

Cannabis, cerebro y adicción

Autores: Iñaki Lorea*, Natalia Landa**, Javier Tirapu-Ustárrroz***
y José Javier López-Goñi*

*Fundación Proyecto Hombre de Navarra. Pamplona

**Centro de Salud Mental de Tudela. Navarra

***Servicio de Neuropsicología y Neuropsiquiatría. Clínica Ubarmin. Navarra

Resumen

El compuesto psicoactivo de la cannabis sátiva, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, ejerce sus efectos sobre el sistema nervioso central a través del receptor cannabinoide CBI. La localización presináptica del receptor CBI sugiere una función de modulación de la liberación de neurotransmisores a través de la denominada señalización retrógrada. El THC actúa en el sistema de recompensa cerebral de una manera muy similar a la de otras sustancias adictivas, incluyendo tanto la capacidad de generar tolerancia y síndrome de abstinencia como la interacción con otros sistemas de neurotransmisión implicados en el fenómeno de la recompensa. El consumo de cannabis provoca, al menos de manera transitoria, déficit cognitivo en funciones como atención, memoria, habilidades verbales y resolución de problemas. También puede provocar síntomas psicóticos y aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia en sujetos predispuestos. El consumo de cannabis aumenta la probabilidad de sufrir síntomas depresivos y de ansiedad, principalmente en los consumidores de altas dosis. Sin embargo, no se ha logrado evidencia suficiente que confirme el papel causal del cannabis sobre el síndrome amotivacional, aunque sí se ha relacionado el consumo de THC con un menor nivel educacional y mayor uso de otras drogas ilegales. Desde una perspectiva evolucionista, las drogas actúan en regiones cerebrales filogenéticamente antiguas, lo cual señala la vulnerabilidad del ser humano ante las conductas adictivas. La predisposición genética modifica la expresión de dicha vulnerabilidad y se ve influida por las experiencias, que modifican o facilitan la transcripción del gen.

Palabras Clave

Cannabis, adicción, sistema cannabinoide endógeno, trastornos mentales asociados, perspectiva evolucionista

Correspondencia a:

Fundación Proyecto Hombre de Navarra. Pamplona

E-mail: centrodedia@proyectohombrenavarra.org



Summary

The psychoactive component of cannabis sativa, the δ^9 -tetrahydrocannabinol, operates in the central nervous system through the cannabinoid receptor CBI. The presynaptic localization of the CBI receptor suggests a role for cannabinoids in modulating the release of neurotransmitters through the retrograde signalling. The THC acts in the brain reward system in a very similar way to other addictive substances. It has the ability to generate tolerance and a withdrawal syndrome and to interact with other neurotransmission systems involved in the reward phenomenon. The use of cannabis produces, at least transitorily, a cognitive deficit in functions as attention, memory, verbal abilities and problems solving. Besides, it may produce psychotic symptoms and increase the risk to suffer schizophrenia in individuals with a predisposition. Using cannabis increases the probability of depression symptoms or anxiety, mainly in high doses users. However, available evidence does not strongly support a causal relationship between cannabis and amotivational syndrome, although there is an association between using THC and both a lower educational attainment and an increased reported use of other illicit drugs. From an evolutionary perspective, drugs act in filogenetically ancient cerebral regions. This shows the humans' vulnerability to addictive behaviours. The genetic predisposition changes the expression of this vulnerability and it is influenced by the experiences, that change or facilitate the gene transcription.

Key Words

Cannabis, addiction, endocannabinoid system, associated mental disorders, evolutionary perspective

Résumé

Le composé psychoactive du cannabis cultivé, le δ^9 -tetrahydrocannabinol, produit ses effets sur le système nerveux central à travers du récepteur cannabinoïde CBI. La localisation présynaptique du récepteur CBI suggère une fonction de modulation de la libération de neurotransmisieurs à travers de la dénomée signalisation rétrograde. Le THC agit sur le système de récompense cérébrale d'une manière similaire à celle d'autres substances créant dépendance incluant la capacité de produire la tolérance et le syndrome d'abstinence commune l'interaction avec d'autres systèmes de neurotransmission impliqués dans le phénomène de la récompense. La consommation de cannabis provoque, du moins de façon transitoire, un déficit cognitif dans les fonctions commune l'attention, la mémoire, la parole et la résolution de problèmes. Elle peut provoquer aussi des syntomes psychotiques et augmente le risque de souffrir de schizophrénie chez les sujets prédisposés. La consommation de cannabis augmente la probabilité de subir des syntomes dépressifs et d'auxiété sur tout chez les consommateurs de doses élevées. Cependant, on n'a pas trouvé une évidence suffisant qui confirme le rôle causé par le cannabis sur le syndrome amotivacional, quoique on a rattaché la



consommation de THC avec un niveau inférieur éducatif et un usage plus important d'autres drogues illégales. D'une perspective évolutionniste, les drogues agissent sur des régions cérébrales filogénétiquement anciennes, ce qui signale la vulnérabilité de l'être humain devant les conduites dépendantes. La prédisposition génétique modifie l'expression de la vulnérabilité et se trouve influencée par les expériences qui modifient ou facilitent la transcription du gène.

Mots Clé

Cannabis, addiction, système cannabinoïde endogène, troubles mentaux associés, perspective évolutionniste.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento humano en general, y las conductas relacionadas con el consumo de drogas en particular, exigen diferentes niveles de análisis con el fin de intentar desvelar la verdadera naturaleza de una realidad tan compleja. Estos niveles de análisis van desde la neurobiología (nivel micromolecular) a los modelos evolucionistas (nivel macromolecular) pasando por los modelos neuropsicológicos, cognitivo-conductuales, dinámicos, sistémicos, etc. Un posible lugar de encuentro entre estos diferentes niveles de análisis que acabamos de señalar es la neurociencia, ya que esta disciplina tiene como principal cometido establecer las relaciones entre conducta, cerebro y mente, dando por sentado, algo que, aunque parece obvio, no siempre se tiene en cuenta: cualquier acto mental y cualquier comportamiento humano ocurren dentro de un cerebro y de un cuerpo.

Los cannabinoïdes constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en una resina secretada a partir de las hojas y brotes florecidos de la planta cannabis *sativa*. Los preparados obtenidos a partir de esta

planta como el hachís y la marihuana se encuentran entre las drogas más consumidas en el mundo. A pesar de ser una sustancia utilizada por el ser humano desde hace al menos 4000 años, la investigación sobre el cannabis, sus principios psicoactivos y sus efectos sobre el organismo es reciente. Entre las acciones clásicas asociadas al consumo de esta sustancia destacan los efectos sobre la esfera cognitiva y emocional, incluyendo sensación de euforia, hambre, humor pueril, relajación y sedación. Así, en los últimos años su administración (término médico diferenciado de consumo) se asocia a propiedades analgésicas, antieméticas, acciones sobre la actividad muscular, efectos cardiovasculares, neuroendócrinos e inmunomoduladores. Esta planta contiene aproximadamente 400 compuestos químicos diferentes de los que 60 forman parte de la familia de los cannabinoïdes (Dewey, 1986).

El principal responsable de los efectos psicoactivos del cannabis es el tetrahydrocannabinol (THC) compuesto que fue aislado a partir de la misma planta por Gaoni y Mechoulam en 1964. Este hallazgo, junto con el descubrimiento del receptor cannabinoïde CB₁ (Matsuda et al., 1990) y el descubrimien-



to en 1994 del ligando endógeno anandamida (Fride y Mechoulam, 1993) son los tres hitos que marcan el desarrollo histórico de la investigación sobre los cannabinoides.

Quizás esta corta historia en la investigación sobre cannabinoides tenga que ver en las polémicas que rodean el uso y los efectos del consumo de derivados del cannabis. Cuestiones como el grado de dependencia que provoca su consumo, las posibles alteraciones psiquiátricas que lo acompañan, o en general, los riesgos asociados a su uso, son actualmente fuente de discusión entre diversos sectores sociales.

Cuando se intenta estudiar las bases neurobiológicas, así como las consecuencias del consumo de una droga sobre el organismo hemos de reconocer que nos encontramos con algunas dificultades metodológicas que conviene señalar: a) la inestabilidad de las alteraciones neurobiológicas o neuropsicológicas entre los periodos de consumo y abstinencia, b) la valoración retrospectiva del estado mental premórbido, c) la necesidad de controlar factores de confusión (v.g. ¿cómo ha afectado un ambiente social poco estimulante el desarrollo cerebral?), d) la mayoría de los estudiados son policonsumidores, e) la neurotoxicidad de excipientes, f) la diferenciación rasgos versus estados, g) posibles falsos negativos y falsos positivos y h) la interpretación interobservadores y test-retest. Además de lo señalado las principales dificultades para el estudio de las bases neurobiológicas de la adicción surgen del propio planteamiento de la cuestión ya que hay algunas cuestiones que previamente deberían ser clarificadas: 1) ¿alteraciones neurobiológicas de base predisponen a una conducta adictiva?, 2) ¿neurobiología y adicción son fenómenos que concurren pero son indepen-

dientes?, 3) ¿los déficit neurobiológicos son consecuencia de la adicción?, 4) ¿la conducta adictiva produce alteraciones neurobiológicas y estas a su vez afectan a patrón de conducta adictiva?, 5) ¿los déficit neurobiológicos y la adicción son el resultado de un tercer factor etiológico subyacente?

Por otro lado, hemos de tener en cuenta que cualquier comportamiento humano puede ser explicado por modelos proximales o modelos distales. Los modelos proximales incluyen aspectos como la genética, el neurodesarrollo, las teorías de la personalidad, la neurobiología o las teorías del aprendizaje y tratan de describir una compleja interacción de factores de riesgo genéticos y neurobiológicos que interactúan con variables microambientales generando una predisposición hacia conductas desadaptadas. La etología, la psiquiatría y psicología evolucionistas y la ecología se encuadran dentro de los modelos distales ya que tratan de ofrecer explicaciones de la conducta humana a partir del proceso que llevó a la formación de la mente humana. Para ello tratan de responder a la pregunta: ¿para qué fue hecho el cerebro humano? Los modelos distales tratan de explicar como se ha formado el genoma humano a lo largo de millones de años de selección natural mientras que los modelos proximales se centran en el fenotipo buscando explicaciones en las experiencias del individuo y en aspectos neurobiológicos concretos. La primera aproximación resulta más fenomenológica mientras que la segunda es meramente descriptiva.

El objetivo de este trabajo es revisar el estado actual del estudio sobre cannabinoides con una perspectiva neurocientífica: se examinan los conocimientos actuales sobre el sistema cannabinoide endógeno, sobre los



paradigmas conductuales de estudio del potencial adictivo de estas sustancias y sobre las interacciones entre el sistema cannabinoide y otros sistemas de neurotransmisión relevantes en las conductas adictivas. Por otra parte, se revisa la evidencia científica que relaciona el uso de derivados del cannabis con la presencia de trastornos psiquiátricos y problemas sociales. Por último, se busca una explicación de la conducta adictiva desde una perspectiva evolucionista y se indaga sobre el papel de la genética en este trastorno.

EL SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO.

El sistema nervioso utiliza una serie de sustancias, que circulan entre las células como vía para comunicarse información entre las distintas zonas del cerebro -los neurotransmisores-. Así, en la década de los 90, ha sido descrito un nuevo sistema de neurotransmisión denominado *sistema cannabinoide endógeno* que debe ser entendido como una vía de transmisión de información entre células nerviosas.

Dentro de este sistema cannabinoide endógeno dos tipos de receptores han sido identificados, denominados CB1 y CB2. El CB1 predominantemente se expresa presinápticamente y modula la liberación de neurotransmisores, entre los que se incluyen el GABA, la dopamina, la noradrenalina, el glutamato y la serotonina. El primer ligando cannabinoide endógeno descubierto fue la anandamida (del sánscrito «ananda» que significa felicidad interna), es una etanolamida, capaz de reproducir la mayoría de los efectos producidos por el THC. Este receptor "central" o principal llamado CB1 se halla en el cerebro y se relaciona con el efecto psicoactivo mientras

que el CB2 se localiza principalmente en el sistema inmune del organismo y no se halla relacionado con la psicoactividad. Los endocannabinoides, como los clásicos neurotransmisores son liberados por las neuronas tras la despolarización de la membrana y el flujo de calcio al interior de las células y luego se inactivan por un mecanismo de recaptación.

Los agonistas cannabinoide, pues, ejercen su acción en el organismo a través de los receptores cannabinoide CB₁ y CB₂. El receptor CB1 está presente de forma ubicua en el sistema nervioso central y es el responsable de los efectos de los derivados del cannabis sobre la memoria (hipocampo, córtex cingulado), nocicepción (sustancia gris central, asta dorsal de la médula espinal), y el control del movimiento (caudado-putamen, globo pálido, núcleo entopeduncular; sustancia negra y cerebelo) (Rodríguez de Fonseca y Navarro, 2000). Por su parte, el receptor CB2 está presente principalmente en el sistema inmune, y es el responsable de las propiedades inmunosupresoras de la marihuana (Yamamoto y Takada, 2000).

Las sustancias endocannabinoides son derivados químicos del ácido araquidónico. En la actualidad, se conocen con mayor detalle dos ligandos endógenos propios de este sistema, la anandamida y el 2-araquidonil glicerol (2-AG). Se ha propuesto para la anandamida una función cerebral inhibitoria de la liberación de glutamato (Freund, Katona y Piomelli, 2003) y moduladora de la activación conductual (Rodríguez de Fonseca y Navarro, 2000), ya que la anandamida liberada tras estimulación del receptor D-2 podría ser útil para limitar el aumento de conducta motora producida por la dopamina en el estriado. El 2-AG fue identificado por primera



vez en el intestino (Mechoulam et al., 1995) y parece actuar, a nivel cerebral, principalmente sobre terminales gabaérgicos (Ameri et al., 1999). Algunas de las funciones con las que se ha relacionado al 2-AG son la inhibición del comportamiento motor y la hipotermia (Ben-Shabat et al., 1998), así como la inhibición de la potenciación a largo plazo en el cerebro de la rata (Stella, Schweitzer y Piomelli, 1997), un mecanismo esencial en los procesos de memoria de los mamíferos.

En general, puede decirse que el sistema endocannabinoide desempeña una papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro y también en el sistema inmune y cardiovascular, así como en el metabolismo energético y endocrino (Fernández-Ruiz y Ramos, 2003). Quizás una de las características más peculiares del sistema endocannabinoide sea la localización presináptica del receptor CB₁, lo cual ha permitido proponer un modelo de "señalización retrógrada" distintiva de este sistema de neurotransmisión (Elphik y Egertová, 2001). En este modelo, la función de la señalización retrógrada producida por neuronas postsinápticas sería la modulación de la liberación presináptica de neurotransmisores "clásicos", como el GABA o glutamato (Iversen, 2003). La evidencia de la localización postsináptica de la enzima que degrada los ligandos endocannabinoide, la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (Egertová et al., 1998), da apoyo a este modelo de señalización retrógrada. Esta señalización provocaría un efecto de limitación en la liberación de neurotransmisores (excitatorios e inhibitorios) y desempeñaría un papel fundamental tanto en el control de circuitos neuronales como en el ajuste fino del procesamiento de

la información, particularmente en el cerebro e hipocampo (Iversen, 2003; Rodríguez de Fonseca et al., 2005).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y SISTEMA DE RECOMPENSA CEREBRAL.

Las drogas de abuso resultan adictivas porque activan el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, también denominado sistema de recompensa cerebral. Este circuito cerebral está implicado en la generación de la motivación y el placer asociados a la realización de conductas como la alimentación o la conducta sexual, relevantes para la supervivencia y reproducción biológica de la especie. Una vez que este sistema es "secuestrado" por la repetida activación producida a través de la autoadministración de drogas de abuso, el organismo tendería a interpretar las situaciones en las que hay señales de drogas como de vital importancia para la supervivencia o reproducción, impulsando al sujeto hacia la búsqueda y autoadministración de la sustancia (Goldstein, 2001; Newlin, 2002).

Si bien esto parece claro para sustancias como el alcohol, los opiáceos o la cocaína, los derivados del cannabis han sido considerados "anómalos", debido a que, como se propone en algunos trabajos, no actúan sobre los procesos de recompensa cerebral (Felder y Glass, 1998). Por otra parte, el perfil farmacocinético de estas sustancias hace que penetren en los tejidos y se almacenen y redistribuyan en el tejido adiposo, que es su principal depósito días después de la ingesta, de tal manera que el THC puede tardar varias semanas en ser totalmente eliminado tras el cese de su administración (Dewey, 1986;



Ramos-Atance y Fernández-Ruiz, 2000). Este proceso puede determinar la ausencia de un fenómeno abrupto y severo de síndrome de abstinencia en los fumadores de cannabis sátiva, a diferencia de lo que ocurre con otras drogas de abuso de semivida mucho más corta, lo cual ha cuestionado su consideración como droga de abuso (Quiroga, 2000).

Sin embargo, actualmente se acepta que el consumo habitual de cannabis puede inducir dependencia de esta sustancia en al menos un 10% de consumidores (Iversen, 2005), de acuerdo con los criterios establecidos por el DSM-IV. En roedores, la administración crónica de THC o agonistas cannabinoides sintéticos provoca regulación a la baja y desensibilización del receptor CB1 (Sim-Selley, 2003). Este fenómeno podría explicar, al menos en parte, la tolerancia que se desarrolla tanto en animales como en humanos tras el uso repetido de la sustancia. En consumidores habituales de cannabis, la abstinencia provoca un síndrome de privación caracterizado por estado de ánimo negativo, dolor muscular, trastornos del sueño y disminución del apetito, síntomas que se ha demostrado se reducen de manera significativa con la administración oral de THC. Esto sugiere que el síndrome de abstinencia y la dependencia subyacente está relacionada con los efectos del THC, más que cualquier otro compuesto de la cannabis sátiva, sobre el receptor CB1 (Haney et al., 2004).

Además, existe abundante evidencia acumulada en los últimos 15 años de que los derivados del cannabis y su constituyente psicoactivo principal, el tetrahidrocannabinol, actúan sobre los procesos de recompensa cerebral de una manera sorprendentemente similar a las drogas adictivas no cannabinoides (Gardner, 2002).

LOS CANNABINOIDES A LA LUZ DE LA INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO.

Para estudiar el potencial adictivo de las drogas se emplean modelos animales de laboratorio cuyos resultados indican que las drogas de abuso (Gardner, 2002):

- a) Aumentan la autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC), al disminuir el umbral de recompensa.
- b) Aumentan el encendido neuronal dopaminérgico del circuito de recompensa del mesoaccumbens.
- c) Producen condicionamiento de preferencia de lugar, un modelo comportamental de la conducta motivada.
- d) Provocan la autoadministración de la sustancia.
- e) Desencadenan conductas de búsqueda y recaída en la autoadministración de la sustancia en animales en los que la conducta de autoadministración se había extinguido.

Respecto al primer paradigma de estudio, se ha demostrado que la administración intravenosa de THC a dosis bajas disminuye el umbral de recompensa (Gardner y Lowinson, 1991; Gardner et al., 1988) y aumenta por lo tanto las propiedades reforzantes de la AEIC. Por otra parte, el paradigma de AEIC se ha empleado para confirmar que existe un síndrome de abstinencia para el THC similar al de otras drogas de abuso, ya que los animales en estado de síndrome de abstinencia de THC inhiben la conducta de AEIC de manera equivalente a como la hacen durante el síndrome de abstinencia de otras sustancias (Gardner, 2002).



En segundo lugar, la administración aguda de agonistas CB₁ aumenta de manera indirecta la activación basal de neuronas dopaminérgicas en el mesoaccumbens, particularmente en la porción del *shell* del núcleo accumbens, a través de la acción de los agonistas CB₁ sobre terminales glutamatérgicos y gabaérgicos situados en este núcleo y en el área tegmental ventral (French, Dillon y Wu, 1997; Navarro y Rodríguez de Fonseca, 2000). Estos efectos son ampliamente reconocidos como muy característicos de las principales drogas adictivas.

Los cannabinoides pueden inducir condicionamiento de preferencia de lugar (CPL), un proceso que asocia la administración de la droga a un contexto ambiental en concreto. Posteriormente, el animal muestra preferencia a permanecer en el contexto donde se le administró la sustancia. En el caso de los cannabinoides, una variable crucial parece ser la dosis de THC, puesto que con dosis de 1 mg/kg produce un efecto potente de CPL, mientras que con dosis de 2 a 4 mg/kg produce aversión (Lepore et al., 1995). Estos efectos bifásicos han sido replicados con posterioridad y se producen también con los cannabinoides en la actividad motora, conducta agresiva, catalepsia y defecación (Braida et al., 2004).

Algunos intentos por obtener modelos de autoadministración de tetrahidrocannabinol han arrojado resultados poco exitosos (Kaymakcalan, 1973; Harris et al., 1974). Sin embargo, ensayos posteriores han obtenido modelos de autoadministración en ratas que previamente habían sido expuestas a cocaína (Tanda, Munzar y Goldberg, 2000) y en dosis similares a las que se administran los humanos cuando fuman un cigarro de marihuana. Estudios más recientes (Justinova et al., 2003) han confirmado los resultados de

autoadministración en monos sin historia de exposición a otras drogas y en ratas Wistar (Braida et al., 2004).

Otro aspecto que pone de manifiesto la implicación del sistema cannabinoide endógeno, en concreto del receptor CB₁, en las conductas adictivas es su solapamiento con la distribución neuroanatómica de receptores opioides en el sistema mesolímbocortical. Aquí la liberación de dopamina inducida por THC se realiza a través del receptor del área tegmental ventral, lo cual ha llevado a proponer que el receptor CB₁ sería necesario para la expresión de las propiedades de recompensa de los opiáceos (Navarro et al., 2001; Braida et al., 2004).

Asimismo, se ha propuesto una función de modulación para el receptor CB₁ y la anandamida en la dependencia alcohólica, ya que la administración de agonistas CB₁ promueve la ingesta alcohólica y la administración de antagonistas disminuye la autoadministración de alcohol en ratas (Rodríguez de Fonseca et al., 2005).

En resumen, parece que el receptor CB₁ modula los procesos adictivos que ocurren no sólo en la adicción a opiáceos sino también en la dependencia alcohólica (Yamamoto y Takada, 2000), posiblemente a través de sistemas opioidérgicos y dopaminérgicos.

EFECTOS DEL CONSUMO DE CANNABIS

DÉFICIT COGNITIVO

Los investigadores coinciden en señalar la existencia de alteraciones neuropsicológicas agudas producidas por el consumo de cannabis que persisten durante días tras inte-



rrumpir el mismo (Patrick y Struve, 2000; Pope et al., 1995; Solowij et al., 2002). Los efectos de la intoxicación por cannabis en las funciones cognitivas incluyen un déficit en la memoria a corto plazo, una disminución de la capacidad de atención y de la habilidad verbal y una menor capacidad para resolver problemas (Kalant, 2004). Sin embargo, los resultados son menos concluyentes en cuanto a si estas alteraciones persisten una vez finalizado el uso de la sustancia.

Algunos autores tras revisar la bibliografía sobre el tema concluyen que no existe suficiente evidencia de afectación neuropsicológica crónica entre los usuarios de cannabis (Grant et al., 2001; Iversen, 2005; Kalant, 2004). Por ejemplo, en una revisión de 40 artículos, 22 de ellos encuentran al menos algún tipo de déficit, sin embargo, los problemas metodológicos presentes en muchos de ellos no permiten extraer conclusiones definitivas (González et al., 2002).

Sin embargo, investigaciones recientes avalan la presencia de deterioro cognitivo crónico en consumidores habituales de esta sustancia. Estos déficits consisten en alteraciones de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Bolla et al., 2002; Solowij et al., 2002).

Estas discrepancias entre los diferentes hallazgos parecen deberse a aspectos metodológicos relacionados con la selección de la muestra como los años de duración del consumo, la edad de inicio del mismo y el período de abstinencia previo, así como a la selección de las pruebas de evaluación aplicadas.

De esta forma, Nuñez-Domínguez (2001) afirma que mientras que los estudios llevados a cabo entre sujetos con períodos relativamente breves de consumo no encuentran alteraciones, los realizados con muestras que

presentan historias de consumo de cannabis más prolongadas (superiores a 15 años) sí constatan la presencia de déficit. Según este autor, el uso prolongado de esta droga provoca una sutil alteración en las funciones cognitivas, principalmente en la capacidad de fijación de conceptos, probablemente debida a una menor capacidad de filtrar información tangencial. Otros estudios también confirman este efecto diferencial del cannabis en la capacidad para aprender y recordar nueva información (Grant et al., 2003; Solowij et al., 2002).

Otra posible variable que puede influir en el déficit cognitivo hallado es la edad de inicio del consumo. Así, un reciente estudio encuentra que existen diferencias significativas en cuanto al coeficiente intelectual verbal entre los sujetos con un inicio precoz del consumo (anterior a los 17 años) por un lado, y los sujetos que habían empezado a consumir posteriormente y los no consumidores, por otro (Pope et al., 2002). Otras investigaciones han encontrado también diferencias en función de la edad de inicio del consumo, en la existencia de un incremento en los tiempos de reacción (Ehrenchich et al., 1999), en la capacidad de atención y memoria (Solowij et al., 2002) y en cuanto a alteraciones en pruebas de neuroimagen (Wilson et al., 2002).

En cualquier caso, resulta imposible determinar con los datos disponibles, el tipo de relación existente entre el consumo precoz de cannabis y las alteraciones neuropsicológicas. Este hallazgo podría deberse a diferencias innatas entre ambos grupos que sean previas al consumo del cannabis, al propio efecto neurotóxico del cannabis en el desarrollo del cerebro, o a las limitaciones en las posibilidades de aprendizaje y en la adapta-



ción escolar de los sujetos que inician el consumo más precozmente (Pope et al., 2002).

Otra variable que debe considerarse para interpretar las alteraciones halladas es el tiempo de abstinencia previo a la evaluación, ya que éste varía de unas pocas horas en el estudio de Solowij et al., (2002), a 28 días en el de Bolla et al., (2002). Kalant (2004) afirma que dado el largo período que puede llevar la eliminación completa de esta sustancia es necesario establecer períodos más largos de abstinencia para poder determinar el carácter crónico e irreversible de los déficit hallados.

Asimismo, es previsible obtener importantes discrepancias en los resultados según las funciones evaluadas y la sensibilidad de las pruebas aplicadas. Así, se puede esperar que al no existir un déficit cognitivo generalizado, los test que evalúan funciones más complejas obtengan mayores diferencias. De hecho, recientes investigaciones obtienen diferencias significativas entre los consumidores de cannabis y sujetos de control en procesos relacionados con las funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva (Verdejo-García et al., 2004) o la toma de decisiones en función de las consecuencias a largo plazo (Whitlow et al., 2004).

RELACIÓN DEL CANNABIS CON ENFERMEDADES MENTALES

PSICOSIS TÓXICAS

Existe un considerable acuerdo sobre la capacidad del cannabis para provocar psicosis agudas. De hecho, el término "psicosis cannábica", fue propuesto a principios del siglo pasado (Warnock, 1903). No obstante, a

pesar del amplio uso del término y de su aceptación, algunos autores han cuestionado la evidencia sobre la existencia de cuadros psicóticos específicos provocados por esta sustancia (Leweke et al., 2004).

En cualquier caso, algunos estudios confirman que alrededor del 15% de los usuarios de cannabis han presentado en alguna ocasión síntomas psicóticos después de su uso (Johns., et al., 2001; Thomas et al., 1996). No obstante, los datos sobre prevalencia pueden variar bastante en función de las definiciones aplicadas (Kalant, 2004).

Los partidarios de su existencia proponen que este tipo de psicosis se diferencia de la psicosis esquizofrénica por presentar una menor duración del episodio, estado de ánimo congruente, ausencia de alteraciones formales del pensamiento y un cuadro clínico polimórfico. Además, los episodios siempre van precedidos del consumo de la sustancia (Basu et al., 1999).

ESQUIZOFRENIA

La posibilidad del cannabis de precipitar o predisponer a trastornos psicóticos crónicos es uno de los temas más investigados y polémicos. Existen al menos cinco estudios prospectivos que tratan de determinar la relación entre el consumo de esta sustancia y el incremento del riesgo de desarrollar esquizofrenia.

El primero de ellos, llevado a cabo con reclutas suecos en los años 80, encontró que los sujetos que en la evaluación basal eran "usuarios importantes de cannabis" tenían seis veces más probabilidades de ser diagnosticados de esquizofrenia 15 años más tarde (Andreasson et al., 1988; Zammit et al., 2002). Cuando se controlaron algunos factores de



confusión, como la presencia de otros diagnósticos psiquiátricos en el reclutamiento, el riesgo disminuía a 2,3 pero seguía siendo significativo. Tan solo un 3% de los "usuarios importantes de cannabis" desarrollaban esquizofrenia, por lo que los autores concluyen que el uso de cannabis aumenta el riesgo de esquizofrenia sólo en personas vulnerables a desarrollar una psicosis.

Un estudio posterior realizó un seguimiento durante tres años de una amplia muestra de sujetos en Holanda. Los resultados indican que, los individuos que en la primera evaluación consumían esta sustancia, tenían cerca de 3 veces más de probabilidades de manifestar síntomas psicóticos en el seguimiento. Además, obtienen un aumento del riesgo en relación con el incremento de la dosis consumida. Asimismo, encuentran que la historia de consumo de cannabis en la evaluación basal fue un predictor más fuerte de psicosis en la evaluación a los tres años que el consumo durante el seguimiento. Estos autores concluyen que "el uso de cannabis es un factor de riesgo independiente para la emergencia de psicosis en individuos sanos, y que aquellos con una vulnerabilidad para desarrollar trastornos psicóticos son particularmente sensibles a sus efectos, con el resultado de una mala evolución" (Van Os et al., 2002).

Otro amplio estudio epidemiológico llevado a cabo en Nueva Zelanda con un mayor rigor metodológico permitió medir los síntomas psicóticos previos. De esta forma, se descarta la posibilidad de que sean los síntomas psicóticos los que predispongan al abuso y dependencia del cannabis. Los resultados apoyan que el consumo importante de cannabis supone una contribución causal al desarrollo de síntomas psicóticos. Muestran

que, independientemente de los síntomas psicóticos preexistentes y un amplio rango de factores sociales y contextuales, los individuos jóvenes que desarrollan dependencia de cannabis muestran una tasa elevada de síntomas psicóticos. Los individuos que cumplan criterios de trastornos por dependencia de cannabis a los 18 años tenían un riesgo de presentar síntomas psicóticos 3,7 veces superior a los individuos sin trastorno por uso de esta sustancia (Fergusson et al., 2003).

Otro estudio de seguimiento realizado también en Nueva Zelanda obtiene resultados similares. Encuentra que los individuos que consumían cannabis entre los 15 y los 18 años tenían tasas más elevadas de síntomas psicóticos a los 26 años en comparación con los no consumidores. El efecto fue más fuerte con el consumo más temprano. Además, el inicio del consumo de cannabis a la edad de 15 años se asoció con un incremento de la probabilidad de cumplir criterios diagnósticos de trastorno esquizofreniforme a los 26 años (Arsenault et al., 2002).

Una revisión de los cuatro estudios mencionados (Arsenault et al., 2004) concluye que, a pesar de las limitaciones metodológicas, se puede afirmar que el consumo de cannabis multiplica por dos el riesgo de desarrollar una esquizofrenia o un trastorno esquizofreniforme. Los autores consideran que el riesgo es mayor cuanto más precoz es la edad de inicio del consumo. Afirman que el cannabis forma parte de una constelación causal que, en una minoría de sujetos predispuestos, puede contribuir al desarrollo de la esquizofrenia. Desde esta perspectiva, estiman que alrededor del 8% de las esquizofrenias en la población general podría prevenirse mediante la eliminación del consumo de cannabis.



Sin embargo, Macleod et al., (2004) realizan una amplia revisión que incluye algunos de los estudios citados y concluyen que la asociación entre el uso de cannabis y cualquier tipo de problemas psicológicos, entre los que se incluye la esquizofrenia, es inconsistente. Por tanto, consideran que, al menos por el momento y debido a las limitaciones metodológicas presentes en las investigaciones, no se puede confirmar la existencia de consecuencias perjudiciales del consumo de cannabis en la salud psicológica o en la adaptación social. De hecho, consideran que los problemas psicológicos pueden ser una causa más que una consecuencia del uso de cannabis y explican los hallazgos de algunos de los estudios como resultados de múltiples factores de confusión no controlados.

Un reciente estudio prospectivo desarrollado en Alemania llega a diferentes conclusiones (Henquet et al., 2005). Los resultados indican que una vez realizados los necesarios ajustes para la edad, el sexo, el estatus socioeconómico, el medio rural o urbano, antecedentes traumáticos en la infancia, predisposición para la psicosis y uso de alcohol, tabaco y otras drogas, el uso de cannabis en la línea base incrementa la incidencia de síntomas psicóticos en el seguimiento cuatro años más tarde. Ninguno de los síntomas era debido a los efectos agudos de la medicación, el alcohol u otras drogas. El efecto era mucho mayor en los que tenían cualquier predisposición a la psicosis en la evaluación inicial. Por el contrario, no se encontró que la predisposición a la psicosis en la línea base predijera el uso de cannabis cuatro años más tarde. Concluyen por tanto que el consumo moderado de cannabis incrementa el riesgo de síntomas psicóticos en gente joven, siendo esto mucho más marcado en aquellos con

evidencia de predisposición a la psicosis. En cambio, se descarta la hipótesis de la automedicación como explicación de la asociación de los trastornos psicóticos y el consumo de cannabis.

Algunos autores (Macleod et al., 2004) señalan que si el cannabis tuviera un papel causal en la esquizofrenia, la prevalencia de esta enfermedad habría aumentado en las últimas décadas por la importante expansión que ha experimentado el consumo de cannabis. Sin embargo, la incidencia de este trastorno se mantiene estable.

Para explicar este hecho, otros autores argumentan que el papel causal del cannabis en la esquizofrenia es visible sólo en un porcentaje de población que presenta una predisposición previa, por lo que el efecto del consumo sobre la incidencia en la población general puede no ser fácilmente visible. Además, hay que tener en cuenta que el papel causal de la esquizofrenia es mayor entre los sujetos más jóvenes y ha sido recientemente cuando ha disminuido la edad de inicio del consumo. Por tanto, consideran que es probable que pueda observarse un aumento de las tasas de esquizofrenia en población general en los próximos años (Arsenault et al., 2004).

En cualquier caso, sí existe evidencia de que el uso de cannabis, que es muy frecuente entre los pacientes esquizofrénicos (Johns, 2001) empeora el pronóstico de esta enfermedad. Los primeros episodios ocurren más precozmente, se dan recaídas y rehospitalizaciones con más frecuencia, hay un menor cumplimiento del tratamiento y una menor respuesta a los neurolépticos (Degenhardt y Hall, 2002; Manzanares et al., 2004).



DEPRESIÓN

El interés en torno a la asociación entre el cannabis y los trastornos del estado de ánimo es más reciente. En un amplio estudio epidemiológico llevado a cabo en Estados Unidos se ha encontrado un incremento pequeño pero significativo de la probabilidad de desarrollar depresión mayor entre los usuarios de esta sustancia (Chen et al., 2002). Otro estudio similar encuentra que este riesgo incrementado tenía relación con el inicio temprano en el uso de esta droga, independientemente de que se mantuviera el consumo en la actualidad (Green y Ritter, 2000). Asimismo, Degenhardt et al., (2003) en un metaanálisis de estudios de cohortes concluyen que existe una modesta pero significativa asociación entre el inicio temprano del uso de esta droga y el consumo elevado de la misma, con la aparición posterior de depresión.

De nuevo, la decisión sobre el tipo de relación entre ambos trastornos se mantiene abierta. No obstante, existen algunos indicios que apoyan la idea de que es el consumo de cannabis el que predispone a la aparición de síntomas depresivos y no al contrario. Así, Degenhart et al., en su revisión (2003) no encuentran evidencia de que la presencia de depresión incremente la probabilidad del consumo posterior de cannabis.

Asimismo, varias investigaciones han encontrado evidencia de que el abuso de cannabis incrementa los síntomas depresivos pero en cambio, los síntomas depresivos no aumentan la probabilidad de abusar del cannabis, por lo que descartan la hipótesis de la automedicación. Así, en un estudio de cohorte llevado a cabo con una amplia muestra de adolescentes se confirma que el uso de cannabis se asocia con la posterior aparición de

síntomas de depresión y ansiedad en mujeres (Patton et al., 2002). Además, encuentra que el tamaño del efecto dependía de la dosis consumida. Sin embargo, los autores reconocen que esto no aclara el tipo de influencia que el consumo ejerce sobre los síntomas posteriores, puede haber un efecto farmacológico directo, pero también pueden intervenir factores psicosociales, como un determinado estilo de vida con fracaso escolar, paro y delincuencia, que predispongan a la aparición de trastornos mentales.

En la misma línea, en un estudio longitudinal realizado como seguimiento del Epidemiologic Catchment Area, los resultados apoyan la relación entre el uso de cannabis y la aparición posterior de síntomas depresivos. De esta forma, el uso de cannabis en la línea base se relacionaba con una mayor frecuencia de síntomas depresivos en el seguimiento. En cambio, no encontraron que los síntomas depresivos en la primera evaluación predijeran el uso de cannabis en el futuro (Bovasso, 2001).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La sintomatología ansiosa aparece con frecuencia tras el consumo de altas dosis de cannabis. De hecho, hasta un 60% de los usuarios habituales han experimentado este tipo de síntomas en algún momento (Grispoon y Bakalar, 1997).

De hecho, las reacciones de ansiedad aguda o ataques de pánico, con sensación de irrealidad y despersonalización así como miedo a perder el control o volverse loco, son uno de los trastornos psiquiátricos que aparecen con mayor frecuencia asociados al uso de cannabis (Gold, 1991; Kalant, 2004; Thomas, 1996).



Parece que estos episodios son más habituales entre usuarios noveles o entre usuarios experimentados que incrementan las dosis habituales (Manzanares et al., 2004).

SÍNDROME AMOTIVACIONAL

Por síndrome amotivacional se entiende un estado de pasividad e indiferencia, caracterizado por disfunción generalizada de las capacidades cognitivas, interpersonales y sociales debido al consumo de cannabis durante años y que persistiría una vez interrumpido el consumo (Quiroga, 2000).

Existen pocos estudios actuales que hagan referencia a la presencia de un síndrome amotivacional en los usuarios del cannabis. El término, debido probablemente a la carencia de una adecuada definición y operativización ha caído en desuso. Los estudios que en los años 80 trataron de determinar la existencia de este cuadro en los consumidores de esta droga no arrojan resultados concluyentes (Gold, 1991). De hecho, la OMS sigue sin considerar probada la existencia diferenciada de este síndrome como resultado directo de la intoxicación crónica por THC (WHO, 1997).

No obstante, algunas investigaciones llevadas a cabo en laboratorio han podido comprobar el efecto del consumo en la reducción de la motivación (Cherek et al., 2002; Foltin et al., 1989). Estos resultados, aunque interesantes, son limitados por lo artificial del contexto y por el escaso número de sujetos investigados. Asimismo, del efecto directo del consumo de esta sustancia no se puede concluir el efecto a largo plazo.

En cualquier caso, varias investigaciones recientes abordan la influencia del consumo de cannabis en el logro académico obtenido

y la adaptación psicosocial en general, lo que algunos autores consideran como el resultado del denominado síndrome amotivacional.

DAÑO PSICOSOCIAL

En una revisión sobre los efectos del uso de cannabis en el logro educacional en adolescentes se concluye que el uso temprano de esta sustancia incrementa el riesgo de presentar un bajo rendimiento académico y un abandono escolar temprano (Lynskey y Hall, 2000). Los autores advierten que este hallazgo no confirma por sí mismo la existencia de un déficit cognitivo o un síndrome amotivacional causado por el cannabis. Consideran que el contexto social no convencional que rodea el cannabis puede explicar el bajo éxito académico obtenido por estos consumidores.

En la misma línea, existen varios estudios que obtienen una asociación entre el consumo habitual de cannabis y un bajo nivel educacional y salarios inferiores (Fergusson et al., 2003; Gruber et al., 2003). De nuevo, se señala la ausencia de evidencia sobre una relación causal entre ambos datos.

Asimismo, Macleod et al., (2004) en una exhaustiva revisión de la bibliografía sobre el tema, encuentran que existe una relación consistente entre el uso de cannabis y la obtención de un bajo nivel educacional, así como con un mayor uso de otras drogas ilegales.

A pesar de confirmar esta asociación entre el uso de cannabis y el daño psicosocial, consideran que la extensión y fortaleza de la evidencia es menor de lo que generalmente se asume. Asimismo, afirman que no está clara la naturaleza causal de esta asociación. Por un lado, la relación consumo de cannabis y daño psicosocial no es específica de esta



sustancia, ya que se encuentra una asociación similar con el tabaco y el alcohol. Por tanto, no parece haber un mecanismo causal a través del efecto neuropsicológico de la droga o por tratarse de una sustancia ilegal. Por otro lado, tampoco parece existir un efecto diferencial del daño psicosocial en función de la dosis.

Los autores afirman que el uso de cannabis podría ser un marcador más que una causa de una trayectoria vital con mayor probabilidad de implicarse en problemas.

EVOLUCIÓN Y CONSUMO DE DROGAS

Dentro de las explicaciones distales, el evolucionismo trata de entender cómo el ser humano y su cerebro, que han sido diseñados para lograr la mejor adaptación y el mayor éxito en la supervivencia de su especie llegan a desarrollar conductas tan desadaptativas como las adicciones. Para Nesse (1994, 1997) los mecanismos neurales que regulan las emociones y la conducta han sido moldeados por selección natural con el propósito de optimizar la adaptación por lo que las conductas adictivas suponen una disrupción que afecta a esta adaptación. Esta perspectiva sugiere que las explicaciones proximales basadas en la neurobiología o en las diferencias individuales y sociales, pueden verse complementadas por explicaciones evolucionistas, basadas en la vulnerabilidad humana a los efectos desadaptativos de las sustancias psicoactivas y en como estas sustancias influyen en las emociones.

Las emociones deben ser entendidas como señales internas que dirigen nuestra supervivencia, estados fisiológicos coordinados formados por selección natural, de acción rápida y adaptativa que busca conectar nuestra naturaleza biológica con el mundo externo

en el que está inmersa (Greenberg y Paivio, 1997). Las emociones responden rápidamente ante aquellas situaciones que atentan contra nuestra integridad: el miedo nos advierte del peligro, el asco nos aleja de lo putrefacto y la tristeza nos señala que hemos perdido estatus en nuestro clan. Las emociones influyen en la motivación, aprendizaje, toma de decisiones, cognición, conducta y adaptación. Por otro lado, la función adaptativa de las emociones se entiende mejor cuando observamos las diferencias entre emociones positivas y negativas, teniendo en cuenta que positivo y negativo adquiere aquí un sentido fenomenológico (vivencia de la emoción como placentera o no placentera) y no tanto adaptativo (por definición toda emoción es adaptativa). Esta distinción resulta consistente con el origen de las emociones entendidas como estados fisiológicos que fueron moldeados para enseñarnos que situaciones son ventajosas y que situaciones implican pérdida y pueden ofrecer una explicación desde la perspectiva evolucionista de los efectos del consumo de drogas sobre las emociones positivas y negativas.

En resumen, las emociones han nacido para optimizar la adaptación, para guiarnos en la búsqueda de opciones ventajosas y para evitar el peligro. Las emociones no están diseñadas para buscar el placer sino la máxima adaptación, pero los mecanismos neurales que median en las emociones nos confieren una vulnerabilidad intrínseca al abuso de drogas en ambientes donde las drogas cuentan con una gran disponibilidad.

Desde la visión de la psicología clásica el abuso de sustancias se explica por la tendencia del ser humano a repetir conductas que producen placer y evitar aquellas que nos procuran malestar. Para Nesse esta explica-



ción resulta válida aunque incompleta. Las drogas de abuso actúan sobre zonas del cerebro onto y filogenéticamente más antiguas, asociadas con emociones positivas y que median en conductas incentivadoras. Así, las diferentes drogas activan el sistema dopaminérgico mesolímbico y los receptores opioides asociados en los cerebros de los mamíferos, un sistema neural de recompensa y un sustrato que regula la motivación.

Para este autor, las drogas de abuso crean una señal en el cerebro que indica, falsamente, la llegada de un beneficio adaptativo. Esta señal cerebral provoca, a su vez, un aumento de la frecuencia del consumo desplazando a conductas adaptativas. De hecho, otras conductas del "hombre moderno" tienen unos efectos similares sobre el cerebro, como son los videojuegos o internet. El cerebro humano demuestra continuamente su vulnerabilidad a recompensas que afectan a la adaptación porque nuestros cerebros no están diseñados para afrontar con efectividad el acceso a las drogas, a los videojuegos o a internet. El desencuentro entre nuestros viejos cerebros y nuestros modernos ambientes tal vez sea la mayor causa de los problemas de salud mental que observamos en la actualidad.

Para el propio Nesse, esta perspectiva plantea muchas áreas de penumbra en cuanto a la explicación de las conductas adictivas. Por ejemplo, como se desarrolla la adicción, como el placer inducido por la sustancia declina o incluso como el craving incrementa la acumulación de consecuencias desadaptativas. Una explicación plausible de estos efectos se encontraría en la separación en los cerebros de los mamíferos de dos sistemas diferenciados: un sistema de placer (placer hedónico al recibir una recompensa) y otro de deseo

(motivación y puesta de marcha de una conducta para lograr esa recompensa). Los mecanismos de placer estarían mediados por sistemas opioides del cerebro anterior y tronco cerebral, mientras que el sistema de deseo estaría mediado por sistemas dopaminérgicos ascendentes mesolímbicos. El sistema de placer se activaría al recibir una recompensa mientras que el sistema de deseo anticipa la recompensa y pone en marcha conductas instrumentales en aras a lograr esta última. Cuando ambos sistemas son expuestos al consumo de drogas, el sistema de deseo motiva una persistente búsqueda de la sustancia que a largo plazo no produce placer; esta es la gran paradoja de la adicción. Como señalan Robinson y Berridge (1993) los organismos tienden a buscar drogas adictivas aunque estas no suministren placer y defienden la existencia de un sistema neuronal separado que interviene en el deseo por las drogas. Para estos autores, aunque este sistema neuronal funciona normalmente en conexión con los sistemas neuronales que intervienen en el placer, en el adicto se rompería este vínculo normal entre estos sistemas apareciendo niveles patológicos de deseo disociados del placer.

Otro aspecto fisiológico que nos hace especialmente susceptibles al abuso de drogas es la sensibilización e hiperresponsividad de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes inducida por las drogas, sensibilidad inducida a su vez por factores genéticos y experienciales. Esta sensibilización de los sustratos neurales que median en el deseo puede conducir a una autoadministración continuada de la sustancia aunque esta no produzca placer. Un organismo como el nuestro, con un sistema de recompensa anticuado y mediado químicamente, en una sociedad como la nuestra resulta especialmente susceptible a la adic-



ción. Este diseño especial de recompensa de los mamíferos magnífica los riesgos de la no autoadministración de la sustancia lo que explicaría los comportamientos a los que llega un adicto para lograr la sustancia.

Desde esta perspectiva evolucionista las diferencias individuales que incrementan la susceptibilidad hacia el abuso de drogas serían explicadas más como "ocurrencias" que como defectos ya que los efectos perniciosos que produce en nuestro ambiente no los produciría en ambientes más ancestrales. Las diferencias genéticas deben ser entendidas como parámetros que regulan los sistemas básicos neuroconductuales, que a su vez son compartidos por todos los miembros de una especie. En este sentido, las experiencias emocionales también pueden influir en la susceptibilidad al abuso de drogas como demuestra la alta comorbilidad entre el Trastorno por Estrés Postraumático y el consumo de sustancias (Breslan et al., 1991; Kessler et al., 1995).

Las explicaciones proximales basadas en la genética, la personalidad, las experiencias tempranas o las condiciones sociales son parciales si no tenemos en cuenta los modelos evolucionistas que sugieren que todas estas variables interactúan con unos mecanismos emocionales y conductuales en un viejo cerebro vulnerable al abuso de sustancias. En este sentido, tal vez, podríamos afirmar que la adicción es uno de los precios que ha pagado la especie humana por vivir protegida.

GENÉTICA Y ADICCIÓN

Por otro lado, resulta obvio que algunos sujetos desarrollan rápidamente un patrón adictivo mientras que otros parecen tener una mayor capacidad de autocontrol. Aunque la primera explicación o más sencilla sería atri-

buir estas diferencias interindividuales a aspectos un tanto etéreos como la voluntad, consideramos que un aspecto fundamental para comprender este hecho radica en la genética. Como señala Kandel (1998) los genes señalan un patrón de interconexión neuronal a través del que ejercen un control significativo sobre la conducta. Por tanto, la adicción posee un componente genético significativo. En este sentido, la predisposición genética debe ser entendida como un conjunto de cerraduras preparadas para ser abiertas, y entre estas cerraduras se encontraría aquella que abre paso a la conducta adictiva.

Ahora bien, ¿qué ocurre con las llaves? Kandel señala que la conducta y la experiencia ejercen acciones sobre el cerebro retroalimentándolo para modificar o facilitar la expresión de los genes. En definitiva, la predisposición genética (función de plantilla del gen) espera a la llave de la experiencia para que se produzca la función transcritora (fracción del gen que se expresa). Siguiendo con el símil anterior podríamos afirmar que sujetos que adquieren llaves (experimentando con las drogas) pueden mantener la puerta de la adicción cerrada porque no poseen la cerradura (gen) que abre ese sórdido mundo, mientras que otros pueden abrir la puerta porque unas pocas llaves (experiencias) bastan para abrir una cerradura que en realidad resulta bastante fácil de ser abierta.

Estas explicaciones basadas en los modelos evolucionistas y en la genética no pueden explicar por sí solas la conducta adictiva. Sabemos que las drogas actúan sobre regiones cerebrales filo y ontogénicamente más antiguas pero también conocemos que el cerebro humano está formado por regiones cerebrales de formación más reciente y que reflejan nuestra especificidad. Entre estas re-



giones cerebrales destaca el córtex prefrontal responsable, entre otros cometidos, de controlar las conductas en función de sus consecuencias.

De esta manera, la relación entre cerebro y adicción debe tener en cuenta aspectos basados en los modelos evolucionistas, neurobiología, genética, experiencia y neuropsicología, ya que establecer puentes entre niveles y modelos de análisis nos puede acercar más adecuadamente a la comprensión de un fenómeno tan sumamente complejo.

Finalmente, la neurobiología de las drogodependencias trata de explicar fenómenos conductuales y cognitivos de alto nivel en función de mecanismos neurales que, aun siendo imprescindibles para una adecuada comprensión del funcionalismo humano, no pueden abarcarlo de manera global. La razón hay que buscarla en que, en el salto de un nivel más sencillo (neural) a otro más complejo (conducta), surgen, como sugiere Mora (2002), propiedades emergentes, dependientes del nivel precedente pero no reducibles a él. De la misma manera que el oxígeno y el hidrógeno conforman agua y el agua tiene unas propiedades distintas de las de sus componentes, conocer el nivel celular y molecular es necesario pero no suficiente para entender el nivel de circuito. Por lo tanto, el estudio del cerebro como un fenómeno emergente ha de contemplar distintos niveles de análisis de elementos y sus interconexiones, tratando a la vez de tejer puentes entre los distintos niveles para, "un mejor entendimiento de esa realidad única que es el hombre".

CONCLUSIONES

El consumo de drogas afecta al cerebro en general y más específicamente, a estruc-

turas cerebrales a las que se atribuye un papel fundamental para garantizar la supervivencia de la especie humana y que, como nos señala Wise (1996), estaban establecidas en el cerebro humano mucho antes del primer atisbo de adicción en nuestro historial evolutivo.

Por otra parte, las técnicas de neuroimagen y las explicaciones neurobiológicas de las adicciones han ayudado a clarificar algunos aspectos sobre las estructuras cerebrales y los neurotransmisores implicados en el comportamiento adictivo. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que dichas explicaciones resultan un tanto reduccionistas ya que se basan en modelos proximales que presentan algunos problemas epistemológicos.

En cuanto a la relación del cannabis con las enfermedades mentales existe un considerable acuerdo sobre la capacidad del cannabis para provocar psicosis agudas. En cuanto a la esquizofrenia es reconocido que el uso de cannabis, que es muy frecuente entre los pacientes esquizofrénicos (Johns, 2001) empeora el pronóstico de esta enfermedad. Los primeros episodios ocurren más precozmente, se dan recaídas y rehospitalizaciones con más frecuencia, hay un menor cumplimiento del tratamiento y una menor respuesta a los neurolepticos (Degenhardt y Hall, 2002; Manzanares et al., 2004).

En lo referente a los trastornos depresivos nos parece importante señalar que varias investigaciones han encontrado evidencia de que el abuso de cannabis incrementa los síntomas depresivos pero en cambio, los síntomas depresivos no aumentan la probabilidad de abusar del cannabis, por lo que descartan la hipótesis de la automedicación. Por otro lado, la sintomatología ansiosa aparece con frecuencia tras el consumo de altas

dosis de cannabis. Hasta un 60% de los usuarios habituales han experimentado este tipo de síntomas en algún momento (Grispoon y Bakalar; 1997). Las reacciones de ansiedad aguda o ataques de pánico, con sensación de irrealidad y despersonalización así como miedo a perder el control o volverse loco, son uno de los trastornos psiquiátricos que aparecen con mayor frecuencia asociados al uso de cannabis (Gold, 1991; Thomas, 1996). Por último, términos como “daño psicosocial” o “síndrome amotivacional” derivados del consumo de cannabis parecen más controvertidos y más difíciles de operativizar para su estudio.

En este sentido, es importante que no dejemos de preguntarnos el por qué y el para qué de muchos comportamientos que son motivo de debate en nuestra sociedad. Para qué está preparado el cerebro, para qué sirven las emociones y cómo se relacionan cerebro y mente son algunas preguntas que debemos ir respondiendo para poder satisfacer la curiosidad de nuestros pacientes cuando nos interrogan sobre lo que les ocurre y por qué actúan como lo hacen.

¿Qué sucede para que el caudal actual de información sobre las consecuencias del consumo del cannabis proporcione datos poco consistentes? La primera respuesta habría que buscarla en la gran complejidad del problema objeto de estudio. La multiplicidad de niveles desde los que es posible estudiar el funcionamiento cerebral (nivel molecular, neuronal, genético, sináptico, conexiones microscópicas, conexiones macroscópicas...) no hace sino señalar que, como destaca Damasio (1994), no existe una respuesta a este problema, sino muchas, al mismo nivel que los innumerables componentes del sistema ner-

vioso en sus muchos niveles de estructura. Además, no todo nuestro cerebro está determinado por genes, sino que gran parte de su circuitería es resultado de la interacción del sujeto con su ambiente, con su contexto social y cultural. Es decir, para comprender unos trastornos tan complejos como los que nos ocupan, necesitamos considerar tanto los aspectos biológicos, como los psicológicos y sociales.

Para comprender adecuadamente las conductas adictivas resulta imprescindible tender puentes entre diversos niveles de análisis y en lo que se refiere a la relación entre el cerebro y las conductas adictivas debemos establecer modelos que impliquen tanto explicaciones proximales (neurobiología) como distales (modelos evolucionistas).

Comenzando por los modelos distales, y en particular por el modelo evolucionista, conviene señalar que las drogas de abuso actúan sobre regiones cerebrales ontogénica y filogenéticamente más antiguas, asociadas con emociones positivas y que median en conductas incentivadoras. Así, las diferentes drogas parecen tener afinidad por el sistema dopaminérgico mesolímbico y los receptores opioides, que en el cerebro de los mamíferos conforman un sistema neural de recompensa y un sustrato que regula la motivación (en definitiva, el placer y el deseo). En definitiva, el desencuentro entre nuestros viejos cerebros y nuestros modernos ambientes resulta ser un campo abonado para la aparición de conductas adictivas. Por lo tanto, considerar esta serie de conocimientos provenientes de las neurociencias significa una oportunidad de, como se ha señalado recientemente (OMS, 2004), aclarar malentendidos y eliminar estereotipos incorrectos y nocivos.



BIBLIOGRAFÍA

- Ameri, A., Wilhelm, A. y Simmet, T. (1999). Effects of the endogeneous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *British Journal of Pharmacology*, 126, 1831-1839.
- Andreasson, S., Allebeck, P. y Engstrom, A. (1988). Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet*, II, 1483-1485.
- Arsenault, L., Cannon, M. y Poulton, R. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Arsenault, L., Cannon, M., Witton, J. y Murray, R.M. (2004). Asociación causal entre cannabis y psicosis: examen de la evidencia. *Psiquiatría biológica*, 11, 134-143.
- Basu, D., Malhotra, A., Bhagat, A. y Varma, V.K. (1999). Cannabis psychosis and acute schizophrenia. *Addiction and Mental Health*, 5, 71-73.
- Ben-Shabat, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M.H., Vogel Z., Bisogno T., De Petrocellis L., Di Marzo V. y Mechoulam R. (1998) An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol*, 353, 23-31.
- Bolla, K.I., Brown, K., Elderth, D., Tate, K. y Cadet, J.L. (2002). Dose-related neuro-cognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59, 1337-1343.
- Bovasso, G.B. (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 2033-2037.
- Braida, D., Iosue, S., Pegorini, S. y Sala, M. (2004). D9-Tetrahydrocannabinol-induced conditioned place preference and intracerebroventricular self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 506, 63-69.
- Breslan, N., Davis, G.C. y Andreski, P. (1991). Traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychological Medicine*, 2, 1713-721.
- Chen, C.Y., Wagner, F.A. y Anthony, J.C. (2002). Marijuana use and the risk of major depressive episode. Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Society Psychiatry Psychiatric Epidemiology*, 37, 199-206.
- Damasio AR. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York. Putman's Sons. [Trad. Cast.: *El error de Descartes*. Barcelona. Crítica-Grijalbo. 1996].
- Degenhardt, L. y Hall, W. (2002). Cannabis and psychosis. *Current Psychiatry Review*, 4, 191-196.
- Degenhardt, L., Hall, W. y Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98, 1493-1504.
- Dewey, W. L. (1986). Cannabinoid pharmacology. *Pharmacology Review*, 38, 151-78.
- Egertová, M., Giang, D. K., Cravatt, B. F. y Elpick, M. R. (1998). A new perspective on cannabinoid signalling: complementary localization of fatty acid amide hidrolasa and the CBI receptor in rat brain. *Proc Royal Society London*, 265, 2081-2085.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H.J., Moeller, M.R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G. y Hoeho, M.R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142, 295-301.
- Elphick, M. R. y Egertová, M. (2001). The neurobiology and evolution of cannabinoid



signalling. *Philosophical Transactions Royal Society of London*, 356, 381-408.

Fergusson, D.M., Horwood, L.J. y Swain-Campbell, N.R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, 15-21.

Felder, C. C. y Glass, M. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 38, 179-200.

Fernández-Ruiz, J. y Ramos, J. A. (2003). Receptores endocannabinoides y su aplicación clínica. En: *Cerebro y adicciones. IX Reunión sobre daño cerebral y calidad de vida*. Madrid. Fundación Mapfre Medicina.

Foltin, R.W., Fischman, M.W., Brady, J.V., Kelly, T.H., Bernstein, D.J. y Nellis, M. J. (1989). Motivational effects of smoked marijuana: behavioral contingencies and high-probability recreational activities. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 34, 871-877.

French, E.D., Dillon, K., Wu, X., (1997). Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*, 8, 649-652.

Freund, T.F., Katona, I.Y. Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Review*, 83, 1017-1066.

Fride, E. y Mechoulam, R. (1993). Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *European Journal of Pharmacology*, 231, 313-314.

Gaoni, Y. y Mechoulam, R. (1964).

Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal American Chemical Society*, 86, 1646-1647.

Gardner, E. L. (2002). Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology.

Chemistry and Physics of Lipids, 121, 267-290.

Gardner, E. L. y Lowinson, J. H. (1991). Marijuana's interaction with brain reward systems: update 1991. *Pharmacol Biochem Behav*, 40, 571-580.

Gardner, E.L., Paredes, W., Smith, D., Donner, A., Milling, C., Cohen, D. y Morrison, D. (1988). Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 96, 142-144.

Gold, M.S. (1991). *Marihuana*. Barcelona. Ediciones en neurociencias.

Goldstein, A. (2001). *Addiction: from biology to drug policy*. (2nd ed). New York. Oxford University Press.

González, R., Carey, C. y Grant, I. (2002). Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: qualitative analysis and systematic review. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (Suppl), 48S-57S.

Grant, I., González, R., Carey, C.L. Natarajan, L. y Wolfson, T. (2003). *Journal of International Neuropsychology*, 9, 679-689.

Grant, I., González, R., Carey, C.L. y Natarajan, L. (2001). Long-term neurocognitive consequences of marijuana: a meta-analytic study. En: *National Institute on Drug Abuse Workshop on Clinical Consequences of Marijuana*. Rockville, Md. Disponible en: <http://www.nida.nih.gov>

Green, B.E. y Ritter, C. (2000). Marijuana use and depression. *Journal of Health Society Behavior*, 41, 40-49.

Greenberg L.S. y Paivio S.C. (1997). *Working with emotions in psychotherapy*. New York. Guilford Press.

Grispoon, L. y Bakalar, J.B. (1997). *Marijuana*, En: J.H. Lovinson, P. Ruiz, R.B. Millman y J.G., Langrod:



- Substance Abuse. A comprehensive textbook* (3ª Ed.). Baltimore. Williams and Wilkins.
- Gruber, A.J., Pope, H.G., Hudson, J.I., Yurgelun-Todd, D. (2003). Attributes of long-term heavy cannabis users: a case-control study. *Psychological Medicine*, 33, 1415-1422.
- Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Nasser, J., Bennett, A., Zubarán, C. y Foltin, R.W. (2004). Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*, 29, 158-170.
- Harris, R.T., Waters, W., McLendon, D. (1974). Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia*, 37, 23-29.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Laplan, C., Lieb, R., Wittchen, H.U. y van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, 330, 11-20.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Iversen, L. (2005). Long-term effects of exposure to cannabis. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 1-4.
- Johns, A. (2001). Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry*, 178, 116-122.
- Kalant, H. (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 849-863.
- Kandel, E. R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 155, 457-469.
- Kaymakçalan, S. (1973). Tolerance to and dependence on cannabis. *Bulletin Narcotics*, 25, 39-47.
- Kessler R.C., Sounega A. y Bromet A. (1995). PTED in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1048-1060.
- Lepore, M., Vorel, S.R., Lowinson, J. y Gardner, E.L. (1995). Conditioned place preference induced by δ -9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Science*. 56, 2073-2080.
- Leweke, F.M., Gerth, C.W. y Klosterkötter, J. (2004). Cannabis-Associated Psychosis. *CNS Drugs*, 18, 895-910.
- Lynskey, M. y Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*, 95, 1621-1630.
- Manzanares, J., Urigüen, L., Rubio, G. y Palomo, T. (2004). 'Role of Endocannabinoid System in Mental Diseases.' *Neurotoxicity Research*, 6, 213-224.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Youn, A. C. y Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564.
- McLeod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, L., Egger, M., Hickman, M., Oppenkowski, T., Stokes-Lampard, H. y Smith, G.D. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *The Lancet*, 363, 1579-1588.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, I., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A.R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R., Pertwee, R. G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J. y Vogel, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50, 83-90.



Mora F. El reloj de la sabiduría: tiempos y espacios en el cerebro humano. Madrid. Alianza Editorial. 2001.

Navarro, M., Carrera, M. R., Fratta, W., Valverde, O., Cossu, G., Fattore, L., Chown, J. A., Gómez, R., del Arco, I., Villanúa, M. A., Maldonado, R., Koob, G. F., y Rodríguez de Fonseca, F. (2001). Functional Interaction between Opioid and Cannabinoid Receptors in Drug Self-Administration. *The Journal of Neuroscience*, 21, 5344-5350.

Nesse R.M. y Berridge K.C. (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science*, 278, 63-66.

Nesse R.M. (1994). An evolutionary perspective of substance abuse. *Ethology and Sociobiology*, 15, 339-348.

Newlin, D. B. (2002). The self-perceived survival ability and reproductive fitness (SPFit) theory of substance use disorders. *Addiction*, 97, 427-445.

Núñez-Domínguez, L.A. (2001). Deterioro cognitivo tras consumo de cannabis. *Revista de Neurología*, 33, 482-486.

Organización Mundial de la Salud. (2004). Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas.

Patrick, G. y Struve, F.A. (2000). Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data. *Clinical Electroencephalography*, 31, 88-93.

Patton, G.C., Coffey, C., Carlin, J.B., Degenhardt, L., Lynskey, M y Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British of Medical Journal*, 23, 1195-1198.

Pope, H.G., Gruber, A.J., Hudson, J.L., Cohane, G., Huestis, M.A. y Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits:

what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69, 303-310.

Poulos, C.X., Le Ad, A., Parker, J.L. (1995). Impulsivity predicts individual susceptibility to high levels alcohol administration. *Behaviour Pharmacology*, 6, 810-814

Quiroga, M. (2000). Cannabis: efectos nocivos sobre la salud mental. *Adicciones*, 12, 135-147.

Ramos Atance, J. A. y Fernández Ruiz, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Adicciones*, 12, 41-58.

Robinson, T. y Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-329.

Rodríguez de Fonseca, F. y Navarro, M. (2000). Adicción y sistema cannabinoide endógeno: papel del receptor para cannabinoides CB₁ en la fisiología de las neuronas dopaminérgicas mesotelencefálicas. *Adicciones*, 12, supl 2, 83-95.

Rodríguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A. y Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol & Alcoholism*, 40, 2-14.

Sarramon, C., Verdoux, H., Schmit, T. (1999). Addictions and personality traits: sensation seeking, anhedonia, impulsivity. *Encephale*, 25, 569-575.

Sim-Selley, L. J. (2003). Regulation of cannabinoid CB₁ receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol*, 15, 91-119.

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



- Stella, N., Schweitzer, P. y Piomelli, D. (1997). A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 388, 773-778.
- Tanda, G., Munzar, P. y Goldberg, S. R. (2000). Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature Neuroscience*, 3, 1073-1074.
- Thomas, H. (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 42, 201-207.
- Van Os, J., Bak, M., Hansen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R. y Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319-327.
- Verdejo-García, A. J., López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F. y Pérez-García, M. (2005). Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addictive Behaviors*, 30, 89-101.
- Warnock, J. (1903). Insanity from haseesh. *Journal of Mental Science*, 49, 96-110.
- Watanabe, N., Moroji, T., Tada, K. y Auki, N. (1984). A therapeutic trial of caerulein to a long-term heavy marijuana user with amotivational syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8, 419-421.
- Whitlow, C. T., Liguori, A., Livengood, L. B., Hart, S. L., Mussat-Whitlow, B. J., Lamborn, C. M., Laurienti, P. J. y Porrino, L. J. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, 107-111.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., et al. (2002). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Disorder*, 19, 1-22.
- Wise, A. R. (1996). Neurobiology of addiction. *Current Opinion Neurobiology*, 6, 243-251.
- World Health Organization. Division of Mental Health and prevention of substance abuse. (1997). *Cannabis: a health perspective and research agenda*. Geneva. Distr. General.
- Yamamoto, T., y Takada, K. (2000). Role of cannabinoid receptor in the brain as it relates to drug reward. *Japanese Journal of Pharmacology*, 84, 229-236.
- Zammit, S., Allebeck, P. y Andreasson, S. (2002). Self-reported cannabis use as a risk for schizophrenia: further analysis of the 1969 Swedish conscript cohort. *British Medical Journal*, 325, 1199-2201.