

Aspectos riesgosos de la legalización de la marihuana | *Risk factors in legalizing marijuana*

Dra. Viviana Andrea Boiero

Médica, Universidad de Buenos Aires
Especialista en Psiquiatría,
Ministerio de Salud (APSA)
Coordinadora del Departamento de
Psiquiatría de Gens Centro Terapéutico
Miembro del Colegio Argentino
De Psicofarmacología y
Neurociencia (CAPyN)
Miembro de la Asociación de Psiquiatras
Argentinos (APSA)
email: viviboiero@hotmail.com

Resumen

El uso de la marihuana en nuestro país se encuentra en franco crecimiento, situación que debe entenderse desde una perspectiva socio-política, económica y legal pero sin dejar de lado el problema médico en ciernes. Sostengo que en este contexto, resaltar los beneficios de la legalización de la marihuana sin reparar en su impacto cognitivo, afectivo (depresión) y generador de episodios psicóticos representa un serio riesgo para la Salud Mental de la población. Debe sumarse a esta ecuación que la utilización de la ciencia y la tecnología aplicada al cultivo del cannabis ha llevado a modificar la proporción de alcaloides presentes en la planta, lo que representa el uso de marihuanas con mayor contenido de THC (Tetrahidrocannabinol), menor contenido de CBD (Cannabidiol) y la modificación de los muchos alcaloides presentes en el cannabis con efectos en el SNC (Sistema Nervioso Central), muchos de los cuales aún desconocemos. El argumento de la utilización de la marihuana con fines medicinales sólo arroja más confusión al tema, debiendo definirse qué principio activo de los muchos presentes en el cannabis es útil para determinada patología. Finalmente, el análisis de la situación de los lugares en el mundo donde se ha legalizado la marihuana puede ayudar a clarificar sobre los riesgos y beneficios de su legalización.

PALABRAS CLAVE: marihuana, impacto cognitivo, depresión, psicosis, THC, CBD, utilización medicinal.

ABSTRACT

The use of marijuana is growing rapidly in our country; this should be understood as from a social, political, economic and legal perspective but without neglecting the looming medical problem. I support in this context that highlighting the benefits of the legalization of the marijuana regardless its cognitive, affective (depression) impact and generator of psychotic episodes represents a serious risk for the Mental Health of the population. It must be added to this equation that the use of the science and the technology applied to the cannabis cultivation has led to modifying the proportion of alkaloids in the plant, what represents the use of marijuanas with a high content of THC and lower content of CBD and the alteration of the many alkaloids in the cannabis with some effects in the SNC, many of which are still unknown.

The arguments of the use of marijuana with medicinal purposes only brings more confusion to the topic since it must be defined what active principle of the many the cannabis has, is useful for a specific pathology.

Eventually, the analysis of the situation of the places in the world where marijuana has been legalized may help to clarify about the risks and benefits of its legalization.

KEY WORDS: marijuana, cognitive impact, depression, psychosis, THC, CBD, medicinal uses presentations of aggression (verbal aggression and destruction of objects; verbal and physical aggression), fluoxetine presents promising results.

Introducción:

El uso de la marihuana en nuestro país se encuentra en franco crecimiento. El análisis del consumo de marihuana en población escolar publicado el año pasado por la SEDRONAR muestra en forma alarmante estos índices: casi el 16% de los estudiantes ha experimentado alguna vez en su vida con marihuana; casi el 12% la había utilizado en el último año; el comienzo de su uso se da antes de los 15 años; casi el 80% de los que experimentaron con marihuana alguna vez la consume en forma ocasional o frecuente; el consumo tiende a crecer durante los últimos 6 años junto con la frecuencia de uso; el uso diario se incrementó en un 50% en relación al año 2009⁽¹⁾.

Esta tendencia se da en nuestro país en un contexto en el que el uso de la marihuana es minimizado; la opinión pública parece haber incorporado un discurso en el cual se afirma erróneamente que usar marihuana no es riesgoso, donde inclusive se la compara con el uso del tabaco para argumentar su supuesta inocuidad. Se señala lo “injusto” de prohibirla confundiendo con la “penalización” de su consumo, polarizando un mensaje que equipara despenalizar a legalizar. Para confundir aún más, se utiliza el argumento de severas enfermedades para

las cuales la medicina no cuenta con herramientas eficaces para sensibilizar a la población, todo lo que contribuye a una mirada ingenua y hasta romántica del beneficio de utilizar la planta del cannabis sin contemplar sus riesgos. El presente artículo intenta enfocar crítica y científicamente el punto de vista actual sobre la marihuana.

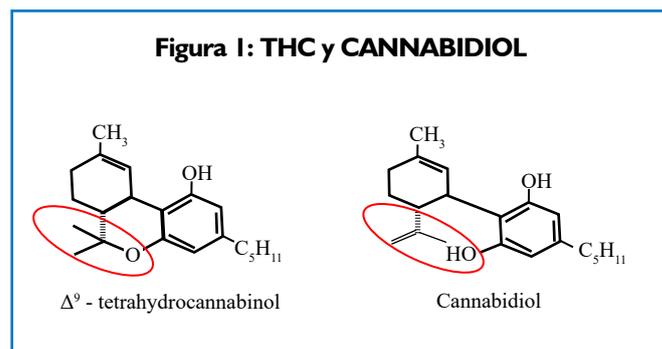
Impacto de la utilización de la marihuana

En los últimos años el contenido del alcaloide Δ -9tetrahydrocannabinol o THC, responsable de los efectos psicotrópicos del cannabis, se ha visto incrementado sustancialmente en parte debido a la utilización de mejoras genéticas en las semillas y en parte a las distintas técnicas de cultivo (estrés hídrico, estrés lumínico, uso de fitohormonas) que buscan el desarrollo de plantas que tengan mayor contenido de THC porque son las que generan más efectos a nivel del SNC. De este modo nos encontramos con que en las marihuanas de hace 10 años el contenido promedio de THC rondaba entre el 4-6 %, siendo actualmente el contenido promedio alrededor del 20% y pudiendo inclusive ser mayor^(2, 3).

Del mismo modo, existen grandes diferencias en el impacto que recibe una persona que utiliza el cannabis de acuerdo a distintos factores como la edad (personas más jóvenes son mucho más vulnerables), de acuerdo a si utiliza una planta femenina de cannabis que tiene mayor concentración de THC que las masculinas. Asimismo, el fumar una droga implica acción más rápida en comparación con otras vías (por ejemplo otras drogas que se consumen por vía intravenosa); si se fuma picadura de las porciones más distales (flores) aumenta la cantidad de THC, y fumar más profundamente y retener durante más tiempo el aire inspirado en los pulmones es otro factor que modifica sustancialmente el impacto en las personas⁽⁴⁾. Las modificaciones genéticas en semillas de marihuana conocidas como skunk, apestosa o azorrinada (75% cannabis sativa, 25% cannabis indica), presentan altas concentraciones de THC, con rápido ciclo de crecimiento y floración a expensas de una menor proporción de otro alcaloide con importantes funciones potenciales como el cannabidiol o CBD.

De los más de 100 diferentes alcaloides que pueden encontrarse en el cannabis, y de los cuales queda aún mucho por aprender, el CBD presenta acciones protectoras sobre muchos de los efectos del THC, y en muchos casos antagonicas: tiene acción ansiolítica y neuroprotectora, tiene una acción favorecedora de la cognición y tiene efecto antipsicótico. De hecho, una variedad de marihuana utilizada en Sudáfrica y conocida como “dagga”, que no contiene CBD, genera mucho más rápidamente síntomas psicóticos en los usuarios en comparación con otras variedades de marihuana⁽⁵⁾. Resulta interesante observar la muy pequeña diferencia en la estructura química entre el THC y el CBD, generándose compuestos con actividad tan disímil a nivel del SNC (figura 1).

Se desconoce hasta la fecha cómo actúa el CBD. Sabemos que el THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2 y que tiene una potencia superior sobre éstos en comparación con los endocannabinoides anandamida y



2-araquidonoilglicerol (2-AG). Pero el CBD no actúa sobre los receptores cannabinoides sino aparentemente sobre receptores a glicina y a adenosina. Algunos autores especulan acciones sobre un nuevo receptor cannabinoide ligado a una proteína G y denominado por el momento GPR55^(6, 7); éste presenta una homología del 14% con los receptores CB1 y presenta una localización en SNC similar a estos receptores. De todos modos se especula con la utilización del CBD como medicamento de probable utilidad como antipsicótico y como mejorador cognitivo. Recientemente, se ha descrito una acción agonista parcial del CBD sobre los receptores 5-HT1A que podría explicar alguno de sus efectos clínicos⁽⁸⁾.

Es muy importante mencionar el riesgo del consumo del cannabis por la vía digestiva, frente al auge mundial de lo que se conoce como cocina cannábica. La presencia importante de receptores cannabinoides en el tracto digestivo hace que las intoxicaciones por esta vía sean impredecibles, con serios riesgos de episodios confusionales agudos y psicóticos.

Marihuana y Sistema Endocannabinoide. Se conocen actualmente algunas de las funciones del sistema endocannabinoide, del cual Anandamida y 2-AG son dos de los ligandos endógenos más importantes⁽⁹⁾. Podemos resumir estas funciones en:

1. Regulación de la neurotransmisión
2. Acciones neuroprotectoras
3. Intervienen en el neurodesarrollo
4. Regulación de mecanismos de memoria (“sintonía fina” del sistema glutamatérgico a nivel hipocampal)
5. Regulación del sueño
6. Regulación del apetito
7. Intervienen en la respuesta inflamatoria e inmunológica

En cuanto a la regulación de la neurotransmisión, sabemos que el sistema endocannabinoide participa en el mecanismo de finalización de la señalización sináptica, actuando como un sistema retrógrado sobre receptores presinápticos CB1. Se generan así los denominados DSI (depolarization-induced suppression of inhibition) y DSE (depolarization-induced suppression of excitation), un sistema de señalización retrógrado que puede influir sobre la sinapsis en un radio de 40 μ m de diámetro⁽¹⁰⁾.

Obviamente que la administración de cannabinoides exó-

genos como el THC de la marihuana tendrá efectos sobre el sistema endocannabinoide y sobre las funciones detalladas más arriba. Cuanto más joven sea la persona que utiliza marihuana, es esperable un mayor impacto sobre sus sistemas biológicos y que este impacto se realice sobre todos los sistemas de neurotransmisión: gabaérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, opioide y neuropeptídico, lo que tendrá un correlato inevitable en la aparición de síntomas de la serie ansiedad-depresión-psicosis⁽¹¹⁾.

En cuanto a la función neuroprotectora del sistema endocannabinoide queda todavía mucho por investigar. Sabemos que durante el envejecimiento normal disminuye la expresión de receptores CBI en SNC, y que del mismo modo los consumidores intensivos de marihuana expresan también menor densidad de receptores CBI como mecanismo neuroadaptativo; esto lo podríamos interpretar como una suerte de “envejecimiento prematuro” de algunos sistemas biológicos en los adictos a la marihuana, coexistiendo con el múltiple impacto neurocognitivo⁽¹²⁾.

Otra de las funciones del sistema endocannabinoide es la involucrada en la fisiopatogenia del dolor, a partir del descubrimiento de la colocalización de receptores CBI con receptores opioides μ . Existe evidencia de que THC y agonistas opiáceos como la morfina actúan sinérgicamente en el efecto analgésico y antiinflamatorio. De hecho, la administración de antagonistas cannabinoides suprime el efecto analgésico de la morfina, por lo que se investiga actualmente la administración de agonistas y agonistas parciales cannabinoides para el tratamiento del dolor^(13, 14).

El uso del cannabis modifica también los mecanismos normales del sueño. Sabemos que muchos mamíferos que en sus ciclos biológicos entran en estado de hibernación, lo hacen a partir de la acción de determinados endocannabinoides. Asimismo, el cerebro está más activo en la fase REM del sueño, y la mayoría de los sueños suelen ocurrir durante esta fase. Algunos estudios han demostrado que consumir marihuana antes de acostarse reduce el sueño REM, por lo que se explica que algunos usuarios de marihuana reporten menor cantidad de sueños y alteraciones en el dormir⁽¹⁵⁾.

El sistema endocannabinoide regula también algunos aspectos de la conducta alimentaria. Independientemente de los síntomas cíclicos con atracones característicos de los adictos a la marihuana, se estudian actualmente perspectivas de acción farmacológica sobre el sistema endocannabinoide para el tratamiento de algunos trastornos alimentarios y de la obesidad^(16, 17).

Consecuencias del uso de la marihuana en la Salud Mental

No existe aún uniformidad de criterios para determinar si debemos hablar de Comorbilidades (“patología dual”) o Estadios Clínicos al referirnos a los síntomas del espectro Ansiedad-Depresión-Psicosis que presentan los adictos a la marihuana. Pero debemos tener en cuenta que la génesis de la adicción implica un proceso donde se desarrollan,

con el tiempo, cambios neuroplásticos con la consecuente aparición de síntomas clínicos.

Se han descrito 5 cuadros clínico-psiquiátricos en relación con el uso del cannabis, con manifiesta incidencia de factores como frecuencia de utilización y potencia del cannabis consumido. Estos son trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome amotivacional, episodios depresivos y episodios psicóticos. Si establecemos esta relación entre consumo de cannabis y consecuencias psiquiátricas es absurdo sostener la mirada ingenua actual sobre la supuesta inocuidad de la marihuana.

Trastornos de Ansiedad

Muchas veces aparecen consultas sobre episodios de pánico o síntomas de ansiedad generalizada y debemos descartar en la anamnesis si ha existido utilización de marihuana. El cannabis es ansiogénico en directa proporción a la potencia y frecuencia de su utilización. No será posible estabilizar al paciente y mejorar su cuadro ansioso si continúa utilizando marihuana aunque modifique la frecuencia de su uso. Del mismo modo muchas veces aparece falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento prescrito cuando no se logra la abstinencia completa, lo que en la mayoría de los casos se debe a la naturalización del consumo y la minimización de los efectos⁽¹⁸⁾.

Trastorno obsesivo compulsivo

No existe aún suficiente investigación que explique esta asociación, pero cada vez se observa más en la clínica la aparición de síntomas del espectro obsesivo compulsivo en usuarios de marihuana. Independientemente de que la compulsión es inherente a la fisiopatogenia de la adicción (cambios neuroplásticos con alteración de circuitos córtico-talámico-estriatales), esta asociación es a mi juicio más frecuente en usuarios de marihuana comparados con usuarios de otras sustancias. Debemos investigar en el futuro si algún/os alcaloide/es específico tiene incidencia en esta acción.

Síndrome amotivacional

La descripción de Schwartz incluye síntomas como: pérdida de interés hacia las cosas asociado a apatía y pasividad; pérdida del deseo de trabajar, con pérdida de noción de rendimiento laboral que lleva a menor productividad; pérdida de energía y fatigabilidad fácil; indiferencia e irritabilidad; dificultad de concentración; desinterés por aspecto personal e higiene; preocupación cotidiana por obtención de cannabis y su consumo⁽¹⁹⁾. Nótese que salvo por el último ítem, en nada se diferencia este síndrome de la descripción de un episodio depresivo, donde se pone el acento en el aspecto volitivo, impacto cognitivo e incapacidad para disfrutar de actividades que generaban previamente placer; por eso algunos autores cuestionan la existencia de este cuadro.

Episodio depresivo

Existen muchos trabajos que asocian consumo de marihuana y aparición de elementos depresivo⁽²⁰⁾. En este estudio se demuestra que el 67% de usuarios de cannabis sin depresión, la desarrollaron durante 14-16 años de se-

guimiento, comparados con el 31% de controles sin antecedentes de consumo de cannabis. Del mismo modo que explicara más arriba, el no sostenimiento de la abstinencia puede determinar respuesta parcial o falta de respuesta a los tratamientos antidepressivos utilizados.

Episodios psicóticos

Debe tenerse en cuenta que la aparición de síntomas psicóticos en usuarios de marihuana a menudo va precedida por síntomas que pueden considerarse prodromáticos, como la anhedonia, experiencias inusuales, intereses exóticos, desorganización cognitiva, impulsividad y agresividad^(21, 22). Existe numerosa evidencia epidemiológica que asocia el uso de cannabis y la aparición de psicosis, con importantes estudios de Cohortes como los hechos en Suecia, Dunedín, Holanda (Némesis), Nueva Zelanda (Christchurch) y Zurich entre otros. Pero un metaanálisis realizado por un grupo de investigadores británicos resume la evidencia existente hasta el momento: hallaron incremento de riesgo de cualquier efecto psicótico en individuos que habían consumido cannabis alguna vez, encontrando efecto dosis-respuesta con un mayor riesgo para las personas que consumían cannabis con mayor frecuencia; concluye que el cannabis aumenta el riesgo de efectos psicóticos y que hay suficiente evidencia para advertir a los jóvenes de que el consumo de cannabis puede incrementar el riesgo de desarrollar una enfermedad psicótica en una etapa posterior de su vida⁽²³⁾. Cuesta creer que ante semejante evidencia médica no se hayan difundido estos hallazgos ni se advierta a la población sobre el riesgo del consumo de cannabis.

Marihuana medicinal

Existe en este momento en nuestro país una amplia controversia respecto del mal llamado “uso medicinal de la marihuana”. En efecto se han reportado beneficios con el uso de marihuana en personas con algunos padecimientos crónicos como cáncer, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, fibromialgia, glaucoma, trastornos del desarrollo y neurodegenerativos, HIV-SIDA, Lupus, dolor neuropático entre otras. Pero si como explicara más arriba, consideramos que en la marihuana se encuentran presentes una gran variedad de principios activos, esto contradice el concepto de medicamento: un principio activo que debe administrarse en una dosis determinada y para el que conocemos sus mecanismos de acción, sus efectos adversos, su margen de seguridad y posibles riesgos en sobredosis. En muchas de estas patologías donde se recomienda utilizar cannabis exista probablemente beneficios por la acción de un determinado alcaloide y no de otros: por ejemplo se postula el beneficio del CBD en la epilepsia refractaria, el cáncer y el glaucoma; se postula el beneficio del THC y otros agonistas en el tratamiento del dolor, esclerosis múltiple y trastornos del neurodesarrollo. Pero existe una marcada intención de fomentar una industria basada en el cannabis como medicamento; de este modo, se han desarrollado por ejemplo variantes de plantas con mayor proporción del alcaloide CBD por manipulaciones genéticas,

como la denominada Cannatonic o Charlotte y muchos derivados de éstas. Buscando también una administración aparentemente más segura, se administra en forma de aceites por vía oral, como remedando los “remedios de la abuela”. Esta práctica carece de rigor científico y no contempla los eventuales daños que podría ocasionar la administración de tantos principios activos en una persona enferma, o por ejemplo qué puede ocurrirle a un niño administrando THC cuando se beneficia por la acción solamente del CBD ante una epilepsia refractaria. A pesar de todo esto, en nuestro país se aprobó recientemente el uso de la marihuana medicinal; algunas ciudades bonaerenses como General Lamadrid aspiran a convertirse en pioneras para el cultivo de marihuana con fines medicinales⁽²⁴⁾.

Disponemos actualmente de una serie de medicamentos derivados del cannabis como el THC sintético dronabinol (Marinol®, Solvay), Cannador® (spray para oromucosa), Sativex® (Presentación 1:1 de THC y CBD), nabilona (Cesamet®, agonista sintético del receptor CBI) y fue retirado del mercado el antagonista CBI rimonabant (Acomplia®) que fuera lanzado para el tratamiento de la obesidad y retirado al aparecer en algunos casos cuadros depresivos con ideación suicida, pero que tendrán seguramente otros antagonistas cannabinoides futuros lanzamientos como medicamentos para tratar la abstinencia alcohólica y de otras sustancias, trastornos cognitivos, trastornos de la alimentación y otras indicaciones.

El mundo y la legalización de la marihuana

La situación en el mundo respecto a la legalización de la marihuana indica que cada vez se suman más países, estados y ciudades a esta tendencia. Vemos actualmente que la marihuana es legal en los siguientes sitios:

Uruguay: Legalizada en 2013 para el consumo, venta y comercialización.

Colombia: Aprobada por la Corte Suprema en 2012 permitiendo el consumo de 5 gramos para uso personal; el Congreso frena cualquier tipo de legislación.

Holanda: El consumo y compra están permitidos en “pequeñas cantidades”.

Corea del Norte: La venta y consumo no es penalizado por la ley.

Portugal: En 2001 se convirtió en uno de los países pioneros en la despenalización de la marihuana.

Canadá: Primer país en regular el consumo de marihuana medicinal.

Bélgica: Despenalizó el consumo, pero ofrece multas a quien consuma la droga en la calle y espacios públicos.

Suiza: Todo mayor de 18 años puede tener hasta 10 gramos.

Jamaica: Aprobó una ley que despenaliza la posesión de “pequeñas cantidades” de cannabis.

México: El Tribunal Supremo aprobó la legalización del cultivo y el uso de marihuana con fines personales y recreativos.

Estados Unidos: Aprobado el uso recreativo en Columbia, Oregon, Washington, Colorado, Alaska, Massachusetts, California y Nevada.

Barcelona: Única ciudad de España con clubes sociales para consumo de marihuana

En muchos de estos lugares se establecen límites, de muy difícil implementación, de cantidades de marihuana permitidas (por ejemplo, Uruguay establece 6 plantas por familia). No se establece ninguna reglamentación respecto de distintas variedades de marihuana, ni se limita su composición ni potencia. Tampoco existe en el mundo un método para determinar si una persona se encuentra en condiciones de manejar un vehículo habiendo consumido marihuana. La determinación en saliva, con un punto de corte de 5 nanogramos de THC como límite carece de valor legal, ya que por las características de sus alcaloides (alta liposolubilidad) no puede determinarse si la presencia en saliva corresponde a uso reciente o diferido. Es indudable que los efectos agudos de la marihuana alteran la capacidad de manejar vehículos, generando serios riesgos para sí y para terceros. Existe evidencia del impacto del uso del cannabis en la capacidad de pilotos de aviación para manejar adecuadamente hasta 48 horas posteriores a su utilización^(25, 26), hecho que puede ser fácilmente extrapolado a la conducción de automóviles. De esta manera, ni siquiera contamos aún con una herramienta (como en el caso del alcohol) que permita establecer claramente límites de responsabilidad individual.

Conclusiones

Considero que la inminente legalización de la marihuana en nuestro país no puede ser vista como una buena noticia. Es probable que modifique la situación actual del tráfico, pero dudo que no siga existiendo un mercado de consumidores de “marihuana ilegal” de mayor potencia que la que se ofrezca en forma legalizada. Asimismo, es de esperar un mayor impacto en la población cuando la accesibilidad a la sustancia deje de ser un problema, ignorándose hasta la fecha si el impacto en una persona joven que consume marihuana puede ser revertido sin secuelas en su funcionamiento. Cuesta admitir que como Sociedad toleremos y hasta avalemos que nuestros semejantes pierdan iniciativa, autocontrol, deseos de superación personal, aunque obviamente la legalización traerá aparejado el nacimiento de una nueva Industria con fines comerciales que beneficiará a unos pocos. Espero de todos modos que la investigación en Medicina permita el desarrollo de nuevos fármacos basados en cannabinoides que amplíen nuestros recursos para la recuperación de la persona enferma.

Bibliografía

1. Análisis del Consumo en Población Escolar. Sexta Encuesta Nacional a Estudiantes de Enseñanza Media 2014. SEDRONAR Febrero 2016
2. Mechoulam R. Cannabinoid Chemistry. In: Marijuana Chemistry, Metabolism, Pharmacology and Clinical Effects, ed. R. Mechoulam, pp. 1-99. New York: Academic Press, 1973
3. Naciones Unidas. Oficina contra la Droga y el Delito: Informe Subregional sobre Uso de Drogas en Población Escolarizada, Capítulo VI Marihuana, en www.unodc.org 2010.
4. Dorado G. Farmacoterapéutica de las Adicciones. En Neuropsicofarmacología Latinoamericana: El Libro del CLANP. Dorado G, Vengoechea J & Galli E, Asociación Civil Gens, Buenos Aires 2008; 12:279-301.
5. James T. Dagga: A review of fact and fancy. Medical journal 44 (1970):575-80
6. Balenga N, Henstridge C, Kargl J, Waldhoer M. Pharmacology, Signaling and Physiological Relevance of the G Protein-coupled Receptor 55. Advances in Pharmacology 2011, Vol62:251-277
7. Ross RA. The enigmatic pharmacology of GPR55. Trends Pharmacol Sci 2008 (30):156-63
8. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1A receptors. Neurochem Res 2005 Aug;30(8):1037-43
9. Pertwee R, Cascio MG. The function of the endocannabinoid system. In: marijuana and madness, Castel D, Murray R, D'Souza D Editors second edition 2012(3):23-35
10. Iversen L. How cannabis Works in the brain. In: marijuana and madness, Castel D, Murray R, D'Souza D Editors second edition 2012(1):1-16
11. Dorado G. Adicciones: redefiniendo conceptos. Conferencia durante el XXV Curso Intensivo-interactivo de actualización en Psicofarmacología Clínica, Paseo La Plaza Septiembre 2016
12. Bedse G, Romano A, Cianci S, Lavecchia AM, Lorenzo P, Elphik MR, Laferla FM, Vendemiale G, Grillo C, Altieri F, Cassano T, Gaetani S. Altered expression of the CB1 cannabinoid receptor in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimer Dis, 2014;40(3):701-12
13. Tanda G, Pontieri F, Di Chiara G. Cannabinoid and heroine activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ opioid receptor mechanism. Science 1997 (276): 2048-2050

-
14. Fuentes J, Ruiz-Gayo M, Manzanares J, Vela G, Reche I, Corchero J. Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sciences* 1999 vol.65 (6):675-685
 15. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev.*2008 oct;12(5):381-9
 16. López Jaramillo P, Padilla L, Bracho Y, Silva F. El sistema endocannabinoide y su relación con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico: implicaciones terapéuticas. *Revista Colombiana de Cardiología*, Sep-Oct 2005;12:113-121
 17. Arias Horcajadas F. Sistema cannabinoide y regulación de la conducta alimentaria. *Revista Adicciones, Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías*. España vol.20, num2, 2008,pp.171-183
 18. Alvano SA. Trastornos del Estado de Ánimo y de Ansiedad: Aspectos Neurobiológicos, Clínicos y Terapéuticos. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica SIIC* 2016; (38):598-600
 19. Schwartz RH. Marijuana: an overview. *Pediatr.Clin.North Am.*1987(34):305-317
 20. Bovasso G. Cannabis abuse as risk factor for depressive symptoms. *Am J Clin Psychiatry* 2001(158):2033-2037
 21. Verdoux H. Cannabis and psychosis proneness. *Marijuana and Madness,Camb Un Press*,2004(5):75-88
 22. D'Souza C, Cho H-S, Perry E, Krystal J. Cannabinoid model psychosis, dopamine-cannabinoid interactions an implications for schizophrenia. . *Marijuana and Madness,Camb Un Press*,2004(10):142-165
 23. Moore T, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes T, Jones P, Burke M, Lewis G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* Oct 2008,193(5)357-363
 24. Diario La Nación. General Lamadrid: el pueblo argentino que se unió para cultivar marihuana medicinal. Sección Sociedad, marzo 30 de 2016
 25. Janowsky DS. Marijuana effects on simulated flying hability. *Am J Psychiatry* 1976(133):384-388
 26. Leider VO. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviation, space and Enviromental Medicine* 1991(62)221-227

INDICE

Psiquiatras Argentinos, Dr. Mario Strejilevich Dra. Judith Szulik	3
Editorial Comité de redacción	5
Hacia un cambio de paradigma en adicciones: Comorbilidades vs. Estadíos – Prof. Dr. Guillermo Fabián Dorado	7
Aspectos riesgosos de la legalización de la marihuana – Dra. Viviana Andrea Boiero	15
Nuevas Sustancias Psicoactivas: Cannabinoides Sintéticos – Dra. Geraldina Peronace	23
Entrevista al Dr. Octavio Fernández Mouján: Marcas de una historia – Dra. Ester Ofelia Allegue	29

El material publicado en la revista Sinopsis representa la opinión de sus autores y no refleja indispensablemente la opinión de la Dirección o de la Editorial de esta revista. La revista Sinopsis es propiedad de APSA.

Foto de tapa: Cataratas del Iguazú - Misiones

Número impreso en el mes de Diciembre de 2016.

ISSN: 2313-9161

Diseño y armado de la revista Sinopsis

Q+D Diseño - (011) 20.55.97.93 - mdpdiez@gmail.com - virginia.quiles@gmail.com

Caricaturas: Mauricio Giacomino - maurigiacomino@yahoo.com