



AGENCIA NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN

Informe final publicable de proyecto

Papel del transportador de adenosina ENT1 en el potencial terapéutico de Cannabidiol para el desorden de uso de sustancias psicoestimulantes

Código de proyecto ANII: FCE_1_2021_1_166638

Fecha de cierre de proyecto: 01/11/2024

SCORZA ARLO, Ma. Cecilia (Responsable Técnico - Científico)

MARTÍNEZ, Gaby (Investigador)

PRIETO PORTA, José Pedro (Investigador)

RICHERI CORRAL, Analía (Investigador)

URBANAVICIUS, Jessika Carolina (Investigador)

ECHEVERRY LÓPEZ, Carolina (Investigador)

FABIUS CUKIERMAN, Sara (Investigador)

FAGETTI METHOL, Jimena (Investigador)

LÓPEZ HILL, Marfa Ximena (Investigador)

FLORES LUNA, Diego Andrés (Becario)

MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS "CLEMENTE ESTABLE" (Institución Proponente) \\
FUNDACIÓN DE APOYO AL INSTITUTO CLEMENTE ESTABLE

Resumen del proyecto

El cannabidiol (CBD) es uno de los principales cannabinoides del Cannabis, sin acción psicomimética o reforzadora comparado con el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC. Varios estudios preclínicos han demostrado que CBD posee propiedades beneficiosas como antiinflamatorio, neuroprotector, antiepiléptico, antidepresivo y ansiolítico, propiedades que han despertado el interés para su uso médico en varios trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos, el trastorno por uso de drogas psicoestimulantes (TUP). Cocaína es la droga de abuso psicoestimulante prototípica, con alto poder adictivo, y existe urgencia en encontrar estrategias eficaces para el tratamiento de la dependencia a cocaína. Desde hace varios años, en nuestro laboratorio trabajamos con una de las formas fumables de cocaína, la pasta base de cocaína (PBC). Si bien es bajo el porcentaje de consumo en Uruguay, el impacto en la salud de las personas que la consumen y su entorno es significativamente negativo. Su poder adictivo es mayor que el de cocaína esnifada, y tampoco existen aún tratamientos eficaces para su dependencia. Si bien la vía de administración es un factor clave para comprender el poder adictivo de PBC, hemos reportado que muestras de PBC incautadas en Uruguay poseen un contenido variable de cocaína, y están adulteradas con cafeína. En modelos animales, demostramos que cafeína potencia y acelera los efectos de cocaína. Una de las acciones es el fenómeno de sensibilización locomotora (SL), el que implica cambios neuroplásticos en regiones cerebrales del circuito motivacional (Núcleo accumbens-NAcc) y procesos neuro-inflamatorios. Estas evidencias sugieren que los agentes antiinflamatorios podrían ser estrategias útiles en el tratamiento del TUP. En este marco, en este proyecto evaluamos si la SL inducida por cocaína-cafeína (CocCaf) se asocia con procesos neuro-inflamatorios NAcc, y la producción de citoquinas pro- y antiinflamatorias plasmáticas, y si CBD era capaz de atenuar ambos fenómenos. A su vez, comenzamos a estudiar el papel del transportador de adenosina (ENT-1) en las acciones de CBD. Los hallazgos del proyecto son prometedores, y sentaron las bases para estudios futuros que permitan comprender mejor el impacto del CBD en el tratamiento del TUP.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Neurociencias (incluye Psicofisiología) / Cannabinoides de uso medicinal

Palabras clave: Cocaína / Cafeína / Adicción a drogas de abuso /

Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.

El trastorno de abuso de sustancias (en inglés Substance use Disorder, SUD) es un trastorno crónico recurrente caracterizado por el deseo compulsivo de buscar y consumir drogas con un bajo autocontrol sobre el consumo de la sustancia, a pesar de la vivencia de consecuencias negativas (1,2). Una terapia eficaz para el trastorno de uso de drogas psicoestimulantes (TUP) como la cocaína, en cualquiera de sus formas, continúa siendo un gran desafío para la investigación preclínica y clínica.

La prevalencia mundial en el consumo de cocaína ha aumentado significativamente en las últimas décadas, constituyendo un grave problema a la salud pública (3). La cocaína es un alcaloide obtenido de la planta *Erythroxylum coca*. Es un psicoestimulante que bloquea el transportador de dopamina (DA) (4-6), y sus efectos de recompensa están asociados a un aumento en la transmisión dopaminérgica (6). Existen diferentes formas de consumo de cocaína. El clorhidrato de cocaína se consume principalmente por vía intranasal (esnifada), mientras que el crack y la pasta base de cocaína (PBC) son formas fumables de cocaína que se consumen por inhalación pulmonar (4,7). PBC es uno de los productos intermedios obtenidos durante las fases iniciales de la extracción y purificación del alcaloide cocaína, considerándose una droga de baja pureza (4,7,8). La PBC se consume preferentemente en países de América del Sur, incluido el Uruguay (9, 10). El uso crónico de PBC resulta en un rápido y alto nivel de dependencia con altas tasas de recaída y un deterioro psicofísico que impacta negativamente en la salud del consumidor y su entorno social (9-11). En Uruguay, la prevalencia de vida de consumo de PBC es baja, en relación a otras drogas cocaína o cannabis (12,13), aunque este valor aumenta (aprox. 4 %) en zonas más vulnerables, ya que existe una segmentación territorial y socioeconómica asociada a su consumo (12,13). Esta situación aumenta la urgencia en el aporte de soluciones al fenómeno del consumo de PBC. La pureza de la droga y la vía de administración son factores que contribuyen sustancialmente al aumento de la propensión a desarrollar el SUD (14,15). Trabajos previos de nuestro laboratorio han establecido que la composición química de muestras incautadas de PBC y la vía de administración influyen en su potencial adictivo (16-20). Utilizando análisis químicos de muestras incautadas de PBC en Uruguay (potencialmente las que consumen los usuarios) demostramos la presencia de cafeína como adulterante activo (16). A su vez, y utilizando modelos animales, reportamos que cafeína influye significativamente en las acciones de cocaína (17-20). La estrategia terapéutica actual para los usuarios de PBC es poco específica y se basa principalmente en el tratamiento de los síntomas (agitación, ansiedad) (21,22). Era entonces de capital importancia investigar en el fenómeno e identificar nuevas estrategias terapéuticas que permitan un tratamiento eficaz de los usuarios de PBC.

Cannabidiol (CBD) es uno de los fitocannabinoides no-psicomiméticos más abundantes del cannabis (23,26). Evidencias preclínicas y clínicas, muestran que CBD posee propiedades terapéuticas (27-32) aplicables a varios trastornos (32), entre ellos el SUD (33,34). Sin embargo, aún sigue siendo escasa la información sobre el potencial terapéutico de CBD en el TUP (34,35). CBD no posee una acción reforzadora per se, confiriéndole seguridad a la hora de proponerlo como una herramienta para los abordajes clínicos en humanos (36,37). Si bien se está estudiando CBD como potencial terapéutico en SUD, existen aún datos controversiales y no se han identificado aún los mecanismos involucrados. Se han identificado múltiples mecanismos farmacológicos para CBD, modulando ya sea, directa o indirectamente, la función de varios blancos moleculares del sistema nervioso central (SNC) (38). Sin embargo, poco se ha estudiado la acción inhibitoria de CBD sobre el transportador equilibrador de adenosina (ENT1). Si bien existen algunos trabajos vinculando el papel de los receptores CB2, 5HT1A y TRPV1 en la acción protectora de CBD sobre los efectos de la cocaína en la recompensa, se necesitan más datos para determinar el perfil específico de CBD en el tratamiento del SUD (33). De particular interés para este proyecto es el sitio de acción sobre el ENT-1, y la propiedad inhibitoria de dicho

transportador por parte de CBD, la que se asocia con su propiedad anti-inflamatoria (39,40).

Las drogas de abuso, en particular el alcohol, desencadenan procesos de neuroinflamación, aunque se sabe menos sobre los efectos de la cocaína en la inducción de estos procesos (41,42), en cualquiera de sus formas de consumo. Existen evidencias en humanos que indican que el consumo crónico de cocaína se asocia con niveles plasmáticos elevados de la citoquina proinflamatoria IL-6 y niveles plasmáticos reducidos de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (42), sugiriendo un efecto proinflamatorio global. Este concepto, se apoya por evidencia de una activación de la microglía en cerebros post-mortem de consumidores de cocaína (43). Independientemente de estas evidencias, es necesario continuar investigando sobre los mecanismos involucrados en las consecuencias inflamatorias del uso de cocaína. Hasta ahora no hay evidencias reportadas de procesos inflamatorios inducidos por la combinación de CocCaf, como símil de la PBC.

Basados en los datos mencionados y en nuestros propios antecedentes, surgió la necesidad de investigar si la propiedad anti-inflamatoria de CBD, a través de la señalización adenosinérgica (vía ENT1), podría colaborar o mediar las acciones protectoras sobre la expresión de la sensibilización locomotora inducida por la combinación de CocCaf (símil de PBC). De esta manera, aportaríamos información sobre la ocurrencia de procesos de inflamación y la estrategia anti-inflamatoria en la dependencia a drogas psicoestimulantes.

El objetivo general del proyecto se basó, en primer lugar, en identificar procesos de neuroinflamación asociados al fenómeno de sensibilización locomotora inducida por CocCaf, y si CBD era capaz de atenuar ambos fenómenos. En segundo lugar, se propuso estudiar el papel del ENT1 en el mecanismo de acción de CBD, utilizando el compuesto Nitrobenzylthioinosine (NBTI, inhibidor específico de ENT1) como herramienta farmacológica (44).

Objetivo 1.

- 1.1. Evaluar el efecto comportamental del tratamiento repetido con CocCaf: sensibilización locomotora.
- 1.2. Evaluar el efecto comportamental del tratamiento repetido con CBD sobre la sensibilización locomotora inducida por CocCaf.
- 1.3. Evaluar los procesos inflamatorios asociados al tratamiento con CocCaf.

Objetivo 2.

- 2.1. Evaluar el efecto de CBD sobre la reactividad glial en NAc luego del protocolo de sensibilización locomotora inducida por la CocCaf.
- 2.2. Evaluar el efecto de CBD sobre citoquinas plasmáticas pro y anti-inflamatorias luego del protocolo de sensibilización locomotora inducida por la CocCaf.

Objetivo 3.

- 3.1. Evaluación del papel del ENT-1 sobre las acciones farmacológicas del CBD.
 - 3.1.1. Realización de curva dosis-respuesta de NBTI.
 - 3.1.2. Evaluación del efecto de NBTI sobre la actividad locomotora inducida por la administración aguda de CocCaf.
- 3.2. Identificación y cuantificación de adenosina por HPLC-DAD/MS.

Metodología/Diseño del estudio

Animales

Se utilizaron ratones macho Wistar (Bioterio-IIBCE), mantenidas en condiciones controladas de temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) y ciclo de luz-oscuridad (7:00 AM - 7:00 PM), con alimentación y agua ad libitum. Los procedimientos fueron aprobados la Comisión de Ética del Uso de Animales (CEUA) del IIBCE.

Drogas y dosis: se utilizó la combinación de Cocaína 5 mg/kg y Cafeína 2.5 mg/kg (CocCaf) a dosis equivalentes a las proporciones presentes en muestras incautadas de PBC (2:1) de acuerdo a estudios previos (16,18,19,45). Cocaína clorhidrato, cafeína y nitrobenzylthioinosine (NBTI), se obtuvieron de Sigma-Aldrich (USA). CBD, 95 % pureza fue donado por PhytoPlant Research (www.phytoplantresearch.com/es). Cocaína y cafeína se disolvieron en solución salina. CBD y NBTI se disolvieron en 3% Tween 80 en salino estéril (vehículo), de acuerdo Prieto y cols. (2020b). Las drogas fueron alicuotadas y almacenadas en freezer -20°C hasta su utilización.

Protocolo experimental (Figura 1)

El protocolo de sensibilización fue adaptado de trabajos previos (18,46). Los animales fueron inyectados intraperitonealmente (i.p.) con la combinación de CocCaf o salino durante 5 días; 30 minutos antes, los animales recibieron una inyección i.p. de CBD (20 mg/kg, dosis utilizada en el laboratorio) (46). Los animales se colocaron en un campo abierto y se cuantificaron (60 min) la distancia recorrida, velocidad y tiempo de movimiento y patrón locomotor, utilizando el software de video-seguimiento Ethovision XT17. Al quinto día del tratamiento, los animales se separaron en dos grupos: 1) para perfundir y realizar los ensayos de inmunofluorescencia para determinar Iba-1 (marcador de inflamación neural), 2) sacrificados para la obtención del plasma y la disección de regiones cerebrales del circuito motivacional, para la determinación de citoquinas pro y anti-inflamatorias. Los grupos experimentales serán: Veh/Salino; CBD/Salino; Veh/CocCaf; CBD/CocCaf.

Adicionalmente, una curva-dosis respuesta fue realizada para determinar la dosis efectiva de NBTI para atenuar el efecto de CocCaf. Una vez

determinada la dosis-efectiva de NBTI, se evaluó, en un protocolo inicial si NBT era capaz de bloquear el efecto estimulante agudo de CocCaf.

Para los estudios comportamentales se utilizaron N= 8-10 por grupo, y para los estudios de inmunohistoquímica y citoquinas N=4-8.

Inmunofluorescencia: al finalizar el experimento conductual y siguiendo protocolos ya establecidos en el laboratorio (47), los animales fueron perfundidos transcárdicamente con paraformaldehído al 4 %, y los cerebros se disecaron para obtener secciones coronales de 40 μ m de espesor mediante criostato. Las secciones se incubaron con anticuerpo primario anti-molécula adaptadora de unión a calcio ionizado de ratón 1 (Iba1) generado en conejo (# 019-19741, 1:2000, Wako, US). Además se añadió, un anticuerpo secundario, anti-IgG de conejo conjugado al fluoróforo Alexa 488 (Invitrogen, 1:400, US), y Hoechst 33258 (1 ng/mL) como marcador de núcleos celulares. Las imágenes se adquirieron utilizando un microscopio confocal (LSM ZEISS 800) de la Plataforma de Microscopía Confocal y Epifluorescencia del IIBCE, configurado para obtener mosaicos 4x4 y z-stacks de secciones ópticas de 1 μ m en una grilla de 200x200 μ m. Se tomaron ambos hemisferios en conjunto como muestra para cada ratón, para las cuales se analizaron las subregiones core y shell del NAcc, evaluando la intensidad media de fluorescencia (mean gray value, medido en unidades arbitrarias, u.a.) para Iba-1 y el número total de células positivas para Iba-1 en tres secciones de la región cerebral de interés. El análisis cuantitativo de las imágenes se realizó utilizando el software ImageJ, siguiendo protocolos establecidos en el laboratorio.

Citometría de flujo: se evaluaron los niveles plasmáticos de citoquinas pro- y antiinflamatorias. La sangre fue colectada mediante punción cardíaca, en tubos con EDTA como anticoagulante. Posteriormente, se centrifugó a 2000 rpm durante 15 minutos a 4 °C, y el plasma obtenido fue almacenado a -80 °C hasta su análisis. La cuantificación de citoquinas plasmáticas (TNF- α , IL-1 β , IL-1 γ , MCP-1, IL-23, IL-6 e IL-10) se realizó utilizando el kit Mouse Inflammation Panel 13-plex (Biolegend, San Diego, EE.UU.), según las instrucciones del fabricante. Este ensayo multiplex emplea perlas de poliestireno marcadas con anticuerpos específicos para las citoquinas de interés, permitiendo su detección mediante citometría de flujo. En la placa de 96 pocillos con fondo en V se incubaron 25 μ L de plasma con las perlas durante 1 hora a temperatura ambiente para permitir la formación del complejo anticuerpo-antígeno. Tras sucesivos lavados con la solución de lavado proporcionada por el kit, se añadió estreptavidina-ficoeritrina para marcar los complejos anticuerpo-antígeno, y se resuspendió el contenido para posteriormente realizar la adquisición por citometría de flujo. Finalmente, se adquirieron las medidas de fluorescencia en un citómetro de flujo Attune NxT (Thermo Fisher Scientific) perteneciente a la Plataforma de Citometría de Flujo del Instituto Pasteur Montevideo. Para el análisis cuantitativo, los datos obtenidos fueron analizados con el software LEGENDplex™ de BioLegend, generando curvas estándar para calcular las concentraciones de citoquinas expresadas en pg/mL.

Condiciones cromatográficas y curva de calibración de adenosina por UHPLC-DAD/MS.

Se pusieron a punto las condiciones cromatográficas para la detección de adenosina con detector DAD/MS. Se realizó una curva de calibración. Se realizó una solución stock de 1000 μ g/mL en Metanol:Agua (50:50) y a partir de la misma se realizaron las diluciones en fase móvil (Acetonitrilo:Agua) equivalentes a las siguientes concentraciones: 2.5, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0125, 0.00625, 0.003125 μ g/mL. El Volumen de inyección: 10 μ L de muestra; Fase móvil: A: ACN:H₂O:Ác. Fórmico (95:5:0.1) B: H₂O:ACN:Ác. Fórmico.

Análisis estadístico

Se utilizarán métodos paramétricos y/o no-paramétricos de acuerdo a la normalidad de los datos, seguidos por el análisis post-hoc correspondiente (P < 0.05).

Resultados, análisis y discusión

Los resultados obtenidos indicaron que los animales tratados con la combinación de CocCaf mostraron un efecto sensibilizador en el tiempo, evidenciado por un aumento significativo en la actividad locomotora desde el día 1 al día 5, en relación al grupo control. Estos resultados permitieron confirmar que estas dosis de CocCaf, bajo este tratamiento de administración, generan el desarrollo de la sensibilización comportamental, ya descrito anteriormente por nuestro (17-19,46). Sin embargo, el co-tratamiento con CBD no atenúa, en términos generales el desarrollo del fenómeno de sensibilización. Si bien interpretamos este resultado podría deberse a la naturaleza lipofílica alta del CBD y por tanto a su baja biodisponibilidad (48), en un análisis específico se identificaron 3 respuestas inducidas por CBD en combinación con CocCaf: 1) disminuida, 2) sin efecto, 3) y potenciada, sugiriendo que CBD alcanza niveles cerebrales (Figura 2), aunque diferentes protocolos deberían testearse (ver conclusiones). Por otro lado, confirmamos que el fenómeno de sensibilización locomotora estuvo asociado a procesos inflamatorios en regiones cerebrales del circuito motivacional como el NAc, ya que los animales que demostraron la sensibilización locomotora, luego del tratamiento repetido con CocCaf, presentaron procesos de neuroinflamación, evidenciado por un aumento en la intensidad de fluorescencia para Iba-1, en las subregiones core y shell del NAc, sin alterar el número de células positivas para Iba-1 (Figura 3). Si bien se esperaba que CBD, por su propiedad antiinflamatoria, fuera capaz de prevenir la aparición de esta reactividad glial, los resultados indicaron que el tratamiento con CBD, a la dosis y al régimen de administración elegido, no modificó la inmunoreactividad para Iba-1. Tampoco se observaron cambios significativos luego del tratamientos con CocCaf (Figura 4). Es posible que sea necesario aumentar en N de estos experimentos para lograr reproducir el efecto pro-inflamatorio observado en Figura 3, experimento que se realizó con un N de 8 animales. Por otro lado, se esperaba que la sensibilización locomotora y la reactivación microglial inducidas por CocCaf se acompañaran de un aumento en los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias y disminución de las antiinflamatorias. No se observaron cambios significativos en ninguno de los grupos tratados. Se evaluaron las siguientes citoquinas pro-inflamatorias: TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , MCP-1, IL-23, IL-6, IL-27, y la antiinflamatoria IL-10. Cabe señalar que una tendencia al aumento en los niveles plasmáticos de TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , MCP-1, IL-23, IL-27 y IL-10 inducidas por el tratamiento per se de CBD, y una tendencia a la disminución en la IL-6 (Figura 5).

Curva dosis-respuesta de NBTI: Para encontrar una dosis efectiva de NBTI que permitiera evaluar el bloqueo de ENT1 en el fenómeno de sensibilización locomotora inducido por CocCaf comenzamos caracterizando el efecto agudo de NBTI a través de la realización de una dosis-respuesta de NBTI en agudo sobre la actividad locomotora, para identificar una dosis que no generara un efecto per se. Evaluamos distintas dosis de NBTI en dos rangos: 20, 10, 5, 2.5, y 1, 0.5 y 0.1 mg/kg. Observamos que todas las dosis ensayadas en el primer rango (20-2.5 mg/kg) disminuyeron per se la actividad locomotora comparada con el grupo control. En el rango de dosis menor (1 a 0.1 mg/kg) observamos que no parece haber un efecto per se del NBTI. Por lo tanto, estas dosis fueron seleccionadas para evaluar si eran capaces de disminuir el efecto comportamental inducido por el tratamiento agudo de CocCaf. Las dosis de 0.1 y 0.5 mg/kg de NBTI no indujeron un efecto per se, aunque no bloquearon la hiperactividad locomotora inducida por el tratamiento agudo de CocCaf (Figura 6). Es necesario evaluar otro compuesto inhibidor de ENT-1 y continuar los ensayos comportamentales para evaluar el efecto luego de un tratamiento repetido.

En una primera fase de experimentos, se avanzó en la determinación de las condiciones cromatográficas para la detección neuroquímica de la curva de calibración de una muestra estándar de adenosina (Figura 7).

Conclusiones y recomendaciones

Los resultados obtenidos no apoyaron nuestra hipótesis de trabajo, ya que CBD no atenúo el fenómeno de sensibilización locomotora inducida por CocCaf. Sin embargo, hay que profundizar en este resultado ya que, se observaron 3 grupos de animales con diferentes efectos. Datos de la literatura, apoyan la existencia de estos resultados (49). Los niveles de citoquinas plasmáticas obtenidos hasta el momento no permiten asociar la propiedad antiinflamatoria de CBD con la presencia de procesos inflamatorios asociados el fenómeno de sensibilización locomotora inducida por CocCaf. No podemos descartar el papel del sitio ENT-1 en el mecanismo de acción de CBD, aunque más investigación es necesaria. Una dosis mayor de CBD, o protocolos experimentales que incluyan un tratamiento más prolongado de CBD o la inclusión de un periodo de abstinencia, serán necesarios para avanzar en la hipótesis de trabajo. Existe una alta variabilidad en los resultados con CBD en modelos animales, sugiriendo que variedades diferentes de CBD o dosificaciones y vías de administración podrían ser los factores más influyentes. Con la necesidad existente de la búsqueda de estrategias terapéuticas para el SUD, continuaremos apoyando la hipótesis de trabajo del presente proyecto. CBD posee un amplio espectro de beneficios, y seguramente, encontrando el protocolo experimental adecuado, y ensayando otros modelos, podremos alcanzar resultados positivos. Resultados en proceso de análisis, no incluidos dentro de este proyecto, sugieren que, a través de la cuantificación de otros parámetros (por ej. análisis transcriptómico- ARNseq), genes relacionados a procesos anti-inflamatorios y de plasticidad se upregulan en los animales tratados con CBD-CocCaf. Continuar con la investigación en esta temática podría acercarnos a comprender acciones a corto o mediano plazo de CBD sobre acciones inducidas por drogas psicoestimulantes.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Presentación en evento	Propiedad anti-inflamatoria del Cannabidiol asociada a la sensibilización comportamental inducida por la combinación de cocaína y cafeína en ratones	Flores Luna D; Richeri Analía; López Ximena; Fabius Sara; Martínez Gaby; Urbanavicius Jessika; McGregor Ronald; Scorza Cecilia	https://sociedadneurociencias.uy/jornadas-2024/	https://hdl.handle.net/20.500.12381/3727	Finalizado
Publicación de trabajo en evento (artículo de conferencia)	Drogas de abuso psicoestimulantes y potencial terapéutico de cannabidiol. ¿una opción terapéutica?	Flores Luna D; Richeri Analía; López Ximena; Fabius Sara; Martínez Gaby; Urbanavicius Jessika; McGregor Ronald; Scorza Cecilia	https://diecc.org/	https://hdl.handle.net/20.500.12381/3728	Finalizado

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association-APA. Substance-related and addictive disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, American Psychiatric Association pp 481-589, 2013.

2. Olsen Y. What Is Addiction? History, Terminology, and Core Concepts. Med Clin North Am 106:1-12, 2022.

3. United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC. World Drug Report 2024.

4. Castaño GA. Cocaínas Fumables en Latinoamérica. Adicciones 12:541-550, 2000.

5. Jones LM, et al. Advances in cocaine signature methodology: Alkaloid and isotope profiles of coca grown in Puno, Peru. Drug Test Anal. 14:519-524, 2022.

6. Deng J, et al. Cocaine hydrolase blocks cocaine-induced dopamine transporter trafficking to the plasma membrane. Addict Biol 27:e13089, 2022.

7. Leon FR. Epidemiología del Uso y Abuso de la Pasta Básica de Cocaína en el Perú: 1976-1978. In: Pasta Básica de Cocaína, un estudio Multidisciplinario 29-111, 1989 CEDRO.

8. Jeri FR, et al. The syndrome of coca paste. J. Psychoactive Drugs 24:173-182, 1992.

9. Pascale A, et al. Pasta base de cocaína: experiencia del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. Adicciones 22:227-231, 2010.

10. Pascale A, et al. Consumo de pasta base de cocaína en América del Sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. CICAD-OEA, 2014.

11. Epele ME. New toxics, new poverty: a social understanding of the freebase cocaine/Paco in Buenos Aires, Argentina. Subst Use Misuse 46:1468-1476, 2011.

12. Observatorio Uruguayo de Drogas. PBC en Uruguay. Compilación, Junta Nacional de Drogas (JND), 2014.

13. Observatorio Uruguayo de Drogas. VIII encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas. JND, 2024.

14. Gossop M, et al. Br. J. Addict. 87:1527-1536, 1992.
15. Samaha AN, Robinson TE. Trends Pharmacol. Sci. 26(2):82-7, 2005.
16. Abin Carriquiry JA, et al. Neurotox. Res. 34:295-304, 2018.
17. López Hill X, et al. Behav. Brain. Res. 221:134-141, 2011.
18. Prieto JP, et al. American Journal on Addictions 24:475-481, 2015.
19. Prieto JP, et al. Psychopharmacology 233:2879-2889, 2016
20. Galvalisi M, et al. Neurotox. Res. 31(1):90-98, 2017.
21. Triaca J, et al. Revista de Psiquiatría del Uruguay 73:37-48, 2009.
22. Barrenechea C, et al. Programa nacional de atención a usuarios problemáticos de drogas. Ediciones MSP-JND, 2007.
23. Mechoulam R. Science 168:1159-1166, 1970.
24. El-Sohly MA, et al. Life. Sci. 78:539-48, 2005.
25. El-Sohly MA, et al. J. Forensic. Sci. 45:24-30, 2000.
26. Echeverry C, et al. Adv. Exp. Med. Biol. 1297:1-9, 2021.
27. Atalay S, et al. Antioxidants 9(1):21, 2019.
28. Moreira FA, et al. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 30:1466-71, 2006.
29. Zanelati TV, et al. Br. J. Pharmacol. 159:122-128, 2010.
30. Zuardi AW, et al. Braz. J. Med. Biol. Res. 39:421-429, 2006.
31. Zuardi A, et al. J. Psychopharmacol. 24:135-137, 2010.
32. Campos AC, et al. Pharmacol. Res. 112:119-127, 2016.
33. Calpe-López C. Molecules 24(14):2583, 2019.
34. Navarrete F, et al. Front. Pharmacol. 12:626010, 2021.
35. Chye Y, et al. Front. Psychiatry 10:63, 2019.
36. Bergamaschi MM, et al. Current Drug Safety 6:237-249, 2011.
37. Viudez-Martínez A, et al. Acta Pharmacol Sin. 40(3):358-364, 2019.
38. Pertwee RG. Br. J. Pharmacol. 153(2):199-215, 2008.
39. Atalay S, et al. Antioxidants 9(1):21, 2019.
40. Carrier EJ, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103(20):7895-900, 2006.
41. Clark KH, et al. Psychostimulant abuse and neuroinflammation: emerging evidence of their interconnection. Neurotox Res 23 (2):174-188, 2013.
42. Lacagnina MJ. Glial and neuroimmune mechanisms as critical modulators of drug use and abuse. Neuropsychopharmacology 42: 156-177, 2017.
42. Moreira F.P., et al. Cocaine abuse and effects in the serum levels of cytokines IL-6 and IL-10. Drug Alcohol Depend. 158:181-185, 2016.
43. Little KY, et al. Decreased brain dopamine cell numbers in human cocaine users. Psychiatry Res. 168: 173-180, 2009.
44. Carrier EJ, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103(20):7895-900, 2006.
45. Schwarzkopf N, et al. Behavioral Pharmacology 29:519-529, 2018.
46. Prieto JP, et al. Neurotox. Res. 38(2):478-486, 2020.
47. Richeri A, et al. J. Anat. 207(2):125, 2005.
48. Martínez Naya N, et al. An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: Pharmacokinetics and Cellular Effects. Molecules. 29(2):473, 2024.
49. Chesworth R, et al. Cannabidiol (CBD) reduces cocaine-environment memory in mice. Pharmacol Biochem Behav. 199:173065, 2020.

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)

