspartato de glutamato, NR-2A y NR-2B en el hipocampo^{26,27}. Además, nosotros hemos encontrado que en la adolescencia, los animales que fueron sometidos a ese protocolo de estrés neonatal mostraban comportamientos que se consideran de tipo depresivo o de inadecuada adaptación al estrés²⁸, así como una tendencia a una mayor impulsividad²⁹. Según la teoría del neurodesarrollo, anormalidades y distorsiones del desarrollo del cerebro causadas por factores tanto genéticos como ambientales afectarían el comportamiento en etapas posteriores de la vida y conducirían a la emergencia de enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el autismo^{30,31}. De acuerdo con tal hipótesis, nosotros propusimos que las alteraciones comportamentales observadas tanto en la adolescencia como en la edad adulta podrían ser consecuencia de un inadecuado proceso de neurodesarrollo que a su vez podría estar relacionado, al menos en parte, con el incremento en los niveles de corticosterona inducido por el episodio de SM, dado que niveles aumentados de glucocorticoides pueden ejercer efectos perjudiciales en cuanto a la supervivencia neuronal³². Con el fin de confirmar esta hipótesis, nos centramos en dos estructuras que muestran una gran densidad de receptores para glucocorticoides, el hipocampo y el cerebelo, y analizamos las posibles alteraciones neuronales y gliales presentes en dichas regiones en ratas neonatas (día 13 de vida posnatal) por medio de técnicas inmunohistoquímicas. Para evaluar la presencia de neuronas en degeneración, empleamos la tinción por fluoro-jade C (Fj-C), mientras que para el estudio de los astrocitos empleamos el anticuerpo anti-proteína glial fibrilar ácida (GFAP). En los animales del grupo control observamos que las hembras presentaban un número significativamente mayor de células GFAP⁺ en comparación con los machos, así como una tendencia a mostrar mayores niveles de células Fj-C⁺. La SM dio lugar a un aumento tanto en el número de células Fj-C⁺ como en el número de células GFAP⁺ en el hipocampo y en la corteza cerebelosa que, en líneas generales, fueron más marcadas entre los machos³³⁻³⁵. También encontramos una reducción significativa en los niveles plasmáticos de leptina como consecuencia de la SM temprana, así como un incremento en los niveles de corticosterona y hormona liberadora de corticotropina^{23,32}. Nuestros resultados parecen apoyar la utilidad de este modelo animal en el estudio de trastornos neuropsiquiátricos con un origen en el neurodesarrollo.

Cannabis y sistema endocannabinoide

El principal componente psicoactivo del cannabis, y el causante primordial de sus efectos de tipo emocional, es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cuyas acciones se encuentran mediadas, fundamentalmente, por la activación de receptores cannabinoides específicos. Los receptores cannabinoides son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, generalmente inhibitorias. Actualmente, se acepta

la existencia de dos tipos de receptores cannabinoides: los de tipo 1 (CB₁) y los de tipo 2 (CB₂). En el sistema nervioso central predominan los receptores CB₁ (que son los receptores metabotrópicos más abundantes en el cerebro), aunque también se encuentran en localizaciones periféricas. A su vez, los receptores CB₂ se encuentran principalmente en las células del sistema inmunitario. Hasta hace poco, los receptores CB₂ solo se habían hallado en el cerebro en determinadas condiciones patológicas, sin embargo, recientemente, se ha descrito su presencia en diversas estructuras cerebrales. La activación de los receptores cannabinoides se encuentra acoplada a diversas rutas intracelulares de señalización; entre ellas, la inhibición de la enzima adenilatociclasa, el cierre de canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N y P/Q y/o la apertura de canales de potasio. Los receptores cannabinoides se localizan preferentemente en terminaciones nerviosas donde participan en la inhibición de la liberación de otros neurotransmisores. El sistema endocannabinoide (eCB) actúa, pues, como un importante sistema neuromodulador y un regulador de la homeostasis a diversos niveles. Por ejemplo, está implicado en la modulación y regulación de respuestas psicofisiológicas al estrés^{5,36} y balance energético^{37,38}, forma parte del sistema de recompensa del cerebro^{7,39} y ejerce una función relevante en la plasticidad sináptica⁴⁰ y en el propio desarrollo del cerebro^{32,41}. Esto último contribuye a explicar las acciones deletéreas que sobre los hijos puede tener el consumo de cannabis por las madres gestantes, dado que el THC pasa fácilmente la barrera placentaria e interfiere en el desarrollo cerebral del feto. Entre las consecuencias de la exposición prenatal al cannabis se encuentra el impacto negativo sobre la función cognitiva. El sistema eCB incluye, además de los receptores cannabinoides, los ligandos endógenos (endocannabinoides, eCB) y la correspondiente maquinaria bioquímica para su síntesis y degradación. Los eCB son compuestos eicosanoides y los más ampliamente estudiados son la N-araquidoniletanolamina y el 2-araquidonil-glicerol. Al contrario que los neurotransmisores “clásicos”, estos compuestos no se almacenan en vesículas, sino que se sintetizan y liberan según se requieran (“a demanda”) en respuesta a diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Ejercen acciones autocrinas y paracrinas, restringidas tanto en el espacio como en el tiempo. Muy diferente es la acción de un cannabinoide exógeno que permanece mucho más tiempo en el organismo, actuando de una manera inespecífica y generalizada. Es muy importante, pues, comprender que el sistema eCB es un sistema regulador fisiológico clave que debe estar equilibrado. Su alteración, tanto por defecto (por ejemplo, mediante la administración de antagonistas CB₁) como por exceso (a través del consumo crónico de cannabis) puede interferir en sus acciones reguladoras y producir diversas alteraciones psicofisiológicas³⁶. En este artículo nos interesan sobre todo las consecuencias del consumo de cannabis en períodos críticos del desarrollo, especialmente durante la adolescencia, en particular la dependencia y el mayor riesgo de enfermedades neuropsiquiátricas. Uno de los aspectos mejor estudiados en este sentido es el agravamiento e incluso inducción de sintomatología de tipo psicótico y esquizofrenia en consumidores de cannabis, siendo la edad temprana de consumo y la dosis dos importantes factores de riesgo, sumados a una probable vulnerabilidad de tipo genético cuya naturaleza aún no ha sido del todo aclarada^{42,43}. De

forma análoga, numerosos resultados obtenidos de modelos animales indican que la exposición a un agonista cannabinoide (THC o un agonista sintético) durante el período periadolescente induce efectos a largo plazo que se manifiestan como signos que recuerdan a los mostrados por sujetos esquizofrénicos en humanos. Entre los efectos a largo plazo (observados en edad adulta) de la exposición crónica a cannabinoides en edad juvenil se encuentran una disminución de la respuesta de inhibición prepulso, diversos perjuicios en la función cognitiva, reducción de la motivación, déficit persistente en reconocimiento social y en interacción social y alteraciones de los niveles de ansiedad y de las repuestas corticoadrenales^{7,42,44-48}.

Efectos de la separación materna sobre el sistema endocannabinoide

Las razones que nos llevaron a estudiar los efectos de la SM sobre el sistema eCB pueden resumirse como sigue: el grupo de Ellenbroek había mostrado que en la edad adulta los animales separados de la madre mostraban alteraciones comportamentales de tipo psicótico. Además de que el consumo de cannabis puede incrementar significativamente el riesgo de padecer ataques psicóticos y esquizofrenia, se han descrito alteraciones del eCB en pacientes esquizofrénicos. El sistema eCB desempeña un papel crucial en el desarrollo cerebral y actúa como modulador fisiológico frente al estrés. El procedimiento de SM descrito en este artículo supone claramente un estrés importante en una época clave de la vida y afecta al desarrollo del cerebro. Más aún, las respuestas alteradas a compuestos cannabinoides de los animales que habían sido separados de la madre²⁸ ya sugerían una interacción de este tipo de estrés con el sistema eCB. Basándonos en estas premisas nuestra siguiente hipótesis fue que la SM neonatal podría inducir alteraciones en el sistema eCB. De nuevo, nuestros resultados confirmaron esta hipótesis. Los animales neonatos que habían sido sometidos al protocolo de SM mostraron unos niveles elevados de 2-araquidonil-glicerol y una reducción significativa de la enzima monoacilglicerol lipasa responsable de la degradación de este endocannabinoide, así como un descenso de inmunorreactividad de los receptores CB₁ en el hipocampo^{49,50}. Este dimorfismo sexual se encuentra en línea con los resultados previos en los cuales los efectos neurales y gliales de la SM fueron también más evidentes entre los animales macho. En conjunto, estos resultados apuntan a una clara relación entre la exposición a situaciones de estrés durante el desarrollo y una desregulación del sistema eCB. Nuestro protocolo de SM temprana parece ser un modelo animal de gran utilidad para el estudio del papel del sistema eCB en el desarrollo cerebral y en su posible implicación en las enfermedades mentales con un origen en el neurodesarrollo.

Modelos animales de adolescencia

Además del período perinatal, la adolescencia representa otro período crítico del desarrollo durante el cual el sistema nervioso muestra una plasticidad única. En este período de transición entre la infancia y la edad adulta continúa el desarrollo del sistema nervioso central, incluyendo la maduración y reorganización de las vías de los principales sistemas

de neurotransmisión, incluido el sistema eCB. Hay ciertas conductas típicas de la adolescencia tales como la búsqueda de novedad o de “sensaciones nuevas”, el aumento en la frecuencia de comportamientos de riesgo y una mayor impulsividad. La conservación de estas conductas en diversas especies podría tener el significado biológico de proporcionar a los individuos en proceso de maduración ocasiones para el aprendizaje de pautas sociales y de la adquisición de “habilidades” necesarias para una vida adulta independiente. Esas características comportamentales de los adolescentes se relacionan con las todavía inmaduras conexiones entre las áreas cerebrales que controlan el razonamiento, la toma de decisiones, la evaluación del riesgo y el control del impulso (corteza frontal) y las regiones más directamente relacionadas con las emociones y la impulsividad (sistema límbico, denominado clásicamente como “cerebro de las emociones”). Se considera que en humanos la adolescencia se extiende entre los 12 y los 20-25 años y en los roedores entre los días 28 y 42 de vida posnatal^{1,51}. Estudios experimentales en modelos animales de adolescencia apoyan la idea de que esta etapa del desarrollo representa una “ventana de vulnerabilidad” con respecto al comienzo de enfermedades psiquiátricas, incluida la adicción^{7,42,48}.

Diferencias sexuales en los efectos del cannabis. Nuevos datos a partir de modelos animales

Tanto en humanos como en animales se han observado frecuentemente diferencias sexuales en los efectos psicofisiológicos de las drogas de abuso, incluido el cannabis. Estos dimorfismos sexuales afectan a muy diversos aspectos, incluidos efectos sobre la ansiedad, depresión, función cognitiva y procesos relacionados con la adicción. Por ejemplo, las hembras parecen ser más vulnerables en fases críticas del proceso de adicción y datos recientes indican que las hormonas gonadales femeninas podrían facilitar el abuso de drogas⁵². Fratta et al observaron en estudios de autoadministración de un agonista cannabinoide que las hembras mostraban una adquisición más rápida y un mantenimiento (estabilización de las respuestas) más robusto que los machos. Además, la ovariectomía disminuía la tasa de adquisición y hacía que las respuestas se estabilizaran a un nivel más bajo, lo que apunta a un papel importante de las hormonas ováricas en el establecimiento de estas diferencias sexuales⁵³. También se ha descubierto que un tratamiento con estradiol administrado a ratas ovariectomizadas aumentaba la respuesta a ciertas dosis de cocaína en un experimento de autoadministración, lo que sugiere que el estradiol aumenta la motivación para el consumo de esta droga⁵⁴. Citaremos a continuación otros ejemplos de diferencias sexuales en cuanto a efectos de agonistas cannabinoides en diversos modelos de animales. El grupo de Parolaro y Rubino observó que un tratamiento con THC en la adolescencia inducía en la edad adulta un comportamiento de tipo depresivo y activación de CREB en determinadas áreas cerebrales implicadas en comportamientos de tipo depresivo (corteza prefrontal, hipocampo y núcleo accumbens) solo en hembras¹⁵. En nuestro propio grupo hemos podido observar que, al menos en animales jóvenes, las hembras parecen ser más susceptibles a los efectos ansiogénicos de una administra-

ción única de agonista cannabinoide⁶ y hemos descrito numerosos dimorfismos sexuales en cuanto a efectos a largo plazo (observados en edad adulta) de exposición a agonista cannabinoide en edad juvenil, incluyendo efectos sobre la actividad locomotora, diferentes tipos de memoria, reactividad adrenocortical, niveles circulantes de leptina y afectación de la respuesta de inhibición prepulso, así como sobre el número de astrocitos y la expresión de receptores CB₁ (para revisión, consúltese, por ejemplo^{2,7,15,47,48,55}). También hemos observado dimorfismos sexuales en cuanto a la interacción del cannabis con otras drogas de abuso. La exposición previa a nicotina en ratas jóvenes alteraba de forma sexo-dimórfica las respuestas a un agonista cannabinoide medidas en un test de ansiedad (el laberinto en cruz elevado)⁵⁶. Un tratamiento con el agonista cannabinoide CP-55,940 en la adolescencia aumentó la autoadministración de morfina en machos pero no en hembras adultas y, paralelamente, la funcionalidad de los receptores opioides mu cerebrales en el núcleo accumbens también se vio afectada de manera sexo-dimórfica^{45,57}. Los autores también observaron que un tratamiento similar (con el mismo agonista, pero con un protocolo de mayor duración) durante el período periadolescente inducía un aumento de autoadministración de cocaína en hembras. Estos datos sugieren que la edad y duración de la exposición al cannabis pueden influir en el sentido de las diferencias sexuales observables en cuanto al efecto del cannabis sobre el consumo de otras drogas.

Conviene recalcar que hay importantes relaciones entre el estrés y los procesos de adicción. La mayoría de las drogas estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical, y tanto datos obtenidos de animales de laboratorio como observaciones en humanos apuntan a que el estrés puede jugar un papel importante en la motivación del consumo de diferentes drogas tales como estimulantes, opiáceos y alcohol⁵⁸. El funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical muestra dimorfismos sexuales, lo cual podría también contribuir a las diferencias sexuales en diferentes procesos relacionados con la adicción. A este respecto conviene recordar que, mientras que en la rata los niveles de corticosterona (el glucocorticoide más abundante en esta especie) son mayores en hembras que en machos, lo contrario es cierto para la especie humana, es decir, los hombres muestran niveles más altos de cortisol (el glucocorticoide más abundante en humanos) que las mujeres.

Conclusiones

Afortunadamente, en los últimos años ha crecido la sensibilización en cuanto a la necesidad de profundizar en los dimorfismos sexuales que se observan en diferentes aspectos de la psicobiología del individuo, en el ámbito de las enfermedades psiquiátricas y en particular en los procesos de adicción. Durante etapas críticas del desarrollo, las hormonas gonadales parecen ejercer importantes influencias sobre el cerebro, lo que unido a factores tanto genéticos como epigenéticos y ambientales contribuyen a la expresión de las diferencias sexuales. A estos factores pueden, además, sumarse diferencias de tipo farmacocinético. Los modelos experimentales tienen sus limitaciones, entre otras las derivadas de aquellos aspectos que son exclusivamente humanos y que no pueden “modelizarse” en animales de

laboratorio (determinados tipos de síntomas, factores culturales...). Sin embargo, la investigación básica está aportando pistas muy valiosas para el mejor entendimiento de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a los dimorfismos sexuales que afectan a tantos aspectos de la biología del individuo. Se requiere una fluida interacción entre clínicos, epidemiólogos y básicos, dado que tener en cuenta el factor sexo puede proporcionar una mejora importante en las estrategias de tratamiento y prevención. Nuestros datos ponen de manifiesto las diferencias sexuales en cuanto a los efectos del cannabis y su interacción con otras drogas y resaltan la necesidad de considerar la influencia del sexo en los estudios clínicos y preclínicos relacionados con los desordenes psiquiátricos con una base en el neurodesarrollo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Redes temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (ISCIII y FEDER): Red de trastornos adictivos RD06/0001/1013; por el Ministerio de Ciencia e Innovación (ref. BFU2009-10109), por el Plan Nacional sobre Drogas en la convocatoria de 2009, Orden SAS/1250/2009, y por la Universidad Complutense de Madrid, como grupo de investigación (grupo UCM-BSCH-951579).

Bibliografía

- Adriani W, Laviola G. Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model. *Behav Pharmacol.* 2004;15:341-52.
- Fattore L, Fratta W. How important are sex differences in cannabinoid action? *Br J Pharmacol.* 2010;160:544-8.
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9:947-57.
- Marco EM, Adriani W, Llorente R, Laviola G, Viveros MP. Detrimental psychophysiological effects of early maternal deprivation in adolescent and adult rodents: altered responses to cannabinoid exposure. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33: 498-507.
- Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 81:331-42.
- Viveros MP, Llorente R, Moreno E, Marco EM. Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. *Behav Pharmacol.* 2005;16:353-62.
- Viveros MP, Llorente R, Suárez J, Llorente-Berzal A, López-Gallardo M, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system in critical neurodevelopmental periods: sex differences and neuropsychiatric implications. *J Psychopharmacol.* 2011.
- Viveros MP, Bermúdez-Silva FJ, López-Rodríguez AB, Wagner EJ. The endocannabinoid system as pharmacological target derived from its CNS role in energy homeostasis and reward. Applications in Eating Disorders and Addiction. *Pharmaceuticals.* 2011;4:1101-36.
- Mendrek A. Reversal of normal cerebral sexual dimorphism in schizophrenia: evidence and speculations. *Med Hypotheses.* 2007;69:896-902.
- Mendrek A, Stip E. Sexual dimorphism in schizophrenia: is there a need for gender-based protocols? *Expert Rev Neurother.* 2011;11:951-9.
- Cohen H, Yehuda R. Gender differences in animal models of posttraumatic stress disorder. *Dis Markers.* 2011;30:141-50.
- Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:429-36.
- Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. En: Robertson GM, editor. Chicago: Chicago Medical Book Co. Cor. Congress & Honore STS; 1916.
- Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:565-72.
- Rubino T, Parolaro D. Sexually dimorphic effects of cannabinoid compounds on emotion and cognition. *Front Behav Neurosci.* 2011;5:64.
- Ter Horst JP, De Kloet ER, Schächinger H, Oitzl MS. Relevance of stress and female sex hormones for emotion and cognition. *Cell Mol Neurobiol.* 2011.
- Handa RJ, Pak TR, Kudwa AE, Lund TD, Hinds L. An alternate pathway for androgen regulation of brain function: activation of estrogen receptor beta by the metabolite of dihydrotestosterone, 5alpha-androstane-3beta,17beta-diol. *Horm Behav.* 2008;53:741-52.
- Schwarz JM, McCarthy MM. Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal. *J Neurochem.* 2008;105:1561-72.
- Schulz KM, Molenda-Figueira HA, Sisk CL. Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Horm Behav.* 2009;55:597-604.
- Dunn GA, Morgan CP, Bale TL. Sex-specificity in trans-generational epigenetic programming. *Horm Behav.* 2011;59: 290-5.
- McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 2011;14:677-83.
- Nugent BM, McCarthy MM. Epigenetic underpinnings of developmental sex differences in the brain. *Neuroendocrinology.* 2011;93:150-8.
- Viveros MP, Llorente R, Díaz F, Romero-Zerbo SY, Bermúdez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F, et al. Maternal deprivation has sexually dimorphic long-term effects on hypothalamic cell-turnover, body weight and circulating hormone levels. *Horm Behav.* 2010;58:808-19.
- Fulda S, Linseisen J, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Pollmächer T, et al. Leptin plasma levels in the general population: influence of age, gender, body weight and medical history. *Protein Pept Lett.* 2010;17:1436-40.
- Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010;13:1161-9.
- Ellenbroek BA, De Bruin NM, Van Den Kroonenburg PT, Van Luijtelaar EL, Cools AR. The effects of early maternal deprivation on auditory information processing in adult Wistar rats. *Biol Psychiatry.* 2004;55:701-7.
- Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation as an animal model for schizophrenia. *Clin Neurosci Res.* 2003;3:297-302.
- Llorente R, Arranz L, Marco EM, Moreno E, Puerto M, Guaza C, et al. Early maternal deprivation and neonatal single administration with a cannabinoid agonist induce long-term sex-dependent psychoimmunoendocrine effects in adolescent rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32:636-50.
- Marco EM, Adriani W, Canese R, Podo F, Viveros MP, Laviola G. Enhancement of endocannabinoid signalling during adolescence: Modulation of impulsivity and long-term consequences on metabolic brain parameters in early maternally deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;86:334-45.
- Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* 2009;35:528-48.

31. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2011;198:173-5.
32. Viveros MP, Llorente R, López-Gallardo M, Suárez J, Bermúdez-Silva F, De la Fuente M, et al. Sex-dependent alterations in response to maternal deprivation in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34 Suppl 1:S217-26.
33. Llorente R, Llorente-Berzal A, Petrosino S, Marco EM, Guaza C, Prada C, et al. Gender-dependent cellular and biochemical effects of maternal deprivation on the hippocampus of neonatal rats: a possible role for the endocannabinoid system. *Dev Neurobiol*. 2008;68:1334-47.
34. Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL, Prada C, García-Segura LM, Viveros MP. Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. *Int J Dev Neurosci*. 2009;27:233-41.
35. López-Gallardo M, Llorente R, Llorente-Berzal A, Marco EM, Prada C, Di Marzo V, et al. Neuronal and glial alterations in the cerebellar cortex of maternally deprived rats: gender differences and modulatory effects of two inhibitors of endocannabinoid inactivation. *Dev Neurobiol*. 2008;68:1429-40.
36. Marco EM, Viveros MP. The critical role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis: avoiding excess and deficiencies. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9:1407-15.
37. Viveros MP, De Fonseca FR, Bermúdez-Silva FJ, McPartland JM. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008;8:220-30.
38. Bermúdez-Silva FJ, Viveros MP, McPartland JM, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: the end or a new beginning? *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95:375-82.
39. Serrano A, Parsons LH. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacol Ther*. 2011;132:215-41.
40. Viveros MP, Marco EM, Llorente R, López-Gallardo M. Endocannabinoid system and synaptic plasticity: implications for emotional responses. *Neural Plast*. 2007;2007:52908.
41. Keimpema E, Mackie K, Harkany T. Molecular model of cannabis sensitivity in developing neuronal circuits. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:551-61.
42. Fernández-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbroek BA, Rodríguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;206:531-49.
43. Marco EM, García-Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva FJ, Moreira FA, Guimarães F, Manzanares J, et al. Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:63.
44. Biscaia M, Marín S, Fernández B, Marco EM, Rubio M, Guaza C, et al. Chronic treatment with CP 55,940 during the peri-adolescent period differentially affects the behavioural responses of male and female rats in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170:301-8.
45. Biscaia M, Fernández B, Higuera-Matas A, Miguéns M, Viveros MP, García-Lecumberri C, et al. Sex-dependent effects of periadolescent exposure to the cannabinoid agonist CP-55,940 on morphine self-administration behaviour and the endogenous opioid system. *Neuropharmacology*. 2008;54: 863-73.
46. Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol*. 2010;160:511-22.
47. Llorente-Berzal A, Fuentes S, Gagliano H, López-Gallardo M, Armario A, Viveros MP, et al. Sex-dependent effects of maternal deprivation and adolescent cannabinoid treatment on adult rat behaviour. *Addict Biol*. 2011;16:624-37.
48. Viveros MP, Marco EM, López-Gallardo M, García-Segura LM, Wagner EJ. Framework for sex differences in adolescent neurobiology: a focus on cannabinoids. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1740-51.
49. Suárez J, Llorente R, Romero-Zerbo SY, Mateos B, Bermúdez-Silva FJ, De Fonseca FR, et al. Early maternal deprivation induces gender-dependent changes on the expression of hippocampal CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors of neonatal rats. *Hippocampus*. 2009;19:623-32.
50. Suárez J, Rivera P, Llorente R, Romero-Zerbo SY, Bermúdez-Silva FJ, De Fonseca FR, et al. Early maternal deprivation induces changes on the expression of 2-AG biosynthesis and degradation enzymes in neonatal rat hippocampus. *Brain Res*. 2010;1349:162-73.
51. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:417-63.
52. Anker JJ, Carroll ME. Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;8: 73-96.
53. Fattore L, Spano MS, Altea S, Fadda P, Fratta W. Drug- and cue-induced reinstatement of cannabinoid-seeking behaviour in male and female rats: influence of ovarian hormones. *Br J Pharmacol*. 2010;160:724-35.
54. Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29:36-47.
55. López-Gallardo M, López-Rodríguez AB, Llorente-Berzal A, Rotllant D, Mackie K, Armario A, et al. Maternal deprivation and adolescent cannabinoid exposure impact hippocampal astrocytes, CB1 receptors and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. *Neuroscience*. 2011.
56. Marco EM, Llorente R, Moreno E, Biscaia JM, Guaza C, Viveros MP. Adolescent exposure to nicotine modifies acute functional responses to cannabinoid agonists in rats. *Behav Brain Res*. 2006;172:46-53.
57. Higuera-Matas A, Soto-Montenegro ML, Del Olmo N, Miguéns M, Torres I, Vaquero JJ, et al. Augmented acquisition of cocaine self-administration and altered brain glucose metabolism in adult female but not male rats exposed to a cannabinoid agonist during adolescence. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:806-13.
58. Fox HC, Sinha R. Sex differences in drug-related stress-system changes: implications for treatment in substance-abusing women. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17:103-19.