



Adicción a cannabis: bases neurobiológicas y consecuencias médicas

Pedro Araos*, Montserrat Calado*, **, Esperanza Vergara-Moragues***, María Pedraz*,
Francisco Javier Pavón* y Fernando Rodríguez de Fonseca*

*Grupo de Neuropsicofarmacología, Instituto IBIMA, Hospital Carlos Haya de Málaga.

**Servicio de Neurología, Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

***Grupo de Neuropsicología y Psiconeuroinmunología Clínica, Universidad de Granada.

Recibido: 09/12/2012 · Aceptado: 31/01/2014

Resumen

La adicción a los preparados de *cannabis sativa* es un problema relevante en nuestra sociedad, con especial importancia durante la adolescencia. Su fácil disponibilidad y los episodios adversos asociados a su abuso y/o dependencia han incrementado la demanda de tratamiento derivada por su consumo. En los últimos 20 años se ha podido avanzar mucho sobre la farmacología del *cannabis* y de sus principios activos, moléculas grasas que actúan a través de un sistema de señalización endógeno denominado sistema endocannabinoide implicado en el desarrollo y la plasticidad cerebrales. Su estimulación crónica puede inducir no sólo dependencia y adicción, sino también derivar en consecuencias neurobiológicas que tienen repercusión clínica. Así, por un lado se puede encontrar el incremento de trastornos mentales tanto primarios como inducidos (trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos psicóticos) y por el otro, alteraciones en los procesos cognitivos (memoria, atención, toma de decisiones, asunción de riesgos, control de impulsos). Estas consecuencias son más graves si el consumo se realiza en la adolescencia. Algunos de estos efectos son permanentes y el conocimiento de los mismos necesario para una correcta atención sanitaria.

Palabras Clave

Adolescencia, desarrollo, endocannabinoides, hachís, marihuana, psicosis.

— Correspondencia a: _____
Fernando Rodríguez de Fonseca
E-mail: frdefonseca@gmail.com



Abstract

Addiction to products derived from the plant *cannabis sativa* has become a relevant problem in western societies. Its prevalence in both teenagers and young adults has grown in the last decade. The problem is aggravated by the availability of plant derivatives with a high THC content. Today, the number of cannabis users requesting medical treatment is growing, as well as the incidence and variety of the adverse effects associated with its chronic consumption. On the other hand, the last 20 years' research have revealed the hidden pharmacology of the active principles of cannabis. Cannabinoids, the psychoactive chemicals of the plant, exert their pharmacological actions through their interaction with an endogenous signaling system, the endocannabinoid system. This system is involved in brain development, plasticity and repair, and its chronic stimulation can induce not only dependence/addiction, but also result in adverse clinical effects. The negative side of cannabis use has greatest impact in the adolescent period. The main adverse effects of chronic cannabis use include the increase in the incidence of mental disorders (mainly psychosis), as well as alterations in cognitive processes including memory, attention, decision-making, risk behaviors as well as impulsivity. Some of these effects are permanent and information and research on their nature is greatly needed in order to achieve a correct public health approach to cannabis use.

Key Words

Adolescence, cannabis, development, endocannabinoids, hashish, marijuana, psychosis.

I. INTRODUCCIÓN: EL CANNABIS COMO DROGA DE ABUSO. LA DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Los preparados del *cannabis sativa* (hachís, marihuana, polen, quife) constituyen la droga ilegal más extendida en Europa. Si consideramos que las incautaciones de estos preparados en la Unión Europea superan las 7200 toneladas anuales nos podemos hacer una idea de la dimensión de su tráfico y utilización. Más de 78 millones de europeos reconocen haberlos utilizado en algún momento de su vida, y de ellos, más de 12 millones lo han hecho en el último mes. Teniendo en cuenta que en

España el 17,2% de la población entre 15 y 24 años reconoce haber consumido cannabis en el último mes, podremos dar una correcta dimensión al problema social que supone el tráfico y consumo de esta droga ilegal. Hoy por hoy, y en número de pacientes, la adicción a *cannabis* supone el principal motivo de atención sanitaria por una droga de abuso ilegal en la Unión Europea (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2011). Por tanto, la alta prevalencia de consumo en jóvenes es especialmente preocupante, ya que hay evidencia científica contrastada del impacto del consumo de *cannabis* en la adolescencia y la aparición de psicopatología. Los trastornos más comunes en población adulta en general, y adolescente



en particular, son los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos psicóticos (Degenhardt y Hall, 2002).

2. NEUROFARMACOLOGÍA DEL CANNABIS

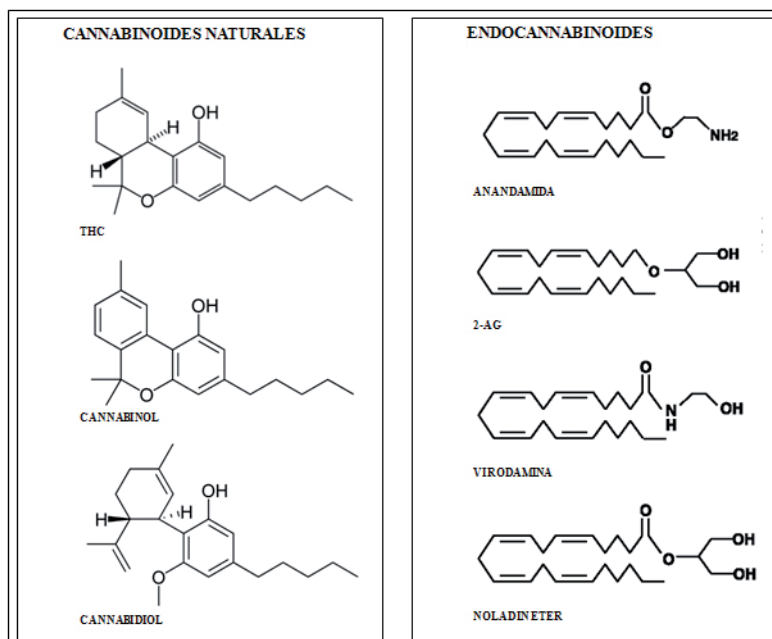
2.1. Receptores cannabinoides

Pese a ser la droga ilegal más consumida y la más antigua de la que se tiene testimonio histórico, las bases moleculares de la adicción al *cannabis* fueron un misterio hasta bien entrado el siglo XX. A finales de los años 60, se describen por primera vez los compuestos psicoactivos del *cannabis sativa*, denominados genéricamente cannabinoides (Figura 1A). De entre ellos, destacan el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabinoil y el cannabidiol (Mechoulam, 1970). Estos compuestos son derivados terpénicos carentes de nitrógeno y extremadamente lipófilos, lo que dificulta tremendamente el estudio de su actividad farmacológica. Por ello, se tardaron más de veinte años en identificar los mecanismos de actuación de los cannabinoides naturales. En el año 1988, el grupo de Allyn Howlett en San Luis (EE. UU.), describió la existencia en el cerebro de un receptor metabotrópico (tipo de receptor para neurotransmisores acoplado a proteína G y capaz de modificar las concentraciones de segundos mensajeros como el AMP cíclico o el diacilglicerol) que era activable por cannabinoides naturales como el THC (Devane, Dysarz, Johnson, Melvin y Howlett, 1988).

Este receptor presentaba una serie de características únicas, entre las que cabía destacar su presencia extraordinariamente densa en los terminales axónicos de las neuronas de proyección de los ganglios basales, el hipocampo y las cortezas cerebral y cerebelosa. A diferencia de los receptores para opiáceos, este receptor no se expresaba en las zonas del cerebro que controlan las funciones vitales, lo que explicaría la baja toxicidad cardiorrespiratoria del *cannabis*. Poco tiempo después, se pudo clonar este receptor al que se denominó receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), y se demostró su presencia en neuronas y en menor medida en tejidos periféricos, incluyendo el sistema neuroendocrino (Matsuda, Lolait, Brownstein, Young y Bonner, 1990). El receptor CB1 es el receptor metabotrópico más abundante en el cerebro, y se ha conservado extraordinariamente a lo largo de toda la escala animal, desde invertebrados a vertebrados superiores (Matsuda et ál., 1990). Por homología estructural se identificó un segundo receptor, denominado receptor cannabinoide tipo 2 (CB2), expresado también en múltiples tejidos. Inicialmente, CB2 se identificó en tejidos periféricos y células relacionadas con el sistema inmunológico y mononuclear fagocítico, aunque posteriormente se ha demostrado su presencia en tejidos nerviosos como células gliales, y en menor medida, en neuronas (Gongga et ál., 2006). Existen indicios de la existencia de otros receptores cannabinoides diferentes a CB1 y CB2 que podrían ser activados por moléculas cannabinoides. Entre estos candidatos encontramos a canales iónicos (TRPV1) y otros receptores metabotrópicos acoplados a proteína G (GPR55 y GPR119) (Brown, 2007).



Figura 1. Principales compuestos cannabinoides
A) Cannabinoides naturales de la planta cannabis sativa. B) Cannabinoides endógenos.



THC: Tetrahidrocannabinol; Virodamina: O-araquidoniletanolamina; Noladin éter: 2-araquidonilgliceril éter.
Fuente: Elaboración propia.

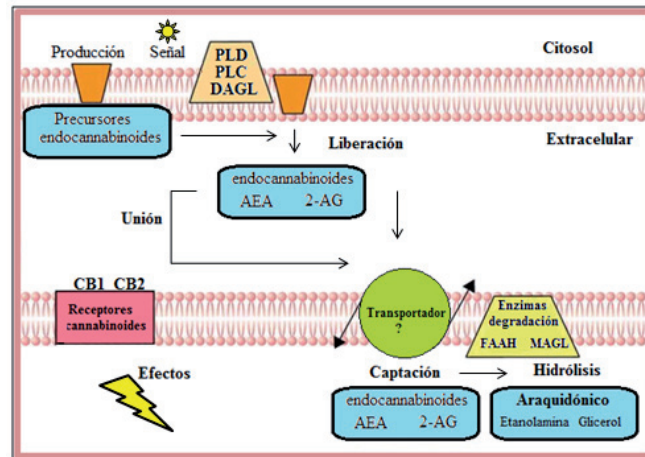
2.1.1. Ligandos endógenos de los receptores CBI y CB2

La presencia de receptores para cannabinoides naturales indicaba la existencia de ligandos endógenos. La búsqueda de dichos ligandos condujo al hallazgo de dos derivados del ácido araquidónico, araquidoniletanolamina (conocida como anandamida, AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Devane et ál., 1992; Piomelli, 2003). Estos dos compuestos se forman a partir de la hidrólisis de precursores ubicados en la membrana plasmática (N-acilfosfatidil etanolamina para la anandamida, y diacilglicerol para 2-AG) por dos sistemas enzimáticos

diferentes que incluirían a las fosfolipasas C y D, así como la diacilglicerol lipasa. Respecto a la inactivación de estos endocannabinoides, parece producirse por un doble proceso que incluye: recaptación celular (se especula que al menos para la anandamida se produciría a través de un transportador específico) y degradación enzimática. Se han descrito dos sistemas enzimáticos de degradación principales: la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL), con mayor especificidad por anandamida y 2-AG respectivamente. La bioquímica de ambos endocannabinoides se resume en la Figura 2.



Figura 2. Esquema general del metabolismo de los endocannabinoides: componentes del sistema endocannabinoide. Existen rutas alternativas de síntesis y degradación a las citadas



PLC: Fosfolipasa C; PLD: Fosfolipasa D; AEA: Anandamida; 2-AG: 2-araquidonilglicerol; DAGL: Diacilglicerol lipasa; CB1: Receptor cannabinoide tipo 1; CB2: Receptor cannabinoide tipo 2; FAAH: Amidohidrolasa de ácidos grasos; MAGL: Monoacilglicerol lipasa.
Fuente: Elaboración propia.

Es importante destacar que tanto la anandamida como el 2-AG son señales de comunicación intercelular producidas a demanda a partir de cambios en el potencial de membrana celular que se producen por la estimulación de receptores glutamatérgicos, GABAérgicos, colinérgicos o dopaminérgicos. Por tanto, los endocannabinoides son señales transitorias que no dan lugar a un almacenamiento de los mismos. Esta última característica los diferencia de neurotransmisores clásicos como la dopamina o la noradrenalina, las cuales se almacenan en vesículas presinápticas desde donde se movilizan y vacían en procesos de sinapsis durante los fenómenos de neurotransmisión (Tischbirek et ál., 2012). Otro aspecto importante es la diferente concentración y afinidad de ambos endocannabinoides. La anandamida presenta mayor afinidad que el 2-AG por el receptor CB1, pero su presencia y concentración máxima es mucho menor que la

de este segundo endocannabinoide (Piomelli, 2003; Rodríguez de Fonseca, Del Arco, Bermúdez, Bilbao, Cippitelli y Navarro, 2005). No obstante, en los últimos años han sido descritos más endocannabinoides [2-araquidonilgliceril éter (noladin éter), N-araquidonildopamina, O-araquidoniletanolamina (virodamina), etc.] (Figura 1B) que mediarían otros efectos no descritos por anandamida y 2-AG (Hanus et ál., 2001; Bisogno et ál., 2005; Porter et ál., 2002).

2.1.2. Papel fisiológico del sistema endocannabinoide

La identificación de receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos, así como la maquinaria enzimática para la síntesis y degradación de los mismos, permitió hablar de la existencia de un sistema endógeno cannabinoide (o endocannabinoide) involucrado en una enorme cantidad de procesos fisiológicos

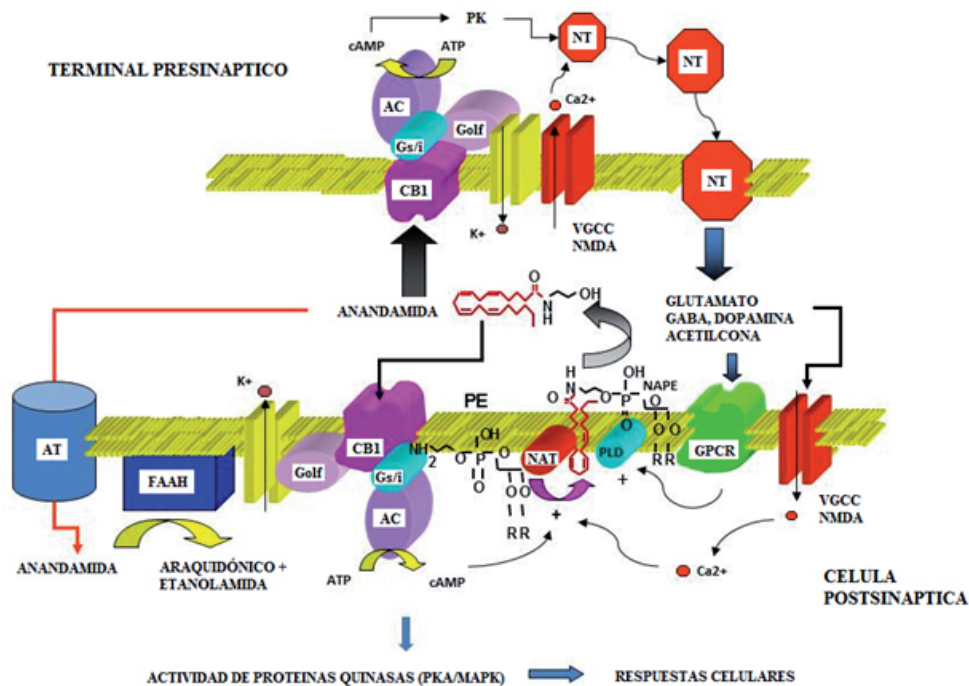


y metabólicos clave. Además, recientemente se ha comprobado la existencia de receptores para cannabinoides en la membrana mitocondrial lo que sugiere que el sistema endocannabinoide también participa en la regulación de la bioenergética celular. Esta característica es muy relevante respecto a la transmisión sináptica, ya que también vendría determinada por la producción puntual de endocannabinoides intracelulares. (Benard et ál., 2012).

La existencia de los receptores cannabinoides ha ayudado a entender las acciones farmacológicas de los cannabinoides naturales y de la extensa

familia de compuestos cannabimiméticos que se han desarrollado a partir de su estructura (Rodríguez de Fonseca et ál., 2005). A nivel celular, los endocannabinoides son señales endógenas que regulan plasticidad sináptica, excitabilidad celular, secreción, y desarrollo/diferenciación celular. Quizá su papel más importante es la regulación de los procesos de plasticidad sináptica en el sistema nervioso central. Como se explica en la Figura 3, la activación postsináptica de receptores ligados a incrementos de Ca^{2+} postsináptico (por ejemplo, los ligados a la producción de los segundos mensajeros diacilglicerol e inositol trifosfato) produce

Figura 3. Papel fisiológico del receptor CB1 en la transmisión sináptica. En esta figura se muestra el papel potencial de la anandamida, siendo similar el del 2-AG



PK: Proteína quinasa; cAMP: Adenosín monofosfato cíclico; NT: Neurotransmisor; AC: Adenilato ciclasa; G_{s/i}: Proteína G estimuladora/inhibidora; Golf: Proteína G olfatoria; VGCC: Canal de Ca dependiente de voltaje; NMDA: Receptor ionotrópico de glutamato; AT: Transportador de anandamida; NAT: N-aci transferasa; NAPE: N-aci fosfatidiletanolamina; GPCR: Receptor acoplado a proteína G.
Fuente: Elaboración propia.



un incremento en la actividad de las enzimas que producen endocannabinoides. Estos compuestos pueden actuar como mensajeros retrógrados que, al inhibir la actividad presináptica y modificar la despolarización postsináptica, contribuyen al establecimiento de fenómenos de plasticidad bioeléctrica cruciales para el aprendizaje. Entre estos, se incluyen los fenómenos de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD) y los fenómenos de excitación e inhibición de la supresión inducida por despolarización (DSE y DSI) (Piomelli, 2003).

Además del papel de reguladores presinápticos, los endocannabinoides regulan la excitabilidad postsináptica, afectando a la dinámica de los canales de calcio, canales de potasio, y la producción de segundos mensajeros (fundamentalmente AMP cíclico). También modulan varias familias de proteínas quinasas (como MAPK) implicadas en la regulación de múltiples procesos, muchos de ellos relacionados con la plasticidad neuronal. Como ejemplo relevante para la patología psiquiátrica, la activación de receptores cannabinoides postsinápticos puede modificar drásticamente la señalización mediada por otros neurotransmisores como dopamina o péptidos opioides, en cuyos circuitos neuronales está presente (Maldonado, Valverde y Berrendero, 2006). La activación por dopamina de los receptores D2 postsinápticos es capaz de iniciar la liberación de anandamida, que al activar los receptores CB1, modifica la transducción de señal dopaminérgica y por tanto sus acciones fisiológicas pre y postsinápticamente. Así, mientras que los cannabinoides (exógenos o naturales) son capaces de inhibir la potenciación motora o las estereotipias (comportamiento desorganizado asociado a hiperestimulación del receptor dopaminérgico D2), el boqueo de los receptores CB1 potencia esta desorgani-

zación comportamental. Dicha desorganización ha sido propuesta como un mecanismo de promoción de los síntomas psicóticos agudos (Fernández-Espejo, Viveros, Núñez, Ellenbroek y Rodríguez de Fonseca, 2009).

Estos cambios bioeléctricos y sinápticos pueden suponer la consolidación o borrado de conexiones neuronales en circuitos cruciales para la cognición, el aprendizaje motor o el control emocional. Esta hipótesis se ha podido demostrar en el ámbito de las memorias afectivas. En ellas, el sistema endocannabinoide juega un papel crucial en los procesos de olvido selectivo, siendo la base fisiológica del mecanismo que utilizamos para desembarazarnos de las memorias aversivas que pueden dificultar enormemente los procesos de aprendizaje adaptativo y la vida emocional del individuo (Marsicano et ál., 2002).

En función de la ubicación anatómica de los receptores CB1 y CB2 se ha podido demostrar una participación clave de este sistema en la regulación de procesos perceptivos (dolor), cognición (memoria), control emocional, regulación de los sistemas motores, control neuroendocrino, homeostasis del gasto energético, regulación del tránsito gastrointestinal, integración neuroinmunológica y un importante papel en la reproducción y el desarrollo embrionario (Maldonado et ál., 2006; Piomelli, 2003; Rodríguez de Fonseca et ál., 2005). Uno de los circuitos de señalización más relevantes en los que el sistema endocannabinoide está presente es el sistema de refuerzo y recompensa, relacionado con procesos de integración emocional y aprendizaje asociativo. La presencia del receptor CB1 y de los elementos del sistema endocannabinoide en estos circuitos explica por qué el *cannabis* es una droga de abuso, y por qué su uso continuado produce dependencia y psicopatología asociada.



3. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ADICCIÓN A CANNABIS

El THC, como principal componente psicoactivo del cannabis, posee todas las propiedades características de las drogas de abuso. Es capaz de activar el sistema de recompensa, incrementando la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, la principal estación de procesamiento del aprendizaje asociativo mediado por experiencias placenteras. Esta modulación del sistema de recompensa por los cannabinoides se asocia a la inducción de cambios en los umbrales de autoestimulación eléctrica intracraneal, la inducción de condicionamientos de lugar preferencial y la autoadministración intravenosa en modelos animales (Sperlágha, Windisch, Andó y Vizia, 2009). Todos estos hallazgos sostienen la hipótesis de que el *cannabis* es una droga de abuso como la heroína, el alcohol, los psicoestimulantes o la nicotina.

El THC también es capaz de modular los circuitos emocionales y de respuesta a estrés, incluyendo los circuitos que desde la amígdala y el hipotálamo utilizan el neurotransmisor la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y que regulan la respuesta emocional adaptativa a las drogas de abuso. El THC también es capaz de modular las funciones ejecutivas y la toma de decisiones actuando en la corteza prefrontal. EL *cannabis* y los endocannabinoides modifican la actividad de la corteza prefrontal y sus proyecciones a los ganglios basales y el mesencéfalo, que median la planificación y ejecución de los actos motivados. Por último, el THC es capaz de interferir con los procesos de aprendizaje de base hipocampal, necesarios para el establecimiento de memorias episódicas y afectivas. Todas estas acciones son dependientes

del receptor cannabinoide CBI que, aunque no está presente en las neuronas dopaminérgicas sí lo está en todas las neuronas que expresan receptores de dopamina y son inervadas por el circuito de refuerzo y recompensa (Maldonado et ál., 2006; Rodríguez de Fonseca et ál., 2005). Por último, hay que destacar que los propios endocannabinoides (no sólo aquellos exógenos) son moléculas que también actúan como agentes capaces de modificar los procesos de refuerzo y recompensa, y por tanto participan en la fisiopatología de la adicción (Rodríguez de Fonseca, Carrera, Navarro y Koob, 1997; Maldonado y Rodríguez de Fonseca, 2002; Maldonado et ál., 2006). De hecho, variaciones (polimorfismos) en los genes del receptor CBI y de enzimas de degradación endocannabinoide (por ejemplo la amidohidrolasa FAAH, que degrada anandamida) se vinculan a fenotipos severos de adicción en humanos (Maldonado et ál., 2006).

Debido a este perfil farmacológico que poseen los principios activos del *cannabis*, los animales y los humanos se auto-administran cannabinoides psicoactivos, y desarrollan tolerancia y dependencia tras su consumo crónico. Esta tolerancia y dependencia se produce a través de fenómenos adaptativos celulares idénticos a los que se producen tras la estimulación de los receptores opioides con morfina. La estimulación crónica del receptor CBI induce su desensibilización, así como fenómenos adaptativos en la cadena de segundos mensajeros regulados por el receptor CBI. Sin embargo, estos fenómenos no conducen a un síndrome de abstinencia espontáneo cuando se deja de consumir *cannabis*, debido a la larga vida media de los cannabinoides naturales. Los cannabinoides son compuestos que por su naturaleza lipídica se almacenan en tejidos grasos y su vida media en el organismo es cercana a un mes,



lo que impide la presentación de un síndrome de abstinencia intenso como el del alcohol o los opiáceos, de vida media muy corta. Sin embargo, sí es posible poner de manifiesto la dependencia a *cannabis* e inducir un síndrome de abstinencia si se administra un antagonista (inhibidor o bloqueador) del receptor CB1. Este síndrome de abstinencia inducido en animales dependientes a THC es muy similar al observado tras la administración de opiáceos (Navarro et ál., 1997; Rodríguez de Fonseca et ál., 1997).

Gracias a la convergencia de mecanismos de señalización de los receptores cannabinoides y de la mayoría de las drogas de abuso (como los receptores opioides, dopaminérgicos o serotoninérgicos), así como de la presencia de estos receptores en los circuitos responsables de la conducta adictiva, se ha podido demostrar un papel crucial del sistema cannabinoide en la adicción (Maldonado et ál., 2006). Las manipulaciones de los receptores CB1 mediante antagonistas específicos o deleciones en animales modificados genéticamente, junto con las alteraciones farmacológicas en el metabolismo de endocannabinoides mediante el uso de compuestos sintéticos específicos, modulan la adicción a drogas de abuso como cocaína, opiáceos, etanol y psicoestimulantes. Además, estos hechos explican el porqué de un policonsumo en el que la presencia del *cannabis* en el historial de los adictos es una constante (Maldonado et ál., 2006; Maldonado y Rodríguez de Fonseca, 2002).

4. CONSECUENCIAS NEUROBIOLÓGICAS DEL CONSUMO DE CANNABIS

Los efectos del consumo de preparados del *cannabis* siguen siendo el sujeto de un debate

social sesgado por las consideraciones sobre su situación legal. Esta situación ha dificultado el desarrollo de estudios sobre las consecuencias médicas (fundamentalmente neurobiológicas) derivadas de su consumo crónico. En los últimos veinte años, esta falta de evidencia científica se ha visto corregida por el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno que ha sentado las bases explicativas de las acciones de los principios activos del *cannabis*. Este soporte farmacológico, que iguala al *cannabis* con el resto de drogas de abuso, ha fomentado el desarrollo de estudios longitudinales en población usuaria de esta droga. Los resultados de estas investigaciones han conducido a la identificación de consecuencias médicas socialmente relevantes y que permiten una toma de posición realista sobre el impacto del *cannabis* en la salud. Quizá el hecho científico más relevante es la constatación de que la exposición a *cannabis* durante edades tempranas, especialmente en la adolescencia, puede producir un impacto duradero en el individuo. Consumir *cannabis* crónicamente en edades menores de 18 años trae como consecuencia por un lado, una mayor incidencia y prevalencia de psicopatología, siendo los trastornos de estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos psicóticos los más frecuentes. Por otro lado podría provocar deterioros cognitivos en la edad adulta en especial en el ámbito de las funciones ejecutivas (Verdejo, Orozco, Meersmans, Aguilar y Pérez-García, 2004).

4.1. Toxicidad aguda del cannabis

El consumo de *cannabis* no está asociado a mortalidad directa. La ausencia de receptores cannabinoides en las neuronas del tronco



encefálico que controlan las funciones vitales explica este hecho. Sin embargo, se ha demostrado que el consumo de cannabis no está desprovisto de consecuencias derivadas de sus efectos agudos, en un estudio se describió que el consumo de *cannabis* está asociado a un mayor número de efectos adversos (Joanujus, Leymarie, Tubery y Lapeyre-Mestre, 2011). Por otro lado, un estudio en una muestra de consumidores de cannabis sobre la siniestralidad de accidentes es más prevalente en esta población (Barrio, Jiménez-Mejías, Pulido, Lardelli-Claret, Bravo y De la Fuente, 2012). Entre los efectos adversos asociados al consumo de *cannabis* podrían destacar los relacionados con el sistema nervioso central. En una serie de 200 casos de ingresos por *cannabis*, en los que se constataron 619 efectos adversos, los efectos más importantes fueron los psiquiátricos (en especial los relacionados con ansiedad y ataque de pánico), que supusieron cerca del 18% de los casos, seguidos de los efectos sobre sistema nervioso periférico (15%), la intoxicación aguda (12%), los efectos respiratorios (11%) y los cardiovasculares (9,5%). En general, los consumidores regulares de cannabis tienen una incidencia de efectos adversos de 3.2/1000 consumidores.

En la aparición de efectos agudos del cannabis tiene una gran relevancia el cambio que se ha producido en el cultivo de la planta. La consecución de variedades de cannabis con un alto contenido en THC y un bajo contenido en cannabidiol, como las variedades de cultivos *indoor*, han incrementado el número de urgencias derivadas del consumo agudo de *cannabis* (Joanujus et ál., 2011). El cannabidiol es un cannabinoide no psicotrópico presente en

la planta y que actúa como un antagonista neutro del receptor CBI, provocando respuestas farmacológicas opuestas a las del THC, en especial en test de psicoactividad (Bhattacharyya et ál., 2010). La disminución de la cantidad de este cannabinoide y el incremento en el THC en las variedades puede estar detrás del incremento en reacciones adversas a los preparados del cannabis que se ha observado recientemente.

4.2. Exposición crónica a cannabis: cannabis y desarrollo cerebral

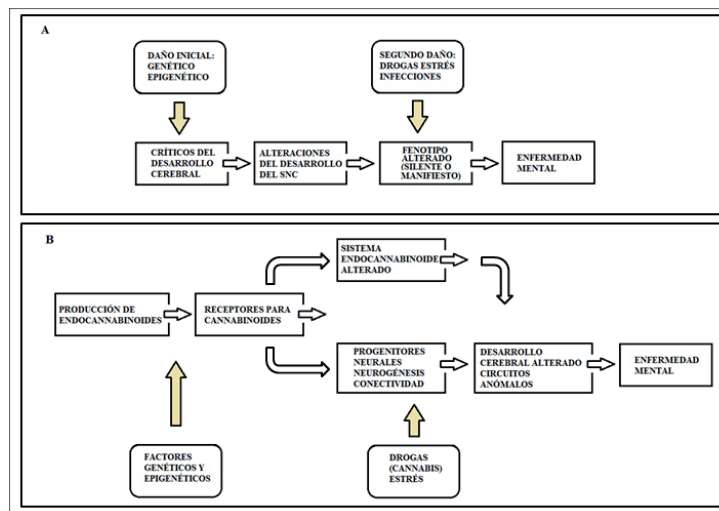
El verdadero problema del *cannabis* como droga de abuso deriva de los efectos que puede ejercer sobre el sistema nervioso central a largo plazo. El THC al estimular el receptor CBI no sólo incide sobre uno de los principales mecanismos de regulación de la transmisión sináptica. También afecta a los procesos de desarrollo y establecimiento de sinapsis, así como a la neurogénesis/diferenciación neuronal. Por tanto, el THC puede inducir cambios plásticos en la constitución, desarrollo y funcionamiento de los circuitos cerebrales en los que están presentes, y por tanto provocar alteraciones neurobiológicas que se manifiestan como enfermedad mental o neurológica. Estas acciones son mucho más relevantes si consideramos los momentos críticos del desarrollo cerebral, en los que los fenómenos de plasticidad y reorganización cerebral pueden conducir a fenotipos alterados silenciosos. Estos fenotipos de vulnerabilidad podrán manifestarse años después de forma clínica al incidir un segundo evento (por ejemplo consumo de drogas, estrés, infecciones, sucesos vitales) capaz de inducir en los circuitos alterados respuestas



anómalas por la alteración adquirida. Esta es la teoría del doble daño o doble insulto que explica la enfermedad mental como una consecuencia de las alteraciones en el neurodesarrollo (ver figura 4A). El THC presente en el *cannabis* podría modificar, por tanto, los procesos de formación del sistema nervioso central durante la gestación y la lactancia, si la madre es consumidora, o inducir cambios plásticos en la adolescencia, otro momento crucial del neurodesarrollo, si el adolescente

es consumidor. En la edad adulta, el *cannabis* podría modificar procesos de funcionamiento cerebral, especialmente los relacionados con el aprendizaje y la memoria, al alterar la dinámica de los circuitos en lo que se ubican los receptores CBI. Pero es lógico pensar que al no ser un momento crítico del desarrollo, el impacto del consumo, y por tanto de las consecuencias del mismo, sean menores que el que se produce en las etapas de máxima plasticidad (Figura 4B).

Figura 4. A) Teoría del doble daño: El desarrollo cerebral puede verse alterado tanto por la acción de factores endógenos (mutaciones, cambios en el programa genético de desarrollo) como exógenos (consecuencias epigenéticas derivadas de la exposición a drogas, hormonas, disruptores endocrinos, infecciones etc.) si estos impactan en periodos críticos de la vida (periodos embrionario, postnatal temprano y adolescencia). Estos factores pueden dar lugar a un fenotipo silente que se pone de manifiesto en la edad adulta cuando incide un segundo daño sobre el cerebro alterado. B) Papel del sistema endocannabinoide: El sistema endocannabinoide regula el desarrollo cerebral y puede ser diana o efector de estos daños cerebrales causantes de enfermedad mental. La exposición a cannabis puede modificar tanto el desarrollo cerebral al afectar a procesos de diferenciación neural, migración y conectividad como la conectividad y funcionamiento de los circuitos, actuando como un segundo daño capaz de provocar la emergencia del fenotipo alterado en forma de patología mental.



Fuente: Elaboración propia.



Este hecho se ve refrendado igualmente en la clínica (ver tabla 1) en el que la máxima incidencia de consecuencias médicas se observa en consumidores crónicos de *cannabis* que comenzaron el consumo en edades tempranas en torno a los 12-15 años, y que cuando alcanzaron la edad adulta ya declaraban un consumo mayor de 50 veces de preparados de la planta. Hay que dejar claro que la menor repercusión del consumo de *cannabis* en la edad adulta, no significa necesariamente inocuidad del mismo.

Por tanto, y con vistas a posicionarnos en el ámbito de la prevención y tratamiento de las consecuencias del consumo crónico de *cannabis*, vamos a revisar brevemente el impacto de dicho consumo en las siguientes

áreas: enfermedad mental (psicosis, trastornos del estado de ánimo), alteraciones en la memoria, alteraciones en las funciones ejecutivas y asociación con el consumo/abuso de otras sustancias (policonsumo).

4.3. Cannabis y enfermedad mental

El hecho de que los endocannabinoides sean capaces de modificar la liberación presináptica de neurotransmisores y de modular las respuestas postsinápticas actuando como señales homeostáticas de regulación del peso sináptico (es decir, cuando y con qué intensidad se activa una ruta sináptica), implica con seguridad que su dinámica de funcionamiento puede verse alterada en algunos procesos psicopatológicos,

Tabla 1. Principales efectos secundarios derivados del consumo de preparados de cannabis sativa en humanos para los que hay evidencia científica contrastada

Consecuencia Neurobiológica	Edad de inicio del consumo fin del estudio	frecuencia de Consumo	Referencia
Depresión y ansiedad		Más de 1/semana	Patton y col., 2002
Depresión y ansiedad	> 15	Al menos una vez	De Graaf y col. 2010
Psicosis	> 16	Al menos una vez	Moore y col. 2007
Psicosis	> 16	Más de 1/semana	Moore y col. 2007
Consumo de otras sustancias	15-21	Al menos 50 veces	Fergusson y col., 2000
Alteraciones en funciones ejecutivas	16-20	14 veces al mes	Solowij y col. 2002, 2011
Alteraciones en funciones ejecutivas	15-21	Más de 200 veces	Hanson y col., 2010
Alteraciones en memoria	13-19	Más de 200 veces	Jager y col., 2010
Síntomas de abstinencia a cannabis	> 18	Más de 100 veces	Levin y col., 2010

Nota: no se incluye la presencia de comorbilidad psiquiátrica, es decir, los trastornos psiquiátricos no-inducidos por el cannabis, presentes en consumidores de cannabis. Las funciones ejecutivas corresponden a atención, concentración, toma de decisiones, inhibición, impulsividad, memoria de trabajo y fluidez verbal.
Fuente: Elaboración propia.



como se ha descrito para la esquizofrenia (Fernández-Espejo et ál., 2009; Malone, Hill y Rubino, 2010; Zanettini, Panlilio, Alicki, Goldberg, Haller y Yasar, 2011). La modificación del funcionamiento cannabinoide puede limitar la plasticidad neuronal necesaria para afrontar situaciones vinculadas a experiencias agudas y traumáticas, contribuyendo a la aparición de sintomatología psiquiátrica asociada al circuito neuronal afectado. La literatura, en relación con el consumo de *cannabis*, establece claramente una contribución del sistema cannabinoide activado por el THC en el desarrollo de trastornos psicóticos, del estado de ánimo y de ansiedad (ver tabla 1). Concretamente, en el caso de la esquizofrenia y sujeta a discusión en el caso de los trastornos del estado de ánimo. Lo que evidencian algunos estudios es que tanto la edad temprana de comienzo como la dosis de consumo son factores determinantes para que el *cannabis* resulte en la aparición de un trastorno mental en edades posteriores (Anglin et ál., 2012). A este respecto, la baja percepción de riesgo asociado al consumo de esta droga por los adolescentes y la disponibilidad de preparados ricos en THC suponen un motivo de preocupación al incidir precisamente en estos dos factores determinantes en las complicaciones asociadas al consumo (Leweke y Koethe, 2008).

4.3.1. Cannabis y trastornos psicóticos

La asociación entre el consumo crónico de cannabis y la aparición de trastornos psicóticos ha sido un tema sujeto a gran debate, en especial por la dificultad para esclarecer si realmente lo que se observaba era una relación causal o a la inversa. Es decir, ¿el tras-

torno psicótico o la personalidad premórbida determinaban el consumo? o ¿es simplemente un efecto psicotogénico transitorio causado por los principios activos de la planta (psicosis cocaínica)? A partir de un metanálisis (Moore, Zammit, Lingford-Hughes, Barnes, Jones, Burke y Lewis, 2007) en el que se pudieron controlar estos factores, se pudo demostrar que el consumo de cannabis causaba trastornos psicóticos, incrementando el riesgo en un 40% en consumidores ocasionales y hasta un 109% en los consumidores crónicos. Haciendo una estimación sobre la incidencia de esquizofrenia en población general, el efecto sobre la misma del consumo de *cannabis* permite atribuir un 14% de las mismas a la presencia de consumo de esta droga. La mayoría de estos estudios se han realizado en cohortes de pacientes que comenzaron su consumo en la adolescencia por lo que, la aparición de este trastorno en estos pacientes se ajusta claramente al modelo de trastorno del neurodesarrollo citado anteriormente (Fernández-Espejo et ál., 2009; Malone et ál., 2010).

Al mismo tiempo, los mecanismos implicados en la aparición de psicosis asociada a cannabis parecen estar relacionados con el papel que tiene el sistema cannabinoide como modulador de las acciones de la dopamina sobre la neurotransmisión glutamatérgica que proyecta a los ganglios basales desde la corteza prefrontal y cingulada (Giuffrida, Parsons, Kerr, de Fonseca, Navarro y Piomelli, 1999). En condiciones normales, la dopamina facilita la neurotransmisión glutamatérgica, y una sobre estimulación dopaminérgica conduce a la desorganización del comportamiento y la aparición de síntomas positivos de psicosis. La



estimulación de los receptores CBI es capaz, de frenar de manera aguda la sobreactividad mediada por dopamina al actuar como un freno gracias a su capacidad para inhibir la liberación de glutámico y reducir la facilitación dopaminérgica. Sin embargo, la exposición crónica a cannabis desensibiliza los receptores CBI y provoca una situación paradójica en la que el freno endocannabinoide desaparece y se sustituye por una hiperreactividad a la estimulación dopaminérgica (Gorriti, Rodríguez de Fonseca, Navarro y Palomo, 1999). Este bloqueo endocannabinoide producido por el THC crónico explicaría por que los consumidores crónicos de cannabis pueden tener una mayor susceptibilidad al desarrollo de brotes psicóticos (Esta hipótesis se revisa extensamente en Fernandez-Espejo et ál., 2009).

4.3.2. Cannabis y trastorno del estado de ánimo

Hasta la fecha, se ha demostrado claramente cómo el sistema cannabinoide endógeno actúa como un potente ansiolítico al limitar la activación de circuitos amígdalofugales implicados en las respuestas de miedo condicionado y ansiedad. Así, la inhibición de la degradación de enocannabinoides es ansiolítica (Khaturia et ál., 2003), mientras que el bloqueo de los receptores CBI o la abstinencia a cannabinoides es profundamente ansiogénica (Navarro et ál., 1997; Rodríguez de Fonseca et ál., 1997). Es más, los cannabinoides parecen controlar la extinción de las memorias de naturaleza aver-siva o afectiva negativa, algo fundamental para entender el estrés postraumático o la ansiedad crónica (Marsicano et ál., 2002). Estos modelos animales han podido ser trasladados parcial-

mente a humanos, en los que sí se constata la acción ansiolítica del *cannabis*, aunque también se identifican reacciones adversas (pánico, ansiedad) asociadas a su administración aguda o crónica (Hall y Solowij, 1998).

En lo que atañe a trastorno de depresión mayor, el consumo de cannabis se asocia a una mayor prevalencia a los trastornos del estado de ánimo inducidos. El principal metanálisis publicado (Moore et ál., 2007) revela que la asociación no es tan fuerte como en el caso de los trastornos psicóticos (Odds ratio de 1.49 en depresión, versus 2.09 en trastorno psicótico), pero sí significativa. Aunque se han publicado estudios contradictorios (Arsenault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi y Moffit, 2002), esta presencia de trastorno del estado de ánimo es más frecuente en consumidores jóvenes, especialmente de sexo femenino, que comenzaron el consumo antes de los 17 años y que han sostenido consumos semanales e incluso diarios durante más de 5 años (Patton, Coffey, Carling et ál., 2002). En ellos la incidencia de depresión fue muy superior a la población no consumidora (Odds ratio 5.6).

4.4. Efectos del cannabis sobre la cognición

La exposición aguda y crónica a *cannabis* produce cambios relevantes en las funciones cognitivas.

4.4.1. Efectos del cannabis sobre las funciones ejecutivas

Desde la coordinación motora hasta las tareas ejecutivas más complejas como las capacidades de planificación, organización, resolución



de problemas, toma de decisiones y control del procesamiento emocional. Estos déficits dependen de la dosis, tiempo desde el último consumo, edad de inicio y duración del mismo (Crean et ál., 2011). El impacto del *cannabis* sobre las funciones ejecutivas, en especial en adolescentes, puede provocar un deterioro en las capacidades no sólo de aprendizaje, sino de interacción social, lo que puede provocar un desplazamiento social que facilita el mantenimiento del consumo y un avance hacia la marginación. Afortunadamente, esto sólo ocurre en un porcentaje de individuos pequeño, en relación con el total de consumidores, en torno al 10% de los mismos. Sin embargo, dado que en los adolescentes y adultos jóvenes la prevalencia del uso mensual de *cannabis* se acerca al 17% de la población, el impacto global supondría una nada desdeñable cantidad de adolescentes (en torno al 1,5%) con problemas cognitivos a raíz de su consumo de *cannabis*.

Los cambios en las funciones ejecutivas corresponden sobre todo a los ámbitos de aprendizaje verbal, memoria de trabajo verbal y atención, que se ven claramente deterioradas. En el ámbito de toma de decisiones y control de impulsos, el consumo de *cannabis* produce una mayor impulsividad y una peor inhibición de las respuestas mal adaptativas, lo que conduce a mayor tasa de errores en tareas cognitivas (Crean, Crane y Mason, 2011). Aunque la mayoría de estos efectos desaparecen progresivamente con el cese del consumo, en especial los relacionados con atención y memoria de trabajo, se ha podido constatar que los déficits en la toma de decisiones, impulsividad, formación de conceptos y planificación no remiten tras la abstinencia

quedando permanentemente afectados. Esto es más evidente cuanto más temprano en el desarrollo haya comenzado el consumo, dado que la maduración de las funciones ejecutivas no acontece hasta después de la adolescencia, por lo que pueden verse afectada por la acción de los cannabinoides sobre la maduración cortical (Crean et ál., 2011; Hanson, Winward, Schweinsburg, Medina, Brown y Tapert, 2010).

4.4.2. Cannabis y memoria

Uno de los efectos farmacológicos más evidentes de la administración aguda de *cannabis* es el deterioro de los procesos de memoria de base hipocampal y prefrontal, incluyendo la memoria de trabajo. (Lane, Cherek y Lieving, 2005). La inhibición de la memoria reciente por los principios activos del *cannabis* se debe a la presencia de receptores para cannabinoides tanto en las neuronas de proyección del hipocampo, como en la red de interneuronas del mismo. Se ha podido comprobar que las acciones de los cannabinoides sobre estos procesos son similares en roedores y en humanos y, sugieren, que el déficit de memoria se produce por una aceleración de la tasa de olvido, es decir, a un borrado prematuro de la huella de memoria reciente (Lane et ál., 2005). Este hecho es muy relevante, ya que, no sólo se extiende a las memorias cognitivas sino también a las emocionales. En ellas, un grupo de investigación (Marsicano et ál., 2002) pudo demostrar que el sistema cannabinoide es esencial para la extinción rápida de memorias aversivas, algo esencial para el ajuste correcto de los aprendizajes estímulo-respuesta.

La mayoría de estos efectos desaparecen tras cesar el consumo con la excepción del de-



terio parcial de la memoria verbal. Estudios de resonancia magnética funcional realizados en adolescentes consumidores de *cannabis* han revelado que, pese a que ejecutan las tareas cognitivas relacionadas con la memoria de trabajo de modo normal tras cesar el consumo, incrementan notablemente la actividad prefrontocortical (Becker, Wagner, Gouzoulis-Mayfrank, Spuentrup y Daumann, 2010). Esto sugiere la existencia de una compensación funcional indicativa de un daño subyacente en los circuitos de procesamiento cognitivo. La relevancia de este hecho, y su impacto sobre el desarrollo posterior del individuo, no son conocidos pero podría contribuir a una mayor vulnerabilidad a trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo y a los trastornos adictivos que algunos consumidores crónicos de *cannabis* presentan. (Jager, Block, Luijten y Ramsey, 2010).

4.5. Dependencia a cannabis y policonsumo asociado

4.5.1. Dependencia a cannabis

La abstinencia de cannabis no se había reconocido en los manuales de diagnóstico estadístico de enfermedad mental, como el DSM-IV, por las dudas existentes sobre su presencia real y su significado clínico. Sin embargo, en los últimos años se ha podido constatar su existencia en diversos estudios tanto longitudinales como clínicos controlados en laboratorio (Levin et ál., 2010; Hasin, Keyes, Alderson, Wang, Aharonovich y Grant, 2008) en general, los consumidores crónicos de cannabis experimentan un síndrome de abstinencia que es dependiente de la dosis y

tiempo de consumo y que correlaciona con la severidad de los criterios DSM-IV de dependencia. Los principales síntomas que se observan en los pacientes abstinentes son: sensación de fatiga y cansancio, hipersomnia, bostezos continuos, ansiedad, ánimo deprimido y cierto embotamiento cognitivo. En general, un 42,4% de los usuarios de *cannabis* refieren haber experimentado estos síntomas y, de los que los sufrieron, un 70,4% tomaron *cannabis* para aliviarlos (aunque también declararon tomar tabaco o alcohol para mitigar su intensidad). En general, estos datos concuerdan con los modelos animales de inducción de dependencia/abstinencia a cannabinoides, en los que se ha podido constatar una convergencia de mecanismos con el alcohol y los opiáceos durante la instauración de dicho síndrome (Navarro et ál., 1998; Rodríguez de Fonseca et ál., 1997).

4.5.2. Cannabis y Policonsumo

En los últimos años se detecta un interés cada vez mayor sobre la coexistencia del consumo de *cannabis* y de otras sustancias de abuso. Las encuestas poblacionales muestran un incremento del policonsumo, así, el 95,9% de sujetos que han consumido cannabis en los últimos 12 meses también han consumido alcohol, el 86,1% tabaco, el 18,1% cocaína, el 10,6% éxtasis y el 8,4% ha consumido anfetaminas (Informe Anual del Observatorio Europeo de las Drogas y Las Toxicomanías, 2011).

Estudios llevado a cabo en población general (Degenhardt, Hall y Lynskey, 2001) demuestran una amplia asociación entre el consumo habitual de *cannabis* y el abuso/dependencia de otras sustancias. Esta relación es más intensa en el caso que el sujeto presente un trastorno



por dependencia de *cannabis* y la asociación estadística se mantiene incluso después de controlar otras variables, como los rasgos de personalidad y factores sociodemográficos (Degenhardt et ál., 2001).

Estudios han observado que el consumo de *cannabis* habitualmente precede al consumo de otras sustancias de abuso (Lynskey, Agrawal, Henders, Nelson, Madden y Martin, 2012) sugiriendo una relación causal directa entre el consumo de *cannabis* y el inicio del consumo o la evolución de los trastornos por uso de otras sustancias de abuso ilegales. Otras investigaciones, han mostrado una asociación elevada y significativa entre el uso de *cannabis* y el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas ilegales (Mayet, Legleye, Falissard y Chau, 2012). De esta manera, estos datos sugieren que el *cannabis* puede actuar como droga facilitadora o inductora del consumo de otras sustancias ilegales. En este hecho pueden intervenir factores tanto de personalidad, como sociológicos y de disponibilidad de las sustancias psicoactivas. Además, la asociación entre el consumo de *cannabis* y el de otras drogas aparece tanto en pacientes con un trastorno por dependencia como en consumidores semanales siendo más intenso cuanto menor es la edad de inicio del consumo de *cannabis*. Aun así, sigue habiendo discrepancia de opiniones en cuanto al posible papel causal del *cannabis* en esta asociación. Por lo tanto, se trata realmente de un facilitador o bien comparte factores comunes con el consumo de otras sustancias de abuso.

Por último, el consumo de *cannabis* durante períodos de abstinencia de otras drogas tras una desintoxicación debe ser tenido en cuenta

como riesgo de recaída (Von Sidow, Lieb, Pfister, Höfler, Sonntag, Wittchen, 2001). Estos resultados pueden cambiar las perspectivas en los programas de reducción de daños en los que el consumo de *cannabis* es aceptable y se prima la abstinencia del tóxico principal. Sin embargo, se requieren más estudios de seguimiento en este sentido, sobretudo en pacientes con trastorno por dependencia del alcohol. Por el otro en cambio, no parece haber relación en sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos incluidos en terapias con agonistas, ya sea en metadona o buprenorfina. Este hecho puede estar en relación con la propia terapia de mantenimiento con agonistas y su efecto sobre las vías dopaminérgicas mesolímbicas incluidas en el circuito de la recompensa. Las recomendaciones sobre el consumo de *cannabis* en pacientes en mantenimiento con metadona no se relacionan tanto con el pronóstico y la respuesta al tratamiento de mantenimiento sino con los efectos directos que tiene el propio *cannabis* sobre la salud: como el desarrollo de enfermedades respiratorias, los efectos psiquiátricos (alteración del estado de ánimo y psicosis) o el deterioro cognitivo (Hall y Solowij, 1998).

CONCLUSIONES

1. Los principios activos del *cannabis* actúan a través de un sistema de señalización endógeno implicado en desarrollo y plasticidad cerebral.
2. La estimulación crónica de este sistema endógeno puede inducir no sólo dependencia/adicción sino también derivar en consecuencias neurobiológicas que tienen repercusión clínica.
3. Las principales consecuencias clínicas son, por un lado, el incremento en la aparición de



psicopatología relacionado o no con el consumo de cannabis (tanto de trastornos del estado de ánimo, como de ansiedad y psicóticos), y por el otro, alteraciones en los procesos cognitivos (memoria, atención, toma de decisiones, asunción de riesgos, control de impulsos).

4. Las consecuencias clínicas del consumo de cannabis son más graves si el consumo se realiza en la adolescencia.

5. Algunos de estos efectos son permanentes y suponen un desafío para los sistemas sanitarios dada la elevada prevalencia del consumo de cannabis en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anglin, D. M.; Corcoran, C. M.; Brown, A. S.; Chen, H.; Lighty, Q.; Brook, J. S.; Cohen P. R. (2012). Early cannabis use and schizotypal personality disorder symptoms from adolescence to middle adulthood. *Schizophrenia Research*, 137 (1-3), 45-9.
- Arsenault, L.; Cannon, M.; Poulton, R.; Murray, R.; Caspi, A.; Moffit, T. E. (2002). Cannabis use in adolescent and for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Barrio, G.; Jiménez-Mejías, E.; Pulido, J.; Lardelli-Claret, P.; Bravo, M. J.; de la Fuente, L. (2012). Association between cannabis use and non-traffic injuries. *Accident Analysis & Prevention*, 47, 172-6.
- Becker, B.; Wagner, D.; Gouzoulis-Mayfrank, E.; Spuentrup, E.; Daumann, J. (2010). The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34 (6), 837-45.
- Bhattacharyya, S.; Morrison, P. D.; Fusar-Poli, P.; Martin-Santos, R.; Borgwardt, S.; Winton-Brown, T.; Nosarti, C.; O' Carroll, C. M.; Seal, M.; Allen, P.; Mehta, M. A.; Stone, J. M.; Tunstall, N.; Giampietro, V.; Kapur, S.; Murray, R. M.; Zuardi, A. W.; Crippa, J. A.; Atakan, Z.; McGuire, P. K. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35, 764-74.
- Bisogno, T.; Ligresti, A.; Di Marzo, V. (2005). The endocannabinoid signalling system: Biochemical aspects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81 (2), 224-38.
- Bénard, G.; Massa, F.; Puente, N.; Lourenço, J.; Bellocchio, L.; Soria-Gómez, E.; Matias, I.; Delamarre, A.; Metna-Laurent, M.; Cannich, A.; Hebert-Chatelain, E.; Mulle, C.; Ortega-Gutiérrez, S.; Martín-Fontecha, M.; Klugmann, M.; Guggenhuber, S.; Lutz, B.; Gertsch, J.; Chauloff, F.; López-Rodríguez, M. L.; Grandes, P.; Rossignol, R.; Marsicano, G. (2012). Mitochondrial CB receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nature Neuroscience*, 15, 558-564.
- Brown, A. J. (2007). Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*, 152 (5), 567-75.
- Crean, R. D.; Crane, N. A.; Mason, B. J. (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5, 1-8.
- Crean, R. D.; Tapert, S. F.; Minassian, A.; Macdonald, K.; Crane, N.A.; Mason, B. J. (2011). Effects of chronic, heavy cannabis use on executive functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5, (1), 9-15.



Degenhardt, L.; Hall, W. (2002). Cannabis and Psychosis. *Current Psychiatry Reports*, 287, 1123-31.

Degenhardt, L.; Hall, W.; Lynskey, M. (2001). The relationship between cannabis and other substance use in the general population. *Drug and Alcohol Dependence*, 64, 319-327.

Devane, W. A.; Dysarz, F. A. 3rd; Johnson, M. R.; Melvin, L. S.; Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34, 605-13.

Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-9.

Fernandez-Espejo, E.; Viveros, M. P.; Núñez, L.; Ellenbroek, B. A.; Rodríguez de Fonseca, F. (2009). Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 206 (4), 531-49.

De Graaf, R.; Radovanovic M.; Van Laar, M.; Fairman, B.; Degenhardt, L.; Aguilar-Gaxiola, S.; Bruffaerts, R.; De Girolamo, G.; Fayyad, J.; Gureje, O.; Haro, J.M.; Huang, Y.; Kostychenko, S.; Lepine, J.P.; Matschinger, H.; Mora, M.E.; Neumark, Y.; Ormel, J.; Posada-Villa, J.; Stein, D.J.; Tachimori, H.; Wells, J.E.; Anthony, J.C. (2010). Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Am. J. Epidemiol.*, 172, 149-159.

Fergusson, D.M.; Horwood, L.J. (2000). Does cannabis use encourage others forms of illicit drug use? *Addiction*, 95, 505-520.

Giuffrida, A.; Parsons, L. H.; Kerr, T. M.; de Fonseca, F. R.; Navarro, M.; Piomelli, D. (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neuroscience*, 2, 358-363.

Gonga, J. P.; Onaivia, E. S.; Ishiguroa, H.; Liua, Q. R.; Tagliaferroc, P. A.; Brusoc, A.; Uhla G. R. (2006). Cannabinoid CB2receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Research*, 1071, (1), 10-23.

Gorriti, M. A.; Rodríguez de Fonseca, F.; Navarro, M.; Palomo, T. (1999). Chronic (-)-delta9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. *European Journal of Pharmacology*, 365, 133-42.

Hall, W.; Solowij, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *Lancet*, 352, 1611-1616.

Hanson, K. L.; Winward, J. L.; Schweinsburg, A. D.; Medina, K. L.; Brown, S. A.; Tapert, S. F. (2010). Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive Behaviors*, 35, 970-6.

Hanus, L.; Abu-Lafi, S.; Frider, E.; Breuer, A.; Vogel, Z.; Shalev, D. E.; Kustanovich, I.; Mechoulam, R. (2001). 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (7), 3662-65.

Hasin, D. S.; Keyes, K. M.; Alderson, D.; Wang, S.; Aharonovich, E.; Grant, B. F. (2008). Cannabis withdrawal in the United States: results



- from NESARC. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1354-63.
- Jager, G.; Block, R. I.; Luitjen, M.; Ramsey, N. F. (2010). Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 49, 561-72.
- Jouanjus, E.; Leymarie, F.; Tubery, M.; Lapeyre-Mestre, M. (2011). Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71, 758-65.
- Kathuria, S.; Gaetani, S.; Fegley, D.; Valino, F.; Duranti, A.; Tontini, A.; Mor, M.; Tarzia, G.; La Rana, G.; Calignano, A.; Giustino, A.; Tattoli, M.; Palmery, M.; Cuomo, V. and Piomelli, D. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine*, 9, 76-81.
- Lane, S. D.; Cherek, D. R.; Lieving, L. M.; Tcheremissine, O. V. (2005). Marijuana effects on human forgetting functions. *Journal of the Experimental Analysis Behavior*, 83, 67-83.
- Levin, K. H.; Copersino, M. L.; Heishman, S. J.; Liu, F.; Kelly, D. L.; Boggs, D. L.; Gorelick, D. A. (2010). Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 111, 120-7.
- Leweke, F. M.; Koethe, D. (2008). Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology*, 13, 264-75.
- Lynskey, M. T.; Agrawal, A.; Henders, A.; Nelson, E. C.; Madden, P. A.; Martin, N. G. (2012). An Australian twin study of cannabis and other illicit drug use and misuse, and other psychopathology. *Twin Research and Human Genetic*, 15 (5), 631-41.
- Maldonado, R.; Rodriguez de Fonseca, F. (2002). Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *The Journal of Neuroscience*, 22 (9), 3326-3321.
- Maldonado, R.; Valverde, O.; Berrendero, F. (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neurosciences*, 29 (4), 225-32.
- Malone, D. T.; Hill, M. N.; Rubino, T. (2010). Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *British Journal of Pharmacology*, 160 (3), 511-22.
- Marsicano, G.; Wotjak, C. T.; Azad, S. C.; Bisogno, T.; Rammes, G.; Cascio, G.; Hermann, H.; Tang, J.; Hofmann, C.; Zieglgänsberger, W.; Di Marzo, V.; Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418, 530-534.
- Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA. *Nature*, 346, 561-4.
- Mayet, A.; Legleye, S.; Falissard, B.; Chau, N. (2012). Cannabis use stages as predictors of subsequent initiation with other illicit drugs among French adolescents: use of a multi-state model. *Addict Behaviour*, 37 (2), 160-6.
- Mechoulam, R. (1970). Marijuana chemistry. *Science*, 168, 1159-66.
- Moore, T. H.; Zammit, S.; Lingford-Hughes, A.; Barnes, T. R.; Jones, P. B.; Burke, M.; Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370, 319-28.
- Navarro, M.; Chowen, J.; Rocío A. Carrera, M.; del Arco, I.; Villanúa, M. A.; Martín, Y.; Roberts, A. J.; Koob, G. F.; de Fonseca, F. R. (1998).



CBI cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport*, 9, 3397-3402.

Navarro, M.; Hernandez, E.; Munoz, R. M.; delArco, I.; Villanua, M. A.; Carrera, M. R. A.; deFonseca, F. R. (1997). Acute administration of the CBI cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport*, 8 (2), 491-96.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2011). *El problema de la Drogodependencia en Europa. Informe Anual 2011*. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Luxemburgo.

Patton, G. C.; Coffey, C.; Carlin, J. B.; Degenhardt, L.; Lynskey, M.; Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British Medical Journal*, 325, 1195-8.

Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews of Neuroscience*, 4 (11), 873-84.

Porter, A. C.; Sauer, J. M.; Knierman, M. D.; Becker, G. W.; Berna, M. J.; Bao, J. Q.; Nomikos, G. G.; Carter, P.; Bymaster, F. P.; Leese, A. B.; Felder, C. C. (2002). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CBI receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301 (3), 1020-24.

Rodríguez de Fonseca, F.; Carrera, M. R.; Navarro, M.; Koob, G. F.; Weiss, F. (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 276, 2050-4.

Rodríguez de Fonseca, F.; Del Arco, I.; Bermudez-Silva, F. J.; Bilbao, A.; Cippitelli, A.; Navarro, M. (2005). The endocannabinoid

system: physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 2-14.

Solowij, N.; Jones, K. A.; Rozman, M.E.; Davis, S.M.; Ciarrochi, J.; Heaven, P.C.; Lubman, D.I.; Yücel, M. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and nonusers. *Psychopharmacology (Berl)*, 216, 131-144.

Solowij, N.; Stephens, R.S.; Roffman, R.A.; Babor, T.; Kadden, R.; Miller, M.; Christiansen, K.; McRee, B.; Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287, 1123-1131.

Sperlágha, B.; Windischa, K.; Andó, R. D.; Vizia, E. S.; (2009). Neurochemical evidence that stimulation of CBI cannabinoid receptors on GABAergic nerve terminals activates the dopaminergic reward system by increasing dopaminerelease in the rat nucleus accumbens. *Neurochemistry International*, 54 (7), 452-7.

Tischbirek C. H.; Wenzel, E. M.; Zheng, F.; Huth, T.; Amato, D.; Trapp, S.; Denker, A.; Welzel, O.; Lueke, K.; Svetlitchny, A.; Rauh, M.; Deusser, J.; Schwab, A.; Rizzoli, S. O.; Henkel, A. W.; Müller, C. P.; Alzheimer, C.; Kornhuber, J.; Groemer, T.W.(2012). Use-dependent inhibition of synaptic transmission by the secretion of intravesicular accumulated antipsychotic drugs. *Neuron* 74 (5), 830-44.

Verdejo, A.; Orozco-Gimenez, C.; Sanchez-Jofre, M. M.; de Arcos, F. A.; Perez-Garcia, M. (2004). The impact exerted by the severity of recreational drug abuse on the different components of the executive function. *Revista de Neurologia*, 38 (12), 1109-16.

Von Sydow, K.; Lieb, R.; Pfister, H.; Höfler, M.; Sonntag, H.; Wittchen, H. U. (2001). The natural course of cannabis use, abuse and

dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*. 1, 64 (3), 347-61.

Zanettini, C.; Panlilio, L.V.; Alicki, M.; Goldberg, S.R.; Haller, J.; Yasar, S. (2011). Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, 5, 57.