

UNED Investigación

El sexo sí importa: detectadas grandes diferencias sexuales en los efectos del consumo adolescente de cannabis

El efecto del consumo de cannabis durante la adolescencia produce consecuencias diferentes según el sexo que son visibles en la edad adulta, según consigna el estudio publicado por el Grupo de Investigación de Psicobiopatología de la UNED, liderado por el profesor Alejandro Higuera Matas. Una combinación de estudios en ratas adolescentes de laboratorio expuestas a distintas dosis de THC -principio activo del cannabis- y complementado con su seguimiento de adultos, y con estudios genéticos de ARN en un área del cerebro conocida como núcleo accumbens. Los resultados, de gran relevancia para el desarrollo de tratamientos y estrategias preventivas de drogodependencias en humanos, indican que, por un lado, ellos, ya mayores, son mucho más proclives que ellas a caer en algunos de los comportamientos patológicos que conforman las adicciones; y, por otro, que el consumo adolescente podría ser fuente de riesgo de padecer enfermedades mentales como la esquizofrenia, o, en casos concretos, como el del gen *Rgs2*, actuar como factor protector en las hembras.



Lee la Investigación completa

El artículo *¿9-Tetrahydrocannabinol During Adolescence Reprograms the Nucleus Accumbens Transcriptome, Affecting Reward Processing, Impulsivity, and Specific Aspects of Cocaine Addiction-Like Behavior in a Sex-Dependent Manner* (9-tetrahydrocannabinol durante la adolescencia reprograma el transcriptoma del núcleo accumbens, afectando el procesamiento de recompensas, la impulsividad y aspectos específicos de la conducta similar a la adicción a la cocaína de una manera dependiente del sexo), publicado por la reputada revista *International Journal of Neuropsychopharmacology*, recoge el estudio presentado por el Grupo de Investigación de Psicobiopatología de la UNED que además del rigor científico incluye una importante perspectiva de género. El equipo utiliza en la práctica totalidad de sus ensayos ratas de ambos sexos, una de las reiteradas reivindicaciones del colectivo de mujeres científicas. Ello les ha permitido, en este caso, disgregar los efectos del consumo de cannabis en edad adolescente entre los cobayos las ratas machos y hembras.

El proyecto de investigación surgió del debate sobre el alcance y gravedad de los efectos a largo plazo del consumo de cannabis en la adolescencia. La hipótesis de la Puerta de Entrada que plantea que uso de drogas como el tabaco, el alcohol o el cannabis puede llevar al consumo de otras drogas como la cocaína o la heroína. "Hay algunos estudios en seres humanos que sugieren que esta relación existe, pero deben tenerse en cuenta otras variables, como la disponibilidad de las diferentes drogas en cada región, el perfil socioeducativo de los consumidores, etc..., que expliquen esta relación sin que existan lazos de causalidad. Hemos realizado este estudio precisamente para aportar luz sobre este debate y, sobre todo, para establecer si hay una relación causal entre el consumo de cannabis en la adolescencia y la adicción a cocaína en la edad adulta", señala **Higuera Matas**.

De ratas y humanos

La investigación se desarrolla en distintos ámbitos. Como método de observación se utiliza una técnica conocida como autoadministración intravenosa de drogas. Consiste en implantar quirúrgicamente un catéter en la vena yugular de los animales conectado a un sistema de inyección automática. "Se introduce al animal en una caja de condicionamiento en la que cada vez que presiona una palanca, se activa la bomba de infusión y la rata recibe una inyección de la droga. Es el mejor sistema con el que contamos los investigadores para estudiar la adicción a drogas porque reproduce muchas de las condiciones del consumo, voluntario por un lado y compulsivo por otro, que hacen los seres humanos", afirma el profesor.

Se seleccionaron ratas adolescentes machos y hembras a los que se administraba el componente psicoactivo del cannabis, el tetrahydrocannabinol o

THC. Cuando los animales llegaban a la edad adulta se les hacía un seguimiento de la presencia de diferentes alteraciones psicológicas relacionadas con el consumo de la droga y el desarrollo de conductas adictivas. “Encontramos que las ratas tratadas con el cannabinoide durante la adolescencia, mostraron al llegar a la edad adulta una mayor tendencia a consumir cocaína en condiciones de alta demanda, es decir cuando el esfuerzo requerido para obtener la droga es alto. Este efecto se vio en los machos, no así en las hembras. También observamos que las hembras que fueron tratadas con THC durante la adolescencia tuvieron un incremento de conductas impulsivas que, sin embargo, desapareció con el tiempo”.

De adicciones y pandemia

El seguimiento de las ratas de laboratorio, machos y hembras, expuestos al THC en la adolescencia incluía aumentar y reducir el acceso a otras drogas ya en edad adulta. Si en principio obtenían una dosis presionando la palanca una sola vez, el esfuerzo necesario para obtenerla aumentaba poco a poco y requería 2, 3, 4 o más presiones. Los machos consumieron más drogas a pesar del mayor esfuerzo que requería obtenerla. Las hembras no. Pero cuando se reducía nuevamente el esfuerzo, las hembras mostraban un mayor repunte en el consumo. “Me gusta pensar en esta situación como análoga a lo que algunas personas han podido vivir durante el confinamiento que tuvimos durante la Pandemia. Cuando estábamos recluidos en casa, el acceso a la droga era complicado. Sin embargo, al permitir de nuevo la actividad normal, el acceso a los proveedores de droga volvió a ser *fácil*. Quizás el efecto del confinamiento y la posterior vuelta a la normalidad puede tener efectos diferentes en personas que han fumado habitualmente cannabis como adolescentes en comparación con los que no lo han hecho”, plantea **Alejandro Higuera**.

Otra de las variables constatadas es que el consumo de cannabis en adolescencia no aumenta todos los comportamientos que integran una adicción. “Por ejemplo, no afecta al consumo compulsivo de la droga, aquel que se hace a pesar de las consecuencias negativas. De hecho parece que en las hembras, la exposición a cannabis en adolescencia, podría estar protegiendo de las recaídas al consumo de drogas como la cocaína. Vemos por tanto que los efectos a largo plazo de los cannabinoides en la adolescencia van a depender de una manera capital del sexo. No son los mismos efectos los que se observan en machos o en hembras y esto tiene mucha importancia de cara a desarrollar estrategias preventivas individualizadas”, asegura.

De drogas, genes y esquizofrenia

La investigación en el aulario de las ratas se complementó con el estudio neurobiológico de los efectos de las drogas en el cerebro. Se utilizaron técnicas denominadas de secuenciación masiva paralela de ARN, “que nos ha permitido un análisis simultáneo de la expresión de miles y miles de genes en un área del cerebro fundamental para todos los procesos relacionados con el refuerzo, el núcleo accumbens”. De nuevo, los resultados obtenidos dependían críticamente del sexo de los animales: “mientras que en los machos se afectaron genes relacionados con procesos cognitivos y relacionados con la plasticidad sináptica, en las hembras se vieron cambios en genes que regulan la morfología celular y que en algunos casos están muy relacionados con la actividad hormonal de estos animales”.

La tercera línea confluyente de la investigación resultó de la observación de algunos de los genes que se vieron afectados por el consumo de cannabis en la adolescencia y que están relacionados con la esquizofrenia. El sexo, en este caso, también aparece como determinante: “en algunos casos se mostraron efectos totalmente contrarios en los machos y en las hembras ¿Qué nos sugiere esto?, que el consumo de cannabis en adolescentes podría generar una susceptibilidad o una protección frente a la enfermedad en función del sexo. Una idea novedosa que conviene explorar más a fondo”, se compromete el psicobiólogo de la UNED.

Este trabajo se ha financiado gracias a proyectos de investigación concedidos por la Fundación BBVA, las Becas Leonardo para Investigadores Creadores Culturales, y por el Plan Nacional sobre Drogas. Sus autores integran el Grupo de investigación consolidado de la UNED de Psicopatología, liderado por **Alejandro Higuera Matas**.
