



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

**ADOLESCENCIA Y CANNABIS. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO CEREBRAL. GONCALVES**

**BORREGA MARÍA SIVANA** [MSILVANAGB@HOTMAIL.COM](mailto:MSILVANAGB@HOTMAIL.COM)

**SAP. HOSPITAL ITALIANO BUENOS AIRES ARGENTINA**

## **ADOLESCENCIA Y CANNABIS**

### **EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO CEREBRAL**

María Silvana Gonçalves Borrega, Médica Psiquiatra UBA; Psiquiatra Infanto-Juvenil UBA; Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Psicoanálisis IPA; Docente titular de la materia Psicología Profunda de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil UBA sede Hospital Italiano. Egresada de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro. [msilvanagb@hotmail.com](mailto:msilvanagb@hotmail.com)  
[masilvanagb@gmail.com](mailto:masilvanagb@gmail.com)

## **RESUMEN**

La población adolescente es la más expuesta al consumo de cannabis siendo la edad de comienzo cada vez más temprana. Hay distintas razones que favorecen esta situación: la tensión que significa enfrentar la angustia vital inherente a este período, la presión de la moda, la necesidad de pertenecer a un grupo de pares y la falta de información adecuada acerca de los riesgos que conlleva el consumo. El objetivo de este trabajo es aportar información científica acerca de cuáles podrían ser los efectos perjudiciales en cuanto al desarrollo de enfermedades tales como la depresión, la psicosis y el deterioro cognitivo. Esto se debe a que el cannabis modula la señalización sináptica interviniendo así en toda la actividad cerebral. El sistema endocannabinoide tiene un rol fundamental durante el desarrollo cerebral temprano que se extiende durante toda la adolescencia período en que el cerebro sigue desarrollándose. El consumo en esa etapa alteraría la neurotransmisión y dado los mecanismos de plasticidad sináptica, se estaría modificando la fisiología normal del cerebro.

**PALABRA CLAVE: CANNABIS, CANABINOIDES, ENDOCANABINOIDES, PSICOSIS, COGNICIÓN**

**KEYWORD: CANNABIS, CANNABINOIDS, ENDOCANNABINOIDS, PSYCHOSIS, COGNITION**



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

## INTRODUCCIÓN

El cannabis o marihuana es la droga más ampliamente usada en el mundo. La evidencia más antigua encontrada data del año 4000AC, en lo que actualmente se conoce como China. La asociación entre consumo de cannabis y enfermedad mental, especialmente la psicosis, es reconocida por *The Indian Hemp Drug Commission* en 1895. En este informe se observa que los médicos que trabajaban con el cannabis desde hacía más de un siglo, ya habían establecido una relación de su efecto en el cerebro, y descrito cómo la adicción a la droga producía estados de “locura” y de intoxicación.

Existe una tendencia cultural y social por mostrar a la marihuana como algo natural intentando desconocer los efectos tóxicos y dañinos científicamente documentados; pero la marihuana no es un medicamento ni tampoco una sustancia endógena natural.

Muchos mitos se han creado alrededor de la marihuana entre ellos que fumarla no daña los pulmones como el tabaco, que aumenta la creatividad y la concentración para trabajar, y que tiene propiedades curativas para los enfermos de cáncer.

El Cannabis Sativa posee varios principios activos pero los más estudiados son el Cannabidiol (CBC) y el Tetrahidrocannabinol (THC). El THC es el principio psicoactivo responsable de muchas de las acciones sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) como son las alteraciones de la memoria, atención, aprendizaje, alucinaciones e ideación paranoide<sup>1</sup>. El CBC tiene efecto ansiolítico, no es alucinógeno y antagoniza el efecto del THC.

La marihuana que se consume en Occidente, llamada “semisemilla y Skunk”, tiene cada vez mayor concentración de THC, lo cual agrava aún más los efectos del consumo. El efecto adverso más estudiado por la comunidad científica es la psicosis<sup>2,3,4,5,6,7,8</sup>.



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

## **EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE**

Los cannabinoides son sustancias que derivan de la planta de cannabis cuando es troceada y enrollada recibe el nombre de marihuana. El delta-9-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) es el principal responsable de los efectos psicoactivos del cannabis. Su concentración varía y ha aumentado significativamente desde la década de 1960.

La intoxicación con cannabis se inicia con una sensación típica de bienestar seguida de síntomas que incluyen euforia con risas inapropiadas y grandiosidad, sedación, letargia, deterioro de la memoria inmediata, dificultades en procesos mentales complejos, deterioro en el juicio, percepciones sensoriales distorsionadas, deterioro de la actividad motora y sensación de que el tiempo transcurre lentamente<sup>15</sup>. Puede aparecer ansiedad, disforia o retraimiento social<sup>16</sup>.

El cuadro se presenta en minutos si se fuma, o en horas si es ingerido vía oral. Debido a que el  $\Delta^9$ -THC es soluble en grasas los síntomas pueden durar o reaparecer entre 12 y 24 horas debido a la lenta liberación de las sustancias psicoactivas de los tejidos grasos.

También puede producir síntomas psicóticos de corta duración tales como despersonalización, desconexión de la realidad, fuga de ideas, alucinaciones visuales y auditivas, trastornos de la atención, de la memoria y ansiedad. Estos síntomas pueden durar horas o pueden sostenerse de manera persistente<sup>17</sup>.

El mecanismo bioquímico por el cual el cannabis ejercía sus efectos en el psiquismo y sobre la conducta fue un misterio hasta que en 1990 se pudo aislar el  $\Delta^9$ -THC como principio psicoactivo<sup>18</sup>. Esto permitió que se investigara el *sistema endocannabinoide* responsable de muchas funciones en el organismo. Tiene múltiples acciones en el SNC, sobre la inmunidad y tiene relación con algunas enfermedades autoinmunes, endocrinas, tumores, sensibilidad al dolor y también en el desarrollo de



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

enfermedades adictivas<sup>19</sup>. Participa en la regulación de la actividad motora, en el aprendizaje, la memoria, la regulación del apetito y tienen un papel notable en el desarrollo cerebral.

De las cinco ligandos endocannabinoides reconocidos hasta hoy, los más estudiados son el Anandamide (AEA) (1992) y el 2-Araquinidonoil-glicerol (2-AG)<sup>20</sup>. Se han demostrado diferencias en ambos ligandos en la farmacocinética/eficacia<sup>21</sup> sugiriendo que ellos pueden ejercer distintos roles fisiológicos.

La arquitectura molecular de la señalización endocannabinoide indica que este sistema no se comporta como la mayoría de los sistemas de neurotransmisión teniendo una difusión retrógrada. Pero la función más destacada es la limitación de la liberación de la neurotransmisión sináptica, alterando el funcionamiento fisiológico de todos los neurotransmisores cerebrales (GABA, Glutamato, Serotonina, Dopamina y Acetilcolina<sup>22</sup>). De esta manera, este sistema tiene un papel crítico en el mantenimiento de la plasticidad sináptica y tiene un rol fundamental durante el desarrollo temprano del cerebro que se extiende durante toda la adolescencia.

### **SEÑALIZACIÓN ENDOCANNABINOIDE Y DESARROLLO: FOCO EN LA ADOLESCENCIA**

La señalización endocannabinoide está presente desde el período de la gestación. Durante las fases más tempranas del desarrollo cerebral el sistema de señalización endocannabinoide es una matriz fundamental que influye en distintos procesos: proliferación y diferenciación de células progenitoras, migración neuronal, guía axonal, fasciculación, posicionamiento de interneuronas corticales<sup>23,24</sup>.

Es importante destacar el rol de este sistema durante períodos tempranos del neurodesarrollo ya que se pueden provocar alteraciones de la señalización en el crecimiento cerebral durante el embarazo. Por ejemplo, un bloqueo farmacológico del receptor CB<sub>1</sub>R durante el segundo o tercer trimestre de



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

embarazo perjudica el crecimiento y maduración de neuronas e impide el adecuado posicionamiento de interneuronas en la corteza cerebral<sup>25</sup>. Así, el sistema endocannabinoide, es fundamental en determinar múltiples procesos claves del neurodesarrollo como son la maduración y funcionamiento de los circuitos cerebrales<sup>26</sup>. Varios estudios han demostrado que el consumo de marihuana durante el embarazo altera el correcto funcionamiento dando como resultado alteraciones sociales, cognitivas y motoras duraderas<sup>28</sup>.

La infancia es un período sólido en la proliferación de redes pero en la adolescencia (12 a 17 años) el neurodesarrollo es fundamental y continúa en el sistema límbico, el hipocampo y la corteza prefrontal (CPF). Durante este período se exhiben cambios ontogénicos como el *pruning* o poda sináptica<sup>27</sup>, distribución de receptores, crecimiento volumétrico, mielinización y programación de niveles neurotróficos (BDNF)<sup>38</sup>. El rol exacto del sistema endocannabinoide en la adolescencia no ha sido mapeado de manera experimental como en la gestación y primera infancia, pero es razonable asumir la importancia del sistema endocannabinoide en el neurodesarrollo y en la morfogénesis cerebral que se sostiene durante la adolescencia. Existen cambios dinámicos además de un desarrollo funcional y modificaciones específicas durante esta etapa.<sup>28</sup> La señalización endocannabinoide es un factor determinante de la maduración del cerebro adulto.

Modelos animales muestran que la exposición temprana a agonistas cannabinoides resultan en variados déficits en su mayoría cognitivos, sumado a una disminución significativa de las conductas sociales y aumento de la actividad locomotora<sup>18</sup>.



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

Muchos estudios muestran evidencia de que los adolescentes sufren el daño cognitivo más contundente porque el cerebro continúa su desarrollo durante esta etapa. La CPF es la última estructura en madurar<sup>29</sup>. Es rica en receptores para cannabis y tiene un rol fundamental para los procesos de atención, aprendizaje, planeamiento de tareas, es decir que está implicada en la adquisición del conocimiento y en el sostén y realización de tareas. También hay otras estructuras cerebrales como el hipocampo, la amígdala y el sistema límbico que se encuentran afectadas por el consumo. Dichas estructuras se relacionan con procesos de fijación de memoria y adquisición de conocimiento, con el procesamiento de las emociones y la conducta respectivamente. También hay receptores para cannabis en cerebelo de allí las alteraciones de coordinación motora.

Cuando el consumo comienza en edades tempranas la marihuana puede causar daños duraderos en la inteligencia afectando la atención y la memoria. Diferentes estudios arrojan como resultado una disminución del CI (índice de inteligencia) cuando el consumo es temprano y persistente, mostrando un deterioro en el nivel intelectual.

## **ADOLESCENCIA, CANNABIS Y ENFERMEDADES MENTALES GRAVES**

Durante años, la única evidencia de que el cannabis predisponía al desarrollo de psicosis provenía de un estudio realizado en conscriptos suecos entre 1969 y 1979. En un total de 50.500 jóvenes de 18 años se observó que la relación dosis-respuesta entre consumo de cannabis y el diagnóstico de esquizofrenia aumentaba al 3% luego de 15 años, y los consumidores pesados (frecuencia de consumo mayor a 50) eran seis veces más propensos a padecer psicosis. En un seguimiento 27 años más tarde de estos conscriptos, se vio que eran más tendientes a ser hospitalizados por esquizofrenia y los investigadores concluyeron en que el cannabis estaba asociado de manera causal<sup>9</sup>.



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

Estudios posteriores que toman en cuenta el comienzo del consumo en edades más tempranas (12 a 17 años) corroboran que, además de producir trastornos de conducta, aumento de la agresividad, violencia y alteraciones cognitivas, también puede desencadenar síntomas psicóticos de tipo esquizofrénico en individuos sin tendencia a la psicosis. Se observó que el consumo de cannabis durante la adolescencia duplica el riesgo de padecer esquizofrenia.<sup>10</sup>

En los últimos años se han realizado gran cantidad de estudios en diferentes poblaciones intentando establecer la incidencia de psicosis en consumidores<sup>12,13</sup>. Además del trastorno de corta duración, se describen un trastorno psicótico transitorio y otro Permanente<sup>5</sup>. Esto se debe a que el efecto primario de los endocannabinoides es la modulación de la liberación de neurotransmisores lo que sería un probable mecanismo a través del cual pueden intervenir en la modulación de la neurotransmisión que se encuentra involucrada en la psicosis pudiendo inducir síntomas positivos, negativos y cognitivos. Se ha estudiado la interacción con el sistema dopaminérgico, ambos receptores (CB<sub>1</sub>R y DA) se co-expresan en diferentes zonas del cerebro<sup>26</sup>. El efecto de la activación de CB<sub>1</sub>R a nivel del estriado daría un aumento de la dopamina (DA) en la vía mesolímbica y esto podría dar una explicación a la producción de los síntomas positivos<sup>34</sup>. Los cannabinoides en CPF pueden exacerbar los efectos de la disminución de la transmisión DA mesocortical dando como resultado un empeoramiento de los síntomas negativos, afectivos y déficits cognitivos<sup>35</sup>. También reducen la liberación de GABA resultando en una desinhibición de la actividad de las neuronas piramidales, desorganizando su frecuencia de disparo (oscilaciones gamma). Estas sincronizan la actividad de las distintas cortezas cerebrales<sup>36</sup> y la integración de la percepción. Se ha planteado la hipótesis de que junto a la inhibición de la regulación del neurotransmisor excitatorio (glutamato) pueden ser las responsables de la alteración de la conexión e integración entre las distintas cortezas cerebrales<sup>37</sup> además de jugar un rol importante en la memoria y en la atención, procesos todos alterados en la psicosis. También los cannabinoides actúan sobre el BDNF, proporcionando otro mecanismo por el cual la exposición al THC puede interferir con el desarrollo normal del cerebro<sup>38</sup>. Todas estas modificaciones son las causas potenciales para desencadenar patologías psiquiátricas aún en individuos sanos y sin vulnerabilidad genética.



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

En la actualidad son muchos los estudios que se desarrollan con el objetivo de aclarar las bases neurobiológicas que relacionan a ambos cuadros: psicosis y consumo<sup>11,14,15</sup>.

El uso crónico de cannabis en “usuarios frecuentes”, producirá alteraciones del flujo cerebral, disminución de volumen del hipocampo y de la amígdala<sup>30</sup>, fenómeno dependiente de la dosis y que suele ser acumulativo. La edad de inicio temprano entre 12 y 17 años puede determinar una disminución del volumen de sustancia gris en la corteza y sustancia blanca y disminución del flujo cerebral<sup>31</sup>.

Durante las primeras etapas del consumo recreativo, a pesar de no ser ostensibles los cambios en la conducta, ya comienzan los cambios fisiológicos en la plasticidad sináptica, esto significa que se está alterando el sistema de conexión de la red cerebral. Si el consumo continúa se manifiestan cambios del flujo cerebral<sup>31</sup> que pueden visualizarse por diferentes métodos de estudio cerebral (ej:RMN)<sup>32</sup> y ya se manifiestan cambios en la conducta desde los más nimios como es el abandono frecuente de la formación académica sin concluir ninguna hasta la llegar a un estado más generalizado como la abulia. De mantenerse el consumo se pasaría a un período de pérdida total de intereses ingresando en un estado de depresión mayor y si el consumo continúa en alta frecuencia se podría llegar a lo que se ha denominado encefalopatía por consumo<sup>33</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

El neurodesarrollo comienza durante la gestación pero el proceso de maduración cerebral continúa hasta concluida la adolescencia. El sistema endocannabinoide interviene en el orden que debe tener la corteza cerebral para lograr un funcionamiento correcto. De allí la importancia de que este sistema pueda estar amenazado por estimulación exógena por el consumo de marihuana.





**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

Por esta razón, el consumo en la adolescencia temprana va duplicar la posibilidad de desencadenar un cuadro psicótico. En esta etapa se va a producir la poda o remodelación sináptica fisiológica y dado que la corteza prefrontal es la última en madurar, el consumo de cannabis no puede ser inocuo, pueden producirse modificaciones perjudiciales en el desarrollo cerebral con las consecuentes alteraciones patológicas duraderas. Alterar, inhibir o modular de manera no específica toda la neurotransmisión sináptica afecta el procesamiento de la señal normal modificando el ritmo de ondas gamma que es la responsable de la integración entre las distintas cortezas. Una alteración del sistema endocannabinoide por el consumo de marihuana durante este periodo tan sensible puede tener consecuencias de larga duración que comprometa la fisiología y morfología del cerebro adulto.

A pesar de que aún se debate sobre la incidencia del consumo de cannabis y la aparición de psicosis en individuos sanos, en donde si hay concordancia al respecto de sus consecuencias sobre el cerebro, es en la importancia de la edad de inicio del consumo.

En los últimos años se han desarrollado marihuanas sintéticas, con mayor toxicidad y con componentes desconocidos que pueden producir mayores efectos nocivos. La falta de información adecuada sobre los efectos perjudiciales en el desarrollo cerebral y, por consecuencia en la salud mental, sumada al interés económico de los organismos que la distribuyen y comercializan, permite proyectar un aumento significativo de las alteraciones o enfermedades psíquicas relacionadas al consumo de esta droga.

Este enfoque marca la importancia de abordar la problemática adolescente buscando sostén en el aporte de otros conocimientos científicos para facilitar la ardua tarea de enfrentar la familiarización que sufre hoy el adolescente, ignorando -tanto como nosotros- el riesgo que significa el consumo en ese momento del desarrollo cerebral.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente 08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina

1. Handlarz G. "Cannabis: alteraciones cognitivas y psicosis" *Actualización en psicofarmacología*; 2014;5:81-97
2. D'Souza D.C., Perry E., MacDougall L., Ammerman Y., Cooper T., Wu Y.T., Braley G., Gueorguieva R. y Krystal J.H., "The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis", *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29:1558-1572.
3. D'Souza D.C., Abi-Saab W.M., Madonick S., Forselius-Bielen K., Doersch A., Braley G., Gueorguieva R., Cooper T.B., Krystal J.H., "Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction", *Biol. Psychiatry*, 2005,57:594-608.
4. D'Souza D.C. Braley G., Blaise R., Nenditti M., Oliver S., Pittman B., Ranganathan M., Bhakta S., Zimolo Z. Cooper T. y Perry E., "Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta 9 tetrahydrocannabinol in humans", *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 198: 587-603.
5. D'Souza D.C., Sewell R.A., Ranganathan M., "Cannabis and psychosis/Eszquizofrenia: Human Studies", *Eur Psychiatric clin Neurosci* 2009 Oct;259(7):413-31
6. Henquet C., Di Forti M., Morrison P., Keuper R. y Murray R.M., "Gene -environment interplay between cannabis and psychosis", *Schizophr Bull*, 2008 34 (6) 1111-21
7. Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Lieb R., Wittchen H.U. y Van Os J., "Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis and psychotic symptoms in young people". *BJM*, 2005; 330.
8. Henquet C., Rosa A., Krabbendam L., Papiol S., Fananas L., Drukker M., Ramaekers J.G. y Van Os J. "An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition", *Neuropsychopharmacology*, 2006,31:2748-2757
9. Zammit S., Allebeck P., Andreasson S., Lundberg I. y Lewis G., "Self - reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia: further analysis of the 1969 Swedish conscript cohort", *BJM*, 2002, 325: 1199-1201.
10. Arseneault L., Cannon M., Witton J. y Murray R.M., "Casual Association Between Cannabis and Psychosis Examination of the Evidence", *British Journal of Psychiatry*, 2004, Vol. 184, 110-117.
11. Pelayo-Teran J.M., Perez-Iglesias R., Mata I., Carrasco-Marin E., Vázquez-Barquero J.L. y Crespo-Facorro B., "Catechol-O-methyltransferase(COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: clinical-onset implications", *Psychiatry Research*; 2010, 179: 291-296.
12. Van Os J.; Bak M.; Hanse M.; Bijl R.V.; de Graaf R.; Verdoux H.; Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based Study. *Am J Epidemiol.* (2002); 156:319-327
13. Burns J.K., "Pathways from cannabis to psychosis: A review of evidence", *Frontiers in Psychiatry*, 2013, 4:128 .*Journal List V 4.*
14. O'Tuathaigh C.M., Hryniewiecka M., Behan A., Tighe O, et al., "Chronic adolescent exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol in COMT knockout mice: impact on phenotypes relevant to psychosis", *Neuropsychopharmacology*, 2010c, 35, 2262-2273.
15. O'Tuathaigh C.M., Clarke G., Walsh J., Desbonnet L., Petit E., O'Leary C., Tighe O, Clarke N., Karayiorgou M., Gogos J.A., Dinan T.G., Cryan J.F. y Waddington J.L., "Genetic versus. Pharmacological Inactivation of COMT Influences Cannabinoid-Induced Expression of Schizophrenia-Related Phenotypes", *I. J Neuropsychopharmacol*, octubre de 2012; 15 (9); 1331-42.
16. DSM IV, Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales; 1995. Masson: 229
17. Goncalves Borrega M.S. "consumo de Cannabis durante la Adolescencia, su relación con el comienzo de la esquizofrenia y la interacción entre genética y entorno" 2015, *Psicofarmacología Sciens* ; vol.90, feb. (en prensa)
18. Malone D.T., Hill M.N. y Rubino T., "Adolescent cannabis use and psychosis : epidemiology and neurodevelopmental models", *Br J Psicopharmacol*, 2010, 1160: 511-22.
19. Handlarz G. "Posibles targets farmacoterapéuticos del sistema cannabinoide" 2012;5:127-148
20. Piomelli D, Beltramo M, Giuffrida A y Stella N., "Endogenous cannabinoid signaling", *Neurobiol Dis.*, 1998, 5:462-473.
21. Hillard C.J., "Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol", *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2000, 61:3-18.
22. Freund T.F., Katona I. y Piomelli D., "Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling", *Physiol Rev.*, 2003;83:1017-1066.
23. Harkany T., Keimpema E., Barabas K., Mulder J., "Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development", *Mol Cell Endocrinol*, 2008a, 286:S84-S90.
24. Harkany T, Mackie K y Doherty P., "Wiring and firing neuronal networks: endocannabinoids take center stage", *Curr Opin Neurobiol*, 2008b,18:338-345.
25. Mato S. Del Olmo E y Pazos A., "Ontogenetic development of cannabinoid receptor expression and signal transduction functionality in the human brain", *Eur Journal Neuroscience*, 2003, 17:1747-1754.
26. Berghuis P., Dobszay M.B., Wang X., Spano S., Ledda F., Souza K.M. Schulte G., Ernfors P., Mackie K., Paratcha G., Hurd Y.L. y Harkany T; "Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 19115-19120
27. Zieher L.M.; Brio M.C.; *Tratado de Psiconeurofarmacología y neurociencia, Esquizofrenia y otras psicosis*; editorial Sciens; 2009, vol.5
28. Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabas K, Ballester Rosado CJ, Nguyen L, et al. Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:8760-8765



**Segundas Jornadas Patagónicas de Actualización en Salud Integral del Adolescente  
08-09-10 de Abril de 2015 - Comarca Andina del Paralelo 42 - Patagonia Argentina**

29. Goncalves Borrega M.S. "Adolescencia: un enfoque interdisciplinario.El sistema endocannabinoide y el desarrollo cerebral; *Revista de psicoanálisis APA*; TOMO LXXI N°4 2014
30. Welch K.A., Standfield A.C., Mcintosh A.M., Whalley H.C., Job D.E., Moohead T.W., Owens D.G., Lawrie S.M. y Johnstone E.C., "Impact of cannabis use on thalamic volume in people at familial risk of schizophrenia"; *Br J Psychiatry*, 2011, 199(5): 386-90.
31. Welch K.A., Mcintosh A.M., Whalley H.C., Job D.E., Moohead T.W., Owens D.G., Lawrie S.M., Johnstone E.C. y Hall J., "Impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia", *Schizophrenia Bull*,2011 37(5): 1066-1076.
32. Schweinsburg A.D., Schweinsburg B.C., Medina K.L., McQueeny T., Brown S.A. y Tapert S.F., "The influence of regency of use on fMRI reponse during spatial working memory in adolescent marijuana users" *J. Psychoactive Drugs*, 2010, 42(3): 401-412
33. Malchow B., Fusar-Poli A., Schmitt A., Falkai P. y Wobrock T., "Cannabis Abuse and Brain Morphology in Schizophrenia: a Review of the Available Evidence", *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; febrero de 2013; 263(1); 3-13.
34. Gardner E.L., "Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine", *Pharmacol Biochem Behav.*, 2005, 81:263–284.
35. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M., "Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia", *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22:3708–3719
36. Wang X.J., y Buzsaki G., "Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model", *J. Neuroscience*, 1996, 16:6402–6413.
37. Wilson R.I. y Nicoll RA., "Endocannabinoid signaling in the brain", *Science*, 2002, 296:678–682.
38. D'Souza D.C., B., Perry E., A., Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans.*Psychopharmacology (Berl)* 2008;202(4):569–578.