



# Comorbilidad psiquiátrica en adicciones

/TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES/

tuc+tm

trastorno X uso de  
cannabis & trastorno  
mental comórbido

Francisco Arias Horcajadas

David Rentero Martín

Sergio Fernández-Artamendi

M<sup>a</sup> Mercè Balcells-Oliveró

socidrogoalcohol





# Comorbilidad psiquiátrica en adicciones

/TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES/

tuc+tm

trastorno  $\times$  uso de  
cannabis & otros  
trastornos mentales

Francisco Arias Horcajadas

David Rentero Martín

Sergio Fernández-Artamendi

M<sup>a</sup> Mercè Balcells-Oliveró

socidrogalcohol

Edita  Socidrogalcohol

Colaboran  Otsuka

 Lundbeck 

Director de la colección

**Juan J. Fernández Miranda**

Coordinadores

**Francisco Arias, Maite Cortés, Juan J. Fernández,  
Gerardo Flórez y Enriqueta Ochoa**

Autores #2

**ARIAS HORCAJADAS, Francisco**

Psiquiatra. Programa de alcohol y patología dual.  
Hospital Doce de Octubre (Madrid).

**RENTERO MARTÍN, David**

Psiquiatra. Hospital Doce de Octubre (Madrid).

**FERNÁNDEZ-ARTAMENDI, Sergio**

Psicólogo. Departamento de Psicología.  
Universidad Loyola Andalucía (Sevilla).

**BALCELLS-OLIVERÓ, M<sup>a</sup> Mercè**

Psiquiatra. Grup Recerca Addicions Clínic (GRAC-GRE).  
Departamento de psiquiatría del Instituto Clínico  
de Neurociencias (ICN). Hospital Clínico y Universitario  
de Barcelona. Red de Trastornos Adictivos.  
Fundación Clínica para la Investigación Biomédica.

© textos: los autores

Diseño, maquetación e impresión:  martin gràfic · martingrafic.com

ISBN 978-84-945737-6-7

Introducción .....	7
Epidemiología .....	9
ESTUDIO MADRID SOBRE PREVALENCIA DE PATOLOGÍA DUAL EN ADICTOS AL CANNABIS EN TRATAMIENTO .....	11
Sistema cannabinoide en los trastornos mentales .....	17
PAPEL DEL SISTEMA CANNABINOIDE EN LA REGULACIÓN EMOCIONAL Y LA RESPUESTA AL ESTRÉS .....	17
* TUC + Sistema cannabinoide en depresión .....	19
* TUC + Sistema cannabinoide en ansiedad .....	23
* TUC + Sistema cannabinoide en trastorno bipolar .....	28
* TUC + Sistema cannabinoide en psicosis .....	28
Consecuencias a largo plazo de la exposición al cannabis en distintos momentos del desarrollo ....	31
CONSECUENCIAS EN NEURODESARROLLO, COGNICIÓN, REGULACIÓN EMOCIONAL Y RIESGO DE PSICOSIS .....	31
* TUC + Exposición prenatal al cannabis .....	31
* TUC + Exposición al cannabis durante la adolescencia .....	32
Dependencia de cannabis y trastornos mentales ..	35
* TUC + Depresión .....	35
* TUC + Suicidio .....	38
* TUC + Trastorno bipolar .....	38
* TUC + Trastornos de ansiedad .....	39
a) Fobia social .....	40
b) Trastorno de angustia .....	41
c) Trastorno por estrés postraumático (TEPT) .....	42

* TUC + Deterioro cognitivo .....	43
* TUC + Síndrome amotivacional .....	47
* TUC + Psicosis .....	48
* TUC + Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) .....	54
* TUC + Trastornos de personalidad .....	55
* TUC + Otros trastornos mentales menos prevalentes .....	55

Tratamiento de la comorbilidad entre el trastorno por uso de cannabis y otros trastornos mentales ..	57
---	----

Tratamiento Farmacológico .....	57
- En los trastornos depresivos .....	57
- En los trastornos de ansiedad y en TDAH .....	58
- En los trastornos psicóticos .....	58

Intervenciones psicológicas dirigidas al consumo de cannabis en poblaciones con trastornos comórbidos .....	62
--	----

BIBLIOGRAFÍA .....	65
--------------------	----

DESARROLLO DE LAS SIGLAS .....	69
--------------------------------	----

## Introducción

La comorbilidad entre un trastorno por uso de sustancias (TUS) y cualquier otro trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida es un problema de gran relevancia debido a su elevada prevalencia (en trastornos mentales graves, la prevalencia de TUS a lo largo de la vida, excluyendo tabaco, es superior al 50%), sus implicaciones clínicas y pronósticas (la presencia de comorbilidad modifica las manifestaciones clínicas y el curso evolutivo), las dificultades en el abordaje terapéutico de estos pacientes (menor evidencia científica sobre los tratamientos más adecuados, menor adherencia) y los elevados costes sociosanitarios asociados.

El consumo de cannabis está muy extendido entre la población, siendo la droga ilegal de mayor consumo y, en adolescentes, en algunos países, puede igualar al consumo de drogas legales, con una edad de inicio en el consumo muy precoz, alrededor de los 14 años, según la encuesta ESTUDES, en parte debido a la creencia de la falta de peligrosidad de dicho consumo. Como veremos ese inicio precoz en el consumo es uno de los factores determinantes respecto a las consecuencias mentales adversas.

Múltiples estudios sugieren que esta droga se asocia a una amplia variedad de trastornos mentales (TM), siendo frecuentes las asociaciones con los trastornos del humor, de ansiedad y psicóticos, además de la presencia de efectos cognitivos deletéreos. Las manifestaciones psiquiátricas debidas al consumo de cannabis han sido descritas ampliamente en la literatura. Ya en el siglo XIX, un médico francés, Moureau de Tours sugería que la intoxicación por cannabis podría remedar cualquier manifestación psiquiátrica.

De esta forma, aunque el consumo de cannabis es menos peligroso que el de otras drogas para la salud física, existe una alta evidencia científica de los riesgos psicopatológicos derivados de su consumo. Los mecanismos subyacentes a esta comorbilidad no están bien definidos y se han propuesto diferentes hipótesis explicativas: modelos de vulnerabilidad común, hipótesis de la automedicación (TUS secundario al trastorno psiquiátrico), hipótesis etiológica (modelos de trastorno psiquiátrico secundario a TUS) y modelos bidireccionales. Ningún modelo explica por sí solo toda la comorbilidad existente, no existe una explicación única y no disponemos de evidencias determinantes para un modelo explicativo y poder desechar las otras alternativas.

La descripción de un sistema cannabinoide endógeno o endocannabinoide (SEC) ampliamente extendido en nuestro cerebro y el conocimiento de su implicación en una amplia variedad de funciones como la regulación emocional, la respuesta al estrés, funciones cognitivas, o en el desarrollo cerebral sugiere que un posible mecanismo del cannabis para producir esta amplia variedad de manifestaciones sean las modificaciones que el delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) puede producir sobre dicho sistema, sistema que puede estar previamente normal o existir una disfuncionalidad que favorezca dichas alteraciones. El THC es un agonista parcial del receptor cannabinoide CB1 y se considera el principal responsable de los efectos psicoactivos del cannabis y de los efectos deletéreos psiquiátricos de dicho consumo.

La edad de inicio en el consumo, la duración en el consumo o la potencia de la droga (es decir, el contenido de THC) son factores relevantes en el riesgo de desarrollar TM. Dado que las manifestaciones psiquiátricas solo ocurren en un porcentaje de consumidores, es presumible que deba existir una vulnerabilidad individual para dicho desarrollo. La interacción entre el consumo, dichos factores de vulnerabilidad genéticos o biológicos y otros factores ambientales adversos, como situaciones estresantes, parecen favorecer el desarrollo de estos cuadros. Más desconocidos aún son los factores genéticos y ambientales protectores de estos cuadros que serían determinantes para que consumidores de larga evolución no presenten manifestaciones psiquiátricas destacadas. La evidencia sobre el posible consumo de cannabis como automedicación en pacientes con TM es mucho menor.



## Epidemiología

Tanto los estudios en población general como en población clínica destacan elevadas cifras de comorbilidad entre los distintos TM y los TUS en general y el trastorno por uso de cannabis (TUC) en particular. En el estudio Epidemiologic Catchment Area (ECA) en población general, entre los sujetos con un TUS distinto al alcohol, más de la mitad tenían un diagnóstico de otro trastorno mental. Entre los sujetos con un trastorno mental, un 15% tenían un TUS distinto al alcohol de forma comórbida. Los TM más asociados con los TUS fueron esquizofrenia, trastorno bipolar (TB) y trastorno antisocial de la personalidad. En el National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R), los TUS se asociaron con trastornos del humor, de ansiedad y con el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En otro gran estudio epidemiológico americano en población general, el NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), se obtuvo una prevalencia de TUC en el último año de 2,5% y de 6,3% a lo largo de la vida y se asoció a otros TUS, trastornos afectivos, de ansiedad y de personalidad y con mayor discapacidad. Entre los sujetos con un TM en los últimos 12 meses, un 4% tenía un diagnóstico de TUC, frente al 0,4% entre los que no tenían un TM. El riesgo de tener un trastorno mental entre los consumidores de cannabis era de una OR de 2,5 y, entre aquellos con un TUC, de 3,2. Las relaciones fueron principalmente con otros TUS, algunos trastornos de personalidad (TP) (antisocial, dependiente, histriónico) y el TB. Los sujetos con un trastorno mental en el último año constituían el 72% de los consumidores de cannabis y consumían el 83% del cannabis.

Existen muchos otros estudios en población general confirmando esa asociación entre consumo de cannabis y TM. En nuestro medio, en consumidores de cannabis de población no clínica, observan un 21,5% de trastornos del eje I, con predominio de la depresión y los trastornos inducidos, un 5,9% de TP y un elevado porcentaje de otros TUS (Cuenca et al., 2013).

En muestras de pacientes adictos al cannabis o con TM en tratamiento las cifras son aún mayores. En una muestra amplia de adictos, los consumidores de cannabis con frecuencia tenían otros consumos y un 27,5% había tenido ingresos por TM distintos a la adicción, fundamentalmente depresión, TP y esquizofrenia (Arendt et al., 2004). Existe una relación positiva entre prevalencia de TM y la gravedad de la adicción. Uno de los

primeros trabajos realizados entre 133 adictos al cannabis, encontró un 83% de prevalencia de TM en los dependientes de cannabis, 46% entre los que tenían abuso y 29% entre los consumidores ocasionales, tras unos días de abstinencia.

Dado que los adolescentes son una población de especial vulnerabilidad para el consumo, son interesantes los estudios en estos. Así se observan elevadas cifras de comorbilidad, aunque se sugieren otros consumos y otros problemas médicos o escolares como posibles factores de confusión. En una cohorte de adolescentes en Alemania, obtienen un 2,6% de TUC en la evaluación basal, con un 62,2% de estos con algún TM incluyendo otros TUS, asociándose el consumo y la dependencia de cannabis con los trastornos depresivos, de ansiedad, TB y otros TUS (Wittchen et al., 2007).

Por lo tanto, las cifras son elevadas pero divergentes dependiendo del contexto donde se ha estudiado (población general o ámbito clínico de tratamiento, específico de adicciones o de salud mental), tiempo de abstinencia, gravedad del consumo, edad y sexo de los sujetos y la presencia o no de policonsumo.

## ESTUDIO MADRID SOBRE PREVALENCIA DE PATOLOGÍA DUAL EN ADICTOS AL CANNABIS EN TRATAMIENTO

La muestra está constituida por 837 sujetos en tratamiento en la red de salud mental o en la red de drogas de la Comunidad de Madrid. Del total, 710 tenían algún diagnóstico de TUS a lo largo de la vida (incluyendo el alcohol y excluyendo el tabaco). Respecto al TUC, 353 pacientes tenían un diagnóstico a lo largo de la vida (abuso o dependencia), de los cuales 133 presentaban abuso o dependencia de cannabis actual. Solo 20 sujetos presentaban diagnóstico de abuso o dependencia de cannabis a lo largo de la vida sin otros TUS asociados (5,7% del total de sujetos con TUS con consumo de cannabis).

La Tabla 1 refleja la distribución de los TM comórbidos a lo largo de la vida. Se consideró que existía patología dual si existía la presencia de un diagnóstico de trastorno mental establecido por la entrevista MINI y/o un diagnóstico de trastorno de personalidad (TP) a través del cuestionario PDQ-4. La Tabla 2 indica la distribución de los TP en los pacientes con abuso o dependencia de cannabis a lo largo de la vida. La Tabla 3 refleja los diagnósticos actuales de trastornos del eje I por medio de la entrevista MINI en los sujetos con abuso o dependencia de cannabis actual.

Un 76,5% tenían algún diagnóstico en el eje I a través de la entrevista MINI y/o un diagnóstico de TP. Los trastornos más prevalentes fueron los distintos trastornos del humor y de ansiedad. Hay que destacar la alta prevalencia de cuadros maniacos o hipomaniacos. Es posible que un alto porcentaje se debiera a la inducción por el consumo. Igualmente, el riesgo de suicidio evaluado a través de la entrevista MINI se presentó en un tercio de los adictos a cannabis.

No había diferencias significativas en la prevalencia de TM entre los adictos a cannabis ( $n=353$ ) y el resto de adictos ( $n=357$ ). Aunque había una tendencia a una mayor presencia de diagnósticos duales en el grupo de cannabis (64% vs. 57,7%,  $p=0,09$ ). Había predominio de varones en el grupo de cannabis y eran más jóvenes. El trastorno antisocial de personalidad fue más prevalente en el grupo de cannabis (19,5% vs. 9%,  $p=0,001$ ) y menor el trastorno obsesivo de personalidad (15% vs. 21%,  $p=0,04$ ). Cuando se consideraba el subgrupo de adictos a cannabis actual ( $n=133$ ), se observaba una mayor prevalencia de agorafobia (16,5% vs.

9,2%,  $p=0.01$ ), de psicosis (16,5% vs. 9,4%,  $P=0,02$ ) y de TB (29,3% vs. 21,8%,  $p=0,05$ ) respecto al resto de adictos.

Se comparó la edad de inicio en el consumo de cannabis en los pacientes con los TM señalados, existiendo una edad de inicio inferior en los pacientes que padecían alguno de estos trastornos respecto a los sujetos que no estaban diagnosticados de dichos TM. De igual forma, la edad de inicio en el consumo de otras drogas (alcohol, cocaína, tabaco) fue inferior en el subgrupo de policonsumidores adictos al cannabis respecto al resto de adictos (véase la Tabla 4).

No podemos concluir que el abuso o dependencia de cannabis se asocie específicamente con ciertos TM, aunque sí destacar que el policonsumo entre el que se incluye el consumo de cannabis se asocia con TM graves como la psicosis y el TB. Dada la naturaleza del estudio no podemos determinar qué tipo de relación hay con estos trastornos. De cualquier forma, observamos que la edad de inicio en el consumo de cannabis es más precoz en los pacientes con estos diagnósticos comórbidos, lo que sugiere que el consumo de cannabis pueda tener un papel causal o precipitante de dichos trastornos.

En resumen, se consideró que un 76,5% de los adictos al cannabis tenían un diagnóstico dual, destacando la prevalencia de los trastornos del humor y de ansiedad. El 51% de los adictos a cannabis tenían un diagnóstico de TP. La mayoría tenía varios diagnósticos de TUS. Los sujetos con abuso o dependencia de cannabis tenían un inicio más precoz en el consumo de otras drogas como el alcohol, la cocaína y el tabaco que el resto de los adictos. Igualmente este subgrupo se diferenció del resto de los adictos por su asociación con el trastorno antisocial de la personalidad, el TB, la psicosis y la agorafobia. La presencia de estos TM se asoció de forma significativa con una edad de inicio más precoz en el consumo de cannabis.

Tabla 1. Trastornos mentales a lo largo de la vida en los sujetos con trastorno por uso de cannabis a lo largo de la vida (N=353)

TRASTORNOS	N	%
Presencia de diagnóstico dual*	270	76,5
Presencia de un trastorno del eje I actual (sin T. Personalidad)	226	64,0
Diagnóstico de un trastorno mental pasado	101	28,6
Diagnósticos psiquiátricos a lo largo de la vida		
Episodio Depresivo Mayor	92	26,1
Trastorno Distímico	72	20,4
Riesgo de suicidio (valorado con la MINI)	116	32,9
Trastorno bipolar	90	25,5
Trastorno de angustia	89	25,2
Agorafobia	44	12,5
Fobia social	39	11,0
Trastorno obsesivo compulsivo	34	9,6
Trastorno por estrés postraumático	20	5,7
Trastornos psicóticos	43	12,2
Bulimia	6	1,7
Trastorno de ansiedad generalizada	77	21,8
Número de diagnósticos de trastornos mentales (d.e.=1.7) [0-7]		1,5

\*Se consideró que existía diagnóstico dual si existía la presencia de un diagnóstico de trastorno mental establecido por la MINI y/o un diagnóstico de TP a través del cuestionario PDQ.

Tabla 2. Trastornos de personalidad en pacientes con trastorno por uso de cannabis a lo largo de la vida

TRASTORNOS	N	%
Presencia de Trastornos de personalidad	180	51,0
Trastorno paranoide	69	19,5
Trastorno esquizoide	22	6,2
Trastorno esquizotípico	36	10,2
Trastorno antisocial	69	19,5

Trastorno límite	70	19,8
Trastorno histriónico	22	6,2
Trastorno narcisista	24	6,8
Trastorno por evitación	65	18,4
Trastorno dependiente	25	7,1
Trastorno obsesivo	53	15,0
Trastorno pasivo-agresivo	41	11,6
Trastorno depresivo de personalidad	71	20,1
Número de diagnósticos de Trastornos de personalidad (d.e.=2.3) [0-12]		1,6

Tabla 3. Trastornos mentales actuales del eje I en sujetos con abuso o dependencia actual de cannabis (n=135)

TRASTORNOS	N	%
Trastorno mental actual (MINI)	88	66,2
Episodio Depresivo Mayor	26	19,5
Distimia	19	14,3
Riesgo de suicidio	40	30,1
Trastorno bipolar	39	29,3
Trastorno de angustia	31	23,3
Agorafobia	21	15,8
Fobia social	14	10,5
Trastorno obsesivo-compulsivo	11	8,3
Trastorno por estrés postraumático	6	4,5
Psicosis	16	12
Bulimia	2	1,5
Trastorno por ansiedad generalizada	32	24,1

Tabla 4. Edad de inicio en el consumo de cannabis y presencia de trastornos mentales y edad de inicio de otros consumos en adictos al cannabis (en años)

<b>EDAD INICIO CONSUMO CANNABIS (D.E.)</b>			
	Presencia del trastorno	Ausencia del trastorno	p
Agorafobia	14,9 (3,3)	16,3 (4,4)	0,05
Trastorno bipolar	15,5 (3,3)	16,4 (4,5)	0,05
Psicosis	14,6 (3,6)	16,4 (4,4)	0,02
Trastorno antisocial de la personalidad	15,0 (4,25)	16,4 (4,3)	0,01
<b>EDAD DE INICIO DE OTROS CONSUMOS EN ADICTOS A CANNABIS</b>			
Alcohol	15,1 (4,1)	17,5 (6,9)	0,001
Cocaína	19,8 (5,5)	22,6 (7,4)	0,001
Tabaco	13,9 (2,9)	14,9 (3,6)	0,001





## Sistema cannabinoide en los trastornos mentales

Como hemos señalado, uno de los mecanismos patogénicos que podrían estar implicados en la relación entre el TUC y los TM sería el SEC. El consumo podría alterar un SEC previamente normofuncionante y favorecer TM o, por el contrario, existir una disfunción previa del SEC que favoreciera dicho consumo y los TM o que ese consumo sobre un SEC disfuncional precipitara los TM. Haremos una breve revisión del importante papel que se está observando del SEC en la patogenia de un amplio número de TM. Así, se sabe que los receptores cannabinoideos están ampliamente distribuidos por el SNC, incluyendo regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional y en la cognición. Así el receptor CB1 está presente en regiones como la corteza prefrontal (CPF), amígdala, sustancia gris periacueductal (SGP) o hipocampo.

### PAPEL DEL SISTEMA CANNABINOIDE EN LA REGULACIÓN EMOCIONAL Y LA RESPUESTA AL ESTRÉS

El SEC se está constituyendo como un elemento fundamental en la regulación de la respuesta de nuestro organismo al estrés y en la regulación emocional. El SEC está presente en múltiples regiones cerebrales implicadas en este aspecto. Igualmente, estudios genéticos apoyan este aspecto y se ha observado relación entre un polimorfismo del gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la reactividad emocional.

El SEC inhibe la hiperactivación del sistema HPA en la respuesta al estrés, hiperactividad relacionada igualmente con los cuadros depresivos y de ansiedad. Además regula el *feedback* negativo de los corticoides, disminuye la liberación de NA, regula la respuesta simpática e inhibe la secreción de citocinas, adoptando un papel *buffer* en este mecanismo. Por otro lado, los estados de estrés crónico alteran el SEC, producen una regulación a la baja de los receptores CB1, lo que conlleva una alteración subsecuente de la respuesta al estrés.

Otro aspecto destacado es que el SEC modula la respuesta emocional de forma muy dependiente del contexto, por lo que los factores ambientales son relevantes en la función del sistema.

Existen múltiples revisiones excelentes sobre el papel del SEC en la regulación emocional (McLaughlin y Gobbi, 2012; Marco et al., 2011) y múltiples trabajos experimentales intentando dilucidar su mecanismo de acción y regiones neuroanatómicas implicadas; de ellos señalamos algunos posibles:

- El SEC puede modular el papel de los corticoides en el sistema noradrenérgico.
- La anandamida (AEA) a nivel prefrontal coordina las respuestas de afrontamiento al estrés a través de la serotonina (5-HT).
- Los receptores CB1 en la vía amígdala basolateral (ABL)-corteza prefrontal (CPF) están implicados en modular la plasticidad neuronal y de esta forma la regulación emocional.
- El SEC modula la amígdala en la respuesta al estrés; así, el aumento en los niveles de AEA en la ABL facilita las conductas de extinción fóbica a largo plazo, mientras que el bloqueo del receptor CB1 en la amígdala empeora la extinción fóbica.

Más recientemente, se han descrito otros posibles mecanismos: así, como hemos señalado, la CPF medial y la ABL que están implicados en la regulación emocional tienen elevados niveles de receptores CB1, y la desregulación del SEC en este circuito produce una alteración del sistema de la dopamina (DA) mesolímbica que implica alteraciones emocionales, de memoria y la capacidad de refuerzo, procesos presentes igualmente en la patogenia de los TUS y la esquizofrenia. Sugieren que un SEC hiperactivo estaría relacionado con la amplificación de experiencias aversivas, mientras que un SEC hipoactivo lo estaría con la amplificación de la relevancia del refuerzo y el aplanamiento de experiencias aversivas.

Por lo tanto, la modulación de la neurotransmisión de noradrenalina (NA), 5-HT, DA, Gaba, glutamato y otros neurotransmisores son cruciales en estos efectos, pero además la implicación en mecanismos de neuroplasticidad, neurogénesis y neurotrofismo puede ser importante. Una revisión reciente señala el papel del SEC en el neurodesarrollo como mecanismo implicado en la regulación emocional.

Algunos autores han intentado diferenciar los mecanismos subyacentes a los cuadros depresivos y de ansiedad basados en estudios de experimentación animal, pero no está claro qué mecanismos diferenciales

pueden existir. Un estado de hipofuncionalidad del receptor CB1 se ha asociado con ansiedad, implicando a la 5-HT, mientras que la NA se ha implicado en mediar los síntomas depresivos inducidos por antagonistas CB1. La mayoría de los receptores CB1 localizados en axones y terminales gabaérgicas, serotoninérgicas o glutamatérgicas estimulan la actividad NA. Por el contrario, aquellos localizados en axones noradrenérgicos inhiben la liberación de NA. En este último proceso, receptores de proteínas G, receptores ionótrofos excitatorios como los NMDA o receptores alfa-1 y beta-1 adrenérgicos activarían la síntesis de endocannabinoides (eCB) en la terminal postsináptica y estimularía la transmisión endocannabinoide retrógrada actuando sobre receptores CB1 de terminales noradrenérgicas. Otras dianas como los receptores CB2, el receptor de potencial transitorio (transient receptor potential vanilloid subtype, TRPV), el receptor activado de proliferación de los peroxisomas (PPAR-alpha) y el receptor acoplado a proteínas G-55 (GPR55) pueden mediar estos efectos de los eCB (Kirilly et al., 2013).

Concluyendo, los puntos más relevantes sobre el SEC en la regulación emocional, serían:

- Regulación del sistema de la serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA).
- Regulación de la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA).
- Regulación de mecanismos de neurogénesis en hipocampo.

## \* TUC + SISTEMA CANNABINOIDE EN DEPRESIÓN

Múltiples estudios experimentales han utilizado modelos animales de depresión intentando dilucidar el papel del SEC en la patogenia de la depresión (véase la Tabla 5). Se ha sugerido que en los cuadros depresivos existiría una hipofuncionalidad del SEC basado en diferentes datos experimentales, aunque no todos los datos son concordantes. Lo que sí es más evidente es que el SEC está implicado en la etiopatogenia de los cuadros depresivos basándose en los siguientes datos:

- Animales *knock-out* para el receptor CB1 (CB1-KO) son más vulnerables al estrés crónico y presentan una hiperactividad del eje HHA.

- La exposición crónica a agonistas CB1 o al THC producen un fenotipo depresivo y alteraciones en la neuroplasticidad. Es interesante destacar que cuando la exposición ocurre en la adolescencia, es más evidente un fenotipo depresivo cuando son animales adultos. La adolescencia, así, es un periodo crítico, mediado por el papel de la activación del receptor CB1 sobre el sistema monoaminérgico.
- Los antagonistas CB1 inducen depresión tanto en animales como en humanos. El rimonabant favorece la aparición de cuadros depresivos e ideación suicida y fue retirada del mercado por ese motivo.
- Los inhibidores de la enzima FAAH (que conlleva un incremento en los niveles de AEA) en modelos animales presentan un efecto anti-depresivo. El estrés crónico lleva a un descenso en los niveles de AEA cerebral y menor expresión de receptores CB1 en algunas regiones cerebrales, lo que lleva a peor respuesta al estrés y a una hiperactividad del eje HHA. Los inhibidores de la FAAH incrementarían los niveles de AEA y ello conlleva el incremento de los niveles de monoaminas, el descenso de la hiperactividad del eje HHA y un incremento de la neurogénesis hipocampal.
- Igualmente el CBD parece tener efectos antidepresivos, se ha sugerido que vía 5HT-1A, pero como señalaremos hay otras posibles dianas.
- Estudios de polimorfismos genéticos del receptor CB1 en humanos indican que ciertas variantes favorecen el riesgo de depresión en respuesta a acontecimientos estresantes, con la presencia de depresión en la enfermedad de Parkinson, e influyen en la respuesta a los anti-depresivos, al igual que variantes del gen del receptor CB2, pero no del gen de la FAAH.
- Los modelos animales de depresión suelen presentar cambios en la expresión receptorial del SEC, generalmente un aumento de la expresión CB1 en la corteza prefrontal (CPF) y un descenso en regiones subcorticales.
- Se ha observado un descenso en los niveles de AEA y 2-araquidonilglicerol (2AG) en mujeres con depresión.
- Se ha descrito un aumento en la densidad del receptor CB1 en la CPF post mortem en deprimidos suicidas y un aumento de expresión de CB1 y CB2 en la CPF en trastornos del humor.

- Los antidepresivos modifican el SEC, aumentan la señal del SEC límbico y, posiblemente, favorecen la neurogénesis a través del SEC, lo que implica al SEC en la respuesta antidepresiva.
- Modelos animales con sobreexpresión del receptor CB2 implican también a este receptor en la depresión.

Es importante destacar que la interacción entre distintos factores de vulnerabilidad, del SEC y de otros sistemas de neurotransmisión, junto con factores ambientales adversos, va a favorecer la aparición de un cuadro depresivo. Así se ha descrito la interacción entre polimorfismos del *CNR1* con otros del gen 5-HTTLPR y con factores ambientales y variantes genética del *CNR1* que, en presencia de antecedentes de abuso infantil, favorecerían la aparición de depresión. Por otro lado, factores estresantes relacionados con la patogenia de la depresión, como la separación materna temprana, produce cambios en el SEC y podría constituir una vía para aumentar la vulnerabilidad a los cuadros depresivos.

Por lo tanto, los posibles mecanismos subyacentes al papel del SEC en la depresión, como hemos señalado previamente, implican a la regulación del SEC de las monoaminas y de la neurogénesis, así pues:

- Los agonistas CB1 e inhibidores de la FAAH incrementan la 5-HT.
- Los agonistas CB1 también aumentan la NA en el locus coeruleus (LC) y la CPF, implicando a la NA en los efectos antidepresivos.
- Los agonistas CB1 atenúan la hiperactividad del eje HHA.
- Los agonistas CB1 aumentan la neurogénesis en el hipocampo.
- Los agonistas CB1 aumentan los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en hipocampo.

**Tabla 5. Algunos estudios recientes de experimentación animal relacionando el sistema cannabinoide con modelos de depresión\***

Moreira et al., 2007	Activación SEC presenta efecto antidepresivo mediado por 5HT, implicando a la CPF.
Zanelatti et al., 2010	CBD efecto antidepresivo. Implicación de 5HT1A.
Umathe et al., 2011	La fluoxetina modifica niveles de eCB.
Haring et al., 2013	CB1 modula respuesta al estrés, papel de la 5-HT.
Reich et al., 2013	Modelo de estrés leve crónico: Alteración del CB1 en hipocampo.
Segev et al., 2014	Aumento de la actividad del SEC previene déficit cognitivos de depresión relacionada con estrés.
Smaga et al., 2014	Antidepresivos modifican niveles de eCB.
Kruk et al., 2015	La oleamida (agonista CB1), un agonista CB2 y un antagonista CB2 tienen efectos antidepresivos, no un antagonista CB1. Interacción con la acetilcolina.
Bambico et al., 2016	Un inhibidor de la FAAH modula al receptor 5-HT-1A y 5-HT-2A/C en el hipocampo, de forma similar al citalopram.
Gunduz et al., 2016	La fluoxetina modifica al SEC en la ABL para la extinción fóbica (relación con trastornos relacionados con traumas).
Morais et al., 2016	Aumento de AEA a través de estímulo CB1 mejora la depresión.
Shoval, 2016	El CBD tiene efecto antidepresivo.
Wang et al., 2017	En un modelo animal de exposición crónica a corticoides, los inhibidores de la monoacilglicerol lipasa (MAGL) tienen un efecto antidepresivo a través del Gaba hipocampal.

\*Véase el índice de abreviaturas.

## \* TUC + SISTEMA CANNABINOIDE EN ANSIEDAD

El papel del SEC en la ansiedad parece aún más complejo que en la depresión, pero igualmente relevante. Las discrepancias entre los distintos resultados experimentales se han intentado explicar por un efecto bifásico, por el que dosis bajas de agonistas cannabinoides serían ansiolíticos y dosis altas, ansiogénas. Este efecto se ha explicado por la influencia de distintas regiones cerebrales (CPF, amígdala, hipocampo) o por diferencias en el efecto de distintos receptores, principalmente los receptores CB1 y TRPV1. El bloqueo CB1 tendría efecto ansiógeno mientras que el bloqueo del receptor TRPV1, activado también por AEA, sería ansiolítico. Para otros, los efectos ansiolíticos de las dosis bajas están mediados por los receptores CB1 en terminales corticales glutamatérgicas, mientras que, por el contrario, los receptores CB1 en terminales gabaérgicas son necesarios para los efectos ansiógenos de las dosis elevadas. Este efecto bifásico de los cannabinoides se ha observado en otros procesos como la alimentación, la actividad motora o la motivación.

Además, como hemos señalado, la respuesta del SEC está muy influenciada por el contexto y esa dependencia de factores ambientales también puede explicar distintos resultados en los estudios.

El receptor CB1 presenta una alta expresión en interneuronas Gaba relacionadas con la regulación de la ansiedad. Un modelo propone que el SEC en la CPF modula la respuesta al estrés a través de interneuronas gabaérgicas, que regulan regiones como la amígdala basolateral (ABL) o el núcleo del lecho de la estria terminal y monoaminas como en los núcleos del rafe, y esto, a su vez, regularía el eje HHA. Además se han implicado otros neurotransmisores como el sistema opioide, los receptores 5-HT1A, el óxido nítrico y el sistema glutamatérgico. Además la colecistokinina (CCK) a través del SEC inhibe al Gaba en la SGP.

Igualmente otros datos apoyan el papel del SEC en la ansiedad (véase la Tabla 6):

- Interacción del SEC con la regulación de los corticoides.
- Animales CB1-KO como modelo de ansiedad, posiblemente dependiente del sexo.
- Variantes genéticas de la FAAH en humanos regulan la habituación de la amígdala a situaciones de amenaza. Variantes genéticas del SEC

modulan la actividad de la amígdala y la génesis de la ansiedad mediada por el CRF. El estrés aumenta la actividad de la amígdala y disminuye los niveles de AEA a través del CRF. También variantes del *CNR1* se han relacionado con la respuesta de miedo.

- Igualmente también se han descrito interacciones genéticas entre el SEC y otros sistemas en la predisposición a padecer ansiedad, como la interacción de variantes del gen *CNR1* con otras del gen *5-HTTLPR*.
- Los inhibidores de las enzimas FAAH y MAGL tienen efecto ansiolítico en modelos animales y aumentan los niveles de AEA.
- Antagonistas CB1 como el rimonabant son ansiogénicos.
- Se han descrito efectos ansiolíticos con la nabilona y el cannabidiol (CBD) (véase la Tabla 7). Este último posiblemente actuando a través de receptores 5-HT-1A, aunque su mecanismo de acción es desconocido y puede actuar por otros mecanismos como la facilitación de la neurogénesis en el hipocampo por potenciar la AEA, la activación de los receptores TRPV1, el agonismo CB2, el antagonismo GPR55 o el agonismo PPAR-gamma.

Igualmente el SEC puede tener un papel en la patogenia del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); así se observa en un modelo animal (el comportamiento de enterramiento de mármol o *marble burying behavior*). El CBD mejora las conductas compulsivas en dicho modelo. Los inhibidores de la FAAH y MAGL disminuyen la ansiedad en este modelo y el rimonabant bloquea el efecto indicando un papel del receptor CB1.

Por lo tanto, los efectos ansiolíticos o ansiógenos depende de la dosis, del test usado y posiblemente de diferencias en la sensibilidad del receptor CB1 en las distintas regiones implicadas en la génesis del miedo condicionado y no condicionado, como se observa en un experimento animal utilizando distintos test.



**Tabla 6. Algunos estudios recientes de experimentación animal sobre el papel del sistema cannabinoide en la ansiedad\*.**

Almeida et al., 2013	El 2-AG en la sustancia gris periacueductal (SGP) tiene efectos ansiolíticos. Los inhibidores de la MAGL son ansiolíticos. Efectos mediados por los receptores CB1 y CB2.
Blasio et al., 2013	El rimonabant es ansiógeno por bloqueo de 2-AG y CB1 en amígdala.
Franklin et al., 2013	Un agonista cannabinoide no selectivo en el núcleo paraventricular es ansiógeno por mediación del receptor 5-HT-2A.
Gamble et al., 2013	El rimonabant es ansiógeno mediado por el receptor CB1, dependiente del contexto.
Gabira et al., 2013	Inhibidores de la hidrólisis de AEA tienen efectos ansiolíticos. Un agonista CB1 a dosis bajas es ansiolítico.
Gannon et al., 2013	En modelo animal de exposición a trauma: existe activación del SEC en amígdala-hipocampo tras exposición a trauma. Concluyen que el SEC modula la respuesta emocional al trauma en interacción con los corticoides.
Kuhnert et al., 2013	El receptor CB1 en amígdala y cortical interviene diferencialmente en la adquisición, consolidación y extinción del condicionamiento fóbico.
Lisboa et al., 2013	Interacción de la AEA y sistema del óxido nítrico (NO) en la SGP dorsolateral para modular la ansiedad, influye el glutamato y el Gaba.
Litvin et al., 2013	Papel del receptor CB1 en ansiedad social y memoria que afecta conducta social.
Tamboro et al., 2013	Regulación hacia arriba de CB1 favorece que agonistas cannabinoides sean ansiogénicos. Diferencias regionales en distribución de receptores CB1 pueden influir en la respuesta a los cannabinoides.
Bluett et al., 2014	El estrés disminuye los niveles de AEA, el aumento de AEA produce ansiólisis.
Lisboa et al., 2014	Implicación de la SGP dorsolateral.
Terzian et al., 2014	El receptor TRPV1 en la CPF implicado en el condicionamiento fóbico.

Zador et al., 2014	El rimonabant a dosis bajas tiene efectos ansiolíticos vía receptor <i>kappa</i> opioide.
Batista et al., 2015	AEA a dosis bajas en la SGP dorsolateral es ansiolítico, a dosis altas activa el receptor TRPV1 y la formación de óxido nítrico (NO) y no es ansiolítico.
Bowers et al., 2015	Interacción entre el SEC y la colecistokinina (CCK) en la expresión fóbica.
Lisboa et al., 2015	El CB1 en hipocampo y la CPF implicado en modular ansiedad.
Soria et al., 2015	El CB1 habenular regula memorias aversivas.
Viana et al., 2015	El SEC en SGP produce efectos antiaversivos.
Batista et al., 2016	En un modelo animal de pánico: el alprazolam resulta eficaz pero agonistas cannabinoides, un inhibidor de la FAAH y el CBD no son eficaces.
Bennatt et al., 2016	El SEC y el BDNF implicados en procesos de extinción fóbica por procesos de depresión a largo plazo (DLP o LTD en inglés, <i>long-term depression</i> ).
Fogaza et al., 2016	Interacción de receptores CB1 y receptores muscarínicos M1 para la producción de ansiedad.
Hartley et al., 2016	El 2-AG modula la respuesta a trauma agudo.
Jenniches et al., 2016	Bajos niveles de eCB producen fenotipo ansiógeno y respuestas fóbicas.
Morena et al., 2016	El SEC regula la respuesta de ansiedad en la amígdala dependiendo del estado de arousal emocional.
Nasehi et al., 2016	Los receptores alfa2 adrenérgicos de la amígdala implicados en la alteración del condicionamiento fóbico, inducidos por activación de los receptores CB1.
Spiaci et al., 2016	Los receptores CB1 en el hipocampo modulan el condicionamiento fóbico, estando implicados el Gaba y el glutamato.

\*Véase el índice de abreviaturas.

Tabla 7. Cannabidiol y ansiedad

Campos et al., 2013	En un experimento animal: el CBD es ansiolítico dependiente de procesos de neurogénesis hipocampal, implicando al SEC.
Das et al., 2013	En voluntarios sanos: el CBD aumenta consolidación de extinción de conducta condicionada, útil en las terapias de extinción en los trastornos de ansiedad.
DoMonte et al., 2013	Experimento animal: CBD en córtex infralímbico facilita <i>fear extinction</i> , a través de CB1, útil en terapias de extinción por memorias aversivas.
Fogaza et al., 2013	En un experimento animal: el CBD intraprelímbico de la CPF es ansiolítico a través de receptores 5-HT-1A, determinado por experiencias estresantes previas.
Nardo et al., 2013	CBD útil en modelo animal de TOC.
Norris et al., 2016	En un experimento animal: el CBD modula condicionamiento fóbico por interacción con receptores 5-HT-1A en vía mesolímbica.
Campos et al., 2012 (revisión sobre CBD en TM)	<p>Posibles efectos del CBD: ansiolítico, antidepresivo, antipsicótico, anticompulsivo, favorece extinción de memorias aversivas.</p> <p>Efecto ansiolítico posiblemente por facilitación de 5-HT-1A en SGP dorsolateral, BNST o CPF medial.</p> <p>Efectos antipsicóticos por activación de receptores TRPV1.</p> <p>Potencia neurogénesis hipocampal.</p> <p>Otros mecanismos posibles del CBD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SEC: antagonista CB1, agonista inverso CB2, agonista TRPV1, inhibidor de la FAAH.</li> <li>- 5HT: agonista 5-HT1A, agonista 5-HT2A, antagonista 5-HT3.</li> <li>- Antagonista GPR55.</li> <li>- Agonista PPAR gamma.</li> <li>- Aumento calcio intracelular.</li> <li>- Bloqueo recaptación adenosina.</li> <li>- Agonista TRPV2, antagonista TRPM8, agonista TRPA1.</li> </ul>

\*Véase el índice de abreviaturas.

## \* TUC + SISTEMA CANNABINOIDE EN TRASTORNO BIPOLAR

En el caso del trastorno bipolar (TB) también se ha sugerido la implicación del SEC, aunque los mecanismos exactos se desconocen. Se ha sugerido que la vinculación con el SEC podría deberse a la modulación de neurotransmisores como el Gaba y la 5-HT. En este sentido, se ha señalado que habría un tono endocannabinoide elevado en los episodios de manía. Por otra parte, la baja actividad de los receptores CB1 podría contribuir a la depresión, como hemos descrito. Sin embargo, los resultados no han sido replicados.

En los estudios de asociación genética se encuentran distintos polimorfismos dentro de los genes *CNR1*, *CNR2* y *FAAH* asociados con el TB. Aunque hay estudios negativos.

Igualmente hay que destacar la interacción entre posibles factores de riesgo, como la descrita entre la presencia de abuso infantil con el consumo de cannabis y el aumento de riesgo de TB.

## \* TUC + SISTEMA CANNABINOIDE EN PSICOSIS

D'Souza et al. (2004) han observado en estudios experimentales cómo la administración de THC a sujetos sanos reproduce tanto los síntomas positivos como los síntomas negativos y cognitivos de las psicosis, e induce déficit en la inhibición prepulso (PPI) al igual que se observa en la psicosis, de manera dosis-dependiente, y cómo los exacerba cuando se administra a los pacientes con psicosis. Múltiples estudios en modelos animales confirman el papel del SEC en la psicosis, destacando los trabajos con el modelo de la fenciclidina (PCP) que refleja la presencia de síntomas positivos y negativos y en el cual se describen cambios en el receptor CB1 y niveles de eCB.

En humanos, los estudios experimentales farmacológicos como los de D'Souza, estudios genéticos del SEC en pacientes con psicosis, estudios post mortem que analizan la densidad de receptores CB1, estudios de niveles de eCB en pacientes o estudios cognitivos y neurofisiológicos que comparan las alteraciones en la psicosis y las producidas por el consumo de cannabis, apoyan un papel relevante del SEC en la psicosis.

Por un lado, el consumo de cannabis puede hacer que el THC modifique un SEC previamente normal y favorezca la aparición de psicosis, pero otra posible perspectiva es el papel de la desregulación del SEC en la vulnerabilidad a la psicosis independiente del consumo de cannabis. Posiblemente el consumo de THC en sujetos con un SEC vulnerable pueda favorecer el desarrollo de psicosis en los adictos.

Desde la perspectiva de alteraciones en el SEC en pacientes con esquizofrenia sin consumo se encuentran diversos hallazgos de interés. Uno es el hallazgo de elevados niveles de AEA en sangre en pacientes con brotes agudos y en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes que no están tomando medicación o que son tratados con antipsicóticos atípicos. Esta sobre elevación de los niveles no se observa en pacientes tratados con antipsicóticos típicos. Esto parece relacionar los niveles de AEA con el receptor D2, diana principal de la acción de los antipsicóticos de primera generación. A su vez, y en congruencia con lo anterior, se ha observado la capacidad que tiene el THC para reducir la actividad del receptor D2, así como el bloqueo selectivo de CB1 potencia a los receptores D1 y D2. Por consiguiente, una sobre elevación de la AEA podría estar indicando un mecanismo compensatorio para reducir la hiperactividad del receptor D2 y, por tanto, paliar los síntomas psicóticos. Por otro lado, el consumo de cannabis favorece que no se produzca esta elevación de la AEA por lo que este supuesto mecanismo protector se perdería. Por lo tanto, se ha sugerido una desregulación de la AEA en la psicosis. En consonancia con esto, se ha observado que la remisión de los síntomas psicóticos iba acompañada de reducciones significativas de la AEA.

Otros estudios ponen de manifiesto una reducción de los niveles del receptor CB1 en la corteza frontal dorsolateral de los pacientes. Se ha interpretado esta reducción del receptor CB1 como una compensación de los niveles elevados del Gaba. También podría relacionarse con la DA. Por consiguiente, una reducción en los niveles de CB1 y de su acción inhibidora, podría tener como efecto una elevación de la transmisión dopaminérgica. No obstante, otros trabajos encontraban una elevada densidad de receptores CB1 en la corteza cingulada anterior y posterior y en la corteza prefrontal dorsolateral.

Aunque nuevamente los estudios no son consistentes entre sí, se han descrito polimorfismos del gen del receptor CB1 relacionados con

la psicosis, pero también del receptor CB2 que puede estar más relacionado con procesos neuroinflamatorios. De cualquier forma se han descrito variantes genéticas del sistema dopaminérgico (gen de la COMT, AKT1) o implicados en procesos de neurodesarrollo que podrían influir en la vulnerabilidad a la psicosis en consumidores de cannabis, además de interactuar con otros factores estresantes como experiencias infantiles traumáticas.

Mientras que los agonistas tienen efecto pro-psicótico, el CBD y el rimonabant presentan en modelos animales propiedades de antipsicótico atípico y algunos ensayos clínicos en humanos han constatado su posible utilidad clínica. El CBD presenta un perfil de antipsicótico atípico en modelos animales y fue eficaz comparado a amisulpride en un ensayo clínico en esquizofrenia, presumiblemente por sus efectos sobre el sistema de la 5-HT, su agonismo sobre receptores TRPV1, sus efectos de incremento de la AEA o su acción sobre los receptores CB1 o CB2 o la potenciación de la neurogénesis hipocampal.

Existen, además, datos que sugieren que el SEC está implicado en las alteraciones del neurodesarrollo en la psicosis. El SEC es importante en este aspecto y en la psicosis se considera que puede existir una alteración en el neurodesarrollo. En este sentido, se ha descrito la función de los receptores CB1 y CB2 en el establecimiento de conexiones entre neuronas y de los propios circuitos neuronales durante el desarrollo. De este modo, la esquizofrenia ha sido también conceptualizada como una patología en la cual la plasticidad y la conectividad entre neuronas está comprometida. Además podría incluirse el papel fundamental que presenta el SEC en la regulación de la respuesta inflamatoria. Quedaría, por lo tanto, implicado el SEC en el desarrollo de la esquizofrenia no solo por su función reguladora sobre otros neurotransmisores, sino por su función sobre el neurodesarrollo y procesos neuroinflamatorios.

## Consecuencias a largo plazo de la exposición al cannabis en distintos momentos del desarrollo

### CONSECUENCIAS EN NEURODESARROLLO, COGNICIÓN, REGULACIÓN EMOCIONAL Y RIESGO DE PSICOSIS

Han proliferado los estudios que valoran los efectos a largo plazo del consumo del cannabis en ciertos periodos clave del neurodesarrollo. Así se observa que el consumo de cannabis durante el embarazo predispone a alteraciones en el neurodesarrollo en descendientes. El consumo prenatal influye a largo plazo en funciones cognitivas, dado que el SEC modula el neurodesarrollo (proliferación celular, neurogénesis, migración, trayectoria axonal) y la manipulación del SEC en la etapa prenatal modula la regulación emocional posterior por cambios en la plasticidad del SEC, que también ocurre con la manipulación del eje HHA.

La adolescencia es otro periodo crítico en el neurodesarrollo. La exposición en esta etapa en un modelo animal produce alteraciones del aprendizaje, la memoria, la conducta social y síntomas pseudodepresivos y de ansiedad, que se asemejan a los cambios de las psicosis. El estrés social (aislamiento) en un experimento animal en la adolescencia produce una desensibilización persistente del receptor CB1 cortical y en hipocampo, lo que parece relevante en el afrontamiento del estrés en la vida adulta.

Una revisión reciente concluye que la exposición al cannabis perinatal y adolescente produce alteraciones a largo plazo en la cognición, asociadas con alteraciones de la plasticidad sináptica. El cannabis modifica el SEC, pero también los sistemas de glutamato, DA u opioide, entre otros. Igualmente señala que los agonistas cannabinoides pueden tener un papel protector en la adolescencia sobre acontecimientos traumáticos como la separación maternal o un estrés intenso.

### \* TUC + EXPOSICIÓN PRENATAL AL CANNABIS

El SEC está presente y activo desde la etapa embrionaria temprana. Los eCB participan en multitud de procesos relacionados con las primeras fases del desarrollo fetal y con la implantación uterina. El consumo de

cannabis durante el embarazo se asocia con la aparición de problemas psicopatológicos en la vida adulta, incluyendo la posibilidad de mayor riesgo de psicosis y déficits cognitivos y sociales.

El THC entra en la circulación materna, atraviesa fácilmente la membrana placentaria y se une principalmente a los receptores CB1 fetales. Diversos estudios realizados tanto en animales de experimentación como en sujetos expuestos a cannabis durante el embarazo sugieren que la unión del THC al receptor CB1 produce alteraciones en la maduración de la corteza cerebral, en especial de las neuronas corticales glutamatérgicas. Existen también alteraciones en la CPF en sujetos expuestos al cannabis durante el embarazo en estudios con resonancia magnética funcional (IRMf). Se han publicado tres trabajos que realizan un seguimiento longitudinal hasta la edad adulta de sujetos expuestos a cannabis durante la gestación. Estos encuentran que hay déficits cognitivos cuando son adultos como: dificultades en la concentración, en la memoria y en el aprendizaje. También era más prevalente en estos la tendencia a la externalización y la presencia de impulsividad.

Algunos autores han llegado a proponer una hipótesis que trata de explicar la mayor vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos en sujetos expuestos en la etapa prenatal a cannabis. Esta hipótesis se ha denominado: *The double hit hypothesis of prenatal cannabis exposure*. Según este modelo, un primer evento indeseable –*first hit*– (la exposición intrauterina al cannabis) interrumpe el neurodesarrollo normal, aunque no se observan manifestaciones clínicas en el momento del nacimiento. Posteriormente, un segundo evento –*second hit*– (por ej., factores estresantes postnatales: carencias nutricionales, bajo nivel socioeconómico, consumo de drogas en la adolescencia) desencadenaría la manifestación de un fenotipo específico. Estos segundos eventos indeseables (*second hits*) afectarían de forma importante el desarrollo en un individuo ya vulnerable y desencadenarían manifestaciones sintomáticas como déficits en las funciones ejecutivas y alteraciones conductuales.

## \* TUC + EXPOSICIÓN AL CANNABIS DURANTE LA ADOLESCENCIA

La adolescencia es un período crítico del desarrollo humano que se caracteriza por cambios sustanciales a nivel físico, psicológico y social. Estos



incluyen el desarrollo de la capacidad para realizar tareas cognitivas más complejas. Estos cambios están respaldados por la remodelación de las regiones cerebrales involucradas en sistemas cognitivos, emocionales, motivacionales y sensoriomotores. En particular, esto implica la poda extensa de las sinapsis corticales (que conduce a una reducción de la materia gris cortical) y el aumento de la mielinización. Diversas investigaciones sostienen que el SEC está implicado en estos dos procesos claves. Es posible que la exposición a cannabinoides exógenos altere el funcionamiento del sistema endógeno en un momento crítico del neurodesarrollo, lo que podría conllevar que se incremente el riesgo de trastornos como la esquizofrenia. En modelos animales se ha demostrado que la exposición al THC durante la adolescencia, en comparación con el consumo en la etapa adulta, interrumpe la maduración de conexiones neuronales, particularmente en la CPF y en el hipocampo y produce déficits cognitivos persistentes. Por ejemplo, la exposición repetida al THC durante la adolescencia afecta a la memoria espacial en la edad adulta, efecto que parece estar mediado por alteraciones en el hipocampo. También se han encontrado diferencias en los circuitos gabaérgicos prefrontales que disminuyen la plasticidad sináptica y alteran las funciones ejecutivas y la capacidad de tomar decisiones en sujetos con exposición crónica al THC durante la adolescencia. Por otro lado, los individuos que consumen marihuana durante la pubertad presentan déficits cognitivos valorados por el cociente intelectual en la vida adulta.

En resumen, la adolescencia es un período de especial vulnerabilidad y la exposición al cannabis puede producir efectos adversos más graves y persistentes que la exposición durante la vida adulta. Dada la importancia del SEC en el desarrollo del cerebro humano, es plausible que el uso prolongado durante la adolescencia resulte en una interrupción de los procesos de maduración normal que se producen en el SNC. A su vez, esto podría resultar en cambios duraderos en la estructura y función del cerebro que produciría una mayor vulnerabilidad a los TM.



## Dependencia de cannabis y trastornos mentales

### \* TUC + DEPRESIÓN

Diversos estudios de cohortes sugieren un papel moderado del cannabis como inductor de cuadros depresivos, aunque los datos son menos consistentes que los procedentes de las cohortes sobre cannabis y psicosis. Tampoco se puede descartar que la asociación entre cannabis y depresión sea debida a factores socio-familiares comunes u otros posibles factores de confusión. El metanálisis de Moore et al. (2007) concluye que los efectos del cannabis en la aparición posterior de depresión son moderados (OR de 1,3-1,6) y que dichos efectos son dosis dependiente.

En una revisión se señalaba una asociación modesta entre depresión y consumo de cannabis en varias cohortes de población general, siendo importante el inicio precoz en el consumo, y no había relación entre depresión y consumo posterior de cannabis. Los estudios más recientes presentan datos más consistentes respecto a ese efecto modesto pero positivo entre consumo de cannabis y aumento de riesgo de depresión. Algunos señalan una relación dosis dependiente; así, en otra revisión de estudios de cohortes, confirman una relación de consumo de cannabis con depresión posterior y obtienen una OR de 1,17 en consumidores y una de 1,62 en consumidores intensos, destacando la elevada heterogeneidad entre los estudios.

Sin embargo, existen bastantes estudios negativos. En la cohorte sueca, no se observó asociación del consumo de cannabis con la presencia de depresión o ansiedad posterior tras ajuste por posibles factores de confusión, tampoco una relación entre la depresión y ansiedad basal con el consumo de cannabis posterior, aunque no había datos sobre cantidad de consumo que puede ser relevante.

Algunos trabajos centrados en adolescentes observan una relación entre depresión con consumo. En cuatro cohortes australianas, la mayor frecuencia de consumo de cannabis se relacionaba con más síntomas depresivos, fundamentalmente en la adolescencia, ajustados por factores de confusión, pero no podían establecer una relación de causalidad (Horwood et al., 2012). En un seguimiento de dos años de jóvenes, la presencia de TUS predecía la aparición de depresión y suicidio, mientras

que el TUC predecía depresión pero no ideación o intentos suicidas. Por el contrario, en otra cohorte de estudiantes de Australia, el consumo de cannabis se asociaba con el desarrollo de ansiedad pero no de depresión a los 29 años. Otros observan relación del consumo con depresión en varones pero no en mujeres.

Otros autores sugieren una relación bidireccional. En una cohorte de adolescentes en Alemania, el consumo predecía depresión, TB y ansiedad posterior pero la depresión y el TB también predecía el TUC (Wittchen et al., 2007). En el estudio NESARC señalan una asociación de consumo de cannabis con depresión posterior pero también la depresión basal predecía un TUC posterior.

Hay que destacar la posible influencia de la edad de inicio en el consumo de cannabis; así, el consumo en la adolescencia predice depresión posterior y la mayor asociación en las cohortes recientes puede indicar que es debido a una edad de inicio en el consumo más precoz, mientras que, cuando el inicio del consumo es en adultos, la relación es menos evidente. Además puede ser relevante el sexo; así, el consumo de cannabis en adolescentes mujeres de población general predecía depresión y ansiedad en un seguimiento de 7 años pero no a la inversa (Patton et al., 2002).

En un estudio de gemelos discordantes para el consumo de cannabis, se observa que el gemelo consumidor tenía más riesgo de depresión y tentativas autolíticas, sugiriendo una vulnerabilidad genética y ambiental para ambos.

Por otro lado existe una influencia recíproca en la clínica y evolución de ambos trastornos. Se ha señalado la presencia de más síntomas negativos en consumidores de cannabis con trastorno depresivo mayor (TDM) que con TDM sin consumo. De igual forma, el consumo regular disminuye la calidad de vida en mujeres deprimidas y favorece la persistencia de los síntomas depresivos, mientras que la reducción en el consumo se asocia con mejoría de la clínica depresiva en un grupo de mujeres jóvenes y la presencia de depresión dificulta el cese del consumo y aumenta el riesgo de recaída de este.

Los mecanismos por los cuales el consumo de cannabis puede favorecer los trastornos depresivos no están establecidos (véase la Tabla 8). Se han descrito mecanismos genéticos; así, una variante del gen D4 se asocia con la comorbilidad depresión-TUC; un solapamiento genético

en un estudio familiar para esta comorbilidad, situado en el cromosoma 11q23, o variantes genéticas del SEC, pueden mediar la relación entre adversidad infantil, consumo de cannabis y depresión, aunque existe un estudio donde la relación de la depresión con el abuso infantil no estaba mediado por el gen *CNR*.

Posiblemente son relevantes las interacciones entre factores genéticos y ambientales de vulnerabilidad con el consumo para favorecer el riesgo, que al parecer es bajo o moderado. No pueden descartarse otros factores de confusión o la dificultad en diferenciar cuadros depresivos de síndromes amotivacionales.

Por lo tanto, parece que los datos sugieren un posible papel del consumo de cannabis como factor de riesgo para los cuadros depresivos pero este papel es moderado. No hay evidencia para apoyar que los trastornos depresivos sean factor de riesgo del consumo. Los resultados son bastante heterogéneos debido a diferencias en las medidas de consumo y en las medidas de síntomas o trastornos depresivos, con variedad en datos sobre la frecuencia de consumo, potencia del cannabis, cantidad de consumo, presencia de consumo, de abuso o de dependencia.

En la relación entre consumo y depresión, además, parecen relevantes el sexo, la edad de inicio en el consumo, la duración y frecuencia de consumo y la presencia de otros consumos distintos al cannabis.

Tabla 8. Estudios en consumidores de cannabis y depresión

Gruber et al., 2009	Estudio con Tomografía por emisión de positrones e IRMf: Consumidores de cannabis procesan la información emocional de forma distinta a los no consumidores.
Ford et al., 2014	Estudio con IRMf, n=75: controles, pacientes deprimidos, consumidores de cannabis, sujetos comórbidos, depresión con consumo de cannabis. Señalan una alteración en circuito de refuerzo en sujetos comórbidos.
Osuchi et al., 2016	74 jóvenes: consumidores de cannabis, pacientes con depresión mayor y sujetos comórbidos con consumo de cannabis y depresión mayor. Valoran red neuronal por defecto (DMN). DMN afectado en consumidores, depresivos y sujetos comórbidos. Los déficits cognitivos persisten en consumidores precoces.

## \* TUC + SUICIDIO

Muchos estudios se han centrado en la relación entre consumo de cannabis y suicidio, como una manifestación relacionada con los cuadros depresivos. Nuevamente los datos no son concluyentes y existe heterogeneidad en la metodología. En el estudio gemelar australiano señalan una relación moderada entre consumo de cannabis e ideación e intención suicida. En un seguimiento de 30 años de una cohorte de nacimientos, el consumo intenso se asoció con la presencia de ideación suicida en varones, pero la ideación no llevaba al uso de cannabis posterior. Mientras que un trabajo reciente observa que el consumo intenso de cannabis se asocia con ideación suicida posterior en varones, pero la ideación se asocia con el consumo posterior en mujeres. También en adolescentes se ha objetivado esa relación entre consumo y presencia de ideación suicida. Para algunos la presencia de fobia social es un factor que podría explicar en parte esa relación.

En una revisión se concluye que el consumo de cannabis crónico incrementa el riesgo de ideación e intentos, aunque existe una falta de homogeneidad en las medidas de consumo y falta de grupos control.

## \* TUC + TRASTORNO BIPOLAR

El TB es uno de los cuadros más relacionados con los TUS y el TUC, como confirman los estudios epidemiológicos en población general como el ECA o el NESARC y multitud de estudios clínicos. Por un lado, existe una elevada prevalencia de consumo y dependencia en pacientes bipolares. En el estudio ECA había un 61% de TUS a lo largo de vida entre sujetos con TB I y 48% en el TB II. En una revisión se señala una prevalencia del 30-64% de consumo de cannabis a lo largo de la vida entre pacientes bipolares. En el NESARC, entre sujetos con TB había un 7,2% de TUC en los últimos 12 meses. Otros autores estiman un 70% de consumo de cannabis a lo largo de la vida y un 30% de TUC en el TB.

Por otro lado, también está descrita la inducción de fases maníacas por el consumo de cannabis y un mayor riesgo de episodios maníacos y trastornos bipolares en adictos. Se ha relacionado el mayor riesgo de aparición de un TB con la dosis de cannabis y la edad de inicio en el con-

sumo más precoz. Igualmente el consumo de cannabis adelanta la edad de inicio del TB a diferencia del alcohol, apoyando al menos un papel precipitante en el cuadro. Además se ha descrito la inducción de cuadros maniacos con los cannabinoides sintéticos.

El consumo de cannabis se ha asociado con cambios clínicos y evolutivos del TB, como más episodios mixtos, maniacos, ciclos rápidos, más tentativas suicidas, mayores limitaciones funcionales, más síntomas psicóticos, más TUS comórbidos, peor adherencia al tratamiento y aumento del número de ingresos y recaídas. En el estudio NESARC se señala una asociación del TB con la dependencia de cannabis, se relaciona con una edad en el inicio del TB más precoz y más episodios mixtos, depresivos y maniacos. Los cuadros comórbidos se asociaban con mayor consumo de tabaco, alcohol y otros TUS y más presencia de TP antisocial (TPA) que el TB no comórbido. En una amplia muestra de pacientes bipolares, con un año de seguimiento, se obtuvo una prevalencia de 6,8% de dependencia de cannabis, 27,5% de abuso y 54,4 % uso. El consumo se asoció con un peor cumplimiento del tratamiento, mayor gravedad del TB, más síntomas de manía y psicosis.

El TB repercute en una mayor persistencia en el consumo; aunque el consumo puede remitir tras el ingreso, existe un alto número de recaídas. Las revisiones sobre el tema apuntan al inicio más precoz del TB y un mayor riesgo de suicidio, un aumento de la incidencia del TB y un peor curso evolutivo. Además pueden existir distintos cambios cognitivos debidos al consumo de cannabis en pacientes con TB, como alteración en la toma de decisiones, en la memoria de trabajo o el tiempo de reacción.

## \* TUC + TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los síntomas de ansiedad son unos de los más frecuentes en los consumidores de cannabis, tanto durante la intoxicación como durante la abstinencia. Aunque la mayoría de los consumidores refieren un efecto relajante, uno de los efectos adversos más frecuentes de la intoxicación es la aparición de ansiedad y de crisis de pánico. La dependencia de cannabis se ha asociado con una mayor prevalencia de distintos trastornos de ansiedad. El consumo de cannabis en la adolescencia predecía un cuadro de ansiedad posterior al igual que ocurre con la depresión (Patton et al., 2002).

En un metanálisis de 267 estudios en población general se concluyó que había una asociación entre ansiedad y consumo de cannabis con una OR de 1,24 y con el TUC con una OR de 1,68, ajustados por factores confusores. El consumo de cannabis basal se asociaba con la presencia de ansiedad en el seguimiento. Esto apoyaría un papel causal del consumo de cannabis.

Se ha descrito en una cohorte amplia que puede haber una interacción entre consumo de cannabis en adolescentes con la presencia del alelo corto del gen 5HTTLPR para la presencia de ansiedad.

Otros apoyan un fenómeno de automedicación. En una entrevista a 316 sujetos, el consumo de cannabis se relacionó con mayor ansiedad. La relación se explicó por los efectos de la intoxicación por cannabis y como automedicación. Los que referían consumo para aliviar la ansiedad predecían una mayor frecuencia de uso. En otro estudio de comparación de consumidores con y sin ansiedad de la población general, la presencia de ansiedad predecía mayor cantidad de consumo y más problemas asociados.

En una revisión sobre el tema se señaló que los consumidores de cannabis tenían más trastornos de ansiedad y los pacientes con dichos trastornos, más uso de cannabis, es decir, que había una relación bidireccional.

## A) FOBIA SOCIAL

Diversos trabajos experimentales implican al SEC en la fobia social (FS). En experimentos animales, la inhibición del metabolismo de la AEA mejora la conducta social, aunque con resultados variables dependiendo de la raza de animal, edad, etc. Por otro lado, el THC disminuye la percepción de amenaza a señales sociales por acción en la amígdala, en un estudio de IRMF en sujetos sanos.

Los agonistas cannabinoides están implicados en la mejora de la FS, mientras que el rimonabant ha demostrado un efecto perjudicial. Así el rimonabant, comparado con placebo, aumentaba la ansiedad en una prueba de hablar en público. Por el contrario, el CBD en dicha prueba tiene un efecto positivo y fue eficaz en un ensayo clínico frente a placebo, con una dosis única de 600 mg en 24 sujetos con FS.



En el estudio NESARC se observó una asociación de la FS con el TUC, más con la dependencia que con el abuso, la fobia social era previa y la comorbilidad se asociaba con mayor alteración funcional. Igualmente en una cohorte de adolescentes, la presencia de FS predecía un TUC y un trastorno por uso de alcohol.

Así, se ha sugerido que la relación del cannabis con la FS puede ser distinta a la que ocurre con otros trastornos de ansiedad. La FS suele aparecer más precozmente que el TUC, por lo que se considera importante el consumo como automedicación.

En consumidores de cannabis, el mayor consumo se relacionaba con la presencia de mayor ansiedad social, mayor ansiedad de estado y mayor *craving*. Se ha descrito un mayor *craving* en situaciones sociales para pacientes con FS. Estos autores sugieren el papel del consumo de cannabis como medio para afrontar la ansiedad social y afirman que la presencia de FS implica un mayor consumo de cannabis en solitario. En la relación entre cannabis y FS se han descrito diferentes motivaciones para el consumo y diferencias por género. En varones, la relación existente entre FS con problemas por consumo de cannabis se explicaba por un consumo para afrontamiento de afecto negativo y motivos de conformidad (evitar escrutinio de otros por no uso con otros consumidores de cannabis), mientras que en mujeres se relaciona con motivos sociales (relacionarse con otros), no con problemas por consumo (Buckner et al., 2012).

## B) TRASTORNO DE ANGUSTIA

En un experimento animal, se observó que el receptor CB1 en la parte prelímbica de CPF modula las conductas de pánico y miedo.

La presencia de consumo de cannabis aumenta el riesgo para el desarrollo de ataques de pánico y de trastorno de angustia y una edad de inicio de este trastorno más precoz (Zvolenksi et al., 2008). También se ha descrito una mayor asociación con la agorafobia, aunque no está clara la relación.

En general la relación descrita es del cannabis como inductor del pánico, aunque en ocasiones se describe el consumo como automedicación para reducir la ansiedad, influyendo las expectativas de que el cannabis mejora la ansiedad.

### C) TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TEPT)

El SEC está implicado en la extinción de memorias aversivas. El SEC regula la respuesta emocional tras un trauma y regula la acción de los corticoides en respuesta al trauma por mediación del CB1 en hipocampo y amígdala basolateral. Así la facilitación de la señal eCB mejora el TEPT y un agonista como la nabilona alivia el TEPT. En un experimento animal, la administración de THC solo o con CBD disminuye las memorias aversivas en el TEPT. Se han descrito en el TEPT alteración en los niveles de EC y un aumento de densidad del receptor CB1. Un estudio con PET en el TEPT señala que la disponibilidad del receptor CB1 en la amígdala media el procesamiento de las amenazas en supervivientes de trauma. Un polimorfismo del gen de la FAAH se relaciona con el diagnóstico de TEPT, influyendo en la modulación de las memorias aversivas. También se ha descrito la asociación con el gen *CNR1*.

En una revisión del papel del SEC en el TEPT se describen bajos niveles de AEA y aumento de receptores CB1 de forma compensatoria. También había una relación entre el aumento del receptor CB1 en la amígdala y la alteración en el procesamiento de las amenazas y el aumento del arousal.

Como hemos señalado, la nabilona, a dosis de 4 mg, en una muestra de 104 prisioneros, en un estudio retrospectivo, mejoraba los síntomas de TEPT. En un estudio doble ciego frente a placebo en 10 militares con TEPT, la nabilona resultó eficaz. Igualmente los inhibidores de la MAGL parecen eficaces en modelos animales. Por el contrario, los antagonistas del receptor CB1 en la amígdala en animales empeoraba la reconsolidación del condicionamiento fóbico. Existe una reciente revisión del uso de cannabinoides en el TEPT (Mizrachi et al., 2016).

En el estudio NESARC se observa una relación del TEPT con el consumo de cannabis ajustado por factores de confusión y, en veteranos jóvenes de EE.UU., se describe la asociación del TEPT con el consumo de cannabis y de cannabinoides sintéticos.

En una entrevista a pacientes con TEPT y TUS, el consumo de cannabis alteraba el procesamiento emocional en respuesta a estímulos traumáticos, aplanaba la respuesta y el arousal. En veteranos con TEPT y TUC, la presencia de TEPT implicaba un mayor consumo para estrategias de afrontamiento, mayor gravedad de la abstinencia y mayor *craving*. Tam-

bién había una relación del uso con las expectativas de alivio de síntomas del TEPT.

En pacientes con uso de cannabis medicinal para pacientes con TEPT, se ha descrito el alivio de síntomas, pero mayor riesgo de uso de otras drogas (opiáceos, sedantes, cocaína).

### \* TUC + DETERIORO COGNITIVO

La presencia de receptores CB1 y eCB en hipocampo y CPF sugieren un papel del SEC en el funcionamiento cognitivo.

El consumo agudo produce alteraciones en el circuito hipocampo-CPF encargados de procesos de codificación y recuperación de la información. El consumo agudo de cannabis altera la capacidad cognitiva (atención, memoria, resolución de problemas) y el rendimiento psicomotor. Los efectos incluyen enlentecimiento en la velocidad de reacción, incoordinación motora, alteración de la memoria a corto plazo, dificultades de concentración y afectación de la atención dividida. Estos efectos son dosis-dependiente.

El consumo habitual de cannabis puede producir déficit neuropsicológicos más persistentes (véanse las Tablas 9 y 10). El consumo crónico afecta a la memoria episódica, déficits de aprendizaje y en funciones ejecutivas, principalmente memoria de trabajo, toma de decisiones y procesos de inhibición de respuesta. La alteración de la memoria es la más constatada. Las alteraciones de las funciones ejecutivas y el procesamiento inhibitorio se han valorado habitualmente con las pruebas de Wisconsin y test de Stroop. Las alteraciones de la atención, valoradas con el *trail-making test* (TMT), la prueba D2, además de valoraciones neurofisiológicas relacionadas como potenciales evocados. La toma de decisiones se suele valorar con el Iowa Gambling Test.

En pacientes con esclerosis múltiple que fuman cannabis se constata que había más alteraciones cognitivas que en los no fumadores. Por otro lado, el CBD tiene un papel positivo en la cognición.

Hay discrepancias respecto a la gravedad de los cambios y la reversibilidad o no. A mayor duración y dosis en el consumo, se producen más alteraciones cognitivas. La edad de inicio en el consumo también es un

factor relevante. Los datos parecen señalar que existen esos déficits a corto plazo pero que después de una abstinencia prolongada estos cambios no se mantienen. Estos son más graves con una edad de inicio en el consumo más precoz implicando procesos de maduración cerebral. Un aspecto controvertido es si las alteraciones en la atención, la memoria, la planificación y la velocidad psicomotriz son reversibles o no tras un período de abstinencia.

En una revisión sobre la posible utilidad de los cannabinoides en la prevención de la enfermedad de Alzheimer, señalan que la estimulación del SEC disminuye la neuroinflamación, aumenta la neurogénesis, disminuye la acumulación de apolipoproteína beta, disminuye la hiperfosforilación de la proteína Tau y retrasa las alteraciones de memoria.

En una revisión del papel del SEC en las funciones ejecutivas, destacan que los adolescentes son más vulnerables para los efectos deletéreos del cannabis. El consumo crónico altera la atención en humanos por efectos locales en la CPF. El SEC está implicado en la flexibilidad conductual a través de los sistemas DA y glutamato de la CPF. Respecto al control inhibitorio y la toma de decisiones, el THC agudo aumenta la impulsividad, indicando un papel regulador del SEC en el sistema DA de la CPF y NAC que pueden estar implicados en la toma de decisiones y el control inhibitorio. Respecto a la estimación temporal sugieren que la capacidad para planificar las conductas temporalmente permite una conducta adaptativa y el uso de cannabis y THC infraestima el tiempo y produce la sensación de pasar el tiempo más lento. El THC y otros agonistas CB1 alteran la percepción temporal en varios paradigmas y los cannabinoides modulan el glutamato cortical y la DA estriatal implicados en estos procesos. En la memoria de trabajo se han descrito déficits en humanos y animales, el consumo puede alterar la memoria de trabajo por disminuir la codificación hipocampal, mientras que el rimonabant facilita la codificación hipocampal. Los déficits y la persistencia de estos son dependientes de la edad de inicio del uso de cannabis.

Por último, una revisión sobre las alteraciones cognitivas en consumidores de cannabis describe un efecto dosis dependiente, diferencias entre el uso agudo y crónico y el papel de otras drogas como factores de confusión. Analizan los efectos sobre procesos inhibitorios, la toma de decisiones, la resolución de problemas, la memoria asociativa y la memoria de

trabajo espacial o el procesamiento de información. En las alteraciones de memoria indican que los cambios en la memoria de trabajo espacial son debidos a alteración del CPF y cingulado anterior, existiendo un menor recuerdo de lista de palabras y déficits en memoria visual, memoria verbal, capacidades visoconstructivas y recuperación de memoria. En las funciones ejecutivas y proceso inhibitorios, describen la implicación de la alteración de la dlCPF. En la toma de decisiones se observa un efecto dosis dependiente, implicando a las corteza orbitofrontal y CPF dorsolateral. Las dificultades de aprendizaje se observan con más ensayos de presentaciones en el aprendizaje inicial y posterior, a corto y largo plazo. Reconocen que hay estudios con resultados negativos. Señalan, como dominios más afectados: primero, la memoria; segundo, las funciones ejecutivas y el control inhibitorio y la alteración atencional; tercero, la toma de decisiones y el aprendizaje (Yusoff et al., 2013).

Resumen de efectos cognitivos del consumo de cannabis:

- Alteraciones en la memoria.
- Alteraciones en funciones ejecutivas, procesos inhibitorios, toma de decisiones.
- Alteraciones en la atención.

**Tabla 9. Algunos estudios de experimentación animal sobre el sistema cannabinoides en procesos cognitivos\***

Fagherazzi et al., 2012	CBD de forma aguda mejora memoria en ratas con alteración cognitiva, no en controles. Potencial uso de CBD en trastornos neurodegenerativos.
Han et al., 2012	Cannabis de forma aguda deteriora memoria de trabajo por modulación del CB1 astroglial en hipocampo por mecanismos de depresión a largo plazo (DLP).
Martin et al., 2012	El consumo de cannabis crónico previene neuroinflamación, depósito beta amiloide y mejora cognición en ratones.
Avdesh et al., 2013	Agonista cannabinoide empeora memoria de referencia en una raza pero no en otra, también altera memoria de trabajo pero no a través del CB1.
Wright et al., 2013	CBD atenúa alteración memoria visoespacial inducida por THC.

Goonawardena et al., 2015	Aumento de AEA altera la memoria a corto plazo por alteración hipocampal.
Hasanein et al., 2015	La inhibición de la FAAH mejora déficits cognitivos inducidos por la administración crónica de morfina
Mohammadi et al., 2015	Agonistas cannabinoides alteran procesos de retención de memoria a través de receptores D1 en la ABL.

\*Véase el índice de abreviaturas.

**Tabla 10. Estudios cognitivos sobre consumo de cannabis en humanos\***

Ahmad et al., 2014	Estudio con PET: no hay diferencias en disponibilidad del CB1 en pacientes con Alzheimer vs. sanos.
Fisk et al., 2014	Estudio en 105 policonsumidores. Cannabis se relaciona con alteración del razonamiento. El consumo reciente altera procesos para generar inferencias comunes, no para inferencias no comunes.
Conroy et al., 2015	Estudio en 48 jóvenes. Relación entre tiempo de consumo de cannabis y dificultades cognitivas autorreferidas, no diferencias por sexo.
Desrosiers et al., 2015	Estudio con 14 consumidores frecuentes y 11 ocasionales. Efecto agudo altera función psicomotora, más en ocasionales. En consumidores frecuentes, tolerabilidad a estos efectos. Influencia en conducción.
McLure et al., 2015	Estudio con 112 adolescentes con TUC: 10% refirieron pérdidas de memoria importantes en relación con frecuencia y cantidad de consumo.
Roten et al., 2015	Adolescentes con TUC procedentes de un ensayo clínico: abstinencia se relaciona con mejoría rápida de memoria.

\*Véase el índice de abreviaturas.

## \* TUC + SÍNDROME AMOTIVACIONAL

Smith y McGlothlin y West describieron en 1968 el síndrome amotivacional. Stringaris habló en 1972 de demencia por hachis. En una amplia serie de pacientes en Egipto se describía el aplanamiento de la función intelectual. En esa época proliferaron las descripciones de casos con apatía junto con faltas de concentración y memoria.

La descripción de este cuadro tuvo mucha difusión tras la descripción inicial pero en la actualidad es una entidad controvertida. El cuadro se caracteriza por la presencia de apatía, falta de motivación, desinterés por el trabajo o los estudios y por el cuidado personal. La mayoría de los clínicos considera que es un cuadro que se objetiva en los consumidores; lo que no está claro es si tiene una entidad propia o es resultado del estado de intoxicación crónica. De cualquier forma, se observa su remisión con el cese en el consumo, aunque puede persistir en un pequeño porcentaje de consumidores a pesar de la abstinencia. La falta de mejora con los antidepresivos, y la frecuente concurrencia con fallos de memoria y atención, sugiere que puede ser un cuadro más relacionado con el deterioro cognitivo producido por el cannabis, afectando la motivación al igual que otras áreas cognitivas, que con un trastorno depresivo.

Durante muchos años existió escasez de estudios sobre el tema. La evidencia clínica de la presencia de esta clínica ha influido en que más recientemente hayan surgido algunos nuevos estudios. Así, en un estudio donde valoran voluntarios con consumo de cannabis con CBD o sin CBD y consumidores dependientes de cannabis frente a no dependientes, no observan diferencias en el esfuerzo para la obtención de recompensa, pero señalan que el consumo de cannabis de forma aguda induce un síndrome amotivacional transitorio, siendo peor sin presencia de CBD en el cannabis consumido.

En una revisión sobre el tema consideran el síndrome amotivacional por intoxicación crónica de cannabis como un cuadro similar al síndrome de deficiencia de recompensa en consumidores de alcohol o psicoestimulantes y al síndrome postabstinencia de opiáceos, sugiriendo una base hipodopaminérgica común que conduce a un cuadro de hipoforia. Estos serían similares al síndrome negativo de la esquizofrenia, aunque no es específico de esta, incluyendo los cambios cognitivos que comporta. En

el síndrome amotivacional habría retraimiento social, falta de impulso y motivación, desapego emocional, indiferencia de la realidad, pobre atención y memoria. El déficit de DA en áreas del sistema de refuerzo estaría relacionado con la regulación a la baja y desensibilización de los receptores CB1. Así, en un estudio con PET en 14 consumidores, se observa que la disminución de DA en consumidores crónicos de cannabis se asocia con apatía, falta de motivación y baja sensibilidad al refuerzo.

### \* TUC + PSICOSIS

Son numerosos los estudios epidemiológicos y clínicos que ponen de manifiesto la relación entre el consumo de cannabis y la aparición de síntomas y cuadros psicóticos, pero existen aspectos controvertidos sobre dicha relación, como son: la aparente falta de incremento en la prevalencia e incidencia de esquizofrenia a pesar del incremento del consumo de cannabis, el mecanismo por el cual el cannabis puede producir psicosis, la necesidad o no de una vulnerabilidad genética, ambiental y/o psicosocial previa, la direccionalidad de la relación (si es un factor etiológico, consumo como automedicación o bidireccionalidad entre consumo y psicosis) o si existe o no una vulnerabilidad genética o ambiental común para ambos trastornos.

La intoxicación por cannabis puede cursar con síntomas psicóticos transitorios. Habitualmente estos síntomas desaparecen espontáneamente a las pocas horas, a medida que el THC se elimina del organismo. El consumo prolongado e intenso puede ocasionar los denominados trastornos psicóticos inducidos que son de corta duración, en general inferior a 4 semanas. El efecto más nocivo, sin lugar a dudas, es el riesgo de desarrollar psicosis prolongadas en relación con el consumo de cannabis. Un amplio número de estudios de cohortes concuerdan en señalar el consumo de cannabis como un factor de riesgo para la esquizofrenia en sujetos vulnerables, sobre todo en relación con el consumo de dosis altas e inicio precoz en el consumo. El consumo durante la adolescencia puede alterar el desarrollo cerebral y favorecer el inicio posterior de un cuadro psicótico. Además, entre los pacientes con esquizofrenia, de los cuales sobre la cuarta parte son consumidores habituales de cannabis, dicho consumo favorece el incumplimiento del tratamiento y empeora el pronóstico, ocasionando



más recaídas psicóticas. Una de las primeras series de psicosis en consumidores fueron 70 casos descritos por Tunving en 1985.

En las últimas décadas se han llevado a cabo varios estudios de cohortes con el fin de investigar la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia (véase la Tabla 11). En el primer estudio prospectivo realizado, Andreasson et al. (1987) evaluaron a un elevado número de jóvenes, a quienes se les preguntó acerca del consumo de drogas cuando fueron reclutados para el ejército sueco. Los que habían consumido cannabis más de cincuenta veces fueron seis veces más propensos a ingresar con un diagnóstico de esquizofrenia en los siguientes quince años que aquellos que nunca lo habían consumido. Sorprendentemente, los resultados fueron ignorados e incluso la prestigiosa revista *The Lancet*, que había publicado el trabajo, se retractó en un editorial de 1995 en el que se afirmaba que "fumar cannabis, incluso a largo plazo, no es perjudicial para la salud". Sin embargo, en los últimos años se ha publicado un número importante de trabajos apoyando una relación causal entre consumo de cannabis y la aparición de psicosis (véase la Tabla 1). En estos trabajos, de forma bastante consistente, algo inusual en los estudios de factores de riesgo en los TM, se encontró que el cannabis estaba asociado con un riesgo significativamente mayor de síntomas psicóticos o de trastorno psicótico. En un metaanálisis mostraron que, cuanto más importante es el consumo de cannabis (en dosis y en potencia), mayor es el riesgo de psicosis. Se obtuvo una *OR* de casi cuatro para el riesgo de psicosis entre los consumidores en comparación con los no usuarios. Una de las críticas a estos estudios es la falta de control de posibles factores de confusión en algunas cohortes y la variable resultado bastante heterogénea (ingresos por psicosis, esquizofrenia, presencia de síntomas psicóticos, en ocasiones por autoinformes).

Otro de los aspectos a favor de la relación entre cannabis y psicosis es la elevada prevalencia del consumo en primeros episodios psicóticos (PEP), sugiriendo que el consumo precede a la psicosis y no al contrario. Por un lado, existen varios trabajos en los que se describe una mayor prevalencia tanto en el uso y abuso como en la dependencia de drogas en pacientes con PEP, destacando por encima del resto el alcohol y el cannabis. La prevalencia general del uso de sustancias en una muestra de pacientes con PEP fue aproximadamente el doble comparada con la

población general de edad similar. Por otro lado, un fuerte sustento a la hipótesis causal del cannabis como factor de riesgo de la psicosis se debe a la multitud de trabajos que observan una edad de inicio de la psicosis mucho más precoz entre los consumidores de cannabis frente a los que no lo son, siendo la única droga que ha demostrado dicha capacidad de adelanto de la psicosis; y, además, conforme más precoz es la edad del primer consumo de cannabis, más precoz el inicio de la psicosis, sugiriendo el papel causal del cannabis, por lo menos como un factor precipitante. En un metaanálisis llevado a cabo en el año 2011 por Large et al., se objetivó que el consumo de cannabis se asoció con una edad más precoz de inicio de los trastornos psicóticos, mientras que, por el contrario, el consumo de alcohol por sí solo no lo estaba. Además, no hubo evidencia de que la asociación entre el sexo masculino y la edad temprana de inicio de la psicosis fuera la razón de la asociación entre el uso de cannabis y una edad más temprana de inicio del trastorno. Concluyen que el consumo de cannabis es un factor causal para los trastornos psicóticos.

De forma significativa, han comenzado a surgir casos de psicosis tras el uso de cannabis con un contenido de THC mucho más elevado. Parece que la predominancia de este compuesto frente al CBD se asocia con mayor riesgo de aparición de experiencias psicóticas, mientras que si es a la inversa parece que disminuye el riesgo, postulándose un posible efecto antipsicótico del CBD. Esta relación con la potencia del cannabis sería otro sustento a la hipótesis causal.

Igualmente, los síntomas psicóticos también son cada vez más referidos como consecuencia del uso de cannabinoides sintéticos, habitualmente agonistas completos del receptor CB1, a diferencia del THC que es agonista parcial. Los estudios in vitro y en animales in vivo muestran efectos farmacológicos de estos compuestos de entre 2 a 100 veces más potentes que el THC. Así, producen efectos fisiológicos y psicoactivos similares a THC, pero con mayor intensidad. Cada vez existe más evidencia de que estas sustancias pueden desencadenar trastornos psicóticos no solo en individuos con antecedentes de psicosis sino también en sujetos sin antecedentes, pudiendo experimentar episodios psicóticos agudos y prolongados después de su consumo. No existe una extensa literatura disponible sobre este tema y el conocimiento limitado se basa principalmente en informes de centros de control de drogas y encuestas e informes de casos de individuos con o sin trastornos psiquiátricos concomitantes.

Hasta ahora, hemos presentado los argumentos a favor de la relación causal entre el cannabis y la psicosis pero, también, existen argumentos detractores. Un argumento expuesto en contra es que no se ha observado un aumento correspondiente en los diagnósticos de esquizofrenia, teniendo en cuenta el incremento de la incidencia en el consumo de cannabis en todo el mundo. Algunos estudios han encontrado que la incidencia de los trastornos psicóticos ha aumentado en las últimas décadas en zonas como el sudeste de Londres, mientras que otros no han encontrado cambio o incluso han objetivado una disminución. Igualmente algunos autores señalan que la incidencia de esquizofrenia es similar en culturas muy diferentes con diferencias muy importantes en el consumo de cannabis. Esto sugiere que, si el consumo de cannabis es un factor de riesgo, no sería de los más relevantes.

Desde el punto de vista metodológico, se han criticado una serie de aspectos de los estudios longitudinales mencionados como son: la dificultad de valorar pródomos de la esquizofrenia, el uso de autoinformes del consumo de drogas y de la presencia de síntomas psicóticos o la posibilidad de que el consumo de cannabis sea mantenido y produzca síntomas psicóticos agudos que se confunden con la esquizofrenia.

Se plantea que, aunque el consumo de cannabis preceda al inicio de la clínica psicótica, ya antes podría existir una mayor susceptibilidad a la dependencia al cannabis en sujetos vulnerables al desarrollo de psicosis. En los individuos vulnerables a la esquizofrenia existen ciertas alteraciones neurofisiológicas y cognitivas que podrían considerarse endofenotipos de este trastorno y que se han propuesto que podrían producir una mayor propensión al consumo de cannabis.

De cualquier forma, la evidencia experimental favorece la hipótesis del consumo como factor de riesgo para la psicosis, con la duda de que pueda existir un tercer factor de confusión asociado con el consumo de cannabis y la esquizofrenia.

En general, la mayoría de autores consideran que el consumo de cannabis sería un factor precipitante que haría que se desarrollase el trastorno esquizofrénico en individuos con vulnerabilidad a padecerlo. La vulnerabilidad al desarrollo de la esquizofrenia estaría determinada por factores genéticos, ambientales y por la interacción de ambos. Así, la potencial interacción entre vulnerabilidad genética y consumo de cannabis se ha suge-

rido entre los portadores del alelo 158 valina para el gen de la catecol-orto-metil-transferasa (*COMT*), aunque otros estudios no lo han corroborado. Pero se han descrito otros genes que puedan estar implicados, como el *AKT1*, *CNR1*, *CNR2*, así como la existencia de epistasias entre genes de distintos sistemas de neurotransmisión o implicados en el neurodesarrollo y la interacción entre estas variantes genéticas y factores ambientales como la adversidad infantil o acontecimientos vitales estresantes.

Datos más recientes provienen de los estudios de vulnerabilidad genética compartida:

Gage et al. (2016) valoran estudios genéticos que investigan la causalidad en la relación entre cannabis y esquizofrenia. Sugieren que existe alguna evidencia entre inicio del consumo y riesgo de esquizofrenia, aunque sin datos sobre la cantidad de consumo y una fuerte evidencia de que el riesgo genético para la esquizofrenia se relaciona con la probabilidad de consumir cannabis, posiblemente por un mayor componente genético para la esquizofrenia.

El estudio de Powers et al. (2014) también sugiere una vulnerabilidad genética compartida. Igualmente Verweij et al. (2017) señalan que el riesgo genético para la esquizofrenia se asociaba con ciertos fenotipos del consumo de cannabis (consumo a lo largo de la vida, cantidad, frecuencia, pero no con la edad de inicio). Sugieren que hay genes comunes de vulnerabilidad y que la predisposición genética a la esquizofrenia hace a los sujetos más proclives al consumo y a una mayor cantidad de consumo de cannabis.

Por lo tanto, podemos considerar que la psicosis es uno de los efectos más graves asociados al consumo de cannabis y la consecuencia adversa de la que tenemos mayor evidencia científica, efecto para el que influye la edad de inicio en el consumo, posiblemente la cantidad y duración del consumo, la potencia de la droga (posiblemente en relación con la importancia del contenido de CBD) y para la cual se requiere de una vulnerabilidad previa no definida aún. Igualmente es un efecto descrito con los cannabinoides sintéticos y los síntomas psicóticos aparecen como efecto adverso en ensayos clínicos centrados en la utilidad terapéutica de los agonistas cannabinoides.

Considerando que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo y la amplia evidencia de que el SEC modula dicho neurodesarrollo

llo (proliferación celular, neurogénesis, migración neuronal, proyecciones axonales), el consumo de cannabis a edad precoz, afectando dicho neurodesarrollo, podría ser una explicación bastante plausible de este efecto adverso.

Además el consumo de cannabis puede modificar la clínica de la psicosis, se ha relacionado con más presencia de síntomas positivos y síntomas negativos menos prominentes, siendo controvertida la relación con los cambios cognitivos en la psicosis, existiendo trabajos que apoyan mejor estado cognitivo en los consumidores y otros que discrepan. El consumo también repercute sobre la evolución, con más recaídas y peor adherencia al tratamiento antipsicótico. De igual forma, aunque se mantenga la adherencia al tratamiento la evolución es más desfavorable si mantiene el consumo de cannabis.

Tabla 11. Estudios longitudinales sobre el papel del cannabis como factor de riesgo para la psicosis

Estudio	Año	País	Muestra	Seguimiento (años)	OR (IC 95%) (riesgo ajustado)
Tien y Anthony	1990	EE.UU.	4.494	1	2,4 (1,2-7,1)
Zammit et al.	2002	Suecia	50.053	27	3,1 (1,7-5,5)
Van Os et al.	2002	Holanda	4.045	3	2,8 (1,2-6,5)
Weiser et al.	2002	Israel	9.724	4-15	2,0 (1,3-3,1)
Fergusson et al.	2003	Nueva Zelanda	1.265	3	1,8 (1,2-2,6)
Arseneault et al.	2002	Nueva Zelanda	1.034	15	4,5 (1,1-18,2)
Ferdinand et al.	2005	Holanda	1.580	14	2,8 (1,8-4,4)
Henquet et al.	2005	Alemania	2.437	4	1,7 (1,1-1,5)
Manrique-García et al.	2012	Suecia	50.087	35	3,7 (2,3-5,8)
Rognli et al.	2015	Suecia	6.217	5	2,6 (1,4-5,0)

Datos relevantes de la relación cannabis y psicosis:

- Síntomas psicóticos transitorios en la intoxicación de cannabis.
- Trastornos psicóticos inducidos después del uso prolongado de cannabis.
- Esquizofrenia después del uso prolongado e inicio precoz en el consumo en sujetos vulnerables (vulnerabilidad genética: genes de *COMT*, *AKT*, *CB1*, *CB2*; factores ambientales como adversidad precoz).

### \* TUC + TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Hay menos estudios implicando el papel del SEC en la patogenia del TDAH. Se ha descrito una asociación entre variantes del gen *CNR1* con el TDAH, aunque no existen muchos más datos ni corroboración de este.

El TDAH está considerado como un factor de riesgo de desarrollo de todos los TUS y con la presencia de policonsumos. En adolescentes el consumo de cannabis está más presente en sujetos con TDAH y un alto porcentaje de sujetos con TDAH inician un consumo precoz de cannabis. Se han dado cifras de un 6,7% de TDAH entre adolescentes en tratamiento por TUC. En una revisión se señala un 23% de TUS entre pacientes con TDAH, siendo menor en los consumidores de cocaína. En un trabajo realizado sobre 600 consumidores de cannabis encuentran un 38% de TDAH.

En el estudio gemelar australiano ya referido, se observa asociación de la dependencia de cannabis con otros TUS y la presencia de TDAH. En la cohorte de Nueva Zelanda se describe una asociación del uso de cannabis con síntomas de TDAH en el adulto, pero desaparece la significación al ajustar por otras drogas. Se sugiere que el consumo de cannabis lleva al consumo de otras drogas y aumenta los síntomas de TDAH.

Por otro lado, el consumo de cannabis, de inicio precoz, antes de los 16 años, provoca peor funcionamiento ejecutivo en el TDAH del adulto (toma de decisiones, memoria de trabajo e inhibición de la respuesta) frente a aquellos consumidores que lo inician más tardíamente. La relación se produce principalmente con el TDAH subtipo hiperactivo. Algunos sujetos con TDAH refieren mejoría clínica con el consumo de cannabis, con mejora de la hiperactividad y efectos relajantes.

En otro estudio entre pacientes con TDAH, el consumo se asociaba con inatención en los varones y alteraciones del sueño en las mujeres. Entre estudiantes, la inatención se asociaba con más gravedad del consumo de cannabis y más problemas relacionados, mientras que la hiperactividad se asociaba con un inicio más precoz del consumo.

### \* TUC + TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

Los TP son altamente prevalentes en dependientes de cannabis, aproximadamente la mitad de los adictos en muestras clínicas tienen algún diagnóstico de TP, siendo los más prevalentes el trastorno antisocial, límite, paranoide, depresivo o evitativo (Arendt et al., 2004).

En el estudio NESARC se confirma la alta prevalencia de estos TP, sobre todo TP antisocial, dependiente e histriónico. En este estudio, los TP, fundamentalmente los TP antisocial y límite, predecían la persistencia a los 3 años del consumo de cannabis.

La presencia de estos TP puede favorecer el consumo de cannabis al igual que el de otras drogas. Pero, por otro lado, el propio consumo puede favorecer la presentación de rasgos de personalidad característicos de estos TP. Así, en un experimento de THC frente a placebo en humanos, el THC aumentaba la impulsividad. Igualmente puede haber factores comunes de vulnerabilidad; en un estudio gemelar se sugirió la presencia de una vulnerabilidad genética común para el consumo y rasgos de TP límite, mientras que con el alcohol había más factores ambientales comunes implicados.

Por lo tanto, existe una estrecha relación entre TP y TUC pero los mecanismos de la relación son complejos.

### \* TUC + OTROS TRASTORNOS MENTALES MENOS PREVALENTES

Aunque es poco frecuente, se han descrito casos de delirium, que se relacionan con consumos de altas dosis o elevada potencia y, posiblemente, en sujetos con alguna patología médica de base o de más edad.

Los cuadros de *flashback* hacen referencia a revivir las experiencias de la intoxicación sin haber consumido. Era un cuadro habitualmente

descrito con los alucinógenos pero también se presenta con el consumo de cannabis. Además el consumo de cannabis favorece que se presenten fenómenos de flashback con el consumo concomitante de alucinógenos.

Por último, se han descrito casos de fenómenos de despersonalización.



# Tratamiento de la comorbilidad entre el trastorno por uso de cannabis y otros trastornos mentales

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen muy pocos ensayos clínicos para valorar posibles tratamientos farmacológicos en los distintos trastornos comórbidos.

### EN LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

Uno de los primeros ensayos realizados comparó fluoxetina frente a placebo para valorar efectos sobre la clínica depresiva y el consumo de cannabis y alcohol en pacientes con dependencia de alcohol y depresión, con 22 pacientes con dependencia leve de cannabis, observando una mejoría del cuadro depresivo y descenso de ambos consumos (Cornelius et al., 1999). Estos autores realizaron otro ensayo clínico comparando 20 mg de fluoxetina frente a placebo, en un estudio doble ciego con 189 sujetos con depresión y TUC, de los cuales 70 fueron aleatorizados y seguidos durante 12 semanas, con terapia cognitivo conductual e intervención motivacional concomitante. No hubo diferencias entre los grupos en la mejora de la clínica depresiva y del consumo de cannabis (Cornelius et al., 2010). Parecía existir un efecto placebo destacado que minimiza el efecto del fármaco activo o los resultados favorables podrían deberse al efecto de la psicoterapia concomitante que repercutía en la mejora de ambas variables resultado. Igualmente es posible que existiera una clínica depresiva secundaria al consumo que mejorara con la reducción de dicho consumo.

Otro ensayo clínico comparando venlafaxina, hasta 375 mg diarios, frente a placebo en 103 pacientes con cuadros depresivos y dependencia de cannabis durante 12 semanas, obtuvo igualmente una destacada mejoría de la clínica depresiva sin diferencias entre los grupos. La mejoría del estado de ánimo en el grupo placebo estuvo relacionada con el descenso del consumo. El porcentaje de abstinencia de cannabis era superior en el grupo placebo (36,5%) que en el grupo de venlafaxina (11,8%), por lo que el fármaco activo podría tener un papel perjudicial sobre el consumo de

cannabis (Levin et al., 2013). De igual forma, se ha señalado que con venlafaxina presentaban un síndrome de abstinencia a cannabis más grave.

Por otro lado, se ha descrito la presencia de síntomas negativos en deprimidos consumidores de cannabis, sugiriendo el bupropion o el metilfenidato como alternativas terapéuticas, pero sin datos procedentes de ensayos clínicos.

#### EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y EN TDAH

No existen ensayos clínicos en pacientes con trastornos de ansiedad y consumo de cannabis. En una serie de 66 casos de pánico, 24 de estos tras el consumo de cannabis, se observó mejoría de la clínica de ansiedad con paroxetina.

Por lo tanto, no disponemos de evidencia de eficacia de fármacos para el manejo de la ansiedad o la depresión en adictos a cannabis. Los datos procedentes de los ensayos mencionados sugieren que la mejora del consumo, posiblemente por las intervenciones psicoterapéuticas o por el hecho de participar en un ensayo clínico, repercute en la mejora de la clínica depresiva, por lo que el objetivo prioritario serían las intervenciones centradas en el descenso del consumo.

Existe un ensayo clínico en 46 pacientes con TDAH y TUC, usando atomoxetina a dosis inferiores de 100 mg/día frente a placebo, durante 12 semanas y con uso de intervención motivacional. El fármaco no fue eficaz en disminuir el consumo de cannabis (McRae-Clark et al., 2010).

#### EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Disponemos de más estudios en psicosis y adictos a cannabis pero igualmente poco concluyentes y escasos en número para poder extraer conclusiones. En general, en los ensayos clínicos con antipsicóticos la presencia de TUS es criterio de exclusión. En los estudios disponibles suelen centrarse en pacientes psicóticos con TUS sin diferenciar los distintos tipos de drogas, por lo que es difícil extrapolar a los pacientes adictos al cannabis. En este caso, la evidencia disponible apoya el uso de clozapina para mejorar la clínica psicótica y el consumo de drogas, aunque existen

pocos ensayos clínicos. De cualquier forma, diversos autores sugieren que los riesgos asociados a la clozapina como la agranulocitosis, aumento de peso, sedación y posología compleja son inconvenientes para establecerlo de primera línea en estos pacientes y se recomienda el uso de antipsicóticos de segunda generación, aunque sin evidencia procedente de ensayos clínicos. Con el uso de aripiprazol, olanzapina, risperidona y quetiapina los datos son discrepantes y no concluyentes para su uso en pacientes con psicosis y TUC, y con el resto de antipsicóticos de segunda generación hay muy pocos datos.

Centrándonos en los pacientes psicóticos con TUC, hay una destacada escasez de información a pesar de la elevada prevalencia del problema, como hemos comentado. Los estudios de investigación básica ofrecen un perfil más favorable para el uso de antipsicóticos atípicos dado que estos revierten algunas alteraciones cognitivas o neurofisiológicas inducidas por el THC, a diferencia del haloperidol. Hay alguna descripción de casos o series de casos que sugieren la eficacia de aripiprazol, quetiapina y otros antipsicóticos de segunda generación. Pero unos ensayos clínicos de hace años en pacientes con psicosis inducida por cannabis en muestras pequeñas no observaban diferencias entre olanzapina frente a haloperidol o con risperidona frente a haloperidol en la clínica psicótica, aunque no ofrecían datos sobre el consumo.

Hay algunos ensayos clínicos comparando risperidona y olanzapina. En un análisis secundario de un ensayo clínico comparando estos dos fármacos en 49 pacientes con un primer episodio psicótico con historia de consumo de cannabis durante 16 semanas, observaron igual eficacia sobre los síntomas psicóticos y el descenso del consumo, pero un alto porcentaje estaba consumiendo al final del estudio (38% en el grupo de risperidona y 48% en el de olanzapina) (Sevy et al., 2011). Estos dos fármacos fueron comparados en 28 pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína y/o cannabis, durante 10 semanas, observando un descenso en el consumo y en la clínica psicótica y refiriendo un mayor descenso del *craving* con la olanzapina (Akerle y Levin, 2007). En el posiblemente único ensayo clínico dirigido a comparar estos dos fármacos en pacientes con esquizofrenia (n=128), de los que 41 tenían TUC comórbido, durante 6 semanas, observaron igual mejoría en el *craving* de cannabis en ambos grupos (Van Nimwegen et al., 2008).

El aripiprazol es un fármaco interesante para estos pacientes por su mecanismo de acción diferente que podría mejorar el *craving* y su perfil de tolerabilidad; no hay ensayos clínicos, existiendo descripción de casos de eficacia en pacientes con síntomas psicóticos por uso de cannabis medicinal, descenso del consumo de cannabis en sujetos con esquizofrenia y mejora de síntomas psicóticos inducidos por el cannabis (Rolland et al., 2013).

Otro antipsicótico que se ha estudiado ha sido la clozapina. En un ensayo clínico con 31 pacientes con esquizofrenia y TUC durante 12 semanas, asignados aleatoriamente a cambiar a clozapina o permanecer con su antipsicótico previo, se observó un menor consumo de cigarros de cannabis con clozapina y sin diferencias en la clínica psicótica entre los grupos (Brunette et al., 2011). Por el contrario, un ensayo clínico comparando ziprasidona con clozapina en 30 pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis durante 12 semanas no observaron diferencias en el consumo pero sí un peor cumplimiento del tratamiento con clozapina (Schnell et al., 2014).

Un estudio con 123 pacientes con psicosis y TUC observaron menor *craving* con clozapina y olanzapina que con risperidona, sugiriendo diversos mecanismos dopaminérgicos para explicar las diferencias. Estos autores, en un estudio con IRMf en 36 pacientes con esquizofrenia y TUC y 19 controles, observaron que la clozapina presentaba un mayor descenso del *craving* y una mayor activación de la ínsula durante el test de Stroop que la risperidona, concluyendo que la clozapina era mejor elección (Machielsen et al., 2014). Un defensor de la clozapina como Green, en un estudio en 2003, ya señalaba que la clozapina era más eficaz para disminuir el consumo de cannabis y alcohol que la risperidona en una muestra de 31 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Las diferencias entre clozapina y otros antipsicóticos se han explicado por su distinto perfil farmacológico actuando sobre el sistema dopaminérgico pero, también, se han evidenciado diferencias en su efecto sobre el SEC, describiendo diferencias en el efecto sobre la densidad de receptores CB1 entre clozapina y otros antipsicóticos, aunque se han descrito cambios en la densidad de CB1 con el haloperidol y la risperidona. Además, apoyaría el uso de clozapina un posible papel protector de las alteraciones cognitivas inducidas por el THC o una peor respuesta de los con-

sumidores a los antipsicóticos habituales, como se sugiere en un estudio de primeros episodios. Se ha señalado que los psicóticos con consumo de cannabis tienen peor adherencia al tratamiento, peor respuesta y mayor sensibilidad a los efectos extrapiramidales. La falta de adherencia sugiere la necesidad de ensayos con antipsicóticos de liberación prolongada.

Por lo tanto, no hay evidencia de que los antipsicóticos puedan influir en el descenso sobre el consumo de cannabis; si acaso hubiera uno, este sería la clozapina, pero tampoco hay datos que indiquen que lo incrementen. Posiblemente la intervención farmacológica para el descenso del consumo de cannabis en estos pacientes requeriría de fármacos distintos a los antipsicóticos para la desintoxicación y para la deshabitación. Se ha observado que la presencia de clínica abstinencial de cannabis en pacientes con psicosis favorece la recaída en el consumo, por lo que sería importante manejar esta. Para la deshabitación de cannabis tampoco existe evidencia de eficacia de intervenciones farmacológicas, pero pueden ser prometedores los fármacos que actúan sobre el SEC como agonistas o antagonistas CB1 o el CBD, siempre que no sean perjudiciales para la psicosis. Agonistas como la delta-9 tetrahidrocannabivarina tienen perfil de antipsicótico atípico en experimentos animales, posiblemente por acción sobre los receptores 5-HT1A. Los antagonistas CB1 como el rimonabant, aunque tienen perfil de antipsicótico en experimentación animal, no han demostrado eficacia en ensayos clínicos en la psicosis o en la cognición en esquizofrenia. Sin embargo, el CBD se perfila como de posible utilidad en el manejo de la psicosis.

El CBD protege frente al riesgo de psicosis inducido por el THC en los consumidores de cannabis: a mayor proporción de CBD en el cannabis consumido, menor riesgo. En estudios experimentales ha demostrado su perfil de antipsicótico atípico y, en un ensayo clínico frente a amisulpride en pacientes con esquizofrenia, ha demostrado su eficacia (Leweke et al., 2012). Se ha sugerido su acción sobre receptores 5-HT1A, pero también sus efectos sobre el SEC, aumentando los niveles de AEA, sus efectos antiinflamatorios, su inhibición de la activación microglial o, incluso, un agonismo parcial de receptores D2.

En el uso de un antipsicótico también hay que considerar las posibles interacciones farmacocinéticas de estos con el THC. El THC se metaboliza por la CYP2C9, por lo que puede tener interacciones con olanzapina, y

con la CYP3A4, con posibles interacciones con risperidona, quetiapina u olanzapina.

Por lo tanto, los distintos autores recomiendan el uso de antipsicóticos de segunda generación para estos pacientes pero existe escasa evidencia para ello y estos tendrían muy poco efecto sobre el consumo, lo que requeriría de intervenciones complementarias añadidas, dado que la evolución de la psicosis va a estar íntimamente relacionada con la evolución del consumo. La clozapina sería de primera elección en los cuadros resistentes y, para algunos autores, es la que tiene alguna evidencia de efecto para disminuir el consumo y, por tanto, no debería de circunscribirse su uso a esos cuadros resistentes, aunque su manejo es más complejo que el de los otros antipsicóticos. Los antipsicóticos de liberación prolongada son una alternativa interesante pero no existen estudios que lo demuestren. No disponemos por ahora de fármacos dirigidos a disminuir el consumo de cannabis en esta población.

## INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS DIRIGIDAS AL CONSUMO DE CANNABIS EN POBLACIONES CON TRASTORNOS COMÓRBIDOS

Si bien existen múltiples estudios sobre la eficacia de las intervenciones psicológicas dirigidas al consumo de sustancias en pacientes con trastornos de salud mental, los estudios específicos sobre consumo de cannabis son relativamente escasos, presentan una metodología muy diversa, muestras variadas y a menudo limitadas y por tanto conclusiones aún inconsistentes. Aunque los ensayos clínicos son aún escasos, los resultados permiten establecer unas indicaciones básicas.

En líneas generales, la revisión sistemática de ensayos clínicos realizada hace unos años por Baker et al. (2010) apunta a que las intervenciones psicológicas dirigidas al consumo de cannabis en población con trastornos tanto psicóticos como depresivos resultan prometedoras y eficaces en el corto plazo. Debido a la escasez y las limitaciones de las investigaciones resulta difícil no obstante hacer recomendaciones en base a los resultados. Entre sus conclusiones, apuntan a que el apropiado tratamiento farmacológico del trastorno mental puede estar asociado a una reducción en el consumo de cannabis, y que las intervenciones psicológicas extensas frente a las breves pueden ser necesarias con esta población, particular-

mente entre grandes consumidores y trastornos crónicos (Baker et al., 2013). A pesar de las limitaciones, la TCC y la EM resultan los enfoques más prometedores con esta población. Los autores también apuntan que el uso de medicación antipsicótica no empeora el consumo de cannabis ni el *craving*, y puede ser beneficioso para esta población.

En concreto, en esta población la TCC parece el tratamiento más indicado, aunque no hay evidencias de grandes mejoras con respecto a la psicoeducación. Los resultados de la TCC, por tanto, aunque prometedores, parecen menos efectivos que en la población general según los resultados encontrados. Incluso en algunos estudios, los resultados en población con diagnóstico psiquiátrico resultaron comparables a la "intervención habitual" sin diferencias entre grupos. Se subraya no obstante que estos resultados han de ser interpretados con cautela pues pueden ser consecuencia de las mencionadas limitaciones metodológicas.

Particularmente en el caso de los trastornos psicóticos, algunos estudios como el de Kavanagh et al. (2004) encuentran que la EM en pacientes con psicosis temprana logra una reducción en el consumo de sustancias (a nivel general, incluyendo el cannabis). Sin embargo, otros utilizan terapia grupal combinada de TCC y EM con pacientes PEP y no encuentran reducción en el consumo de cannabis.

En la revisión de Hjorthøj et al. (2009), se encuentra que las intervenciones psicosociales, en particular la EM y la TCC, resultaron inefectivas en la mayoría de estudios que evaluaban los resultados específicos respecto al uso de cannabis, mientras que resultaban efectivas cuando el resultado del tratamiento era la evaluación del consumo global de sustancias. Por otra parte, el uso de Manejo de Contingencias (MC) resultaba efectivo mientras se realizaba la intervención, pero los resultados parecen desvanecerse tras finalizar la aplicación. Años más tarde, Hjorthøj et al. (2013) realizan un estudio con una intervención combinada de EM y TCC ("CapOpus"), comparándola con el tratamiento estándar dirigido al trastorno psicótico en exclusiva. Sus resultados indican que la intervención no logra reducir la frecuencia, pero posiblemente sí la cantidad de cannabis consumido. Hjorthøj vuelve a poner de nuevo de manifiesto las limitaciones de los resultados, que pueden resultar negativos debido a la breve duración de las intervenciones psicosociales y a los limitados tamaños muestrales de los estudios. Hjorthøj sugiere el estudio de intervenciones combinadas de intervención psicosocial, farmacológica y MC.

En una revisión se ponen de manifiesto los limitados resultados de eficacia de los tratamientos orientados a la reducción del consumo de cannabis en pacientes con trastornos del espectro psicótico. Apuntan al importante rol de la recuperación natural (a largo plazo) en esta población y la necesidad de estudiar por tanto los mecanismos subyacentes para sus posibles aplicaciones terapéuticas. Estos resultados irían en la línea de las conclusiones sobre la importancia de la recuperación natural en consumo de cannabis cuando el trastorno mental está siendo tratado apropiadamente.

Por este motivo, resultados como los obtenidos por Graham et al. (2016) son muy relevantes, ya que su programa de Intervención Motivacional Breve Integrada (BIMI) encuentra que la EM sí resulta útil para incrementar la adherencia al tratamiento en esta población. Tanto la asistencia como la adherencia al tratamiento psicológico y farmacológico pueden ser determinantes en esta población para unos buenos resultados respecto al consumo de cannabis.

Los estudios de eficacia de intervenciones psicológicas dirigidas al consumo de cannabis en población con trastornos depresivos son más escasos. El estudio de Kay-Lambkin et al. (2009) realizó una comparación de la eficacia de una intervención breve frente a una combinación de EM/TCC en población consumidora (alcohol/cannabis) con síntomas depresivos. Los resultados indicaron que la EM/TCC9 logró mayor reducción de consumo de cannabis y consumo peligroso de sustancias. Por otra parte, el programa EM/TCC9 se subdividió en versión computerizada frente a terapeuta. La versión computerizada logró el mayor efecto de tratamiento con esta población.



- Akerele, E., Levin, F.R. (2007). Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *American Journal of Addiction*, 16(4): 260-8.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2: 1483-1486.
- Arendt, M. & Munk-Jørgensen, P. (2004). Heavy cannabis users seeking treatment—prevalence of psychiatric disorders. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, 39: 97-105.
- Atsak, P., Roozendaal, B. & Campolongo, P. (2012). Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences. *Neuroscience*, 204: 104-116.
- Baker, A.L., Hides, L., Lubman, D.I. (2010.) Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3): 247-54.
- Brunette, M.F., Dawson, R., O'Keefe, C.D., et al. (2011). A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *Journal of Dual Diagnosis*, 7(1-2): 50-63.
- Buckner, J.D., Heimberg, R.G., Schneier, F.R., Liu, S.M., Wang, S. & Blanco, C. (2012). The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 124: 128-134.
- Cornelius, J.R., Bukstein, O.G., Douaihy, A.B., et al. (2010). Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. *Drug Alcohol Dependence*, 112(1-2): 39-45.
- Cornelius, J.R., Salloum, I.M., Haskett, R.F., et al. (1999). Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. *Addictive Behavior*, 24(1): 111-4.
- Cuenca, A.M., Torrens, M., Sánchez, A., Suelves, J.M., Domingo, A. (2013). Comorbilidad psiquiátrica en jóvenes-adultos consumidores de cannabis. *Adicciones*, 25: 45-54.
- D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.T., Braley, G., Gueorguieva, R. & Krystal, J.H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1558-1572.
- Gage, S.H., Jones, H.J., Burgess, S., Bowden, J., Davey Smith, G., Zammit, S., Munafò, M.R. (2016). Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychological Medicine*, Dec 8: 1-10.
- Graham, H.L., Copello, A., Griffith, E., Freemantle, N., McCrone, P., Clarke, L., Walsh, K., Stefanidou, C.A., Rana, A., Birchwood, M. (2016). Pilot randomised trial of a brief

intervention for comorbid substance misuse in psychiatric in-patient settings. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(4): 298-309.

Hjorthøj, C., Fohlmann, A., Nordentoft, M., Hjorthøj, C., Fohlmann, A.H. & Nordentoft, M. (2009). Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders - a systematic review. *Addictive Behaviors*, 34: 520-5.

Hjorthøj, C.R., Fohlmann, A., Larsen, A.M., Gluud, C., Arendt, M., Nordentoft, M. (2013). Specialized psychosocial treatment plus treatment as usual (TAU) versus TAU for patients with cannabis use disorder and psychosis: the CapOpus randomized trial. *Psychological Medicine*, 43: 1499-510.

Horwood, L.J., Fergusson, D.M., Coffey, C., Patton, G.C., Tait, R., Smart, D., Letcher, P., Silins, E. & Hutchinson, D.M. (2012). Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug and Alcohol Dependence*, 126: 369-378.

Kavanagh, D.J., Young, R., White, A., Saunders, J. B., Wallis, J., Shockley, N., Jenner, L., Clair, A. (2004). A brief motivational intervention for substance misuse in recent-onset psychosis. *Drug and Alcohol Review*, 23: 151-155.

Kay-Lambkin, F.J., Baker, A.L., Lewin, T.J., Carr, V.J. (2009). Computer-based psychological treatment for comorbid depression and problematic alcohol and/or cannabis use: a randomized controlled trial of clinical efficacy. *Addiction*, 104(3): 378-88.

Kirilly, E., Hunyady, L. & Bagdy, G. (2013). Opposing local effects of endocannabinoids on the activity of noradrenergic neurons and release of noradrenaline: relevance for their role in depression and in the actions of CB(1) receptor antagonists. *Journal of Neural Transmission*, 120: 177-186.

Large, M., Sharma, S., Compton, M.T., Slade, T. & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68: 555-561.

Levin, F.R., Mariani, J., Brooks, D.J., et al. (2013). A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for cooccurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction*, 108(6): 1084-94.

Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M., Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, Mar 20, 2: e94. doi: 10.1038/tp.2012.15.

Machielsen, M.W., Veltman, D.J., van den Brink, W., de Haan, L. (2014). The effect of clozapine and risperidone on attentional bias in patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: An fMRI study. *Journal of Psychopharmacology*, 28(7): 633-42.

Marco, E.M., García-Gutiérrez, M.S., Bermúdez-Silva, F.J., Moreira, F.A., Guimarães, F., Manzanares, J. & Viveros, M.P. (2011). Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 5: 63.

- McLaughlin, R.J. & Gobbi, G. (2012). Cannabinoids and emotionality: a neuroanatomical perspective. *Neuroscience*, 204: 134-144.
- McRae-Clark, A.L., Carter, R.E., Killeen, T.K., Carpenter, M.J., White, K.G., Brady, K.T. (2010). A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Addiction*, 19(6): 481-9.
- Mizrachi, Z.T., Segev, Amir, Akirav, I. (2016). Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. *Behavioural Pharmacology*, 27: 561-569.
- 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: 319-328.
- 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: 1195-1198.
- Power, R.A., Verweij, K.J., Zuhair, M., Montgomery, G.W., Henders, A.K., Heath, A.C., Madden, P.A., Medland, S.E., Wray, N.R., Martin, N.G. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry*, 19(11): 1201-4.
- Rolland, B., Geoffroy, P.A., Jardri, R., et al. (2013). Aripiprazole for treating cannabis-induced psychotic symptoms in ultrahigh-risk individuals. *Clinical Neuropharmacology*, 36: 98-99.
- Schnell, T., Koethe, D., Krasnianski, A., et al. (2014). Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *American Journal of Addiction*, 23(3): 308-12.
- Sevy, S., Robinson, D.G., Sunday, S., et al. (2011). Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Research*, 188(3): 310-4.
- van Nimwegen, L.J., de Haan, L., van Beveren, N.J., van der Helm, M., van den Brink, W., Linszen, D. (2008). Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and *craving* for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(6): 400-5.
- Verweij, K.J.H., Abdellaoui, A., Nivard, M.G., Sainz, A., Ligthart, L., Draisma, H.H.M., Minica, C.C. (2017). Genetic association between schizophrenia and cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 171, 117-121. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871616309292?dgcid=raven\\_sd\\_via\\_email-cor0005mailto:karin.verweij@vu.nlmailto:C.Verweij@bsi.ru.nl](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871616309292?dgcid=raven_sd_via_email-cor0005mailto:karin.verweij@vu.nlmailto:C.Verweij@bsi.ru.nl).
- Wittchen, H.U., Fröhlich, C., Behrendt, S., Günther, A., Rehma, J., & Zimmermann, P. (2007). Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental di-

sorders: A 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 88S: S60-S70.

Yusoff, N., Yuan, J., Yang, J. (2013). A Review of Neuropsychological Status in Cannabis Users. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 97: 2-11.

Zvolensky, M.J., Lewinsohn, P., Bernstein, A., Schmidt, N.B., Buckner, J.D., Seeley, J., Et Bonn-Miller, M.O. (2008). Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 42: 1017-1023.

2-AG, 2-araquidonilglicerol	NA, noradrenalina
5-HT, serotonina	NCS-R, National Comorbidity Survey-Replication
ABL, amígdala basolateral	NESARC, National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
AEA, anandamida	OR, <i>odds ratio</i>
BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro	PDQ4, Personality Disorder Questionnaire, version 4
BNST, núcleo del lecho de la estría terminal	PET, tomografía por emisión de positrones
CB1 y CB2, receptores cannabinoides tipo 1 y 2	PPAR-alfa, receptores activados de proliferación de los peroxisomas tipo alfa
CBD, cannabidiol	SEC, sistema endocannabinoide
CCK, colecistokinina	SGP, sustancia gris periacueductal
CNR, gen del receptor cannabinoide. Existen de dos tipos: CNR1 y CNR2	TB, trastorno bipolar
COMT, catecol-O-metil transferasa	TCC, terapia cognitivo-conductual
CPF, corteza prefrontal	TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad
DA, dopamina	TDM, trastorno depresivo mayor
DLP, depresión a largo plazo	TEPT, trastorno por estrés postraumático
ECA, Epidemiologic Catchment Area Project	THC, delta-9-tetrahidrocannabinol
eCB, endocannabinoides	TM, trastornos mentales
EM, entrevista motivacional	TMT, Trail Making Test
FAAH, enzima amidohidrolasa de ácidos grasos	TOC, trastorno obsesivo compulsivo
HHA, eje hipotálamo-hipofisario adrenal	TP, trastornos de personalidad
IRMf, resonancia magnética funcional	TUC, trastorno por uso de cannabis
KO, <i>knock-out</i>	TUS, trastorno por uso de sustancias
LC, <i>locus coeruleus</i>	TRPV, receptor de potencial transitorio para vaniloideas
MAGL, enzima monoacilglicerol lipase	
MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview	







0. Concepto, epidemiología y diagnóstico.  
Marco general de tratamiento  
F. PASCUAL, J. J. FERNÁNDEZ, S. DÍAZ, C. SALA
1. Alcohol  
M. BALLCELS, G. FLÓREZ, C. UZAL
2. Cannabis  
F. ARIAS, M. BALCELLS
3. Cocaína y otros estimulantes  
E. OCHOA, P. SEIJO
4. Opiáceos  
J. J. FERNÁNDEZ, T. ORENGO
5. Ansiolíticos  
J. GUARDIA, G. FLÓREZ
6. Otras sustancias  
B. CLIMENT, F. ARIAS
7. Adicciones comportamentales  
S. FERNÁNDEZ, M. CORTÉS
8. Resumen de intervenciones farmacológicas.  
Vademecum. Árboles de decisiones lógicas  
F. ARIAS, J. J. FERNÁNDEZ, G. FLÓREZ, E. OCHOA  
M. CORTÉS, S. FERNÁNDEZ

Colaboran:

