

Cannabinoides no-psicotomiméticos y su potencial terapéutico en desórdenes del sistema nervioso central

Cecilia Scorza¹, José Pedro Prieto¹, Carolina Echeverry², Xavier Nadal³, Verónica Sanchez³

¹Departamento de Neurofarmacología Experimental y ²Departamento de Neuroquímica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay; ³Phytoplant Research S.L, Spain

Resumen: A lo largo de la historia de la humanidad se ha demostrado la versatilidad terapéutica de plantas y sus metabolitos secundarios. Una de las especies botánicas más controversiales por su acción farmacológica lo constituye la planta de *Cannabis sativa*. La misma ha sido utilizada durante siglos tanto por sus efectos psicotrópicos (marihuana) como medicinales. En los últimos 50 años se ha desencadenado un crecimiento exponencial en el estudio de sus efectos beneficiosos, debido a que se han identificado los componentes activos de la planta (fitocannabinoides), se han caracterizado elementos del sistema endocannabinoide (cerebro y periferia) así como sus neuromediadores. Hasta la fecha, se han aislado de la planta una variedad de fitocannabinoides pertenecientes a la clase química de los terpenofenoles. Dentro de ellos el (-)-trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es el más representativo y estudiado ya que su acción sobre receptores cannabinoides del sistema nervioso central (SNC) provoca el efecto psicotrópico/psicotomimético característico de la marihuana (uso recreativo/adulto de *Cannabis*). Sin embargo, está emergiendo fuertemente un gran interés por los fitocannabinoides no-psicotrópicos/psicotomiméticos. Dentro de éstos, el Cannabidiol (CBD) es el más estudiado. Se le han adjudicado varias propiedades beneficiosas tales como, neuroprotectora, anti-inflamatoria, analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antipsicótica, antiepiléptica y antitumoral. También han sido identificados otros fitocannabinoides menos abundantes y poco estudiados tales el Cannabigerol (CBG). Si bien CBG posee algunas acciones similares a CBD, no ha sido extensamente estudiado, y los mecanismos de acción de todas las propiedades terapéuticas de ambos compuestos continúan bajo estudio.

En este documento, se presentan los principales resultados de un estudio preclínico en la adicción a drogas psicoestimulantes, en particular a pasta base de cocaína (PBC, una forma fumable de cocaína). Actualmente, no existe una farmacoterapia efectiva para tratar la adicción a PBC u otros psicoestimulantes. Varios estudios preclínicos y algunos clínicos, han propuesto al CBD como un tratamiento promisorio en el trastorno de abuso de sustancias. Así, se estudia el potencial terapéutico de CBD en el bloqueo del fenómeno de sensibilización comportamental inducido por PBC. Los datos muestran que: 1) el tratamiento repetido de la PBC o la combinación de cocaína y cafeína (símil PBC) induce el fenómeno de sensibilización, 2) se altera la expresión de varios receptores en regiones específicas del SNC, entre ellos los CB1-Rs, y 3) CBD es capaz de atenuar la expresión de la sensibilización comportamental. Entre los mecanismos involucrados en el efecto beneficioso de CBD, se proponen: 1) la prevención de neuroadaptaciones-inducidas por la droga (vía neurotransmisores o vías de señalamiento intracelular), 2) la acción sobre receptores (CB1-Rs) o proteínas transportadoras (ENT-1) y 3) por sus efectos neuroprotectores/neuroinflamatorios. En este último sentido, nuestros datos confirman, que tanto CBD como CBG, poseen una clara acción neuroprotectora en modelos *in vitro* de neurodegeneración que implican disfunción mitocondrial.

En su conjunto, los resultados sugieren fuertemente la aplicación terapéutica de CBD y posiblemente de CBG, en usuarios de PBC, aunque es necesario continuar investigando sus efectos y los mecanismos involucrados.

Palabras Clave: Cocaína, cafeína, cannabinoides, sensibilización, neuroprotección/neuroinflamación

INTRODUCCION

Nuestra línea de investigación está centrada en el estudio pre-clínico de la propiedad adictiva de drogas de abuso psicoestimulantes. En particular, nuestro interés está centrado, desde hace ya algunos años, en el fenómeno del consumo de la pasta base de cocaína (PBC), una de las drogas de abuso con mayor poder adictivo. Hasta ahora nuestro objetivo fue, aportar información sobre la influencia de la vía de administración y la composición química en su efecto adictivo, sobre los efectos farmacológicos que genera a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) así como comprender los factores químicos y biológicos que determinan su rápido y alto poder adictivo. Este primer nivel de información nos permitió avanzar hacia la exploración de nuevas estrategias con potencial terapéutico para el tratamiento de los usuarios dependientes de PBC. Esas estrategias se centran en algunas propiedades terapéuticas de cannabinoides no-psicotomiméticos tales como el Cannabidiol (CBD) y Cannabigerol (CBG), y su posible aplicación en el tratamiento a la adicción a drogas psicoestimulantes.

1. DISERTACIÓN

1.1. Problemática del consumo de PBC

En Uruguay el consumo de PBC se registra desde el año 2000, aunque se expandió e instauró en el mercado de drogas en el 2002 (Junta Nacional de Drogas, 2007). En otros países Latinoamericanos, el consumo de PBC data de los años 70, aunque existe escasa literatura científica sobre su consumo. La PBC es una droga ilegal de abuso que se define como una cocaína fumable dado que su vía de administración es la inhalación pulmonar. Su consumo repetido induce un alto y rápido grado de dependencia entre otras graves alteraciones psico-fisiológicas (Pascale y cols. 2014; Pérez, 2003; Triaca y cols. 2009). Existe bastante consenso acerca de los factores que explicarían la alta dependencia inducida por PBC. Se considera que, factores psico-sociales (alta exposición a factores de riesgo), la vía de administración de la droga (la alta velocidad de la vía inhalatoria se asocia a un mayor potencial adictivo), y las características químicas de la droga (Gossop y cols. 1992; Samaha y Robinson, 2005; Triaca y cols. 2009; Suárez y cols. 2014; Junta Nacional de Drogas, 2013), serían algunos de los principales. La PBC no es una droga pura, y sus componentes (cocaína, como alcaloide principal, y adulterantes activos, tales como cafeína) podrían promover distintos niveles de estimulación en el SNC e incidir en el poder adictivo de la droga. Es así que a través de nuestras investigaciones, se ha reportado que la composición química debía ser considerada en el estudio de la alta dependencia inducida por PBC (López Hill y cols. 2011; Prieto y cols. 2012; Galvalisi y cols. 2014; Prieto y cols. 2015; Galvalisi y cols. 2015).

1.2. Dependencia a sustancias de abuso y tratamiento

La adicción a drogas se define como un desorden de recaída crónica, caracterizado por la búsqueda compulsiva y consumo de la droga, pérdida de control y la emergencia de un estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad) cuando se impide el acceso a la droga (Le Moal y Koob, 2007; American Psychiatric Association, 2013). La persona dependiente a drogas de abuso invierte toda su energía, atención y motivación a la búsqueda de la droga. Es importante destacar que sólo un porcentaje muy bajo de las personas que consumen drogas desencadenan la patología (Anthony y cols. 1994; Le Moal y Koob, 2007), hecho que contrasta con que la mitad de los consumidores de PBC presentan signos de dependencia (Junta Nacional de Drogas, 2012). A su vez, si bien hay un consenso en usar un protocolo terapéutico para la dependencia a PBC, éste no es específico, es sintomático y depende de las fases (del proceso adictivo) en las que se encuentre la persona (Barrenechea y cols. 2007; Junta Nacional de Drogas (2015). Es necesario entonces contar con otras alternativas terapéuticas.

1.3. Cannabis y Cannabinoides no-psicotomiméticos

La planta *Cannabis sativa* sintetiza, a través de su metabolismo secundario, compuestos definidos como fitocannabinoides dentro de los cuales, el más conocido es el delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), al que se adjudican los efectos psicoactivos o psicotomiméticos de la marihuana. Sin embargo, la planta sintetiza otra cantidad de fitocannabinoides entre los cuales se incluyen: cannabidiol (CBD), cannabigerol-CBG, cannabichromene-CBC, cannabinol-CBN, cannabiodiol-CBND, cannabielsoin-CBE, cannabicyclol-CBL, cannabitriol-CBT, cannabidivarin-CBDV y tetrahydrocannabivarin-THCV), entre otros (Mechoulam, 1970; Elsohly y Slade, 2005; Echeverry y cols. 2019). Algunos de ellos son menos abundantes y claramente poco estudiados. Además, contiene otros compuestos químicos tales como terpenos, flavonoides y compuestos fenólicos, cada uno de los cuales posee acciones biológicas en el organismo de humanos y animales.

Cannabidiol (CBD): a diferencia del THC, no tiene efectos psicotomiméticos, y posee efectos beneficiosos ansiolíticos y antipsicóticos, entre otras múltiples acciones (Devinsky y cols. 2014). CBD actúa como un agonista inverso del receptor para cannabinoide del tipo CB1 (CB1-R), aunque también puede actuar como un antagonista (Thomas y cols. 2007; Pertwee, 2008). Si bien existen pocos estudios de la acción del CBD sobre los comportamientos adictivos inducidos por drogas psicoestimulantes, existen evidencias preclínicas que indican que el CBD es capaz de potenciar la extinción del condicionamiento de lugar inducido por cocaína (Parker y cols. 2004), sugiriendo un efecto atenuador sobre uno de los procesos biológicos de la adicción a la cocaína (Calpe-López y cols. 2019). Existen también resultados controversiales a nivel preclínico sobre si CBD es capaz de bloquear o no otros procesos relacionados con la adicción a cocaína, lo que abre la necesidad de continuar investigando y clarificar los efectos del CBD sobre las acciones de dependencia de las drogas psicoestimulantes (Calpe-López y cols. 2019). Sin embargo, estas controversias muchas veces dependen de las condiciones experimentales utilizadas.

Cannabigerol (CBG): a diferencia del CBD, mucha menos cantidad de trabajos han estado focalizados en el estudio de las acciones terapéuticas del CBG. Su acción farmacológica no es concluyente. Estudios *in vitro* han revelado que CBG posee baja o nula afinidad por CB1-Rs y CB2-Rs, aunque puede modular los niveles endógenos de anandamida (endocannabinoide) por su capacidad como bloqueante del transportador de anandamida (Morales y cols. 2017). Además, CBG es agonista del α -2-adrenoceptor y parecería antagonizar moderadamente el subtipo de receptor serotoninérgico 5HT_{1A} (Casco y cols. 2010). Por otro lado, CBG ha sido descrito como un agonista parcial sobre los receptores nucleares llamados “peroxisome proliferator-activated receptors”-PPARs) (O’Sullivan, 2007) mecanismo que se asocia con su capacidad neuroprotectora/anti-inflamatoria (Valdeolivas y cols. 2015).

1.4. Antecedentes sobre el uso de CBD para su aplicación clínica en el tratamiento de abuso a cocaína.

Existen escasas, pero fuertes evidencias que apoyan la idea de que CBD podría tener una aplicación clínica eficaz en el tratamiento para la adicción a drogas de abuso como cocaína, incluso para sus formas fumables (crack) (Socías y cols. 2017; Calpe-López y cols. 2019). Estudios observacionales han sugerido que algunas personas adictas a crack (cocaína fumable al igual que PBC) reportan uso de Cannabis como forma de auto-medicación para reducir los efectos de impulsividad, paranoia, *craving* y los síntomas negativos de la abstinencia (tales como, ansiedad, disforia, etc) (Fischer y cols. 2015). Por otro lado, un estudio realizado en Brasil, aunque con pocas personas consumidoras dependientes de crack, ha reportado el mismo resultado, es decir, que el uso de Cannabis reduce los síntomas de *craving* relacionados con la cocaína (Labigalini y cols. 1999). Estos, y otros resultados, ponen en evidencia la necesidad de contar con más evidencias que determinen si el Cannabis, o alguno de sus componentes, en particular el CBD (desprovisto de la propiedad psicotomimética y adictiva) podría reducir el *craving* y las recaídas asociadas al consumo de cocaína en todas sus formas. Dada su alto perfil de seguridad, con leves efectos secundarios, y su

falta de propiedad reforzadora, CBD está siendo investigado como una opción segura para el tratamiento de los trastornos asociados a drogas de abuso (Chye y cols. 2019). Siendo la PBC una cocaína fumable al igual que el crack, los resultados provenientes de ensayos clínicos mencionados previamente, podrían ser considerados promisorios para una posible aplicación de CBD en el tratamiento para la adicción a PBC.

Se propone que el pre-tratamiento con CBD puede atenuar efectos farmacológicos de la PBC asociados a los procesos neurobiológicos de la adicción representados por el fenómeno de sensibilización comportamental. Dicho fenómeno aparece en humanos y en animales de experimentación y modela aspectos vinculados al *craving* y a la recaída de drogas. Este fenómeno es característico de las drogas adictivas psicoestimulantes (cocaína, anfetamina, metanfetamina) y se estima que refleja los cambios plásticos y duraderos en el circuito motivacional que se asocian al desarrollo de la adicción (Pierce y Kalivas, 1997; Kalivas y Volkow, 2005).

2. MATERIALES Y METODOS

2.1. Animales

En los experimentos comportamentales se utilizaron ratas macho, cepa Wistar, de 2-3 meses de edad, pesando entre 250-320 gr. al inicio de los procedimientos experimentales. Los animales fueron criados en las instalaciones del Bioterio del IIBCE, mantenidos en condiciones controladas de temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) y con un ciclo luz-oscuridad constante (luces prendidas de 7:00 AM - 7:00 PM). Fueron alojados en grupos de 6 animales, en cajas de plástico transparentes, con comida y agua ad libitum. Para los experimentos de cultivo celular, las neuronas granulares de cerebelo fueron obtenidas a partir de ratas cepa Wistar de 6-8 días post-natal.

2.2. Condiciones éticas

Todos los procedimientos que se llevaron a cabo se encuentran bajo las normas éticas establecidas y aprobadas por el Comité de Ética en el Uso de Animales del IIBCE (CEUA-IIBCE), y de acuerdo con la Ley Nacional N° 18.611 de experimentación animal.

2.3. Drogas

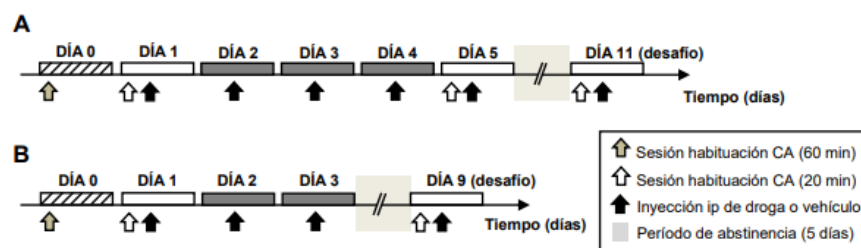
La muestra de PBC provino de incautaciones policiales y fue suministrada por el Instituto Técnico Forense, Uruguay, con la autorización de la Junta Nacional de Drogas, Uruguay. Para disolver la muestra de PBC se utilizó una solución de ácido clorhídrico al 2 % y agua destilada, y se llevó a un pH óptimo para su administración sistémica (pH= 6-6.5) con hidróxido de sodio. El clorhidrato de cocaína y cafeína se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Alemania), y ambas fueron disueltas en salino. En los experimentos de cultivo celular, se usó rotenona (neurotoxina) preparada en una solución de DMSO y diluida en salino apropiadamente para cada experimento. CBD, CBG, fueron donados por Phytoplant Research¹

2.4. Modelo de Campo Abierto

La sensibilización comportamental se evaluó mediante el análisis de la actividad locomotor de los animales, utilizando el modelo de campo abierto (CA). El CA consistió en una caja de 60×60 cm, con paredes de acrílico de 40 cm de altura. Los experimentos fueron filmados mediante una cámara colocada sobre el CA, y analizados con el software de video-seguimiento y análisis de la actividad y patrón locomotor animal Ethovision XT 12 (Noldus).

¹ <https://www.phytoplantresearch.com/es/>

2.5. Protocolos experimentales de sensibilización comportamental:



Esquema: Se muestran los dos protocolos experimentales utilizados para evaluar la sensibilización locomotora en animales tratados con muestras de PBC o el símil y el efecto del CBD. Los animales fueron tratados durante 5 o 3 días (protocolos A y B, respectivamente) y 5 días después de abstinencia, los animales fueron desafiados con los tratamientos respectivos. En el caso de los experimentos para evaluar el efecto de CBD, dicho compuesto fue inyectado durante 3 días utilizando el protocolo B. Extraído de Prieto y cols. 2015.

3. RESULTADOS

A continuación, se presentan una serie de gráficas que abarcan los principales resultados obtenidos en la temática de sensibilización locomotora inducida por PBC, cocaína, o la combinación de cocaína + cafeína (símil de PBC)

Figura 1: Administración repetida de pbc o cocaína induce el fenómeno de sensibilización locomotora

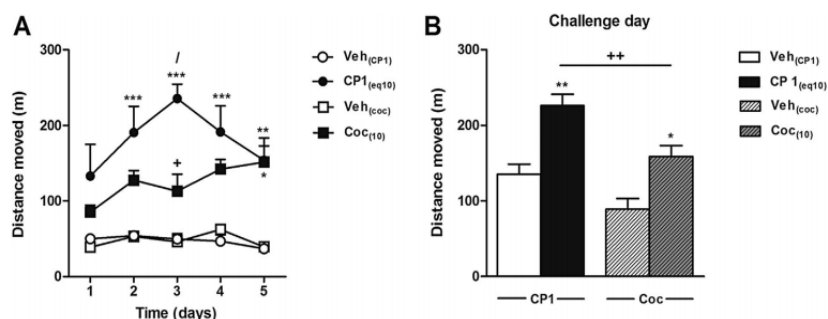


Fig. 1. A-B: Iniciación (A) y expresión (B) de la sensibilización locomotora inducida por PBC 10 mg/kg (muestra 1, CP-1) y cocaína (Coc) 10 mg/kg, i.p. Los datos están expresados en Media ± SEM. Two-way ANOVA seguido de Newman-Keuls test. * = vs. su respectivo grupo control (Veh_{CP-1} o Veh_{Coc}); + = CP-1 vs Coc; / = vs. día 1. *** = $p < 0.001$; **, ++ = $p < 0.01$; +, / = $p < 0.05$. N = 4-6. Extraído de Prieto y cols. 2015.

Figura 2: Administración repetida de la combinación de cocaína y cafeína (simil PBC) induce el fenómeno de sensibilización locomotora

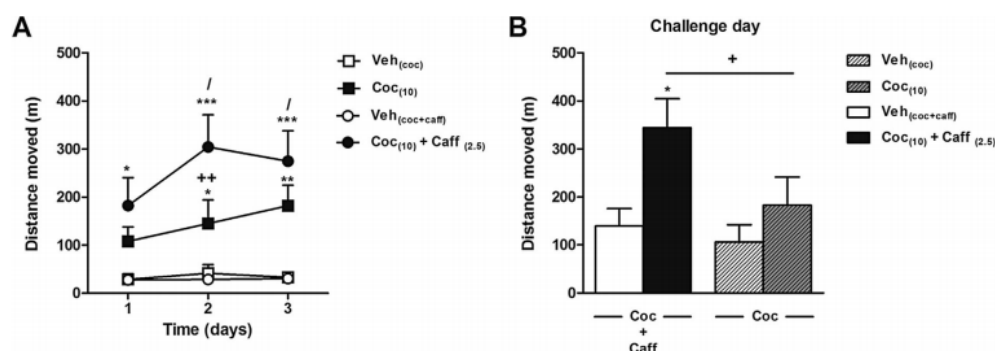


Fig. 2. A-B: Iniciación (A) y expresión (B) de la sensibilización locomotora inducida por el simil de PBC (combinación de cocaína 10 + cafeína 2.5) y cocaína (Coc). Los datos están expresados en Media \pm SEM. Two-way ANOVA seguido de Newman-Keuls test. * = vs. su respectivo grupo control; + = Coc₁₀+Caf_{2.5} vs Coc₁₀; / = vs. día 1. ***= $p < 0.001$; **,++ = $p < 0.01$; +,/ = $p < 0.05$. N = 4-6. Extraído de Prieto y cols. 2015.

Figura 3: La presencia de cafeína potencia y acelera el fenómeno de sensibilización locomotora

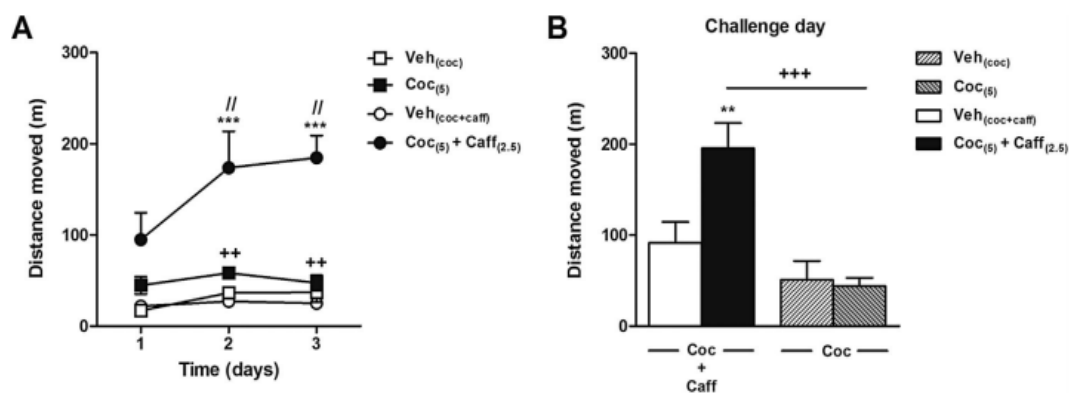


Fig. 3. A-B: Iniciación (A) y expresión (B) de la sensibilización locomotora inducida por el simil de PBC (combinación de cocaína 5 + cafeína 2.5) y cocaína (Coc). Los datos están expresados en Media \pm SEM. Two-way ANOVA seguido de Newman-Keuls test. * = vs. su respectivo grupo control; + = Coc₅+Caf_{2.5} vs Coc₅; / = vs. día 1. ***= $p < 0.001$; **,++// = $p < 0.01$. N = 4-6. Extraído de Prieto y cols. 2015.

Figura 4: El pretratamiento repetido con CBD atenúa la expresión de la sensibilización locomotora inducida por la combinación de cocaína y cafeína (simil PBC)

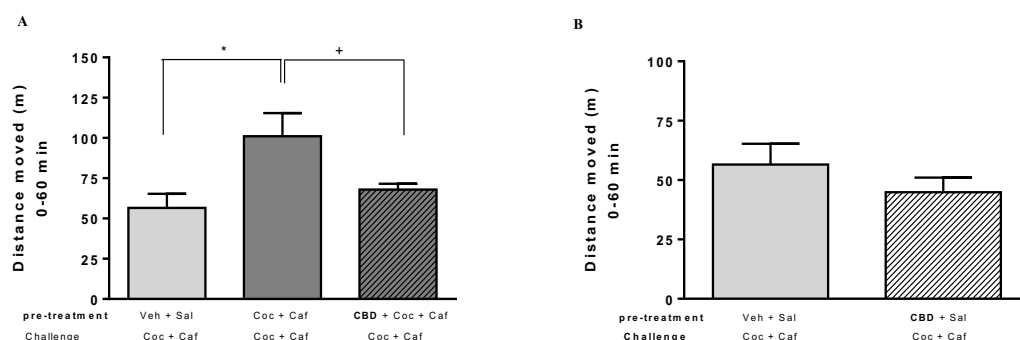


Fig. 4 A-B: Actividad motora registrada en 60 min el día 9 (dosis-desafío) luego del pre-tratamiento durante 3 días con los diferentes tratamientos y 5 días de abstinencia. CBD (20 mg/kg) o su vehículo fue inyectado durante 3 días con el fin de evaluar si había una atenuación en el efecto sensibilizador de la combinación de Coc 5 + Caf 2.5. Los resultados en A indican que los animales pre-tratados con la combinación y desafiados con el mismo tratamiento muestran un aumento significativo en su actividad motora (efecto tipo-sensibilizador). A su vez, se observa que el pre-tratamiento con CBD y la combinación logró atenuar significativamente el efecto de la dosis desafío de la combinación. La gráfica en B muestra como el pre-tratamiento únicamente con CBD no modificó la actividad motora en los animales que recibieron la dosis desafío de la combinación. Estos resultados sugieren que CBD atenuaría aquellos cambios neurobiológicos que subyacen a un efecto sensibilizador y no a un efecto de una sola exposición a la combinación. Los datos están expresados en Media \pm SEM. One-way ANOVA seguido de Newman-Keuls test (A), o Student-*t* test (B). *,+= $p < 0.05$. N = 5-7. Prieto y cols. 2019, datos no publicados.

De acuerdo a la literatura actual, existen algunas evidencias que asocian un posible efecto anti-adictivo de CBD con su propiedad neuroprotectora/anti-inflamatoria. Esta hipótesis se asocia con el hecho de que el tratamiento con drogas psicoestimulantes como la metanfetamina o cocaína, pueden provocar neurodegeneración, neuroinflamación y disfunción mitocondrial. Estas acciones dañinas pueden ser prevenidas por una acción neuroprotectora/anti-inflamatoria (de Oliveira y Jardim, 2016; Majdi y cols. 2019).

Bajo esta hipótesis, se comienza a explorar la acción neuroprotectora/anti-inflamatoria de CBD y CBG en un modelo in vitro de neurodegeneración para que, en un futuro próximo, podamos asociar esta acción con una posible propiedad anti-adictiva de CBD, y tal vez de CBG. Se mostrará una primera serie de resultados.

Figura 5: Efecto neuroprotector de CBD y CBG frente a un estrés neurotóxico inducido por rotenona (disfunción mitocondrial)

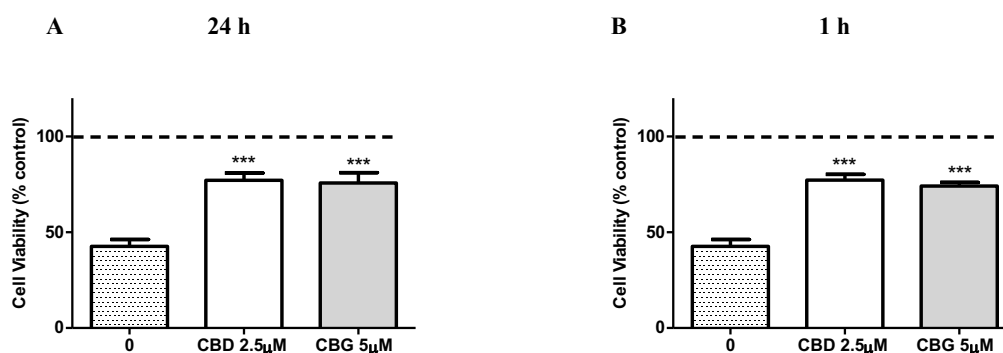


Fig.5 A-B: La incubación con CBD o CBG, 24 o 1 h antes del estímulo neurotóxico (rotenona) previene significativamente la muerte neuronal. Los datos están expresados en Media \pm SD de viabilidad celular en cultivo de células granulares de cerebelo. One-way ANOVA seguido de Tukey test. *** = $p < 0.001$ comparado con grupo control (rotenona en ausencia de cannabinoides). Echeverry y cols. 2019, datos no publicados.

CONCLUSIÓN FINAL

La administración repetida de drogas de abuso, entre ellas, las psicoestimulantes, producen un aumento progresivo de la actividad locomotora en función del tiempo que se ve potenciado luego de un periodo de abstinencia y su re-exposición. Ese fenómeno se denomina sensibilización motora y es considerado un modelo de cambios neuroplásticos asociados al consumo crónico de una droga. Estos cambios implican adaptaciones bioquímicas y morfológicas que ocurren en determinadas regiones específicas del cerebro, entre las cuales el sistema mesocorticolímbico es uno de los más importantes. Nuestros resultados sugieren que tanto cocaína como su interacción con cafeína (principal adulterante) son capaces de inducir cambios neuroplásticos suficientemente rápidos como para producir el fenómeno de sensibilización motora. Dichos cambios parecen ser atenuados en presencia de CBD, abriendo una posibilidad terapéutica muy relevante en los trastornos de abuso de sustancias. Varios son los mecanismos propuestos para el efecto “anti-adictivo” de CBD, aunque uno de los que está teniendo más fuerza es por su capacidad neuroprotectora/anti-inflamatoria. Si bien, nuestros datos no demuestran que dicho mecanismo subyace a la propiedad atenuadora de la sensibilización, datos de la literatura llevan a pensar que eventos de neuroinflamación/toxicidad podrían estar implicados en la sensibilización a drogas psicoestimulantes.

Paralelamente, se demuestra que tanto CBD como CBG posee una clara propiedad neuroprotectora/anti-inflamatoria en un modelo de disfunción mitocondrial. Futuros ensayos determinarán si estos eventos aparecen asociados a la sensibilización inducida por PBC y si dicha propiedad, al menos en CBD, (y tal vez en CBG), esté participando en su capacidad “anti-adictiva”.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Quisiera agradecer a las Dras. Jessika Urbanavicius, Giselle Prunell, Valentina Valentini, Verónica Bisagno y Bettina González en las diferentes etapas de esta línea de investigación, a MSc. Marcela Martínez por su ayuda técnica, a MSc. Ma. Noel Meikle y MSc. Martín Galvalisi por su participación inicial en los experimentos, y al Dr. Ronald Mc Gregor por su ayuda en revisión del idioma en diferentes publicaciones. A los integrantes de la Junta Nacional de Drogas y al Instituto Técnico Forense del Uruguay.

RECURSOS

Financiación Proyecto Prolab-IBRO 2016, Proyecto FCE_3_2018_1_149210 ANII, Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA), Uruguay, Premio Junta Nacional de Drogas 2015, Uruguay. Beca ANII de Doctorado.

REFERENCIAS

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Anthony J, Warner L, Kessler R (1994) Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2, 244-268.

Barrenechea C, Mautone M, Triaca J, Míguez E, Pouy A, Blanco A, Vivas P, Rossi G (2007) Programa nacional de atención a usuarios problemáticos de drogas. Montevideo: Ediciones Ministerio de Salud Pública-Junta Nacional de Drogas.

Calpe-López C, García-Pardo MP, Aguilar MA (2019) Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A Review of Possible Mechanisms. *Molecules* 24(14), 1-21.

Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee RG (2010) Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* 159(1), 129-41.

Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M (2019) The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry* 10 (63), 1-12.

de Oliveira MR, Jardim FR (2016) Cocaine and mitochondria-related signaling in the brain: A mechanistic view and future directions. *Neurochem Int.* 92, 58-66.

Devinsky O, Cilio M, Cross H, Fernandez J, French J, Hill Ch, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt W, Martinez J, Robson P, Rohrback B, Thiele E, Whalley B, Friedman D (2014) Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 55, 791-802.

Echeverry C, Reyes-Parada M, Scorza C. Book *Cannabinoids and Sleep: molecular, functional and clinical aspects*. Chapter 1: Constituents of Cannabis sativa. Editorial Springer, (En prensa) 2019.

Elsohly MA, Slade D (2005) Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 78, 539-48.

Fischer B, Kuganesan S, Gallassi A, Malcher-Lopes R, van den Brink W, Wood E (2015) Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *Int. J. Drug Policy* 26, 1177-1182.

Galvalisi M, Prieto J, Martínez M, Abín-Carriquiry J, Scorza C (2014) Caracterización macroscópica, química y farmacológica de muestras de Pasta Base de Cocaína (PBC) incautadas en Uruguay. Abstract presentado en: XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriápolis, Uruguay.

Galvalisi G, Prieto JP, Martínez M, Abin-Carriquiry JA, Scorza C (2015) Smoked cocaine: chemical analysis of seized samples and the role of caffeine in its central actions. IBRO 9th World Congress, Rio de Janeiro, Brazil. <http://ibro.info/events/meetings/>

Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J (1992) Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *British Journal of Addiction* 87, 1527-1536.

Junta Nacional de Drogas (2007) Pasta Base de Cocaína. Prácticas y gestión de riesgos en adolescentes uruguayos. Edición, Junta Nacional de Drogas. Presidencia de la República.

Junta Nacional de Drogas (2012) 5ta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República, Observatorio Uruguayo de Drogas.

Junta Nacional de Drogas (2015) Sistema de Gestión de Usuarios en atención y tratamiento por consumo problemático de Drogas: Tratamiento Registra. Edición, Junta Nacional de Drogas. Presidencia de la República.

Junta Nacional de Drogas (2013) Ocho diagnósticos locales sobre la problemática del consumo de drogas en montevideo y zona metropolitana. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República. Observatorio Uruguayo de Drogas.

Kalivas P, Volkow N (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry* 162, 1404-1413.

Labigalini E Jr, Rodrigues LR, Da Silveira DX (1999) Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil *J Psychoactive Drugs* 31(4), 451-5.

Le Moal M, Koob GF (2007) Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 17(6-7), 377-93.

López Hill X, Prieto J, Meikle M, Urbanavicius J, Prunell J, Abín-Carriquiry A, Umpiérrez E, Scorza C (2011) Coca-paste seized samples characterization: chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. *Behavioural Brain Research* 221,134-141.

Majdi F, Taheri F, Salehi P, Motaghinejad M, Safari S (2019) Cannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol may be effective against methamphetamine induced mitochondrial dysfunction and inflammation by modulation of Toll-like type-4(Toll-like 4) receptors and NF- κ B signaling. *Med Hypotheses*. 133, 109371.

Mechoulam R. Marijuana chemistry (1970) *Science* 168:1159-1166.

Morales P, Hurst DP, Reggio PH (2017) Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 103, 103-131.

O'Sullivan SE (2007) Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol* 152(5), 576-582.

Parker L, Burton P, Sorge R, Yakiwchuk Ch, Mechoulam R (2004) Effect of low doses of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology* 175, 360-366.

Pascale A, Hynes M, Cumsille F, Bares C (2014) Consumo de pasta base de cocaína en América del Sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. Organización de los Estados Americanos.

Pérez J (2003) Clínica de la adicción a pasta base de cocaína. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* 41,55-63.

Pertwee R (2008) The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* 153, 199-215.

Pierce Ch, Kalivas P (1997) A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research Reviews* 25, 192-216.

Prieto J, Meikle M, López-Hill X, Urbanavicius J, Abin-Carriquiry A, Prunell G, Scorza M (2012) Relevancia del adulterante activo cafeína en la acción estimulante de la pasta base de cocaína. *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 76, 35-48.

Prieto J, Galvalisi M, López-Hill X, Meikle MN, Abin-Carriquiry JA, Scorza C (2015) Caffeine enhances and accelerates the expression of sensitization induced by coca paste indicating its relevance as a main adulterant. *American Journal on Addictions* 24, 475-481.

Samaha A, Robinson T (2005) Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *TRENDS in Pharmacological Sciences* 26, 82-87.

Socías ME, Kerr T, Wood E, Dong H, Lake S, Hayashi K, DeBeck K, Jutras-Aswad D, Montaner J, Milloy MJ (2017) Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *Addict Behav.* 72, 138-143.

Suárez H, Ramírez J, Albano G, Castelli L, Martínez E, Rossal M (2014) Fisuras: dos estudios sobre pasta base de cocaína en Uruguay. Montevideo: Ediciones Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, UdelaR.

Thomas A, Baillie G, Phillips A, Razdan R, Ross R, Pertwee R (2007) Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 150, 613-623.

Triaca J, Cardeillac V, Idiarte Borda C (2009) Características de los primeros usuarios que consultaron en el Centro de Referencia Nacional de la Red Drogas "Portal Amarillo". *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 73, 37-48.

Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Sagredo O (2015) Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. *Neurotherapeutics* 12(1), 185-99.