

## Posmodernidad, sociedades adictivas, cannabis y comportamiento suicida: ¿Hacia un mundo feliz?

### *Postmodernity, addictive societies, cannabis and suicidal behaviour: Towards a brave new world?*

HILARIO BLASCO-FONTECILLA, M.D., PH.D.\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*

\* Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHIM-Segovia de Arana, Madrid, España.

\*\* CIBERSAM, Madrid, España.

\*\*\* Universidad Autónoma, Madrid, España.

\*\*\*\* Consulting Asistencial Sociosanitario (CAS), Madrid, España.

«¿No es la felicidad más que la libertad de seguir los dictados de su propia voluntad o de sus deseos?».

*Crítica de la modernidad, Alain Touraine*

«El momento posmoderno es mucho más que una moda; explicita el proceso de indiferencia pura en el que todos los gustos, todos los comportamientos pueden cohabitar sin excluirse, todo puede escogerse a placer, lo más operativo como lo más esotérico, lo viejo como lo nuevo, la vida simple-ecologista como la vida hipersofisticada, en un tiempo desvitalizado sin referencia estable, sin coordenada mayor».

*La era del vacío, Giles Lipovetsky*

Los comportamientos suicidas –ideación, intento, y suicidio consumado– representan un problema de salud pública de primer orden (Saiz and Bobes, 2014). Generan un gasto económico importante en las sociedades occidentales (Czernin *et al.*, 2012). Más importante que su impacto económico, lo es el humano: hasta 20 millones de personas intentan el suicidio, y cerca de un millón lo consuma anualmente en el mundo (WHO, 1999), siendo el suicidio la segunda causa de muerte en la población joven a nivel mundial (WHO, 2014). Teniendo en cuenta que el consumo de sustancias es un factor de riesgo para la conducta suicida, y que el cannabis es consumido principalmente por los jóvenes, llama la atención que el papel del sistema endocannabinoide (EC) en la conducta suicida haya sido relativamente poco estudiado.

Recientemente dos “epidemias” relacionadas con el consumo de sustancias han sido motivo de preocupación en los medios españoles: de una parte, la “epidemia silenciosa” que supone el hecho de que un parte significativa de la población general española consume ansiolíticos o incluso opioides bajo prescripción médica (Zuil, 2017); de otra, la epidemia importada de EE.UU del consumo de heroína fumada que se cobró más de 33 mil fallecidos en EE.UU en 2015 y que, como era de esperar, ha terminado por arribar a nuestros lares (Rego, 2017). La epidemia de consumo de opioides que asoló a la sociedad estadounidense a principios de siglo llevó a que la *administración Obama* limitara la prescripción legal de opioides a partir de 2010. Esto derivó en que los adictos a opiodes comenzaran a consumir heroína y opiaceos sintéticos, como el fentanilo, más baratos y fáciles de conseguir. Es decir, el consumo

*Recibido: Noviembre 2017; Aceptado: Diciembre 2017*

#### Enviar correspondencia a:

Hilario Blasco-Fontecilla, M.D., Ph.D., Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHIM-Segovia de Arana, Madrid, España. C/ Manuel de Falla 1, 28222, Majadahonda, España. E-mail: hmblasco@yahoo.es

legal fue substituido por el consumo ilegal (Tedesco *et al.*, 2017). En España, en el año 2008 ya se publicó que, desde 1992, se había multiplicado por 14 el consumo de opioides; asimismo, los autores señalaban como el fentanilo estaba re-emplazando a la morfina (García del Pozo *et al.*, 2008). Lamentablemente, es de esperar que el patrón de consumo de opiáceos en EE.UU –transición de opioides legales a ilegales- se pueda reproducir en España.

Estas dos epidemias tienen al menos dos elementos comunes: por una parte, son epidemias importadas del mismo país (EE.UU) que se erige en referente social de las sociedades posmodernas occidentales; por otra parte, es posible que ambas epidemias estén relacionadas con el vacío existencial característico de las sociedades posmodernas (Blasco-Fontecilla *et al.*, 2015, Lipovetsky, 1986), y la incapacidad de muchos de sus habitantes para tolerarlo. Es posible que para enfrentarse a ese vacío muchos ciudadanos recurran a diferentes sustancias, sean estas legales o ilegales. Como le señala al periodista de *El mundo* el protagonista de su artículo, Antonio, tras inhalar una papelina de la “dama blanca”: «¿Ves? Esto es la paz, no hay pensamientos malos ni dolor, sólo una inmensa tranquilidad...» (Rego, 2017).

Además de esas dos preocupaciones mediáticas, el cannabis representa una nueva fuente de preocupación, al menos en el ámbito sanitario. El cannabis es la tercera droga –y la primera droga ilegal- más consumida en el mundo, con un importante incremento en su consumo en los últimos dos años (Casajuana *et al.*, 2017). Contiene alrededor de 500 sustancias químicas y 100 cannabinoides, siendo las más frecuentes el delta-9-tetrahydrocannabinol (9-THC) –hasta el 40%, un agonista parcial CB<sub>1</sub> con efecto euforizante- y el cannabidiol (CBD) –un antagonista del receptor CB<sub>1</sub> con efecto analgésico y anti-inflamatorio, sin efectos psicotropos, pero sí moduladores de otros endocannabinoides- (Casajuana *et al.*, 2017). El consumo de cannabis se ha extendido de manera alarmante en diferentes países, incluido el nuestro, particularmente entre los más jóvenes (ver Figura 1).

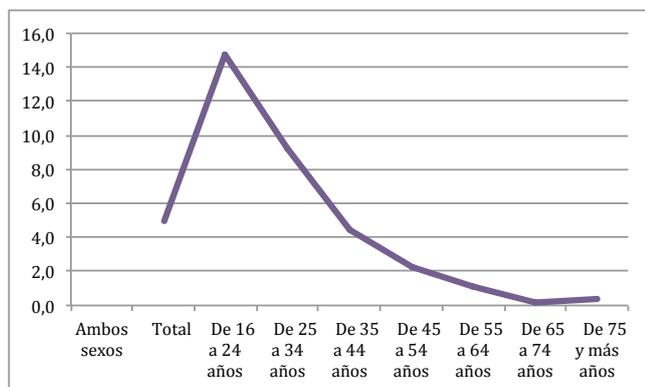


Figura 1. Consumo de cannabis durante los últimos 12 meses según sexo y grupo de edad (Población de 16 y más años) (en %) (año 2009, elaboración propia, FUENTE: INE).

Aunque las razones para ese aumento del consumo resultan seguramente complejas, algunas podrían ser: 1) la banalización de sus potenciales efectos nocivos; 2) la magnificación del potencial terapéutico de algunos de sus componentes y que ha derivado en la comercialización del Sativex®, un spray oromucosal con proporciones idénticas de 9-THC y cannabidiol; 3) el hecho de que sea una droga relativamente poco estudiada, asociada a un uso recreativo y a la que no se le atribuyen efectos agudos (Casajuana *et al.*, 2017); 4) y a su legalización en diferentes estados de EE.UU y países del mundo (Alvarez *et al.*, 2017). Esta legalización es un reflejo de la banalización sobre el uso del cannabis. A principios de los años 90 no había ninguna legislación sobre el uso medicinal del cannabis en EE.UU, mientras que hoy en día más de un tercio de los Estados de EE.UU tienen alguna ley en este sentido, y se ha relajado la percepción de riesgo sobre el consumo de cannabis. Es evidente que el uso medicinal de la marihuana puede tener beneficios en algunos pacientes. Pero también que está teniendo consecuencias negativas a nivel de la sanidad pública. Así, en los últimos años ha habido un aumento del uso ilícito de cannabis y de los trastornos relacionados con su consumo en EE.UU (Hasin *et al.*, 2017). Los autores de este estudio señalan que esta laxitud en las leyes ha podido derivar en que de 1991 a 2012 haya habido un aumento de 1.1 millones de adultos consumidores “ilícitos” de cannabis y medio millón de adultos con trastornos mentales derivados del consumo de cannabis en EE.UU.

Dentro de los potenciales efectos terapéuticos del cannabis, podríamos señalar: 1) tratamiento de las náuseas inducidas por la quimioterapia, o del dolor crónico neuropático en esclerosis múltiple, neuropatía diabética u otras condiciones [60]. Así, el Sativex® ha sido aprobado para el tratamiento del dolor central neuropático en la esclerosis múltiple y el dolor canceroso intratable (Russo *et al.*, 2016); 2) reducción de síntomas positivos y severidad de los síntomas en la esquizofrenia (Murray *et al.*, 2017, Zuardi *et al.*, 2012); 3) utilidad en modelos animales (Huizenga *et al.*, 2017, Kaplan *et al.*, 2017b) y clínicos (Devinsky *et al.*, 2017, Kaplan *et al.*, 2017a) de epilepsia; 4) tratamiento de algunos trastornos de ansiedad, particularmente el trastorno por estrés posttraumático (Walsh *et al.*, 2017). De hecho, los autores postulan que el consumo de cannabis podría actuar, más que como una puerta de entrada para el consumo de otras drogas, como una puerta de salida de las mismas; 5) el CBD podría atenuar el refuerzo positivo que ejercerían los opioides al interferir en los mecanismos cerebrales responsables de las propiedades reforzadoras agudas de los opioides, pero no de la cocaína (Hurd, 2017); y 6) el consumo crónico de bajas dosis de 9-THC revertiría el declive cognitivo en ratones “maduros o ancianos”, y lo hacía por un mecanismo glutamatérgico mediado por el receptor CB<sub>1</sub> y la acetilación de histonas (Bilkei-Gorzo *et al.*, 2017).

Dicho esto, el cannabis, particularmente su consumo elevado, regular y de alta potencia –con una elevada cantidad de 9-THC, se ha relacionado con los siguientes efectos perniciosos: 1) una reducción de la mineralización ósea, lo que podría aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas en la edad adulta (Sophocleous *et al.*, 2017); 2) con la enfermedad periodontal en la edad adulta (Meier *et al.*, 2016); 3) una mayor probabilidad de morir antes de los 60 años (Manrique-García *et al.*, 2016); 4) la exposición prenatal a cannabis se ha relacionado con un mayor grosor en la corteza frontal de niños y adolescentes, afectando al desarrollo de las funciones ejecutivas (El Marroun *et al.*, 2016), y generando mayor agresividad y problemas de atención en niñas de 18 meses de edad (El Marroun *et al.*, 2011); 5) daños en la sustancia blanca del cuerpo calloso, lo que derivaría en una peor comunicación inter-hemisférica (Rigucci *et al.*, 2016); 6) una mayor susceptibilidad a tener falsos recuerdos y una menor actividad en las regiones cerebrales asociadas al procesamiento de la atención y rendimiento (regiones parietales y frontales), y memoria (áreas temporales lateral y medial) (Riba *et al.*, 2015); 7) un aumento de las intoxicaciones accidentales en menores. En un estudio retrospectivo, multicéntrico realizado en Francia con 235 niños menores de 6 años que acudieron a las urgencias hospitalarias por intoxicaciones accidentales por cannabis entre 2004 y 2014, los autores señalaron que la tasa de intoxicaciones accidentales por cannabis en niños pequeños había aumentado un 133%, y que las llamadas a los centros de control de envenenamiento habían aumentado un 312% (Claudet *et al.*, 2017). Estos autores señalaban que la proporción de casos graves se había incrementado de un 7% en el período 2004-2009 al 19% del período 2010-2014, y lo atribuían a las concentraciones crecientes de THC en el cannabis, que ha pasado del 9.3% (2004) al 20.7% (2014); 8) el THC aumenta el riesgo de presentar afectos negativos como la ansiedad, depresión, preocupación, y autovaloraciones negativas sobre uno mismo, una menor memoria de trabajo, y paranoia (Freeman *et al.*, 2015); 9) el consumo de cannabis, sobre todo en la adolescencia y primera juventud, período en el que aún se está dando la maduración cerebral, aumentaría el riesgo de psicosis. Pero no sólo. Una reciente investigación prospectiva realizada en 245 pacientes a los que se les siguió durante dos años tras su primer episodio psicótico descubrió que el uso continuado de cannabis se asociaba a un mal pronóstico, y a un mayor riesgo de recaídas, relacionado con que los pacientes consumidores tenían una peor adherencia al tratamiento (Schoeler *et al.*, 2017); 10) En otro estudio en el que se realizó seguimiento durante dos años tras su primer episodio psicótico a 130 hombres y 90 mujeres, los autores reportaron que la tasa de recaída era mayor en los pacientes que habían usado continuamente el cannabis tras el primer episodio psicótico (59.1%), comparado con los que lo habían hecho intermitentemente

(36.0%) o no lo habían usado (28.5%) (Schoeler *et al.*, 2016); y 11) en contra de lo que mucha gente piensa, el consumo regular de cannabis de alta potencia genera dependencia (Freeman and Winstock, 2015).

En relación a la ansiedad, el sistema EC regula de manera bifásica la ansiedad, lo que podría explicar por qué en determinadas situaciones puede tener un efecto relajante, mientras que en otras situaciones puede generar ansiedad. Un ejemplo de la regulación de la respuesta bifásica a la ansiedad es que el THC tiene un efecto ansiolítico en la zona prefrontal, mientras que puede ser ansiogénico en la amígdala basolateral (Ruehle *et al.*, 2012). Dado que la acción de los agonistas CB<sub>1</sub> inhibe la secreción de GABA, un asunción simplista sería que los agonistas CB<sub>1</sub> podrían desencadenar una respuesta ansiosa (Ruehle *et al.*, 2012), pero como señalan estos autores, los agonistas agonistas CB<sub>1</sub> también inhiben la secreción de glutamato, y regulan la acción de otros receptores. Así, la regulación de la ansiedad mediada por los receptores CB<sub>1</sub> tiene que ver con tres factores: localización, activación basal, y sensibilidad. Por otra parte, el sistema EC también media la neurotransmisión monoaminérgica, de manera que la estimulación del sistema EC podría aumentar la neurotransmisión de noradrenalina, que se relacionaría con un aumento de la ansiedad. Por otra parte, a través del sistema serotoninérgico, la estimulación leve del sistema EC ejercería una función ansiolítica, mientras que la estimulación potente ejercería una función ansiógena (Ruehle *et al.*, 2012). En situaciones de estrés emocional, por ejemplo, cuando un paciente se enfrenta a un acontecimiento vital que puede desencadenar la conducta suicida, se da un exceso excitatorio glutamatérgico. Esto derivaría en una regulación a la baja del receptor CB<sub>1</sub> exclusivamente en las neuronas GABAérgicas, que a su vez moderarían la hiperactivación del sistema glutamatérgico. En conclusión, el efecto del cannabis sobre la ansiedad puede ser muy variable dependiendo del sujeto y su estado en diferentes circunstancias, y de la composición del cannabis, entre otros factores.

A pesar del consumo creciente de cannabis en todo el mundo, su papel en las conductas suicidas apenas ha sido explorado. Como señalamos en un revisión sistemática aún no publicada centrada en la relación de los receptores cannabinoides y la conducta suicida (Colino *et al.*, 2018), el sistema EC está implicado en la regulación del dolor, y el dolor podría ser considerado un endofenotipo intermedio de la conducta suicida (de Leon *et al.*, 2015), lo que sugiere que el sistema EC podría tener un papel en las conductas suicidas. La primera sospecha de que el sistema EC podría estar implicado en las conductas suicidas vino de la mano del *rimonabant*, un antagonista del receptor CB<sub>1</sub> que produjo ansiedad, disforia e ideación autolítica en algunos pacientes obesos (Christensen *et al.*, 2007), lo que derivó en su retirada comercial en 2008. Por otra parte, en un reciente estudio realizado en 13986 gemelos

(6181 monocigóticos y 7805 dicigóticos), cuando se comparaba a los gemelos idénticos que habían usado cannabis y los que no, los autores encontraron que el consumo de cannabis se asociaba a: 1) un riesgo 100 veces mayor de presentar ideación suicida; y 2) un riesgo casi 7 veces mayor de presentar intentos de suicidio (Agrawal *et al.*, 2017). Un dato preocupante de este estudio fue que el uso de cannabis había aumentado de un 30.4% en la 1ª oleada (1992-3) a un 69% en la 3ª oleada (2005-2009). Asimismo, la edad media para el primer consumo había disminuído y aumentando el uso frecuente. Finalmente, en la revisión mencionada previamente sugerimos que los agonistas cannabinoides se podrían testar como potenciales tratamientos para la conducta suicida (Colino *et al.*, 2018) dado que: 1) la mayoría (>90%) de las personas que intentan el suicidio refieren dolor mental (psicológico) (Blasco-Fontecilla *et al.*, 2015); 2) el dolor mental es lo que unifica y da sentido a las conductas suicidas (de Leon *et al.*, 2015); y 3) el Sativex® ha sido aprobado para tratar el diferentes tipos de dolor crónico (Hauser *et al.*, 2017, Russo *et al.*, 2016). Por otra parte, dado que el sistema EC parece tener un cierto papel regulador sobre el sistema opioide (Hurd, 2017), el papel del sistema EC y el uso potencial del Sativex® podría ser particularmente interesante en el contexto de la teoría de la adicción a los comportamientos suicidas (Blasco-Fontecilla, 2012, Blasco-Fontecilla *et al.*, 2014, Blasco-Fontecilla *et al.*, 2016). De cualquiera de las maneras, cualquier abordaje en este sentido tiene que ser cauteloso porque el también Sativex® podría aumentar el riesgo de comportamiento suicida en algunos pacientes (Etges *et al.*, 2016).

En conclusión, el consumo del cannabis se ha generalizado en gran parte del mundo, particularmente en la gente joven, que es precisamente la más vulnerable a sus efectos negativos. De hecho, la evidencia científica en modelos animales apunta a que los potenciales efectos beneficiosos a nivel cerebral se darían sólo si el consumo se da en la edad adulta o tercera edad (Bilkei-Gorzo *et al.*, 2017). Además, es importante remarcar que en el cannabis hay más de 100 cannabionides distintos (Casajuana *et al.*, 2017). Si bien es cierto que algunos cannabionides, como el CBD, podrían tener un papel terapéutico en algunas situaciones clínicas, no es menos cierto que otros cannabinoides, como el 9-THC tienen efectos psicotrópicos y se relacionan con un aumento de la morbilidad psiquiátrica. Además, aunque es posible que algún cannabinoide pudiera tener un papel terapéutico en la conducta suicida, la escasa evidencia disponible sugiere que debemos ser prudentes, ya que también podría aumentar el riesgo de comportamiento suicida. Un reflejo lo representa el hecho de que la conducta suicida se ha asociado tanto al uso de un antagonista del CB<sub>1</sub> (rimonabant) (Christensen *et al.*, 2007) como con un fármaco (Sativex®) que es una mezcla de un agonista y un antagonista del CB<sub>1</sub> (Russo *et al.*, 2016).

Me gustaría concluir diciendo que es probable que las elevadas tasas de consumo de todo tipo de drogas –y particularmente cannabis– y de conductas suicidas en los jóvenes esté relacionado con el tipo de sociedades hedonistas y adictas al consumo que construimos entre todos. Vivimos en la era del vacío (Lipovetsky, 1986). En la era del “todo vale” y en la que no hay apenas referentes validos para los jóvenes al margen del consumismo. Sociedades caracterizadas por las prisas, la ausencia de límites y la baja tolerancia a la frustración. Por la hiperabundancia y la saturación de los sentidos. Pensábamos que vivir bajo el aserto *Tengo, luego existo* nos haría más felices. Pero no ha sido así y el vacío ha sido nuestro castigo. Ante ese vacío no es de extrañar que algunos jóvenes recurran al cannabis o las conductas suicidas. La posmodernidad también nos ha traído un ensanchamiento de los límites “tradicionales” de la medicina y la psiquiatrización de la vida cotidiana (Blasco-Fontecilla, 2014, 2017). Porque, al fin y al cabo, la Sociedad aún recurre a los médicos en busca de ayuda y de esperanza (“*Society still looks to the medical profession for help and for hope during difficult times*”) (Murthy, 2016). Nos dirigimos al mundo irónicamente feliz que Huxley predijo en su obra maestra o ¿acaso no vivimos ya instalados en su distopía? Cabe preguntarse si este es el tipo de Sociedad que queremos para nosotros, nuestros hijos, y las generaciones venideras. Porque, recuerden, como señalo en el ensayo *Hacia un mundo feliz* “en el mundo feliz de Huxley, Shakespeare era un autor aún por civilizar” (Blasco-Fontecilla, 2017).

### Conflicto de interés

En los últimos dos años el autor ha recibido compensación económica por charlas científicas para AB-Biotics, Praxis Pharmaceuticals, Rovi, y Shire.

### Referencias

- WHO. (2014). *Preventing suicide: A global imperative*. Ginebra: World Health Organization.
- Agrawal, A., Nelson, E. C., Bucholz, K. K., Tillman, R., Grucza, R. A., Statham, D. J.,... Lynskey, M. T. (2017). Major depressive disorder, suicidal thoughts and behaviours, and cannabis involvement in discordant twins: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*, 4, 706-714. doi:10.1016/S2215-0366(17)30280-8.
- Alvarez, A., Gamella, J. F. y Parra, I. (2017). The legalization of cannabis derivatives in Spain: Hypothesis on a potential emerging market. *Adicciones*, 29, 195-206. doi:10.20882/adicciones.807.
- Bilkei-Gorzo, A., Albayram, O., Draffehn, A., Michel, K., Piyanova, A., Oppenheimer, H.,... Zimmer, A. (2017). A chronic low dose of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nature Medicine*, 23, 782-787. doi:10.1038/nm.4311.

- Blasco-Fontecilla, H. (2012). The addictive hypothesis of suicidal behavior. *Medical Hypotheses*, 78, 350. doi:10.1016/j.mehy.2011.11.005.
- Blasco-Fontecilla, H. (2014). Medicalization, wish-fulfilling medicine, and disease mongering: toward a brave new world? *Revista Clínica Española*, 214, 104-107.
- Blasco-Fontecilla, H. (2017). *Hacia un mundo feliz*. Madrid: Libros.com.
- Blasco-Fontecilla, H., Artieda-Urrutia, P., Berenguer-Elias, N., García-Vega, J. M., Fernández-Rodríguez, M., Rodríguez-Lomas, C.,... de Leon, J. (2014). Are major repeater patients addicted to suicidal behavior? *Adicciones*, 26, 321-333.
- Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E., Courtet, P., García Nieto, R. y de Leon, J. (2015). Horror Vacui: Emptiness Might Distinguish between Major Suicide Repeaters and Nonmajor Suicide Repeaters: A Pilot Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84, 117-119.
- Blasco-Fontecilla, H., Fernández-Fernández, R., Colino, L., Fajardo, L., Perteguer-Barrio, R. y de Leon, J. (2016). The Addictive Model of Self-Harming (Non-suicidal and Suicidal) Behavior. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 8. doi:10.3389/fpsy.2016.00008.
- Casajuana, C., López-Pelayo, H., Balcels, M. M., Colom, J. y Gual, A. (2017). Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review. *Adicciones*, Avance de publicación on-line. doi:10.20882/adicciones.858.
- Christensen, R., Kristensen, P. K., Bartels, E. M., Bliddal, H. y Astrup, A. (2007). Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 370, 1706-1713.
- Claudet, I., Mouvier, S., Labadie, M., Manin, C., Michard-Lenoir, A. P., Eyer, D. y Dufour, D. (2017). Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. *Pediatrics*, 140, e20170017. doi:10.1542/peds.2017-0017.
- Colino L, Herranz-Herrer, J., Gil-Benito E, Ponte-Lopez T, del Sol-Calderon P, Rodrigo-Yanguas M,... Blasco-Fontecilla H (en prensa). Cannabinoid receptors, mental pain and suicidal behavior: a systematic review. *Current Psychiatry Reports*.
- Czernin, S., Vogel, M., Fluckiger, M., Muheim, F., Bourgnon, J. C., Reichelt, M.,... Stoppe, G. (2012). Cost of attempted suicide: a retrospective study of extent and associated factors. *Swiss Medical Weekly*, 142, w13648. doi:10.4414/smw.2012.13648.
- de Leon, J., Baca-García, E. y Blasco-Fontecilla, H. (2015). From the serotonin model of suicide to a mental pain model of suicide. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84, 323-329. doi:10.1159/000438510.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R.,... Wright, S. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 376, 2011-2020. doi:10.1056/NEJMc1708349.
- El Marroun, H., Hudziak, J. J., Tiemeier, H., Creemers, H., Steegers, E. A., Jaddoe,... Huizink, A. C. (2011). Intrauterine cannabis exposure leads to more aggressive behavior and attention problems in 18-month-old girls. *Drug and Alcohol Dependence*, 118, 470-474. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.03.004.
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Franken, I. H., Jaddoe, V. W., van der Lugt, A., Verhulst, F. C.,... White, T. (2016). Prenatal Cannabis and Tobacco Exposure in Relation to Brain Morphology: A Prospective Neuroimaging Study in Young Children. *Biological Psychiatry*, 79, 971-979. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.024.
- Etges, T., Karolia, K., Grint, T., Taylor, A., Lauder, H., Daka, B. y Wright, S. (2016). An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 1667-1675.
- Freeman, D., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Antley, A.,... Morrison, P. D. (2015). How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of 9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophrenia Bulletin*, 41, 391-399. doi:10.1093/schbul/sbu098.
- Freeman, T. P. y Winstock, A. R. (2015). Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychological Medicine*, 45, 3181-3189. doi:10.1017/S0033291715001178.
- García del Pozo, J., Carvajal, A., Vilorio, J. M., Velasco, A. y García del Pozo, V. (2008). Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64, 411-415.
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Cerda, M., Keyes, K. M., Stohl, M., Galea, S. y Wall, M. M. (2017). US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Medical Marijuana Laws: 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry*, 74, 579-588. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0724.
- Hauser, W., Petzke, F. y Fitzcharles, M. A. (2017). Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *European Journal of Pain*. Avance de publicación on-line. doi:10.1002/ejp.1118. doi: 10.1002/ejp.1118.
- Huizenga, M. N., Wicker, E., Beck, V. C. y Forcelli, P. A. (2017). Anticonvulsant effect of cannabinoid receptor agonists in models of seizures in developing rats. *Epilepsia*, 58, 1593-1602. doi:10.1111/epi.13842.
- Hurd, Y. L. (2017). Cannabidiol: Swinging the Marijuana Pendulum From 'Weed' to Medication to Treat the Opioid Epidemic. *Trends in Neurosciences*, 40, 124-127. doi:10.1016/j.tins.2016.12.006.
- Kaplan, E. H., Offermann, E. A., Sievers, J. W. y Comi, A. M. (2017a). Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures

- in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 71, 18-23 e2. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009.
- Kaplan, J. S., Stella, N., Catterall, W. A. y Westenbroek, R. E. (2017b). Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, 11229-11234. doi:10.1073/pnas.1711351114.
- Lipovetsky, G. (1986). *La era del vacío*. Barcelona: Anagrama.
- Manrique-García, E., Ponce de León, A., Dalman, C., Andreasson, S. y Allebeck, P. (2016). Cannabis, Psychosis, and Mortality: A Cohort Study of 50,373 Swedish Men. *American Journal of Psychiatry*, 173, 790-798. doi:10.1176/appi.ajp.2016.14050637.
- Meier, M. H., Caspi, A., Cerda, M., Hancox, R. J., Harrington, H., Houts, R.,... Moffitt, T. E. (2016). Associations Between Cannabis Use and Physical Health Problems in Early Midlife: A Longitudinal Comparison of Persistent Cannabis vs Tobacco Users. *JAMA Psychiatry*, 73, 731-740. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0637.
- Murray, R. M., Englund, A., Abi-Dargham, A., Lewis, D. A., Di Forti, M., Davies, C.,... D'Souza, D. C. (2017). Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*, 124, 89-104. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.018.
- Murthy, V. H. (2016). Ending the Opioid Epidemic - A Call to Action. *The New England Journal of Medicine*, 375, 2413-2415. doi:10.1056/NEJMp1612578.
- Rego, P. (2017). Vuelven los zombis (de la heroína). En: *El mundo*. España. Recuperado de <http://www.elmundo.es/cronica/2017/11/09/59ff451fe5fdea662c8b45be.html>.
- Riba, J., Valle, M., Sampedro, F., Rodríguez-Pujadas, A., Martínez-Horta, S., Kulisevsky, J. y Rodríguez-Fornells, A. (2015). Telling true from false: cannabis users show increased susceptibility to false memories. *Molecular Psychiatry*, 20, 772-777. doi:10.1038/mp.2015.36.
- Rigucci, S., Marques, T. R., Di Forti, M., Taylor, H., Dell'Acqua, F., Mondelli, V.,... Dazzan, P. (2016). Effect of high-potency cannabis on corpus callosum microstructure. *Psychological Medicine*, 46, 841-854. doi:10.1017/S0033291715002342.
- Ruehle, S., Rey, A. A., Remmers, F. y Lutz, B. (2012). The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 23-39. doi:10.1177/0269881111408958.
- Russo, M., Naro, A., Leo, A., Sessa, E., D'Aleo, G., Bramanti, P. y Calabro, R. S. (2016). Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. *Pain Medicine*, 17, 1145-1154. doi:10.1093/pm/pnv080.
- Saiz, P. A. y Bobes, J. (2014). Suicide prevention in Spain: An uncovered clinical need. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 7, 1-4. doi:10.1016/j.rpsm.2014.01.003.
- Schoeler, T., Petros, N., Di Forti, M., Klammer, E., Foglia, E., Murray, R. y Bhattacharyya, S. (2017). Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry*, 4, 627-633. doi:10.1016/S2215-0366(17)30233-X.
- Schoeler, T., Petros, N., Di Forti, M., Pingault, J. B., Klammer, E., Foglia, E., ... y Bhattacharyya, S. (2016). Association Between Continued Cannabis Use and Risk of Relapse in First-Episode Psychosis: A Quasi-Experimental Investigation Within an Observational Study. *JAMA Psychiatry*, 73, 1173-1179. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2427.
- Sophocleous, A., Robertson, R., Ferreira, N. B., McKenzie, J., Fraser, W. D. y Ralston, S. H. (2017). Heavy Cannabis Use Is Associated With Low Bone Mineral Density and an Increased Risk of Fractures. *American Journal of Medicine*, 130, 214-221.
- Tedesco, D., Asch, S. M., Curtin, C., Hah, J., McDonald, K. M., Fantini, M. P. y Hernandez-Boussard, T. (2017). Opioid Abuse And Poisoning: Trends In Inpatient And Emergency Department Discharges. *Health Affairs (Millwood)*, 36, 1748-1753. doi:10.1377/hlthaff.2017.0260.
- Walsh, Z., Gonzalez, R., Crosby, K., M, S. T., Carroll, C. y Bonn-Miller, M. O. (2017). Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. *Clinical Psychological Review*, 51, 15-29. doi:10.1016/j.cpr.2016.10.002.
- WHO (1999). *Figures and facts about suicide*. Ginebra: World Health Organization.
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R.,... Guimaraes, F. S. (2012). A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5131-5140.
- Zuil, M., Pascual, A. (2017). Tu madre también se droga (pero con receta). En: *El Confidencial*. Madrid. Recuperado de [https://www.elconfidencial.com/espana/2017-01-22/opioides-ansioliticos-tramadol-oxycontin-alprazolam-diazepam-benzodiazepinas\\_1319536/](https://www.elconfidencial.com/espana/2017-01-22/opioides-ansioliticos-tramadol-oxycontin-alprazolam-diazepam-benzodiazepinas_1319536/)