



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

---

# **FACTORES GENÉTICOS EN PATOLOGÍA DUAL**

---



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**TESIS DOCTORAL**

**Gerard Àngel Mateu Codina**

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**

**Facultat de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Febrero 2019**



# FACTORES GENÉTICOS EN PATOLOGÍA DUAL

*Memoria que se presenta para optar al título de Doctor por la  
Universitat Autònoma de Barcelona*

*Dirigida por:*

*Prof. Dra. Marta Torrens i Mèlich y  
Dra. Francina Fonseca i Casals*

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona**

**Febrero 2019**



# Agradecimientos

*Debemos aceptar la decepción finita,  
pero nunca perder la infinita esperanza*

Martin Luther King

Muchas han sido las personas e instituciones que durante estos años han participado directa e indirectamente en este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por su confianza y apoyo desinteresado.

En primer lugar, a mis Directoras, Marta Torrens y Francina Fonseca, por haberme confiado este trabajo, por su paciencia y valiosa dirección para poder completar con éxito este largo camino. Por su tiempo, sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado y, lo más importante, su respaldo y amistad.

Al Instituto de Salud Carlos III cuya financiación a través de la concesión de una beca de su Fondo de Investigación Sanitaria (FIS/ISCIII) ha permitido dar cobertura económica al proyecto.

A Mònica Gratacòs, cuya aportación y maestría en el ámbito de la genética me han llevado a superar las barreras que a los clínicos nos supone la profundización en los campos básicos del saber.

A mis sufridas compañeras de la unidad hospitalaria Laura Díaz, Roser Martínez, Diana Martínez y Laura Morro dónde hemos compartido tantas horas de trabajo y cuya ayuda ha sido imprescindible para la consecución de este cometido.

A mi compañero Joan Mestre por su infatigable aportación y aliento brindado a lo largo de este estudio. Ha sido un puntal sin el cual este trabajo no habría visto la luz.

Debo reconocer también la relevancia que ha tenido la supervisión de Klaus Langor en los aspectos metodológicos de esta investigación, permitiéndome aclarar los intrínquilos de la estadística.

No puedo dejar de citar a mis compañeros de enfermería cuyo desempeño y *savoir-faire* han permitido que tanto el trabajo diario con los pacientes como este estudio hayan podido llegar a buen puerto.

Por supuesto, agradecer a los pacientes que, a pesar de su enfermedad y el sufrimiento inherente a ésta, han tenido la generosidad de colaborar en el estudio. Asimismo, a los voluntarios que también han aportado desinteresadamente parte de su tiempo y esfuerzo.

Finalmente, todo esto nunca hubiera sido posible sin el amparo incondicional de mi familia: mis padres Ramón y Mercé, mi hermana Mireia, mi querida esposa Martina y mis hijos Albert y Álex. Este es también vuestro premio.

<b>2-AG</b>	2-araquidonoilglicerol
<b>5-HT</b>	5-Hidroxitriptamina o serotonina
<b>ACTH</b>	Hormona corticotropa
<b>AEA</b>	N-araquidonoiletanolamida o anandamida
<b>ASMT</b>	N-Acetilserotonina-O-metiltransferasa
<b>C</b>	Sujetos controles sanos
<b>CB<sub>1</sub>R</b>	Receptor cannabinoide tipo 1
<b>CB<sub>2</sub>R</b>	Receptor cannabinoide tipo 2
<b>CBD</b>	Cannabidiol
<b>CNR<sub>1</sub></b>	Gen codificador del CB <sub>1</sub> R
<b>CNR<sub>2</sub></b>	Gen codificador del CB <sub>2</sub> R
<b>CRF</b>	Factor liberador de corticotropina
<b>CRF<sub>1</sub> ó CRHR<sub>1</sub></b>	Factor 1 de liberación de corticotropina
<b>Cs</b>	Sujetos casos
<b>D<sub>2</sub>R</b>	Receptor dopaminérgico D2
<b>D<sub>4</sub>R</b>	Receptor dopaminérgico D4
<b>DAT</b>	Transportador de la dopamina
<b>DHPG</b>	3,5-Dihidroxifenilglicina
<b>DSE</b>	Despolarización de la transmisión excitatoria
<b>DSI</b>	Despolarización de la transmisión inhibitoria
<b>DT</b>	Desviación típica
<b>ECS</b>	Sistema endocannabinoide
<b>FAAH</b>	Amida hidrolasa de ácidos grasos
<b>GABA</b>	Ácido gamma-aminobutírico
<b>HPA</b>	Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal
<b>LTD</b>	Depresión a largo plazo
<b>MAGL</b>	Monoacilglicerol lipasa
<b>NLGN3</b>	Neuroligina 3
<b>PD</b>	Patología dual
<b>PEA</b>	Palmitoiletanolamida
<b>PRISM</b>	Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders
<b>Ratones DAT-CI</b>	Ratones modificados genéticamente cuyo transportador DAT es insensible a la cocaína
<b>RMNf</b>	Resonancia magnética nuclear funcional
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SNP</b>	Polimorfismos de nucleótido simple
<b>STD</b>	Depresión a corto plazo
<b>TCI-R</b>	Cloninger's Temperament and Character Inventory
<b>TCS</b>	Trastorno por consumo de sustancias
<b>TDAH</b>	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
<b>TEA</b>	Trastorno del espectro autista
<b>THC</b>	Δ-9-tetrahidrocannabinol



# Índice

<b>Agradecimientos</b>	<b>v</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Comorbilidad del consumo de sustancias y los trastornos mentales: constructo teórico y relevancia . . . . .	1
1.1.1. Desarrollo histórico del concepto de la comorbilidad de las enfermedades . . . . .	1
1.1.2. ¿Cómo puede producirse la comorbilidad? . . . . .	2
1.1.3. Comorbilidad entre trastornos por consumo de sustancias y trastornos mentales . . . . .	3
1.1.4. Evolución de los conceptos diagnósticos de comorbilidad del consumo de sustancias y trastornos mentales . . . . .	4
1.1.5. Evaluación de la comorbilidad psiquiátrica en usuarios de sustancias . . . . .	6
1.1.6. Mecanismos de la comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias y de los trastornos mentales . . . . .	7
1.1.7. Relevancia de la comorbilidad de los trastornos mentales en consumidores de sustancias . . . . .	9
1.2. Mecanismos neurobiológicos implicados en la adicción . . . . .	11
1.3. El sistema endocannabinoide . . . . .	13
1.4. Trastornos psiquiátricos y sistema endocannabinoide . . . . .	15
1.4.1. El sistema endocannabinoide y los trastornos de ansiedad .	15
1.4.2. El sistema endocannabinoide y los trastornos depresivos .	16
1.4.3. El sistema endocannabinoide y la esquizofrenia . . . . .	19
1.4.4. El sistema endocannabinoide y el autismo . . . . .	24
1.4.5. El sistema endocannabinoide y los trastornos alimentarios	26
1.4.6. El sistema endocannabinoide y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad . . . . .	27
1.4.7. El sistema endocannabinoide y los trastornos de la personalidad . . . . .	30
1.5. Trastornos por consumo de sustancias y sistema endocannabinoide	32

1.5.1.	El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de nicotina . . . . .	36
1.5.2.	El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de cannabis . . . . .	36
1.5.3.	El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de opiáceos . . . . .	37
1.5.4.	El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de alcohol . . . . .	37
<b>2.</b>	<b>Hipótesis general</b>	<b>41</b>
<b>3.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>43</b>
3.1.	Objetivo principal . . . . .	43
3.2.	Objetivos específicos . . . . .	43
<b>4.</b>	<b>Sujetos y Métodos</b>	<b>45</b>
4.1.	Diseño . . . . .	45
4.2.	Sujetos . . . . .	45
4.3.	Evaluación . . . . .	46
4.3.1.	Evaluación clínica . . . . .	46
4.3.2.	Evaluación genética . . . . .	47
4.4.	Aspectos éticos . . . . .	50
<b>5.</b>	<b>Resultados</b>	<b>51</b>
5.1.	Resultados clínicos . . . . .	51
5.1.1.	Características diferenciales entre el grupo de controles sanos y el grupo de casos . . . . .	51
5.1.2.	Características diferenciales entre el grupo de controles sanos y el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias . . . . .	52
5.1.3.	Características diferenciales entre el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual . . . . .	56
5.2.	Resultados genéticos . . . . .	56
5.2.1.	Estratificación poblacional . . . . .	56
5.2.2.	Asociación genética. Gen <i>FAAH</i> . . . . .	56
5.2.3.	Asociación genética. Gen <i>CNR<sub>1</sub></i> . . . . .	59
5.2.4.	Características diferenciales de los subgrupos AA/AG y GG del grupo de patología dual en base al resultado genotípico definido por el SNP rs806380 . . . . .	60
<b>6.</b>	<b>Discusión</b>	<b>63</b>

---

6.1. Características clínicas diferenciales entre el grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual . . . . .	63
6.2. Perfiles de personalidad del grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual . . . . .	63
6.3. Genética . . . . .	65
6.3.1. Variabilidad genética entre casos y controles . . . . .	65
6.3.2. Variabilidad genética entre el grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo control . . . . .	65
6.3.3. Variabilidad genética entre el grupo de patología dual y el grupo control . . . . .	66
6.3.4. Variabilidad genética entre el grupo de patología dual y el grupo de trastornos por consumo de sustancias . . . . .	66
6.3.5. Variabilidad genética y perfil de personalidad . . . . .	66
6.3.6. Limitaciones del estudio . . . . .	67
6.3.7. Retos para el futuro . . . . .	68
<b>7. Conclusiones</b>	<b>69</b>
<b>8. Bibliografía</b>	<b>71</b>
<b>9. Apéndices</b>	<b>109</b>



# Índice de figuras

5.1. Plot del análisis de componentes principales . . . . .	57
5.2. Q-Q plot de resultados esperados vs observados . . . . .	58
9.1. Protocolo recogida datos (página 1) . . . . .	110
9.2. Protocolo recogida datos (página 2) . . . . .	111
9.3. Protocolo recogida datos (página 3) . . . . .	112
9.4. Protocolo recogida datos (página 4) . . . . .	113
9.5. Protocolo recogida datos (página 5) . . . . .	114
9.6. Protocolo recogida datos (página 6) . . . . .	115
9.7. Protocolo recogida datos (página 7) . . . . .	116
9.8. Protocolo recogida datos (página 8) . . . . .	117
9.9. Protocolo recogida datos (página 9) . . . . .	118
9.10. Protocolo recogida datos (página 10) . . . . .	119
9.11. Protocolo recogida datos (página 11) . . . . .	120
9.12. Protocolo recogida datos (página 12) . . . . .	121
9.13. Protocolo recogida datos (página 13) . . . . .	122
9.14. Protocolo recogida datos (página 14) . . . . .	123
9.15. Protocolo recogida datos (página 15) . . . . .	124
9.16. Consentimiento informado (página 1) . . . . .	125
9.17. Consentimiento informado (página 2) . . . . .	126
9.18. Consentimiento informado (página 3) . . . . .	127
9.19. Consentimiento informado (página 4) . . . . .	128



# Índice de Tablas

1.1. Prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica de por vida (según el DSM-IV) en diferentes poblaciones de consumidores españoles de sustancias . . . . .	11
1.2. Correlaciones neurobiológicas en la patología dual . . . . .	14
1.3. Principales polimorfismos de los genes <i>FAAH</i> y <i>CNR<sub>1</sub></i> descritos que se han relacionado con los trastornos por consumo de sustancias	39
5.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra global .	52
5.2. Características sociodemográficas y clínicas entre los grupos de controles sanos (C) y el grupo de casos (Cs) . . . . .	53
5.3. Características sociodemográficas y clínicas entre el grupo de controles sanos (C) y el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias (TCS) . . . . .	54
5.4. Características sociodemográficas y clínicas entre el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias (TCS) y el grupo dual (PD) . . . . .	55
5.5. Asociaciones significativas entre casos (TCS o PD) vs. controles para el gen <i>FAAH</i> . . . . .	59
5.6. Características diferenciales de los subgrupos AA/AG y GG del grupo Dual en base al resultado genotípico definido por el SNP rs806380 . . . . .	61
5.7. Características diferenciales de los subgrupos AA/AG y GG del subgrupo PD con diagnósticos de trastorno afectivo o trastorno de ansiedad, en función del genotipo del SNP rs806380 . . . . .	62



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Comorbilidad del consumo de sustancias y los trastornos mentales: constructo teórico y relevancia

En los últimos años ha aumentado considerablemente la preocupación por la detección y tratamiento de la patología psiquiátrica concomitante en sujetos con un trastorno por consumo de sustancias, también denominada patología dual (PD).

Estos *pacientes duales* o con *doble diagnóstico* constituyen un grupo de riesgo elevado tanto desde el punto de vista sanitario (mayor gravedad de los cuadros clínicos, mayor frecuencia de ingresos hospitalarios, mayor frecuentación de servicios de urgencias generales y mayor riesgo de infecciones tales como el VIH, VHC, etc.) como social (más conductas violentas, mayor marginalidad y mayor riesgo de conductas ilegales) si no se diagnostican y tratan de forma correcta y conjunta las dos patologías (Torrens, Rossi et al. 2012, Torrens, Mestre-Pinto et al. 2015).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el ‘diagnóstico dual’ como la ‘conurrencia en un mismo individuo de un trastorno por consumo de sustancias y otro trastorno psiquiátrico’ (WHO 2010). Desde el año 2012, la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) ha incorporado una nueva sección para este tema y ha decidido utilizar el término ‘trastornos duales’ o ‘patología dual’ para esta sección (WPA, 2104).

#### 1.1.1. Desarrollo histórico del concepto de la comorbilidad de las enfermedades

El término *comorbilidad* fue introducido en medicina en 1970 (Feinstein 1970) y se utiliza para hacer referencia a *cualquier entidad clínica adicional en pacientes con una enfermedad ya diagnosticada o a la presencia de más de un trastorno en una persona durante un cierto período de tiempo*. El concepto se ha convertido en un tema de preocupación no sólo en la atención clínica, sino también en la epidemiología y en la planificación y financiación de los servicios de salud. Esta comor-

bilidad puede ocurrir concurrentemente (los trastornos están presentes al mismo tiempo) o sucesivamente (en diferentes momentos de la vida de un individuo).

En los últimos años se ha considerado preferible el uso de otros términos dependiendo del enfoque del estudio en cuestión y de la gestión de la comorbilidad. Por lo tanto, se prefiere el término ‘multimorbilidad’ cuando se produce una concurrencia de múltiples enfermedades en un individuo. Se prefiere la ‘carga de morbilidad’ cuando se hace referencia al impacto global de las diferentes enfermedades en un individuo, teniendo en cuenta su gravedad. La ‘complejidad del paciente’ se utiliza para referirse al impacto general de las diferentes enfermedades en un individuo de acuerdo con su gravedad y otros atributos relacionados con la salud (Valderas, Starfield et al. 2009).

En psiquiatría, el ‘diagnóstico dual’ sería un ejemplo particular de multimorbilidad, por lo que dos trastornos diferentes coexisten sin ningún orden implícito (es decir, la enfermedad mental y el consumo de sustancias).

En general, la coexistencia de dos o más condiciones clínicas en el mismo individuo plantea dos preguntas clínicas principales: (1) ¿existe una vía etiológica común subyacente?; y (2) ¿cuál es el impacto de esta coexistencia de condiciones clínicas en la atención clínica?

### **1.1.2. ¿Cómo puede producirse la comorbilidad?**

Hay tres maneras principales en las cuales pueden ocurrir diferentes enfermedades en el mismo individuo: oportunidad, sesgo de selección o asociación causal.

- Oportunidad: se refiere a la comorbilidad que se produce sin vinculación causal. Reconocer la comorbilidad que ocurre por casualidad es importante para evitar suposiciones falsas sobre la causalidad.
- Sesgo de selección: se refiere a la selección de individuos, grupos o datos que no son representativos de la población objetivo. A veces se denomina efecto de selección. El término fue acuñado al observar como los grupos de enfermedades aparecieron más frecuentemente en los pacientes que buscaban atención que en la población general (Berkson 1946).
- Asociación causal: se puede describir utilizando cuatro modelos de asociación etiológica que no son necesariamente excluyentes entre sí (Rhee, Hewitt et al. 2004) y aún no se han aplicado extensamente al estudio de la comorbilidad:
  1. Modelo de causación directa: la presencia de una enfermedad es directamente responsable de otra.
  2. Modelo de factores de riesgo asociados: los factores de riesgo para una enfermedad se correlacionan con el factor de riesgo de otra enfermedad, lo que hace que la aparición simultánea de las enfermedades sea más probable.

3. Modelo de heterogeneidad: los factores de riesgo de enfermedad no están correlacionados pero cada uno de ellos es capaz de causar enfermedades asociadas con otros factores de riesgo.
4. Modelo de independencia (enfermedad distinta): la presencia simultánea de las características diagnósticas de las enfermedades que ocurren en realidad corresponde a una tercera enfermedad distinta.

La investigación futura se beneficiaría al usar las definiciones explícitas de estos constructos en conjunción con los sistemas de clasificación de enfermedades establecidos actualmente, como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), Décima Edición (CIE-10) (WHO 1992) o el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) - quinta edición (DSM-5) (APA 2013).

### **1.1.3. Comorbilidad entre trastornos por consumo de sustancias y trastornos mentales**

En el caso de la comorbilidad entre los trastornos por consumo de sustancias con otros trastornos mentales, debemos tener en cuenta diferentes consideraciones:

- El uso del término comorbilidad psiquiátrica para indicar la concomitancia de dos o más trastornos mentales podría ser incorrecto dado que en la mayoría de los casos no resulta claro si los diagnósticos concomitantes reflejan realmente la presencia de entidades clínicas distintas o se refieren a múltiples manifestaciones de una sola entidad clínica.

Esta multiplicidad de diagnósticos psiquiátricos puede explicarse, en parte, como producto de algunas especificidades de los sistemas diagnósticos actuales para los trastornos mentales. En este sentido, los diagnósticos psiquiátricos son síndromes más que enfermedades de las que se tiene conocimiento de su fisiopatología y marcadores biológicos fiables.

Esta falta de marcadores biológicos para los trastornos psiquiátricos ha forzado a la psiquiatría a desarrollar criterios diagnósticos operativos, incluyendo el DSM (APA) y el CIE (OMS). Desde la aparición del DSM-III (APA 1980) y subsiguientes criterios diagnósticos del DSM, los trastornos mentales se diagnostican a través de un sistema descriptivo que divide comportamientos psiquiátricos y síntomas en numerosos diagnósticos distintos. Por otra parte, se han diseñado diferentes entrevistas diagnósticas que permiten diagnosticar los trastornos psiquiátricos de manera válida y fiable de acuerdo con los principales criterios diagnósticos del DSM y el CIE. Entre ellas destacan la Entrevista Clínica Estructurada para DSM (SCID) (Spitzer, Williams et al. 1992) y la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta para CIE (CIDI) (Robins, Wing et al. 1988). Su uso reduce la variabilidad y mejora el acuerdo respecto al diagnóstico y también ayuda a identificar varios aspectos clínicos

que, en el pasado, tendían a pasar desapercibidos una vez realizado el diagnóstico principal. Este enfoque diagnóstico de la comorbilidad psiquiátrica, de presencia común para los sistemas CIE y DSM, tiene varias ventajas desde una perspectiva de utilidad clínica. Por un lado, maximiza la comunicación del diagnóstico y, por otro, ayuda a asegurar que todos los aspectos clínicamente importantes de la presentación de un paciente son convenientemente abordados. Esta estrategia alienta al clínico a registrar la máxima cantidad de información diagnóstica, como una forma de caracterizar la complejidad de las presentaciones clínicas. Sus principales limitaciones están relacionadas con el hecho de que muchos médicos y sistemas de información de salud tienen una capacidad limitada para capturar realmente esta información diagnóstica y, a menudo, no pueden caracterizar los trastornos adicionales que están presentes.

- Las diferentes clasificaciones utilizan diferentes términos, no siempre equiparables, para definir las formas más problemáticas de consumo de sustancias (consumo de riesgo, consumo perjudicial, abuso, dependencia o trastorno por consumo con diferentes grados de gravedad). Estas diferencias en las definiciones utilizadas son relevantes no sólo desde la perspectiva epidemiológica, sino también en relación con el tratamiento y los servicios necesarios.
- Otro factor importante a tener en cuenta es que los diferentes efectos farmacológicos, ya sean agudos o crónicos, de las diferentes sustancias psicoactivas pueden simular los síntomas de otros trastornos mentales, dificultando así la diferenciación de los síntomas psicopatológicos (que representan un trastorno mental independiente o primario) de los efectos esperados propiamente de la intoxicación aguda o crónica de la sustancia o, por el contrario, de su privación (por ejemplo, el insomnio puede interpretarse como un síntoma de consumo de cocaína o un síntoma de depresión). Esta superposición de síntomas de consumo de sustancias o de abstinencia con síntomas correspondientes a diferentes trastornos mentales es un problema relevante para el diagnóstico de comorbilidad. Estas características se han reflejado en la evolución de los conceptos diagnósticos relacionados con la comorbilidad.

#### **1.1.4. Evolución de los conceptos diagnósticos de comorbilidad del consumo de sustancias y trastornos mentales**

Históricamente, los enfoques para el diagnóstico de trastornos mentales comórbidos entre pacientes con consumo de sustancias se desarrollaron a partir de los criterios más simples de Feighner, que distinguían entre trastornos *primarios* y *secundarios* en función de la edad al inicio de cada trastorno, siendo la edad más temprana considerada *primaria* (Feighner, Robins et al. 1972). El principal problema de esta clasificación es que la historia natural de las distintas enfermedades mentales no es la misma y, por otro lado, los trastornos tienen distinta edad de inicio, sin que ello implique una relación de asociación.

Posteriormente, los Criterios Diagnósticos de Investigación (RDC) (Spitzzer, Endicott et al. 1978), DSM-III (APA 1980) y DSM-III-R (APA, 1987) utilizaron el concepto de *orgánico* versus *trastornos no orgánicos*. En estos sistemas de clasificación, los sujetos en los que los factores orgánicos pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del trastorno psiquiátrico se consideraron que no tenían un trastorno psiquiátrico independiente. Sin embargo, no se proporcionaron criterios específicos para distinguir trastornos *orgánicos* de *no orgánicos*, dejando el proceso de diferenciación poco claro. La falta de criterios específicos para esta decisión dejó margen para los enfoques discrepantes. Además, los estudios que utilizaron instrumentos de diagnóstico estructurados mostraron una baja fiabilidad y validez en los diagnósticos psiquiátricos en aquellos sujetos con un trastorno por consumo de sustancias (Torrens, Martin-Santos et al. 2006).

Desde entonces, en respuesta al creciente reconocimiento de la importancia de los trastornos psiquiátricos comórbidos en los usuarios de sustancias psicoactivas, tanto el DSM-IV (APA 1994) como la CIE-10 (WHO 1992) hicieron hincapié en la necesidad de aclarar los diagnósticos de los trastornos psiquiátricos en los usuarios de sustancias psicoactivas. El DSM-IV puso más énfasis en la comorbilidad, reemplazando los términos dicotómicos *orgánicos* y *no orgánicos* por tres categorías: trastornos psiquiátricos *primarios*, trastornos *inducidos* por sustancias y *efectos esperados* de las sustancias. Los *efectos esperados* se refieren a los síntomas esperados de intoxicación y de abstinencia relacionados con el fármaco que no deben ser diagnosticados como síntomas de un trastorno psiquiátrico.

El DSM-IV-R (APA 2000) proporciona directrices más específicas para establecer esta diferenciación, que se mantienen en el DSM-5 (APA 2013):

- Se diagnostica un trastorno *primario* si los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia. Existen cuatro condiciones bajo las cuales un episodio que concurre con la intoxicación o la abstinencia de la sustancia se puede considerar primario:
  1. Cuando los síntomas son sustancialmente superiores a lo que cabría esperar dado el tipo o la cantidad de sustancia utilizada o la duración del consumo de dicha sustancia.
  2. Hay antecedentes de episodios no relacionados con la sustancia.
  3. El inicio de los síntomas precede al inicio del consumo de sustancias.
  4. Los síntomas persisten durante un período sustancial de tiempo (es decir, al menos un mes) después del cese de la intoxicación o de la retirada aguda.
- Se diagnostica un trastorno *inducido* por sustancias cuando:
  1. Se cumplen los criterios sintomáticos del trastorno.

2. El episodio debe ocurrir por completo durante un período de consumo intensivo de sustancias o dentro de las primeras cuatro semanas después del cese del consumo de éstas;
  3. El consumo de la sustancia debe ser relevante para el trastorno (es decir, sus efectos pueden causar síntomas que imitan el trastorno que se está evaluando).
  4. Los síntomas deben superar los efectos esperados de la intoxicación o la abstinencia a la sustancia.
- Los *efectos esperados* son los efectos fisiológicos debidos al consumo o abstinencia de las distintas sustancias. Estos efectos se reflejan en los síntomas específicos de intoxicación y de abstinencia para cada categoría principal de sustancias. Los efectos esperados pueden ser idénticos a los síntomas de los trastornos mentales primarios (por ejemplo, insomnio, alucinaciones).

La CIE-10 (WHO 1992) proporciona criterios específicos para diferenciar entre trastornos primarios y trastornos resultantes del consumo de sustancias psicoactivas, pero sólo para trastornos psicóticos. Además, la CIE-10 excluye los episodios psicóticos atribuidos al consumo de sustancias psicoactivas de la clasificación primaria. Sin embargo, no proporciona una categoría independiente de sustancias psicoactivas relacionadas con ningún otro tipo de trastorno psiquiátrico. Por definición, un *trastorno mental orgánico* de la CIE-10 excluye el alcohol u otros trastornos relacionados con sustancias psicoactivas. El trastorno mental orgánico de la CIE-10 y el trastorno delirante orgánico no pueden usarse para diagnosticar episodios que se producen simultáneamente al consumo intenso de sustancias psicoactivas. Además, el concepto contenido en el DSM respecto los síntomas que superan los efectos esperados de la intoxicación y la abstinencia no está incluido en la CIE-10.

De esta manera se puede decir que la evolución de los criterios diagnósticos utilizados en relación con la comorbilidad es también relevante para entender las dificultades en el estudio de este tema y los polémicos resultados observados en los diversos estudios epidemiológicos.

### **1.1.5. Evaluación de la comorbilidad psiquiátrica en usuarios de sustancias**

Tal y como se ha mencionado previamente, el diagnóstico clínico de los trastornos mentales comórbidos en sujetos con trastorno por consumo de sustancias implica dos principales dificultades.

En primer lugar, los efectos agudos o crónicos del consumo de sustancias pueden simular síntomas de otros trastornos mentales, lo que dificulta la diferenciación entre los síntomas psiquiátricos que representan un trastorno (primario) independiente y los síntomas de intoxicación aguda o crónica.

Por otro lado, los trastornos psiquiátricos son considerados más bien síndromes que no enfermedades (entidades de las que se tiene conocimiento a nivel fisiopatológico y que poseen marcadores biológicos válidos y confiables).

Así, con el fin de aumentar la validez y la fiabilidad del diagnóstico psiquiátrico, se han diseñado diferentes entrevistas diagnósticas capaces de evaluar los trastornos psiquiátricos de una manera sistemática y estandarizada de acuerdo con los principales criterios de diagnóstico (DSM, ICD) a fin de eliminar sesgos.

La identificación de la presencia de otro trastorno psiquiátrico en pacientes con consumo de sustancias ha mejorado sustancialmente con el uso de los criterios del DSM-IV y el uso de la entrevista de diagnóstico *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders* (PRISM), diseñada especialmente para este propósito (Hasin, Trautman et al. 1996, Hasin, Trautman et al. 1998, Hasin, Samet et al. 2006). Esto ha demostrado que, a diferencia de otras entrevistas diagnósticas más ampliamente utilizadas en psiquiatría general (p. ej., SCID, SCAN), son fiables y válidas para la obtención de diagnósticos de comorbilidad psiquiátrica entre consumidores de sustancias (Torrens, Serrano et al. 2004, Hasin, Samet et al. 2006).

#### **1.1.6. Mecanismos de la comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias y de los trastornos mentales**

Como se mencionó anteriormente, hay tres maneras principales en las que pueden concurrir diferentes enfermedades o trastornos en el mismo individuo: oportunidad, sesgo de selección o asociación causal. Enfocándose en la comorbilidad del consumo de sustancias y trastornos mentales, enumeramos a continuación cuatro hipótesis etiológicas y neurobiológicas no exclusivas que podrían explicar la comorbilidad.

1. La primera hipótesis es que es el trastorno psiquiátrico no relacionado con el consumo de sustancias el que representaría el verdadero factor de riesgo para el consumo de sustancias psicoactivas y el desarrollo de un trastorno por consumo de sustancias comórbido.

En este supuesto, se pueden considerar diversas situaciones. En la *hipótesis de la automedicación* (Khantzian 1985) el trastorno por consumo de sustancias se desarrolla como resultado de los intentos por parte del paciente de hacer frente a los problemas asociados con el trastorno mental. En este caso, el trastorno por consumo de sustancias podría convertirse en un problema a largo plazo, o el consumo excesivo de alcohol o de otras sustancias psicoactivas podría disminuir cuando el trastorno mental preexistente se abordara apropiadamente (Bizzarri, Rucci et al. 2009, Leeies, Pagura et al. 2010, Smith and Randall 2012).

Alternativamente, en algunos trastornos psiquiátricos, puede ser difícil anticipar las consecuencias negativas del consumo de sustancias psicoactivas

(por ejemplo, manía o trastorno de personalidad antisocial). El trastorno psiquiátrico podría aumentar el riesgo de abuso y consumo repetido de sustancias (por ejemplo, cocaína), lo que podría llevar al desarrollo de un trastorno por consumo de sustancias y que podrían continuar incluso cuando el trastorno psiquiátrico preexistente es tratado apropiadamente o presenta remisión sintomatológica (Moeller, Barratt et al. 2001).

2. La segunda hipótesis es que un trastorno por consumo de sustancias podría desencadenar el desarrollo de otro trastorno psiquiátrico de tal manera que el trastorno psiquiátrico se desarrolla de forma independiente. En este caso el consumo de sustancias psicoactivas puede funcionar como un disparador para un trastorno subyacente a largo plazo. Este es probablemente el mecanismo subyacente a la asociación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia. Es bien sabido que el consumo de cannabis en adolescentes vulnerables puede facilitar el desarrollo de una psicosis que se comporta como una enfermedad independiente (Radhakrishnan, Wilkinson et al. 2014). En otros casos, el consumo repetido de sustancias psicoactivas conduce, a través de la neuroadaptación, a cambios biológicos que tienen elementos comunes con anormalidades que median ciertos trastornos psiquiátricos (Bernacer, Corlett et al. 2013).
3. La tercera hipótesis consiste en que un trastorno psiquiátrico temporal se produce como consecuencia de la intoxicación o la abstinencia de algún tipo específico de sustancia; esta circunstancia también se conoce como trastorno inducido por sustancias.  
Los trastornos psiquiátricos transitorios (por ejemplo, una psicosis con características que la asemejan a una esquizofrenia) se pueden producir como consecuencia de la intoxicación con tipos específicos de sustancias (por ejemplo, estimulantes, tales como anfetaminas y cocaína) o situaciones de abstinencia (por ejemplo, síndromes depresivos asociados con el abandono del consumo de estimulantes). La evidencia más reciente de patrones similares de comorbilidad y factores de riesgo en individuos con trastorno inducido por sustancias y aquellos con síntomas psiquiátricos independientes no inducidos por sustancias sugiere que los dos trastornos pueden compartir factores etiológicos subyacentes (Blanco, Alegria et al. 2012). Por otra parte, hay algunos estudios que muestran que, en algunos casos, los trastornos inducidos previos han sido diagnosticados como trastornos independientes después de un cierto período de seguimiento. Estos hallazgos sugieren que los trastornos inducidos por sustancias puede ser un estado transitorio previo a un trastorno independiente (Martin-Santos, Torrens et al. 2010, Magidson, Wang et al. 2013).
4. Finalmente, la cuarta hipótesis es que la combinación de un consumo de sustancias y otro trastorno mental puede representar dos o más condiciones patológicas independientes. En este caso, la combinación puede ocurrir por ca-

sualidad (aproximadamente, la prevalencia de un trastorno multiplicado por la prevalencia del otro) o como consecuencia de los mismos factores predisponentes (por ejemplo, estrés, personalidad, situación ambiental durante la infancia, influencias genéticas) que afectan al riesgo de padecer múltiples afecciones. Es decir, los trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos representarían diferentes expresiones sintomáticas de anomalías neurobiológicas preexistentes similares (Brady and Sinha 2005).

La investigación en neurociencia básica ha demostrado el papel clave de los factores biológicos y genéticos o epigenéticos en la vulnerabilidad de un individuo para estos trastornos. Genes, bases neuronales y medio ambiente están íntimamente interconectados. Todas las sustancias psicoactivas con potencial de abuso tienen una contrapartida en, o corresponden a algún sistema endógeno, como en el caso del sistema opioide, el sistema endocannabinoide, el sistema colinérgico/nicotínico o el sistema dopaminérgico. Una deficiencia hereditaria o adquirida en estos sistemas neurobiológicos y circuitos puede explicar el comportamiento adictivo y otros síntomas psiquiátricos.

Las conductas adictivas asociadas con otros trastornos psiquiátricos (rasgos o estados psicobiológicos) son, probablemente, trastornos del desarrollo. Éstos son trastornos que comienzan muy temprano en el desarrollo, posiblemente a través de la interacción de factores neurobiológicos y ambientales, y pueden presentarse con diferentes fenotipos, tales como síntomas psiquiátricos relacionados con la adicción o de otro tipo, en diferentes etapas de la vida.

Desde este punto de vista, la adicción (pérdida compulsiva del control, ansia incontrolable de consumo, búsqueda y consumo a pesar de consecuencias devastadoras) es un trastorno del comportamiento (con diversos objetos adictivos, tales como sustancias, juegos de azar, etc.) que se producen en un fenotipo vulnerable, en el que un estado o rasgo predispuesto de forma intrínseca determina la neuroplasticidad que será inducida por sustancias psicoactivas (Swendsen and Le Moal 2011).

### **1.1.7. Relevancia de la comorbilidad de los trastornos mentales en consumidores de sustancias**

La relevancia de la comorbilidad del consumo de sustancias y las enfermedades mentales está relacionada no únicamente con su alta prevalencia sino también con la dificultad de su manejo y la asociación con peores resultados en los sujetos afectados por dicha. Los pacientes con comorbilidad de trastornos mentales comórbidos con trastornos por consumo de sustancias presentan una mayor gravedad a nivel psicopatológico (Stahler, Mennis et al. 2009, Langas, Malt et al. 2011, Szerman, Lopez-Castroman et al. 2012) (la patología dual se asocia a menudo a índices más altos de recaída, peor cumplimiento del tratamiento, mayor frecuencia de recidiva del trastorno psiquiátrico y rehospitalización). De hecho, con frecuencia resulta apropiado hablar de ‘multimorbilidad’ ya que las personas afectadas suelen sufrir

un incremento en las tasas de riesgo de padecer una infección por VIH y por hepatitis C (Khalsa, Treisman et al. 2008), así como trastornos sociales tales como problemas familiares, desempleo, encarcelación o falta de hogar (Krausz, Clarkson et al. 2013, Greenberg and Rosenheck 2014, Pinderup, Thylstrup et al. 2016).

Así, la elevada carga que conlleva la comorbilidad psiquiátrica entre aquellos sujetos con trastornos por consumo de sustancias en los sistemas de salud y legales, se traduce en grandes costes para la sociedad (Whiteford, Degenhardt et al. 2013, DeLorenze, Tsai et al. 2014).

Los servicios de asistencia y tratamiento no suelen estar preparados para satisfacer debidamente las necesidades de diagnóstico y tratamiento de este grupo de pacientes, al no prestar atención y/o ser incapaces de hacer frente a la totalidad de los problemas de los pacientes. El resultado suele ser una situación de ‘puerta equivocada’ en la que los pacientes que necesitan urgentemente un tratamiento son enviados de un servicio a otro, mientras su situación se va deteriorando paulatinamente.

La práctica clínica ha demostrado que los trastornos comórbidos son recíprocamente interactivos y cíclicos, y se pueden esperar pronósticos deficientes tanto para los trastornos psiquiátricos como para el consumo de sustancias si el tratamiento no los aborda a ambos (Boden and Moos 2009, Magura, Rosenblum et al. 2009). El tratamiento de los pacientes con diagnóstico dual se configura como uno de los mayores retos en el campo de la atención a las adicciones en los próximos años. Las preguntas clave girarán en torno a dónde, cómo y por cuánto tiempo se deben tratar a estos pacientes (Torrens, Rossi et al. 2012).

La disponibilidad de la versión en español de la entrevista PRISM, adaptada y validada por nuestro grupo (Torrens, Serrano et al. 2004), nos ha permitido realizar estudios de comorbilidad en diferentes poblaciones de sujetos adictos a sustancias y avanzar en el conocimiento de las características de la patología dual en nuestro país. Desde un punto de vista epidemiológico, los estudios en población española han detectado una prevalencia de comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida en pacientes afectados de trastornos por consumo de opiáceos (Rodríguez-Llera, Domingo-Salvany et al. 2006, Astals, Domingo-Salvany et al. 2008), usuarios recreativos de ‘éxtasis’ (Martin-Santos, Torrens et al. 2010), así como consumidores de cánnabis (Cuenca-Royo, Torrens et al. 2013), alcohol (García Marchena, Araos et al. 2016) o cocaína (Herrero, Domingo-Salvany et al. 2008, Vergara-Moragues, Gonzalez-Saiz et al. 2012, Araos, Vergara-Moragues et al. 2017).

En la tabla 1.1 se describen las principales prevalencias a lo largo de la vida de la comorbilidad psiquiátrica según los diversos grupos de trastornos psiquiátricos determinados en población española.

Tabla 1.1: Prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica de por vida (según el DSM-IV) en diferentes poblaciones de consumidores españoles de sustancias

Estudios	Sustancias	T. afectivos (%)	T. psicóticos (%)	T. ansiedad (%)	T. alimentarios (%)	T. personalidad (antisocial o límite) (%)
Astals y col. 2008	Opiáceos	18.0	6.3	15.9	2.1	15.3
Rodríguez-Llera y col. 2006	Opiáceos	25.5	12.1	16.8	10.1	39.6
Martin-Santos y col. 2010	MDMA	37.8	0	13.5	17	8.1
Nocon y col. 2007	Diversas	40.9	6.1	16.5	1.7	29.6
Herrero y col. 2008	Cocaína	26.6	5	12.9	4.3	13.7
Vergara-Moragues y col. 2012	Cocaína	31.3	18.9	23.8	1.8	30.4
Cuenca-Royo y col. 2013	Cánnabis	13.5	1.4	3.5	2.4	5.9
Pedraz y col. 2015	Cocaína	33.0	13.0	22.0	0	31.0
García Marchena y col. 2016	Alcohol	45.7	9.3	19.8	1.2	24.1
Araos y col. 2017	Cocaína	30.4	16.3	22.0	2.3	32.2

## 1.2. Mecanismos neurobiológicos implicados en la adicción

Aunque la evidencia no es concluyente, se sugiere que existe un pequeño subconjunto de estructuras y mecanismos en donde podrían interactuar los efectos de las sustancias psicoactivas y la neurobiología de algunos trastornos mentales, hecho que podría explicar el alto grado de comorbilidad entre ambos trastornos (Morein-Zamir, Simon Jones et al. 2013, McCrory and Mayes 2015).

Aunque muchos de los mecanismos neurobiológicos que se mencionaran son especulativos, la reciente atención puesta en la cuestión de la patología dual ha provocado el inicio de múltiples estudios clínicos y preclínicos, que tratan de explicar del cómo y por qué hay tantos pacientes con trastornos mentales que usan sustancias psicoactivas, en comparación a la población general (Chambers 2007, Bandelow, Schmahl et al. 2010, Benjet, Borges et al. 2013).

Dependiendo del enfoque y del nivel biológico del que se esté hablando, la adicción se puede definir como un trastorno en el cerebro, el aprendizaje, la memoria, la maduración neuronal, la neuroplasticidad, la regulación homeostática y la compulsión (Nathan, Conrad et al. 2016).

A su vez, las diferentes sustancias de abuso tienen efectos variables en los diferentes sistemas neurobiológicos, por ejemplo, la cocaína y la metanfetamina tienen su efecto en el sistema catecolaminérgico, los opioides actúan en el sistema opioide endógeno, la nicotina a través de los receptores colinérgico-nicotínicos, los benzodiazepinas y el alcohol en el sistema gabaérgico y glutamatérgico, y la marihuana en el sistema cannabinoide (Grotenhermen 2005, Volkow and Morales 2015).

Sin embargo, la idea de que la adicción a sustancias psicoactivas específicas representan entidades patológicas independientes, se debilita debido a las grandes similitudes dentro de las diferentes categorías de los trastornos adictivos incluidas las adicciones no químicas o comportamentales (Vanyukov and Ridenour 2012). Cualquier sustancia adictiva, aunque con distinta ruta de administración, biotransformación y diana neuroquímica, tiene mecanismos no específicos similares (Vol-

low and Koob 2015). Esto se refleja en la alta comorbilidad entre los diferentes trastornos adictivos y la alta frecuencia de intercambio de una sustancia a otra durante la adicción (Volkow and Baler 2014, Volkow and Morales 2015) así como en la implicación de los niveles de dopamina del núcleo accumbens como factor relacionado con el circuito de recompensa en la mayoría de las sustancias de abuso y la activación del factor liberador de corticotropina (CRF) y el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA) durante el consumo y el abuso de sustancias (George, Le Moal et al. 2012).

Por otro lado, tras varias décadas de investigaciones dedicadas a las bases biológicas de las enfermedades mentales, se han logrado considerables progresos en el conocimiento del funcionamiento del cerebro y se han podido proponer hipótesis respecto a la fisiopatología de dichas enfermedades.

Tales observaciones se refieren sobre todo a tres grandes sistemas de neurotransmisores cerebrales: el dopaminérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico, donde las principales estructuras cerebrales que parecen estar implicadas son el córtex prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el tálamo y el cuerpo estriado, aunque también se ha referenciado el sistema endocannabinoide relacionado con la actividad dopaminérgica en el caso de la esquizofrenia y otros trastornos mentales (de Beaupaire 2005, Kuepper, Morrison et al. 2010, Rubino and Parolaro 2014).

Con respecto a la depresión se han descrito diversos substratos neurobiológicos involucrados, como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, además de la presencia de cambios en el metabolismo y en el tamaño neuronal, así como en la densidad glial. Se conoce debidamente la participación de las monoaminas (dopamina, serotonina) en su etiopatología. También se han implicado otros neurotransmisores, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato, así como su papel en la citotoxicidad neuronal (Diaz-Villa and Gonzalez-Gonzalez 2012). La evidencia neurobiológica sugiere varios puntos en común en la neurobiología de la depresión y los trastornos por consumo de sustancias. En individuos con depresión se han observado alteraciones en la neurotransmisión de serotonina, norepinefrina, acetilcolina, dopamina, GABA, factor liberador de corticotropina (CRF), neuropéptido Y y somatostatina (Markou, Kosten, & Koob, 1998). Muchos de estos mismos sistemas también han sido implicados en la abstinencia de sustancias psicoactivas. Además, algunos de estos sistemas están directamente asociados con los aspectos afectivos y depresivos de la abstinencia de sustancias que constituyen la sintomatología común de la dependencia y la depresión (Markou, Kosten et al. 1998).

En relación con la ansiedad, desde el punto de vista neurobiológico, ésta tiene su base en ciertas zonas del tallo cerebral (núcleos del rafe, locus ceruleus) que están involucrados en el desarrollo y transmisión de la angustia, así como en el hipocampo y la amígdala pertenecientes al sistema límbico. El sistema GABA es el neurotransmisor involucrado de manera más importante, el cual a veces funciona como ansiolítico y otras como generador de angustia (Segura 2008). Así mismo el sistema serotoninérgico está implicado en esta patología, en estrecha interacción con la adrenalina y la dopamina, jugando un papel tranquilizante o excitatorio. El

cortisol y la hormona corticotropa (ACTH) tienen un rol destacado también en la ansiedad (Segura 2008).

Con respecto a la esquizofrenia, la hipótesis dopaminérgica ha sido la más aceptada (Matthysse 1974), resultando sin embargo insuficiente para explicar toda la fenomenología de esta enfermedad, existiendo por tanto hallazgos que implican otros sistemas de neurotransmisión como la hipótesis glutamatérgica (Coyle 2006); hipótesis serotoninérgica (Kapur and Remington 1996); implicaciones del sistema colinérgico (Peralta and Cuesta 1995), y sistema gabaérgico (Lewis, Hashimoto et al. 2005), donde las estructuras involucradas son el área tegmental ventral del mesencéfalo, el núcleo accumbens, córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral, sustancia nigra, núcleos del rafe y locus ceruleus (Grace 1991). Existe, por otro lado, evidencias que indican que los factores neurobiológicos relacionados con el riesgo para desarrollar trastornos adictivos se asocian con la patogénesis de diferentes trastornos mentales, representando una vulnerabilidad biológica común para ambos trastornos (Lembke 2012, Samaha and Potvin 2014).

Los estudios preclínicos apuntan a que en esta comorbilidad están implicados varias vías de neurotransmisores y circuitos cerebrales cuya disregulación es el responsable de la aparición de la patología dual, siendo especialmente importante la vía dopaminérgica del sistema mesocorticolímbico, la cual se sabe está relacionada con el refuerzo en el ciclo de la adicción (Ambrosio and Roncero 2016). Esto concuerda con la presentación clínica crónica de la patología dual, consistente en episodios de recaídas y periodos de recuperación, en donde la exacerbación se puede asociar con factores ambientales o sociales desestabilizantes, estrés o la reexposición a la sustancia adictiva (Patel, Chisholm et al. 2016).

Es probable entonces que los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico, opioide, endocannabinoide y colinérgico-nicotínico estén implicados tanto en las enfermedades mentales como en los trastornos adictivos, por las correlaciones que existen entre los mecanismos neurobiológicos (Szerman, Martinez-Raga et al. 2013, Ambrosio and Roncero 2016).

En la tabla 1.2 de la página 14 puede observarse un resumen de los sistemas de neurotransmisores y los substratos neurobiológicos donde interactúan las sustancias psicoactivas y la ocurrencia de los trastornos mentales.

En esta memoria nos centraremos en el papel del sistema endocannabinoide endógeno respecto la aparición de la patología dual.

### **1.3. El sistema endocannabinoide**

El sistema endocannabinoide es un sistema lipídico neuromodulador, que comprende los receptores cannabinoide tipo 1 y tipo 2 (CB<sub>1</sub>R y CB<sub>2</sub>R, respectivamente) y dos principales ligandos cannabinoide endógenos: N-araquidonoiletanolamida (AEA) o anandamida (Devane, Hanus et al. 1992, Di Marzo, Bifulco et al. 2004) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Mechoulam, Ben-Shabat et al. 1995). El 2-AG es un

Tabla 1.2: Correlaciones neurobiológicas en la patología dual<sup>1</sup>

Substratos neurobiológicos	Neurotransmisores	Trastornos mentales	Trastorno por consumo de sustancias
Núcleo basal de Meynert Sistema reticular	Acetilcolina	Psicosis, ansiedad, depresión	Nicotina
Área tegmental ventral, núcleo accumbens, córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral, sustancia nigra, núcleos del rafe y locus ceruleus	Dopamina	Psicosis, ansiedad, depresión	Cocaína, anfetamina, nicotina
Hipocampo, amígdala y corteza prefrontal	Serotonina	Depresión	Anfetamina y derivados
Hipotálamo, diencéfalo, protuberancia, hipocampo y cerebro medio	Endorfinas, encefalinas y dinorfinas	T. personalidad límite	Opiáceos, alcohol
Hipocampo	N-metil-D-aspartato (NMDA)	Psicosis	Ketamina, fenciclidina (PCP)
Córtex, sistema límbico y región troncoencefálica	Ácido gamma-aminobutírico (GABA-A)	Trastornos afectivos y ansiedad	Barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol
Ganglios basales, cerebelo, hipocampo, corteza cerebral y sustancia gris periacueductal	Anandamida y agonistas CB1R (receptor cannabinoide tipo 1)	Psicosis, autismo, depresión mayor, TEPT, trastorno afectivo bipolar I, trastorno de ansiedad	Cannabis
Núcleos de rafe del tronco cerebral	Agonista del receptor 5-HT2A	Depresión, ansiedad, psicosis, TOC	LSD, mescalina y derivados

<sup>1</sup> Adaptado de Rojas and Castaño 2017.

agonista completo de los CB<sub>1</sub>R y CB<sub>2</sub>R, mientras que AEA, que es menos potente, es un agonista parcial (Sugiura 2009). La anandamida y el 2-AG son rápidamente inactivados por el mecanismo transportador y degradados por la enzima de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL), respectivamente (Basavarajappa 2007).

El Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el componente psicoactivo de entre los aproximadamente 100 compuestos activos identificados en la *Cannabis sativa* (una de las sustancias psicoactivas más ampliamente consumidas en el mundo) (Gaoni and Mechoulam 1964, Micale, Di Marzo et al. 2013) responsable de los efectos de ‘colocón’ del cannabis. El THC es un agonista parcial de los CB<sub>1</sub>R y CB<sub>2</sub>R (Matsuda, Bonner et al. 1993, Munro, Thomas et al. 1993) y ejerce esencialmente sus efectos psicoactivos mediante la activación del CB<sub>1</sub>R (Huestis, Gorelick et al. 2001).

Existe una evidencia significativa de que el consumo de cannabis promueve una reducción del estrés percibido, un aumento de la relajación y un amortiguamiento de la sensación de ansiedad (Velez, Johnson et al. 1989, Green, Kavanagh et al. 2003, Di Marzo, Bifulco et al. 2004) pero el consumo crónico, sin embargo, puede acompañarse de sensación de disforia, estado de ánimo depresivo y mayor ansiedad (Reilly, Didcott et al. 1998); cuanto más altas son las concentraciones de cannabis y mayor la frecuencia de consumo, mayor será también la gravedad de los síntomas

producidos por dicho consumo (Lee, Conigrave et al. 2009). Este efecto bifásico de los cannabinoides puede observarse en animales de laboratorio donde las dosis bajas de agonistas CB<sub>1</sub>R tienden a ser ansiolíticas y altas dosis tienden a incrementar los comportamientos relacionados con la ansiedad (Viveros, Marco et al. 2005).

## **1.4. Trastornos psiquiátricos y sistema endocannabinoide**

Muchos autores están de acuerdo en que el sistema endocannabinoide podría jugar un papel destacado en las bases neurobiológicas de varios trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo los trastornos de ansiedad, los trastornos del estado de ánimo y la esquizofrenia. Estudios previos han demostrado que el procesamiento emocional y los déficits cognitivos juegan un papel fundamental en dichos trastornos psiquiátricos.

Por otro lado, el sistema endocannabinoide está altamente representado en el córtex, el hipocampo y el circuito amigdalino, áreas cerebrales directamente implicadas en el procesamiento de la información con contenido emocional destacado, así como en el aprendizaje y la memoria (Rubino, Zamberletti et al. 2015).

### **1.4.1. El sistema endocannabinoide y los trastornos de ansiedad**

En sujetos sanos se ha observado como las concentraciones plasmáticas de AEA se correlacionan inversamente con la ansiedad (Dlugos, Childs et al. 2012). Los niveles plasmáticos más bajos de AEA en los individuos con trastorno por estrés postraumático se correlacionan con síntomas intrusivos más severos (Hill, Kumar et al. 2013). El sistema endocannabinoide también regula la extinción y el recuerdo de la memoria emocional, así como la función del HPA (Hill and Tasker 2012, Ruehle, Rey et al. 2012, Trezza and Campolongo 2013). Asimismo, individuos afectados de un trastorno por estrés postraumático habían mostrado una reducción en el nivel de señalización del sistema endocannabinoide sugerido por el aumento de la expresión del CNR<sub>1</sub> en el cerebro, así como una significativa reducción de las concentraciones de AEA y cortisol a nivel periférico (Neumeister, Normandin et al. 2013, Hauer, Kaufmann et al. 2014).

Cabe señalar que se han notificado tasas elevadas de consumo de cannabis entre los sujetos con trastorno de estrés postraumático (Vetter, Rossegger et al. 2008, Cornelius, Kirisci et al. 2010) y evidencias recientes indican que los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos y el TCH por vía oral pueden mejorar los síntomas del trastorno por estrés postraumático (Fraser 2009, Cameron, Watson et al. 2014, Roitman, Mechoulam et al. 2014).

Por otra parte, el tratamiento de los consumidores sanos y eventuales de cannabis con THC oral resulta en una disminución en la activación de la amígdala en respuesta a caras amenazantes, lo que apoya un papel de los endocannabinoides en la regulación de la ansiedad (Phan, Angstadt et al. 2008). La reducción de la activación de la amígdala ante situaciones de amenaza observada en una pequeña

muestra de consumidores de cannabis se vio que estaba inversamente relacionada con la reactividad de la amígdala (Cornelius, Aizenstein et al. 2010).

Los endocannabinoides se degradan a través de la acción enzimática de los inhibidores de la FAAH que, de esta manera, pueden ayudar a mitigar los síntomas del trastorno por estrés postraumático mediante el restablecimiento de bajos niveles de anandamida (asociada a su vez con un aumento de la ansiedad y los síntomas de hiperactividad), la supresión de la hiperreactividad de la amígdala (Gunduz-Cinar, Hill et al. 2013), el restablecimiento de la característica desregulación del HPA propia del trastorno por estrés postraumático, promoviendo el sueño y la supresión del sueño REM (Garcia-Garcia, Acosta-Pena et al. 2009), la reducción del hiperarousal y el tono simpático a través de la activación de los CB<sub>1</sub>R en las terminales de los nervios noradrenérgicos (Kirilly, Hunyady et al. 2013), así como a través de la modulación de otros endocannabinoides, tales como la palmitoiletanolamida (que es antiinflamatorio y analgésico) o la oleiletanolamida (capaz de regular la saciedad). Los inhibidores de la FAAH también se ha observado que pueden incrementar el umbral del dolor y reducir la inflamación de bajo grado en individuos con un trastorno por estrés postraumático (Lindqvist, Wolkowitz et al. 2014). Por otra parte, los portadores de una versión polimórfica del gen de *FAAH* que comporta la disminución de su actividad enzimática mostraron que la reactividad amigdalilar se reduce en aquellos individuos con incremento de la señalización mediada por AEA (Hariri, Gorka et al. 2009). Por lo tanto, la activación del sistema endocannabinoide puede tener un efecto ansiolítico (Patel and Hillard 2009).

#### **1.4.2. El sistema endocannabinoide y los trastornos depresivos**

El consumo agudo de cannabis eleva el estado de ánimo en individuos sanos, pero el consumo a largo plazo de cannabis promueve síntomas depresivos, tal vez como resultado de la regulación negativa del CB<sub>1</sub>R (Hillard and Liu 2014).

La identificación de la participación del sistema endocannabinoide en la regulación del estado de ánimo y, específicamente, su papel en la depresión y la ansiedad surgió de las observaciones obtenidas de individuos sintomáticos (Parolaro, Realini et al. 2010, Hauer, Kaufmann et al. 2014). Las personas que refieren un consumo regular de cannabis describen un estado de ánimo menos deprimido y un mayor efecto positivo del consumo de dicha sustancia con respecto a los no usuarios (Denson and Earleywine 2006) lo que sugiere una hipótesis de ‘automedicación’ del consumo de cannabis en la depresión.

Las disfunciones en el sistema endocannabinoide también se han observado en los seres humanos que sufren de trastornos del estado de ánimo. De hecho, se observó una reducción significativa de los niveles séricos de AEA y 2-AG en las mujeres diagnosticadas de depresión, sugiriendo que la hipoactividad del sistema endocannabinoide también puede estar presente en dichos pacientes (Hill, Miller et al. 2009).

El mRNA del CB<sub>1</sub>R presente en la corteza prefrontal de los individuos diagnos-

ticados de depresión es significativamente mayor en comparación con los controles, y los niveles tisulares de AEA y 2-AG en el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) están elevados en los pacientes alcohólicos con depresión en comparación con los alcohólicos sin depresión (Vinod, Arango et al. 2005). Los pacientes deprimidos que han cometido suicidio tienen una densidad un 24 % mayor de CB<sub>1</sub>R ocupados por agonistas y más proteína del CB<sub>1</sub>R en el córtex prefrontal dorsolateral respecto los controles (Hungund, Vinod et al. 2004).

Por otra parte, se ha observado un aumento significativo de la densidad del CB<sub>1</sub>R en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos deprimidos que cometieron suicidio, lo cual sugiere que el funcionamiento alterado del sistema endocannabinoide en el córtex prefrontal podría contribuir a la depresión (Hungund, Vinod et al. 2004, Parolaro, Realini et al. 2010). Por el contrario, la densidad de CB<sub>1</sub>R estaba significativamente reducida en individuos deprimidos que tomaban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en comparación con pacientes que no lo eran (Koethe, Giuffrida et al. 2009, Gorzalka and Hill 2011). Estos estudios, tomados conjuntamente, sugieren el hecho que el sistema endocannabinoide en la corteza frontal es hiperactivo en individuos afectados de depresión.

En la asociación entre la depresión y el consumo de cannabis podría subyacer una predisposición genética compartida (Harder, Morral et al. 2006). Tanto el trastorno por consumo de cannabis como la depresión tienen un componente hereditario destacable (Fu, Heath et al. 2002) y la comorbilidad entre ambos diagnósticos tiene una elevada prevalencia (Degenhardt, Hall et al. 2003, Lynskey, Glowinski et al. 2004). Los estudios en gemelos sugieren que los factores ambientales compartidos también contribuyen significativamente a la comorbilidad existente entre los trastornos depresivos y el trastorno por consumo de cannabis (Lynskey, Glowinski et al. 2004).

La exposición repetida al estrés es un factor que contribuye al desarrollo de la depresión. Dos estudios demostraron que las mujeres deprimidas tenían una reducción significativa de las concentraciones séricas de 2-AG (Hill, Miller et al. 2008, Hill, Miller et al. 2009) y este fenómeno se correlacionó inversamente con la duración del episodio depresivo (Hill, Miller et al. 2008). La depresión se acompaña de mayor nivel de inflamación (Pace, Hu et al. 2007), lo que lleva a considerar la hipótesis de que la supresión de 2-AG podría contribuir a un aumento del estado inflamatorio observado en la depresión.

Los polimorfismos existentes en el gen *FAAH* podrían tener relevancia en la reactividad al estrés y la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo (Monteleone, Bifulco et al. 2010, Gunduz-Cinar, MacPherson et al. 2013). Se ha vislumbrado, por ejemplo, la presencia de una asociación significativa entre los trastornos bipolares y un polimorfismo en el gen *CNR<sub>2</sub>* (Minocci, Masei et al. 2011), apoyando así la hipótesis de que el CB<sub>2</sub>R podría estar implicado en el mecanismo patogénico subyacente a este trastorno afectivo.

Existen evidencias científicas de que la heterogeneidad genética en los genes

que codifican para el CB<sub>1</sub>R y para la *FAAH* contribuye a varios rasgos emocionales relevantes por lo que se refiere a la vulnerabilidad al estrés y la alteración del estado de ánimo.

El CB<sub>1</sub>R está codificado por el gen *CNR<sub>1</sub>*, que exhibe múltiples formas de heterogeneidad genética en seres humanos. La primera heterogeneidad descrita es un polimorfismo de microsatélite en la región no traducida 3' (UTR) en la que el trinucleótido, AAT, se repite varias veces (Dawson 1995) y la longitud de la repetición del trinucleótido AAT se asoció significativamente con la depresión en una muestra de pacientes con Parkinson (Barrero, Ampuero et al. 2005) pero no en un estudio en población general (Tsai, Wang et al. 2001).

En la región del gen *CNR<sub>1</sub>* se han detectado múltiples polimorfismos de nucleótido simple (SNP), es decir, variaciones en la secuencia del ADN que afectan a una sola base, es decir, adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G), de una secuencia del genoma. En un estudio caso-control, el SNP rs1049353 mostró una mayor probabilidad de presentar un incremento en la razón de probabilidades de presentar depresión en individuos con un alelo A en la posición 385 (Monteleone, Bifulco et al. 2010). Otros SNPs localizados en regiones reguladoras del gen *CNR<sub>1</sub>* exhiben asociaciones significativas con variaciones en el procesamiento de los fenómenos de la recompensa y del miedo, así como también con la gravedad de los trastornos psiquiátricos (Hillard, Weinlander et al. 2012).

Algunos estudios genéticos con apoyo de pruebas de neuroimagen han observado una relación del genotipo *CNR<sub>1</sub>* con la personalidad y el estado de ánimo. Se pudo constatar como la variación genética consistente en cuatro SNPs en el gen *CNR<sub>1</sub>* se relacionaba con la respuesta a la recompensa social (y posiblemente con la depresión y el autismo) mediante la medición de las respuestas neuronales en el estriado ventral a caras felices por parte de 19 voluntarios sanos (Chakrabarti, Kent et al. 2006).

Otro estudio descubrió como cualquier asociación entre el genotipo *CNR<sub>1</sub>* y la depresión disminuía cuando se incluía en el análisis la covariación con situaciones vitales de carácter negativo (Juhász, Chase et al. 2009), lo que sugiere que el genotipo *CNR<sub>1</sub>* y las situaciones vitales exhiben una clara interacción entre genotipo y ambiente; estudios previos han sugerido que los eventos negativos de la vida pueden ser magnificados por el neuroticismo que, a su vez, es un reconocido predictor de la depresión (Kendler, Kuhn et al. 2004).

Además, algunas investigaciones (Agrawal, Nelson et al. 2012) indicaron que el genotipo *CNR<sub>1</sub>* tiene un papel en la vulnerabilidad a padecer anhedonia entre aquellos sujetos que experimentaron abusos de forma temprana. Sin embargo, no se llegó a encontrar ninguna asociación entre tres SNPs del *CNR<sub>1</sub>* (rs6454674, rs806368 y rs6801844) y suicidabilidad (Murphy, Ryan et al. 2011).

Por último, se ha demostrado que el hecho de tener el genotipo GG en el SNP rs1049353 confiere una mejor respuesta a largo plazo al tratamiento antidepresivo con citalopram en varones (Mitjans, Gasto et al. 2012), lo que refuerza la idea de que

la interacción entre el sistema endocannabinoide y la señalización serotoninérgica sería relevante en el estado de ánimo.

A pesar de que algunos datos obtenidos en individuos sanos indican un posible papel para el genotipo *FAAH* en la regulación de la recompensa (Hariri, Gorka et al. 2009), los estudios de asociación genética disponibles actualmente no apoyan un papel para el genotipo *FAAH* en la susceptibilidad a la depresión. Un estudio no encontró asociación significativa de rs324420 con síntomas depresivos en una cohorte de alrededor de 200 individuos (Sipe, Scott et al. 2010).

Los efectos secundarios del rimonabant, antagonista selectivo del CB<sub>1</sub>R, consistentes en alteraciones graves del estado del ánimo con aparición de trastornos depresivos y casos de ideación suicida e intentos de suicidio (Christensen, Kristensen et al. 2007, Mitchell and Morris 2007, Nissen, Nicholls et al. 2008) apoyan el papel protector potencial en la depresión y la ansiedad del sistema endocannabinoide. Este fármaco, inicialmente aprobado por su eficacia en el tratamiento de la obesidad y la resistencia a la insulina, fue finalmente retirado del mercado.

A modo de resumen, se puede decir que el genotipo *CNR<sub>1</sub>* podría estar implicado en la vulnerabilidad a síntomas depresivos específicos e influir en el inicio de la depresión o en la aparición de síntomas depresivos como resultado de la determinación de rasgos de personalidad y/o sensibilidad al estrés grave.

### 1.4.3. El sistema endocannabinoide y la esquizofrenia

El sistema endocannabinoide está implicado en las principales hipótesis fisiopatológicas de la esquizofrenia incluyendo la hiperdopaminergia mesolímbica (e hipofrontalidad dopaminérgica), los trastornos de los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico y gabaérgico, el estrés oxidativo, la deficiencia de lípidos de membrana y la neuroinflamación.

Se ha conjeturado que el trastorno del sistema endocannabinoide podría tener un papel relevante en la fisiopatología de la esquizofrenia. De hecho, los hallazgos de estudios genéticos, postmortem y de neuroimagen, así como la información obtenida de muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo, apoyan plenamente esta hipótesis.

El cannabis es la sustancia psicoactiva con mayor prevalencia de abuso en sujetos afectos por esquizofrenia (Koskinen, Lohonen et al. 2010). Se sabe que la aparición temprana del consumo de cannabis se asocia a una mayor incidencia de síntomas psicóticos o de esquizofrenia a lo largo de la vida (Andreasson, Allebeck et al. 1987, Arseneault 2002, van Os, Bak et al. 2002, Zammit, Allebeck et al. 2002) y una revisión sistemática (Moore, Zammit et al. 2007) demostró la existencia de un efecto dosis-respuesta, con un mayor riesgo en aquellas personas que consumían cannabis con mayor frecuencia.

Al cannabis se le ha considerado un elemento que puede intervenir en el desarrollo y pronóstico de la psicosis; se considera que el inicio de la psicosis se adelanta

unos 2,7 años entre aquellos que consumen cannabis (Large, Sharma et al. 2011). En un estudio realizado en Finlandia, la tasa de conversión de los trastornos psicóticos inducidos por sustancias a la esquizofrenia fue mayor entre los usuarios de cannabis (46 %) (Niemi-Pynttari, Sund et al. 2013). Además, el riesgo fue mayor en los primeros 3 años, con especial énfasis en los consumidores de cannabis. La administración aguda de THC induce una sintomatología esquizofreniforme transitoria, así como anomalías psicofisiológicas en personas sanas (D'Souza, Fridberg et al. 2012). Además, el THC es capaz de inducir una reagudización de los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos estables, tratados con antipsicóticos, más sensibles a los síntomas positivos y cognitivos inducidos por THC en comparación con los controles sanos (D'Souza, Abi-Saab et al. 2005).

A la inversa, el cannabidiol (CBD), un inhibidor de la FAAH que produce efectos hipnóticos, anticonvulsivos, ansiolíticos y neuroprotectores, no parece tener efectos psicomiméticos (Robson, Guy et al. 2014). Disminuye, además, los efectos psicomiméticos del THC (Bhattacharyya, Morrison et al. 2010) y atenúa la despersonalización inducida por la ketamina en individuos sanos (Hallak, Dursun et al. 2011).

Por otra parte, los usuarios crónicos de cannabis con una exposición significativa al cannabidiol mostraron síntomas menos positivos de esquizofrenia frente a los no expuestos (Morgan and Curran 2008).

Existe un debate sobre si el consumo de cannabis es un factor de riesgo independiente para la esquizofrenia y si la alta prevalencia del consumo de cannabis en pacientes denota la automedicación por su efecto neuroprotector (Potvin, Joyal et al. 2008).

Curiosamente, las personas que fuman cannabis con una proporción alta de CBD/THC parecen ser menos propensas a desarrollar psicosis que las personas que fuman cannabis con una proporción baja de CBD/THC (Di Forti, Morgan et al. 2009, Schubart, Sommer et al. 2011).

En los estudios postmortem en seres humanos surgen resultados algo confusos, observándose tanto regulación al alza (Dean, Sundram et al. 2001, Zavitsanou, Garrick et al. 2004, Newell, Deng et al. 2006) como regulación a la baja (Eggan, Hashimoto et al. 2008, Eggan, Stoyak et al. 2010) en el córtex cingulado. Incluso ha habido otro estudio (Koethe, Llenos et al. 2007) en el que no se encontró ninguna alteración a dicho nivel (Koethe, Llenos et al. 2007).

El aumento de la densidad del CB<sub>1</sub>R en el área cingulada en un estudio PET en pacientes con esquizofrenia correlacionó positivamente con la gravedad de la sintomatología positiva y a la inversa con respecto la gravedad de los síntomas negativos (Wong, Kuwabara et al. 2010).

En sujetos que estaban bajo tratamiento antipsicótico se observó la regulación a la baja del CB<sub>1</sub>R, resultados no advertidos en sujetos esquizofrénicos que no recibían tratamiento (Urighen, Garcia-Fuster et al. 2009).

Además, en un subgrupo de pacientes diagnosticados de esquizofrenia para-

noide se evidenció un incremento significativo de la afinidad por el CB<sub>1</sub>R en el córtex prefrontal dorsolateral en comparación con controles sanos y pacientes con esquizofrenia no paranoide, lo que sugiere una contribución diferente del CB<sub>1</sub>R en diferentes subtipos de esquizofrenia (Dalton, Long et al. 2011).

El consumo de cannabis, el tratamiento con fármacos antipsicóticos y las razones metodológicas podrían explicar la controversia actual en estos estudios. Curiosamente, los estudios que mostraron un aumento de la densidad del CB<sub>1</sub>R utilizaron la autorradiografía del receptor, mientras que los estudios que revelaron niveles más bajos utilizaron la medición de la expresión de ARNm o de los niveles de proteínas. En un estudio reciente (Volk, Eggen et al. 2014) realizado mediante ambas técnicas y con los mismos especímenes cerebrales postmortem se encontró un ARNm de CB<sub>1</sub> reducido y mayores niveles de unión de CB<sub>1</sub>R en el córtex prefrontal de sujetos esquizofrénicos, sugiriendo que la afinidad más alta del CB<sub>1</sub>R o su tránsito alterado en la membrana podría ser el resultado de esta divergencia.

La hipótesis de que la alteración de los niveles periféricos de los endocannabinoides podría estar acompañada de cambios paralelos en el cerebro como biomarcadores de la enfermedad y/o la respuesta al tratamiento en la psicosis fue invalidada por un estudio en cerebros postmortem de individuos diagnosticados de esquizofrenia donde los niveles de 2-AG eran más altos en el cerebelo, hipocampo y córtex prefrontal en comparación con los sujetos control (Muguruza, Lehtonen et al. 2013). Los niveles más altos de 2-AG observados podrían representar una respuesta adaptativa para disminuir la hiperactividad glutamatérgica presente en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos. Por otra parte, los niveles de AEA eran más bajos en todas las regiones cerebrales de los sujetos esquizofrénicos, lo que aparentemente invalidaba la hipótesis de que las alteraciones de los niveles de AEA en los fluidos biológicos reflejaban los del SNC (Muguruza, Lehtonen et al. 2013).

Los polimorfismos en el gen del *CNR<sub>1</sub>* se han asociado con la esquizofrenia en algunos estudios (Ujike, Takaki et al. 2002, Martinez-Gras, Hoenicka et al. 2006), pero no en otros (Tsai, Wang et al. 2000, Leroy, Griffon et al. 2001).

Algunos estudios genéticos en humanos han sugerido la presencia de una asociación del gen *CNR<sub>1</sub>* con un subtipo particular de la esquizofrenia, el hebefrénico (Ujike, Takaki et al. 2002, Chavarria-Siles, Contreras-Rojas et al. 2008), aunque otros han refutado este vínculo (Tsai, Wang et al. 2000, Seifert, Ossege et al. 2007, Zammit, Spurlock et al. 2007).

Algunos estudios de vinculación genética han demostrado asociación entre la hipofunción del gen *CNR<sub>2</sub>* y un mayor riesgo de esquizofrenia (Ishiguro, Carpio et al. 2010, Ortega-Alvaro, Aracil-Fernandez et al. 2011).

Diversos estudios recientes basados en técnicas de imágenes cerebrales in vivo en esquizofrénicos revelaron un aumento de la unión al CB<sub>1</sub>R en pons, núcleo accumbens y corteza cingulada e insular (Horti, Fan et al. 2006, Wong, Kuwabara et al. 2010, Ceccarini, De Hert et al. 2013). Específicamente, encontró que la afinidad incrementada por el CB<sub>1</sub>R está presente tanto en pacientes medicados como

en pacientes sin antipsicóticos, pero que está inversamente asociada con síntomas negativos y depresión sólo en pacientes sin antipsicóticos (Ceccarini, De Hert et al. 2013).

Se ha observado un incremento de la anandamida tanto en el líquido cefalorraquídeo como a nivel plasmático de los pacientes con un primer brote de esquizofrenia y sin historia previa de haber recibido medicación antipsicótica frente a sujetos controles (Leweke, Giuffrida et al. 1999, Giuffrida, Leweke et al. 2004). Estos niveles más elevados de anandamida se correlacionaron de forma negativa con los síntomas psicóticos y sufrieron una normalización paralela con la respuesta al tratamiento antipsicótico. Esta anandamida aumentó los niveles correlacionados negativamente con los síntomas psicóticos y se normalizó con la respuesta antipsicótica (Giuffrida, Leweke et al. 2004). Por otra parte, los niveles elevados de anandamida en los individuos prodrómicos se asociaron con un menor riesgo de evolución hacia la esquizofrenia (Koethe, Giuffrida et al. 2009), lo que sugiere que la anandamida puede representar un mecanismo compensatorio específicamente situado en los períodos prodrómicos e iniciales de la enfermedad (Gupta, Cahill et al. 2014).

Si bien la anandamida tiene una baja biodisponibilidad, existen fármacos que son capaces de reducir su desactivación mediante la inhibición de FAAH, así como a través del bloqueo de su recaptación en la neurona (Fowler 2006). Los nuevos fármacos centrados en aumentar los niveles endógenos de anandamida muestran grandes expectativas, especialmente en los casos de las fases tempranas de los cuadros agudos de esquizofrenia mediante el incremento de la dopamina prefrontal y la reducción de la dopamina mesolímbica (Roser, Vollenweider et al. 2010). Los pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento han experimentado mejoría sintomática con el dronabinol, un agonista de los CB<sub>1</sub>R (Schwarcz, Karajgi et al. 2009) y el consumo de cannabis se asoció con la mejora a nivel cognitivo en un subgrupo de pacientes en un metaanálisis reciente (Yucel, Bora et al. 2012) revelando así una cierta heterogeneidad en la interacción entre el cannabis y la esquizofrenia.

El CBD, un compuesto que, como hemos dicho previamente no presenta actividad psicoactiva y que aumenta los niveles de AEA mediante la inhibición de FAAH y el bloqueo de la recaptación en la neurona, se ha observado que tiene un efecto antipsicótico tanto en animales de experimentación como en humanos (Pertwee 2014). Esta sustancia mostró una eficacia similar a la amisulprida respecto la mejora en síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, pero con una mejor tolerancia (Leweke, Piomelli et al. 2012). Los inhibidores sintéticos de la FAAH aumentan la anandamida sobre los niveles de 2-araquidonoilglicerol, los cuales pueden estar implicados en los efectos psicóticos mediados por el CB<sub>1</sub>R.

Existen una serie de fármacos sintéticos que incrementan los niveles de anandamida y que parece podrían ofrecer eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (Hill and Gorzalka 2009, Ortega-Alvaro, Aracil-Fernandez et al. 2011), si bien todavía no han sido probados en el tratamiento de la esquizofrenia.

En sujetos sanos, el cannabidiol inhibe los episodios psicóticos inducidos por THC, así como los síntomas psicóticos inducidos por las dosis subanestésicas de ketamina (Bhattacharyya, Morrison et al. 2010, Hallak, Dursun et al. 2011, Englund, Morrison et al. 2013).

Por otra parte, el cannabidiol mostró la misma eficacia que la amisulprida respecto a la mejora de los síntomas positivos y fue incluso mejor que el dicho antipsicótico en la reducción de los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos (Leweke, Piomelli et al. 2012). El efecto beneficioso del cannabidiol puede basarse en su capacidad para inhibir FAAH aumentando así el nivel de AEA. Su seguridad y tolerabilidad en comparación con los antipsicóticos tradicionales lo convierten en un candidato ideal para el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, los ensayos a largo plazo, doble ciego, controlados con placebo en muestras más grandes son estrictamente necesarios para confirmar su potencialidad.

Según la hipótesis de que el sistema endocannabinoide (quizás por la vía del incremento de la anandamida) pudiera jugar un papel en el papel compensador de la psicosis temprana, el tratamiento temprano con un inhibidor de FAAH podría reducir la conversión a esquizofrenia en pacientes prodrómicos o mejorar el pronóstico en pacientes con un primer brote psicótico (Gupta, Cahill et al. 2014).

Se ha observado un aumento de los niveles de AEA en sangre periférica en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos. En estos casos, la remisión clínica se acompañó de una disminución significativa en los niveles periféricos de AEA y la transcripción de ARNm para *FAAH* (De Marchi, De Petrocellis et al. 2003).

Evidencias clínicas recientes parecen apoyar el hecho que el  $CB_2R$  pueda tener algún papel en la esquizofrenia. La disminución de ARNm del  $CB_2R$  a nivel periférico se asoció con una remisión clínica de la esquizofrenia (De Marchi, De Petrocellis et al. 2003). Del mismo modo, el aumento del  $CB_2R$  en los linfocitos se asoció significativamente con un empeoramiento del rendimiento cognitivo (Feretjans, de Campos et al. 2014), destacando que las alteraciones en el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia se asocian con variaciones en el  $CB_2R$  de las células inmunes periféricas.

Estudios que investigan los niveles en LCR han encontrado cambios similares a los niveles de sangre periférica. En el LCR de pacientes con una psicosis incipiente se han confirmado la existencia de niveles elevados de AEA. Además, dichos niveles de AEA correlacionaron con el retraso en la transición a la psicosis de aquellos sujetos en riesgo (Koethe, Giuffrida et al. 2009).

Se obtuvieron concentraciones incrementadas de AEA y palmitoiletanolamida (PEA) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia cuando se compararon con controles sanos, mientras que no se obtuvieron tales resultados para el 2-AG (Leweke, Giuffrida et al. 1999).

El mismo grupo encontró además un aumento de AEA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes afectados por un primer brote de esquizofrenia sin antecedentes de

haber recibido tratamiento antipsicótico previo e incluso en estadios prodrómicos de psicosis (Giuffrida, Leweke et al. 2004). Los niveles de AEA se normalizaron en pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos típicos; sin embargo, dichos niveles se mantuvieron elevados tras realizar tratamiento con antipsicóticos atípicos (Giuffrida, Leweke et al. 2004).

#### 1.4.4. El sistema endocannabinoide y el autismo

La mayoría de los estudios sobre el sistema endocannabinoide en endofenotipos relacionados con el autismo en seres humanos han considerado como importante el papel del CB<sub>1</sub>R, que está fuertemente expresado en estructuras estriatales implicadas en el procesamiento de la recompensa (van der Stelt, Breuer et al. 2005).

El sistema endocannabinoide se relaciona con diversas características fenotípicas propias del autismo:

1. Respuesta de recompensa social: un estudio de neuroimagen en humanos que midió la respuesta estriatal a las recompensas sociales (caras felices frente a caras neutras) encontró que algunos SNPs del gen *CNR<sub>1</sub>* están asociados con la actividad del estriado ventral en respuesta a caras felices (pero no a caras descontentas) (Chakrabarti, Kent et al. 2006). Posteriormente, este estudio se replicó en una cohorte independiente (Domschke, Dannlowski et al. 2008). En vista del papel central del estriado ventral en el procesamiento de las recompensas, es razonable inferir que la variación en el gen *CNR<sub>1</sub>* puede estar vinculado a las diferencias en la sensibilidad a las recompensas sociales. Otro estudio realizado en una muestra independiente utilizó el seguimiento de los movimientos oculares para demostrar que los mismos polimorfismos del gen *CNR<sub>1</sub>* se asociaron con una mayor duración de la mirada dirigida a caras felices (no ocurrió este efecto, en cambio, en respuesta a caras descontentas) (Chakrabarti and Baron-Cohen 2011).

Un estudio genético paralelo en población general encontró una asociación nominal de las mismas variaciones genéticas de *CNR<sub>1</sub>* con la empatía (Chakrabarti, Dudbridge et al. 2009) Los individuos con un trastorno del espectro autista (TEA) tienen una baja puntuación en la empatía; de acuerdo con esto, un estudio de expresión génica en cerebros postmortem de individuos con autismo había confirmado ya previamente una expresión reducida de CB<sub>1</sub> (Purcell, Jeon et al. 2001, Baron-Cohen and Wheelwright 2004).

Múltiples evidencias científicas apuntan a que las variaciones en el gen *CNR<sub>1</sub>* podrían tener un papel relevante en la respuesta ante la recompensa social, considerado un endofenotipo del autismo. Estos hallazgos en pacientes humanos tendrían un paralelismo en observaciones en modelos animales en los que el sistema endocannabinoide jugaría un papel destacado en el comportamiento social del juego, una medida indirecta de valoración de la recompensa social (Trezza and Vanderschuren 2008, Trezza, Baarendse et al. 2010).

2. Desarrollo neurológico: el autismo es una alteración del neurodesarrollo y se ha sugerido que el desarrollo atípico de la conectividad neural subyace en sus rasgos fenotípicos claves (Belmonte, Allen et al. 2004). Un conjunto de genes implicados en los procesos del neurodesarrollo que median la formación, la estabilización y la poda de las sinapsis se ha asociado de forma consistente con modelos animales de fenotipos relacionados con el autismo (Persico and Bourgeron 2006, Spooren, Lindemann et al. 2012, Tsai, Wilkerson et al. 2012). Por otro lado, varios genes de la familia de las neuroliginas se han asociado con autismo (Bourgeron 2009). En un modelo animal de autismo se observó una asociación entre una mutación en el gen de la neuroligina 3 (NLGN3) y un déficit en el comportamiento social, así como una alteración tónica en la señalización endocannabinoide (Foldy, Malenka et al. 2013, Jaramillo, Liu et al. 2014). Por lo tanto, existe una posible relación causal entre el desarrollo neural atípico y la disfunción potencial del sistema endocannabinoide en el autismo (Maccarrone, Guzman et al. 2014).
3. Ritmo circadiano: el sistema endocannabinoide influye en el ritmo circadiano en modelos animales (Cota, Steiner et al. 2007, Atkinson, Leggett et al. 2010, Vaughn, Denning et al. 2010). El autismo se ha asociado con patrones de sueño atípicos y ritmos circadianos (Glickman 2010). En el autismo se ha observado la presencia de polimorfismos en el gen de la N-Acetilserotonina-O-metiltransferasa (ASMT), una enzima que cataliza la reacción final de la síntesis de la melatonina, que van en paralelo con la presencia de niveles reducidos de melatonina circulante (Melke, Goubran Botros et al. 2008). Curiosamente, el sistema endocannabinoide también juega un papel en la regulación de los ritmos circadianos (Vaughn, Denning et al. 2010), por lo sería un probable objetivo por examinar mediante la utilización de modelos animales de fenotipos relacionados con el autismo.
4. Síntomas relacionados con la ansiedad: la ansiedad es altamente comórbida con el autismo (42-56 %). Se sabe que los endocannabinoides, y el cannabidiol en particular, median la ansiedad y los fenotipos relacionados (Campos and Guimaraes 2008, Rubino, Guidali et al. 2008). Informes anecdóticos de la utilización de cannabis en el autismo sugieren una reducción en los síntomas relacionados con la ansiedad. Así, el rol que tendrían los endocannabinoides en los trastornos del espectro autista podría venir mediado por su influencia en componente de ansiedad existente en esta enfermedad. La segunda comorbilidad común en el autismo relevante para la revisión actual es la epilepsia (hasta el 30 %). El sistema endocannabinoide está incluido como posible diana en varios estudios que se están llevando a cabo para la prospección de posibles fármacos antiepilépticos (Katona and Freund 2008). Por lo tanto, es posible que un potencial fármaco que actúe sobre el sistema de endocannabinoide sea capaz de mejorar las comorbilidades relacionadas con la epilepsia en los TEA.

Aquellos fármacos que actúen en los enzimas metabólicos del sistema endocannabinoide y, al mismo tiempo, enzimas clave de las vías oxidativas como las ciclooxigenasas parecen prometedores en las futuras terapias contra todos aquellos trastornos que tengan un componente inflamatorio (Sasso, Migliore et al. 2015). Además, posiblemente también tengan un efecto beneficioso en los TEA.

Un segundo objetivo a medio plazo podría centrarse en los fármacos antiepilépticos que se están desarrollando, centrándose en el sistema endocannabinoide. Estos fármacos podrían mejorar potencialmente los síntomas relacionados con la epilepsia que coexisten comúnmente con el TEA.

Los cambios en el CB<sub>2</sub>R en modelos animales de TEA así como las alteraciones observadas en células mononucleares de sangre periférica de pacientes jóvenes con dichos trastornos (Onaivi, Benno et al. 2011, Siniscalco, Sapone et al. 2013), podrían tener un papel relevante como posibles biomarcadores diagnósticos.

#### 1.4.5. El sistema endocannabinoide y los trastornos alimentarios

Los efectos gratificantes del ayuno o la ingesta compulsiva pueden conllevar la alteración de la función endocannabinoide (Monteleone, Piscitelli et al. 2012). La adicción a los alimentos y a las sustancias psicoactivas se ha visto que proviene en parte de la disfunción cerebral de la función de recompensa y se asocia a neuroadaptaciones secundarias en el sistema mesolímbico (Stoving, Andries et al. 2009). De manera similar a la adicción a las sustancias psicoactivas, la adicción a los alimentos se define por la alimentación compulsiva, excesiva o insuficiente, a pesar de las consecuencias negativas y los intentos fallidos de *normalizar* la alimentación disfuncional.

La anorexia nerviosa y el trastorno por atracón se asocian con un aumento de los niveles sanguíneos de N-araquidoniletanolamida y niveles disminuidos de leptina (Monteleone, Matias et al. 2005), hormona anorexígena que inhibe la síntesis de AEA. La anorexia se asocia con un polimorfismo de repetición del triplete del gen *CNR<sub>1</sub>*, gen que codifica el CB<sub>1</sub>R (Siegfried, Kanyas et al. 2004) y una asociación sinérgica entre los polimorfismos C385A del gen que codifica para la amilasa de ácidos grasos (*FAAH*) y rs1049353 del gen *CNR<sub>1</sub>* (Monteleone, Bifulco et al. 2009).

El polimorfismo C385A del gen *FAAH* también está asociado con la obesidad (Sipe, Waalen et al. 2005), aunque se desconoce si esto puede influir en los mecanismos hedónicos, el metabolismo o ambos. La anorexia y la bulimia nerviosa también se asocian con niveles elevados de RNAm en el plasma (Frieling, Albrecht et al. 2009), el aumento de la disponibilidad de CB<sub>1</sub>R en las áreas corticales frontales (Gerard, Pieters et al. 2011) y un polimorfismo *CNR<sub>2</sub>* (Ishiguro, Carpio et al. 2010).

A pesar de que dos pequeños ensayos clínicos no mostraron eficacia del THC

(Stoving, Andries et al. 2009), un ensayo más amplio demostró un pequeño pero significativo aumento de peso en mujeres con anorexia nerviosa severa después de cuatro semanas de tratamiento con dronabinol (Andries, Frystyk et al. 2014).

Por el contrario, en el trastorno por atracón, el antagonista del CB<sub>1</sub>R rimonabant reduce significativamente el atracón y promueve la pérdida de peso, con modestos efectos secundarios psiquiátricos (Pataky, Gasteyer et al. 2013, Scherma, Fattore et al. 2013).

En ratas que padecen una situación de abstinencia forzada de alimentos altamente palatables se observa un estado de abstinencia similar al que se presenta con la privación de sustancias psicoactivas de abuso, con síntomas que incluyen un aumento de la ansiedad y el consumo excesivo en el momento en el que se tiene acceso de nuevo a esos alimentos. Estos síntomas son el resultado del aumento de la activación del factor 1 de liberación de corticotropina (CRF<sub>1</sub>, también conocida como CRHR<sub>1</sub>) en el núcleo central de la amígdala (CeA) (Iemolo, Blasio et al. 2013) y se invierten por un aumento la activación del CB<sub>1</sub>R por incremento de 2-AG (Blasio, Iemolo et al. 2013).

Esto sugiere que la disregulación de la función del núcleo central de la amígdala es un factor común que contribuye a la motivación patológica por las sustancias psicoactivas y los alimentos, y que la activación endocannabinoide del núcleo central de la amígdala puede ser en respuesta de la activación de las señales de estrés propios de la clínica abstinecial.

#### **1.4.6. El sistema endocannabinoide y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuropsiquiátrico comúnmente diagnosticado en niños con falta de atención, impulsividad e hiperactividad. Una larga serie de estudios apunta a que la base del trastorno correspondería a una disfunción del sistema dopaminérgico y, de hecho, ciertas variantes alélicas específicas de los genes que codifican para el transportador de la dopamina (DAT) y para los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> (D<sub>2</sub>R y D<sub>4</sub>R, respectivamente) también se han asociado con este trastorno (Cook, Stein et al. 1995, Comings, Wu et al. 1996, Waldman, Rowe et al. 1998, Durston, Fossella et al. 2005, Faraone, Perlis et al. 2005, Todd, Huang et al. 2005, Gizer, Waldman et al. 2008). En pacientes afectados de TDAH se ha observado una actividad anormal en los D<sub>2</sub>R del estriado (Ilgin, Senol et al. 2001, Neto, Lou et al. 2002) y en modelos de ratón de TDAH con delección del gen DAT (Gainetdinov and Caron 2003, Madras, Miller et al. 2005). Como los D<sub>2</sub>R del estriado juegan un papel importante en el control motor (Boulay, Depoortere et al. 1999, Usiello, Baik et al. 2000), es concebible que la señalización anormal asociada a D<sub>2</sub>R medie algunos de los síntomas del TDAH. Los D<sub>2</sub>R interactúan ampliamente con el sistema endocannabinoide (ECS) en el cuerpo estriado. La estimulación de estos receptores, de hecho, aumenta los niveles estriatales de los endocannabinoides (Giuffrida, Parsons et al. 1999, Beltra-

mo, de Fonseca et al. 2000, Centonze, Battista et al. 2004) y sensibiliza a los CB<sub>1</sub>R (De Chiara, Angelucci et al. 2010). Además, los endocannabinoides actúan como efectores favoreciendo la señalización D<sub>2</sub>R en el control de la transmisión sináptica del estriado (Gerdeman, Ronesi et al. 2002, Yin and Lovinger 2006). No es sorprendente, por lo tanto, que el sistema endocannabinoide se haya visto implicado en diversos trastornos relacionados con el malfuncionamiento del sistema dopaminérgico, tales como la esquizofrenia (Emrich, Leweke et al. 1997, De Marchi, De Petrocellis et al. 2003, Giuffrida, Leweke et al. 2004), Parkinson (Gubellini, Picconi et al. 2002, Pisani, Fezza et al. 2005), la adicción a las sustancias psicoactivas (De Vries, Shaham et al. 2001, Maldonado, Valverde et al. 2006, Centonze, Rossi et al. 2007) y el TDAH (Centonze, Bari et al. 2009).

La posible participación del sistema endocannabinoide en el TDAH ha sido escasamente explorada. Un estudio previo en pacientes con TDAH demostró una disminución significativa de la actividad de la enzima FAAH en linfocitos de sangre periférica de sujetos con TDAH en comparación con sujetos control, con un aumento resultante de los niveles plasmáticos de AEA (Centonze, Bari et al. 2009).

El incremento de los niveles de AEA en estos pacientes tiene una posible implicación en la patofisiología del TDAH dado que la AEA reduce la actividad del DAT en las neuronas (Chen, Appell et al. 2003).

Otra investigación apuntó la existencia de una alteración de la actividad de los CB<sub>1</sub>R en sujetos con TDAH, demostrando la asociación entre TDAH y un polimorfismo específico del gen CB<sub>1</sub>R (Lu, Ogdie et al. 2008).

En un modelo murino de la enfermedad obtenida por mutación triple del gen DAT (ratones DAT-CI o *DAT cocaine-insensitive mice*, es decir, ratones con la triple mutación en la proteína transportadora DAT insensible a la cocaína), se encontró una pérdida selectiva de la sensibilidad de los CB<sub>1</sub>R en el control de la transmisión gabaérgica a nivel del estriado, lo que sugiere una alteración compleja del sistema endocannabinoide en el TDAH.

En el estriado, los CB<sub>1</sub>R que actúan modulando la transmisión glutamatérgica son en su mayoría activados por AEA, debido a que el aumento de tono de AEA inhibe selectivamente las frecuencias postsinápticas excitatorias (Rossi, De Chiara et al. 2009), mientras que el otro endocannabinoide, el 2-AG, es el agonista endógeno preferente de los CB<sub>1</sub>R que modulan el GABA debido a que la estimulación de la síntesis 2-AG con DHPG, un potente agonista de los receptores glutamatérgico metabotrópicos del grupo I (Maccarrone, Rossi et al. 2008, Maccarrone, De Chiara et al. 2009) o después de la activación del receptor M1 de la acetilcolina (Musella, De Chiara et al. 2010) reduce la transmisión gabaérgica pero no glutamatérgica.

En base a lo anterior puede postularse que la inhibición de la liberación de glutamato estriatal mediada por AEA está aumentada en el TDAH, mientras que se pierde la inhibición de las sinapsis gabaérgicas dependientes de 2-AG. La combinación de estas alteraciones provoca probablemente la inhibición de la actividad neuronal estriatal, que depende en gran medida de la actividad coordinada de las sinapsis glu-

tamatérgicas y gabaérgicas (Fisone, Hakansson et al. 2007, Tepper, Abercrombie et al. 2007).

En un modelo animal de TDAH se ha observado un defecto en la liberación estriatal de glutamato (Russell 2003), así como en sujetos con TDAH se ha descrito la existencia de hipoactividad de los circuitos frontostriatales (Lou, Henriksen et al. 1989, Zametkin, Liebenauer et al. 1993, Rubia, Overmeyer et al. 1999, Casey, Epstein et al. 2007). Además, se ha observado una reducción del volumen del núcleo caudado en pacientes con TDAH (Castellanos, Giedd et al. 1996, Castellanos, Lee et al. 2002), y se ha descrito también una asociación entre el volumen caudado y la gravedad de los síntomas de hiperactividad (Schrimsher, Billingsley et al. 2002, Castellanos, Sharp et al. 2003, Durston, Fossella et al. 2005). Asimismo, se ha descubierto que la mutación DAT puede abolir la sensibilidad de las sinapsis gabaérgicas no sólo al agonista CB<sub>1</sub>R sintético HU210, sino también a los endocannabinoides (probablemente 2-AG) (Maccarrone, Rossi et al. 2008) movilizados en respuesta a la estimulación de los receptores glutamatérgicos tipo 5. Este último hallazgo sugiere que la alteración del CB<sub>1</sub>R observada en ratones DAT-CI puede tener consecuencias sinápticas relevantes durante la actividad fisiológica del estriado, que es impulsada principalmente por los aportes de glutamato provenientes de la corteza y el tálamo (Stern, Jaeger et al. 1998).

Los CB<sub>1</sub>R estriatales se han implicado no sólo en el control motor (Carriba, Ortiz et al. 2007, Martin, Wieler et al. 2008), sino también en los procesos emocionales (Rossi, De Chiara et al. 2009, Rossi, De Chiara et al. 2010), lo que sugiere que la pérdida de CB<sub>1</sub>R que modulan el GABA observada en los ratones DAT-CI podría desempeñar un papel en el fenotipo hiperactivo del TDAH experimental y humano, y también en la ansiedad y la depresión que acompaña a menudo al TDAH (Cormier 2008, Klassen, Katzman et al. 2010). De hecho, la pérdida de la función de los CB<sub>1</sub>R moduladores del GABA ocurre concomitantemente con síntomas ansiosos-depresivos reactivos a situaciones estresantes (Rossi, De Chiara et al. 2010), y el incremento de la señalización estriatal del GABA por parte de los CB<sub>1</sub>R es capaz de mediar los efectos ansiolíticos que suceden a las experiencias gratificantes (De Chiara, Angelucci et al. 2010, De Chiara, Errico et al. 2010).

En este sentido, la ingesta de sacarosa tiene fuertes propiedades gratificantes en los ratones, sensibiliza a los CB<sub>1</sub>R moduladores de GABA y amortigua las consecuencias emocionales y sinápticas del estrés (Rossi, De Chiara et al. 2008, De Chiara, Errico et al. 2010). La observación de que los CB<sub>1</sub>R moduladores de GABA estriatales no se sensibilizan en respuesta a la toma de sacarosa en ratones DAT-CI indica un defecto en la estimulación del estado de ánimo secundaria a experiencias vitales gratificantes en el sujeto afecto de TDAH, lo que probablemente contribuye a los trastornos emocionales observados en estas personas.

Los ratones DAT-CI presentan alteraciones severas de la señalización dopaminérgica estriatal (Napolitano, Bonito-Oliva et al. 2010) y la sensibilidad estriatal de los CB<sub>1</sub>R moduladores del GABA está bajo el control del sistema dopaminérgico. La activación del sistema dopaminérgico con la cocaína, de hecho, aumenta la sen-

sibilidad de los CB<sub>1</sub>R moduladores del GABA al agonista CB<sub>1</sub>R sintético HU210, mientras que el bloqueo de los DRD2 con haloperidol inactiva completamente los CB<sub>1</sub>R moduladores del GABA. Curiosamente, la sensibilidad de los CB<sub>1</sub>R moduladores del glutamato no se afecta por la cocaína y el haloperidol, lo cual sí ocurre en los ratones DAT-CI.

En conclusión, investigaciones recientes señalan al CB<sub>1</sub>R como un nuevo actor molecular en el TDAH y sugiere que las estrategias terapéuticas dirigidas a interferir con el sistema endocannabinoide podrían resultar eficaces en este trastorno.

#### **1.4.7. El sistema endocannabinoide y los trastornos de la personalidad**

Se ha comprobado una correlación entre un mayor nivel de actividad del sistema endocannabinoide con la conducta impulsiva y la búsqueda de novedad, rasgos de personalidad que generalmente alcanzan su punto álgido de intensidad durante la adolescencia.

Asimismo, se ha observado un efecto de interacción entre la variación del gen *CNR<sub>1</sub>* y la adversidad temprana con respecto a la impulsividad durante la adolescencia. Se ha identificado el alelo T menor de rs1049353 como un factor protector que atenúa el riesgo de anhedonia relacionado con la exposición al abuso físico infantil (Agrawal, Nelson et al. 2012).

Además, se ha detectado un efecto de interacción entre la variación del gen *CNR<sub>1</sub>* y la adversidad temprana con respecto a la impulsividad durante la adolescencia. En concreto, la adversidad psicosocial temprana se ha relacionado con una mayor impulsividad entre los portadores homocigóticos del alelo rs806379 A y del alelo T rs1049353 en comparación con los portadores homocigóticos del respectivo alelo principal. En contraste, ningún efecto significativo del genotipo surgió bajo condiciones de baja adversidad psicosocial. Esto sugiere un efecto mediado genéticamente sobre la señalización endocannabinoide como base neurobiológica del comportamiento impulsivo (Ponce, Hoenicka et al. 2003, Benyamina, Kebir et al. 2011).

Otros polimorfismos del gen *CNR<sub>1</sub>*, particularmente el rs806379, han sido examinados por Ehlers y col. (2007) y Bidwell y col. (2013) con respecto a su contribución a los fenotipos relacionados con la impulsividad con resultados inconsistentes. Una razón de esta inconsistencia es posiblemente el hecho de que el efecto de las variantes del gen *CNR<sub>1</sub>* está condicionada a la experiencia de la adversidad temprana. Existe una amplia evidencia preclínica que demuestra que las experiencias adversas tempranas como la privación materna afectan la impulsividad y la respuesta a la novedad en la descendencia. La señalización endocannabinoide alterada ha sido fuertemente sugerida para representar una base neurobiológica de tales modificaciones de comportamiento como consecuencia de condiciones de crianza adversas.

La investigación sobre la base neuroquímica de la impulsividad ha proporcionado evidencia convergente para la participación del sistema de neurotransmisión serotoninérgico (5-HT). En particular, la disminución de la transmisión 5-HT se

ha relacionado con la impulsividad (Dalley y Roiser 2012); sin embargo, los mecanismos exactos siguen siendo poco claros. Varios estudios que han examinado si los genes que afectan a la transmisión 5-HT se asocian con impulsividad, han mostrado resultados contradictorios (Lage y col., 2011). Los hallazgos de estudios realizados en animales han indicado un alto nivel de superposición entre el sistema 5-HT y el sistema endocannabinoide, lo que sugiere que los efectos conductuales de estos últimos, como la regulación de las respuestas al estrés, están mediados por la modulación de la señalización 5-HT (Haj-Dahmane and Shen 2005). Otro péptido posiblemente implicado en la asociación entre  $CNR_1$  e impulsividad es el factor neurotrófico Neuregulina 1 que recientemente se ha demostrado que interactúa con el sistema endocannabinoide durante la adolescencia en ratones (Spencer y col., 2013). Por último, se ha propuesto que la impulsividad desempeñe un papel importante en la patogénesis de una amplia gama de trastornos psiquiátricos, particularmente en el TDAH (Winstanley, Eagle et al. 2006). Sin embargo, la evidencia de que el TDAH está relacionado con la variación en los genes que codifican para las proteínas implicadas en la neurotransmisión 5-HT y endocannabinoide es escasa (Faraone and Mick 2010). En la literatura, se discuten ampliamente las ventajas y desventajas de diferentes enfoques para evaluar la adversidad psicosocial (Evans, Li et al. 2013). Se han ofrecido una serie de razones a favor del uso generalizado de múltiples evaluaciones de factores de riesgo. Entre éstos se ha visto como múltiples exposiciones de riesgo relativas a exposiciones de riesgo único tienen consecuencias de desarrollo peores. Otras razones se refieren al hecho de que, según la investigación sobre los procesos subyacentes a los efectos del riesgo, la relación entre los factores de riesgo y los resultados a menudo no es directa ni específica. Muchos factores de riesgo ejercen influencias indirectas a través de su impacto en las variables que están más directamente relacionadas con el resultado del niño. Además, los factores de riesgo únicos no están uniformemente relacionados con los resultados individuales, pero parecen aumentar los riesgos para una variedad de resultados adversos. En consecuencia, muchas condiciones de riesgo diferentes pueden conducir al mismo resultado adverso. Finalmente, los factores de riesgo individuales no ocurren independientemente entre sí, pero tienden a agruparse en los mismos individuos y grupos. La escasa capacidad predictiva de los factores de riesgo singulares se refleja en un hallazgo consistente de la investigación del riesgo que revela una gran heterogeneidad de los resultados de desarrollo en los grupos de riesgo. Por lo tanto, el concepto de riesgo acumulativo sugiere que el número de factores de riesgo puede ser un mejor predictor de muchos resultados que la exposición a cualquier factor de riesgo específico. La evidencia empírica ha confirmado en gran medida la hipótesis de riesgo acumulativo de que la probabilidad de problemas de comportamiento infantil aumenta con el número de factores de riesgo (Evans, Li et al. 2013). Varias limitaciones deben considerarse al interpretar los resultados del presente estudio. En primer lugar, la relevancia funcional de los polimorfismos genéticos investigados aquí para la función  $CNR_1$  aún no se entiende completamente. La asociación de la impulsividad con rs1049353 y rs806379, respectivamente, puede ser causada por desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos, que

pueden afectar este fenotipo más directamente.

La impulsividad puede considerarse como un fenotipo intermedio que vincula el funcionamiento del sistema endocannabinoide a diferentes trastornos psiquiátricos (Ehlers, Slutske et al. 2007, Lu, Ogdie et al. 2008, Schroeder, Eberlein et al. 2012). Por lo tanto, las investigaciones que contribuyen a una mejor comprensión de los factores que afectan la señalización endocannabinoide y los fenotipos conductuales asociados, como la impulsividad, pueden ser útiles a largo plazo para desarrollar enfoques terapéuticos aplicables a la prevención de trastornos psiquiátricos relacionados.

Por otro lado, en un estudio clínico con 137 varones con un trastorno por consumo de alcohol se ha descrito una relación entre el SNP TaqIA, el microsatélite 3'-UTR del gen *CNR<sub>1</sub>* y el SNP C385A del gen *FAAH* con el Factor 1 del cuestionario de rasgos psicóticos PCL-R (Hare's Psychopathy Checklist revised) en pacientes alcohólicos (Hoenicka, Ponce et al. 2007). Esta relación parece ser aditiva e independiente y es responsable del 11,4 % de la varianza en esta subescala del PCL-R.

Estos resultados sugieren la implicación de los sistemas dopaminérgico y endocannabinoide en aquellos procesos que conducen a la comorbilidad del alcoholismo y el comportamiento antisocial.

## 1.5. Trastornos por consumo de sustancias y sistema endocannabinoide

Los estudios genéticos han proporcionado pruebas claras sobre la participación del CB<sub>1</sub>R en la adicción a las sustancias psicoactivas. El CB<sub>1</sub>R es el principal sitio de acción para las respuestas de recompensa y farmacológicas de los cannabinoides, aunque este receptor desempeña un efecto modulador general sobre las propiedades adictivas de todas las sustancias psicoactivas de abuso (Maldonado, Valverde et al. 2006, Maldonado, Robledo et al. 2013). La localización de CB<sub>1</sub>R en el cerebro humano sugiere que el sistema endocannabinoide está involucrado en el procesamiento de las recompensas (Glass, Dragunow et al. 1997, Terry, Liow et al. 2009). La presencia de CB<sub>2</sub>R en las neuronas sigue siendo un tema polémico debido principalmente a las dificultades para obtener anticuerpos fiables.

Los efectos que la anandamida tiene sobre el comportamiento se pueden aumentar de manera efectiva por medio del bloqueo farmacológico de la FAAH o mediante delección genética del gen *FAAH* (Luchicchi and Pistis 2012). Los efectos del bloqueo de la FAAH sobre las propiedades adictivas de las sustancias psicoactivas se han evaluado utilizando enfoques genéticos.

La alteración de la monoacilglicerol lipasa (MAGL; enzima clave en la hidrólisis del compuesto endocannabinoide 2-araquidonoilglicerol, con una contribución a la actividad total de la hidrólisis del 2-AG del cerebro de aproximadamente el 85 %)

produce profundos cambios en la actividad funcional del sistema endocannabinoide, lo que representa una limitación potencial para el uso de estas herramientas genéticas para los estudios farmacológicos. De hecho, tanto la inactivación de la MAGL como la administración crónica de la JZL184 (inhibidor específico de la MAGL) dan lugar a elevaciones masivas (>10 veces) del 2-AG en ratones, junto con una marcada regulación compensatoria de los CB<sub>1</sub>R en áreas cerebrales selectivas, es decir, un incremento constante de los niveles de 2-AG que conduce a la tolerancia cruzada con los agonistas cannabinoides, la desensibilización del CB<sub>1</sub>R y la alteración de la plasticidad sináptica dependiente del sistema endocannabinoide en ratones (Schlosburg, Blankman et al. 2010).

Este resultado contrasta con la ausencia de cambios adaptativos en la función del CB<sub>1</sub>R después de la inactivación de la FAAH (Luchicchi and Pistis 2012) y revela una función diferente de la anandamida y el 2-AG en la actividad funcional del sistema endocannabinoide. El uso de enfoques farmacológicos y genéticos ha confirmado este papel diferencial de la anandamida y el 2-AG en varias respuestas conductuales (Busquets-Garcia, Puighermanal et al. 2011).

Teniendo en cuenta estos cambios adaptativos en los ratones knockout para MAGL, el estudio del papel del 2-AG en el proceso de la adicción sólo ha sido posible mediante el uso de herramientas farmacológicas (Long, Li et al. 2009).

La administración de THC atenuado por la administración de JZL184 (Schlosburg, Blankman et al. 2010) y la abstinencia de morfina (Ramesh, Ross et al. 2011), revelan el interés potencial de mejorar la activación de 2-AG para atenuar estas manifestaciones de abstinencia. A pesar de que los monos realizan conductas de autoadministración del 2-AG (Justinova, Yasar et al. 2011) de manera similar a lo que sucede con la anandamida (Justinova, Solinas et al. 2005), no se han notificado de momento posibles efectos reforzadores por parte de los inhibidores de la MAGL.

Existe un nuevo enfoque genético que consiste en la sobreexpresión de la MAGL en las neuronas prosencefálicas (Jung, Clapper et al. 2012). Estos mutantes muestran una disminución significativa en los niveles del 2-AG en el cerebro anterior sin cambios compensatorios en otros componentes de endocannabinoides y se han utilizado para evaluar el papel del 2-AG en el control metabólico. Estos ratones transgénicos representan ahora excelentes herramientas para investigar el papel de 2-AG en el campo de la adicción a las sustancias psicoactivas.

El hallazgo de que la anandamida modula las respuestas conductuales a las sustancias psicoactivas de abuso tiene una potencial relevancia terapéutica. La atenuación de la abstinencia a las sustancias psicoactivas mediante la acción del 2-AG también sugiere un potencial interés terapéutico. Estudios recientes han demostrado claramente un papel fisiológico diferente de la anandamida y 2-AG.

Teniendo en cuenta la localización de las enzimas implicadas en la síntesis endocannabinoide y la degradación (Katona, Urban et al. 2006) y las diferentes respuestas ante el incremento de la anandamida y el 2-AG sobre la memoria y la ansiedad (Busquets-Garcia, Puighermanal et al. 2011), se puede hipotetizar que la

anandamida tendrá un papel predominante en el procesamiento de la actividad del receptor cannabinoide, en especial a nivel de las terminales gabaérgicas. En cambio, el 2-AG estaría involucrado principalmente en la señalización cannabinoide en las neuronas glutamatérgicas. Ambas condiciones pueden dar lugar a diferencias en la respuesta moduladora de las propiedades gratificantes de las sustancias psicoactivas. La inactivación de la MAGL produce cambios profundos en el sistema endocannabinoide, lo que limita el uso de estos mutantes. La reciente generación de ratones transgénicos que sobreexpresan MAGL en las neuronas del cerebro anterior sin que se produzcan estos cambios adaptativos (Jung, Clapper et al. 2012) abrió por primera vez la posibilidad de utilizar herramientas genéticas para evaluar el papel de 2-AG en la adicción a las sustancias psicoactivas.

La exposición a largo plazo a varias clases de sustancias psicoactivas compromete el procesamiento de los endocannabinoides y la expresión y la función del  $CNR_1$ . Dichas perturbaciones pueden contribuir a la anormal señalización neuronal que se produce durante la abstinencia aguda y crónica a las sustancias psicoactivas (Parsons and Hurd 2015).

El desarrollo y el mantenimiento del proceso adictivo se atribuye a la plasticidad sináptica desadaptativa evidenciada en la reorganización neuronal (actividad molecular, celular y funcional) de las vías mesocorticales y estriatales.

La señalización endocannabinoide en el  $CB_1R$  está relacionada con varias formas de plasticidad sináptica, de las que la supresión inducida por despolarización de la transmisión excitatoria (DSE) o la transmisión inhibitoria (DSI), la depresión a corto plazo (STD) y la depresión a largo plazo (LTD) serían los ejemplos más frecuentes (Lovinger 2007, Heifets and Castillo 2009). La STD así como la supresión inducida por DSE y la DSI están mediadas principalmente por la señalización de 2-AG, suelen persistir durante un minuto más o menos y se han observado en áreas del cerebro relacionadas con la recompensa y la adicción, incluyendo el área tegmental ventral, la amígdala basolateral, el hipocampo, el neocórtex y la sustancia negra (Sidhpura and Parsons 2011). En comparación, la LTD mediada por la señalización endocannabinoide puede persistir durante horas o semanas, resulta particularmente importante en el aprendizaje y la memoria, y también se ha observado en las regiones relacionados con la adicción, incluyendo el núcleo accumbens, el área tegmental ventral, la amígdala, el córtex prefrontal, el hipocampo y el cuerpo estriado dorsal (Sidhpura and Parsons 2011).

El estrés tiene un papel destacado en el desarrollo de la adicción (Koob and Kreek 2007) y la exposición al estrés altera la plasticidad mediada por el sistema endocannabinoide en las regiones que participan en el control emocional, incluyendo el núcleo accumbens, la amígdala y el núcleo de la estría terminal (Morena, Patel et al. 2016).

La privación de la mayoría de las sustancias psicoactivas de abuso se asocia con un aumento de la capacidad de respuesta al estrés y síntomas afectivos negativos persistentes, tales como la ansiedad y la depresión, la gravedad de las cuales están

estrechamente asociados con la susceptibilidad a la recaída en el consumo de dichas sustancias psicoactivas (Parsons and Hurd 2015).

Resulta frecuente la comorbilidad de los trastornos afectivos y los trastornos por consumo de sustancias y la presencia previa de rasgos afectivos negativos puede ser un antecedente de la adicción. El sistema endocannabinoide participa en un sistema de retroalimentación negativa que limita la reacción emocional ante situaciones de estrés y contribuye a la supresión de los recuerdos adversos (Ruehle, Rey et al. 2012, Morena, Patel et al. 2016). Esta función depende de la plasticidad sináptica del sistema endocannabinoide y la señalización endocannabinoide deficiente se asocia con un aumento de la ansiedad y la depresión. Así pues, el deterioro de la función del sistema endocannabinoide puede contribuir a la aparición de estados afectivos negativos y al aumento de la reactividad ante el estrés que subyace a los mecanismos de refuerzo negativo que conducen, a su vez, al consumo de sustancias psicoactivas por las personas con un trastorno por consumo de sustancias y que contribuirá a una recaída en el consumo tras un período de abstinencia (Parsons and Hurd 2015). La conducta de búsqueda de sustancias psicoactivas y el ciclo continuado de consumo abusivo de sustancias psicoactivas están asociados con recuerdos tanto positivos como negativos, así como con las señales condicionadas asociados al consumo de dichas sustancias.

El sistema endocannabinoide tiene un papel destacado en los procesos de aprendizaje y memoria (Marsicano and Lafenetre 2009) y la señalización del CB<sub>1</sub>R está fuertemente ligada a los efectos de recompensa condicionados al consumo de alcohol, nicotina y opiáceos (Solinas, Justinova et al. 2006, Serrano and Parsons 2011).

Aunque los efectos de condicionamiento inducidos por las sustancias psicoactivas son generalmente interpretados en el contexto de recompensa de las sustancias psicoactivas, la influencia del CB<sub>1</sub>R en los aspectos de aprendizaje asociativo ante la exposición a las sustancias psicoactivas puede tener relevancia en la reactividad persistente a los recuerdos que están relacionados con las sustancias psicoactivas y que caracterizan al fenómeno adictivo (Parsons and Hurd 2015).

Entre los enfoques que exploran la contribución del sistema endocannabinoide en los trastornos por consumo de sustancias en los humanos a menudo implican consideraciones de heredabilidad, dado que en la actualidad se conoce que la genética tiene un papel importante en la vulnerabilidad a la adicción a las sustancias psicoactivas, representando aproximadamente entre un 30 % y un 80 % del riesgo en función del tipo de sustancias psicoactivas (Kendler, Karkowski et al. 2000, Agrawal and Lynskey 2008).

Dada la creciente evidencia de la importancia que el sistema endocannabinoide tiene en la regulación de la recompensa, el estado de ánimo y la cognición, y teniendo en cuenta su destacado desempeño dentro de los sistemas neurales relacionados con estas funciones, el sistema endocannabinoide se ha considerado un objetivo primordial en aquellos estudios cuya finalidad incluye la búsqueda de un

gen candidato para los trastornos adictivos. Al igual que en los estudios preclínicos con animales, la mayoría de las investigaciones se han centrado en los genes *CNR<sub>1</sub>* y *FAAH* (Hillard, Weinlander et al. 2012, Lopez-Moreno, Echeverry-Alzate et al. 2012).

### **1.5.1. El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de nicotina**

Los ratones que carecen del *CNR<sub>1</sub>* presentan un comportamiento más ansioso respecto los demás animales durante la abstinencia de nicotina (Bura, Burokas et al. 2010).

Los estudios que evaluaron la inhibición de la metabolización de los endocannabinoides han proporcionado una información más directa acerca las alteraciones del sistema endocannabinoide en las situaciones de abstinencia y en estados de afectividad negativa. La inhibición aguda de la *FAAH* revierte el incremento de las conductas ansiosas que se producen normalmente durante la privación de tabaco y alcohol (Justinova, Mangieri et al. 2008, Cippitelli, Astarita et al. 2011), y el inhibidor de la recaptación de anandamida AM404 se ha visto que atenúa la conducta de depresión, como la que se produce durante la abstinencia de la nicotina (Mannucci, Navarra et al. 2011).

Además, la activación del *CB<sub>1</sub>R* está fuertemente ligada a la recompensa condicionada por alcohol, nicotina y opiáceos (Solinas, Justinova et al. 2006, Serrano and Parsons 2011).

### **1.5.2. El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de cannabis**

Los estudios que investigan el papel de la inhibición de la *FAAH* muestran que la privación de cannabis no se modifica en ratones knockout para *FAAH*, aunque la administración aguda del inhibidor de *FAAH*, *URB597*, atenúa esta respuesta de retirada (Schlosburg, Blankman et al. 2010). Esta diferencia de resultados se puede atribuir a la existencia de cambios compensatorios tras la delección genética, y los autores llegaron a la conclusión de que la modulación endocannabinoide puede ser un tratamiento eficaz para la abstinencia del cannabis (Schlosburg, Blankman et al. 2010). La administración de *JZL184* (un potente y selectivo inhibidor de la *MAGL*) atenuó también la abstinencia de cannabis (Schlosburg, Blankman et al. 2010).

La actividad neuronal consiguiente a la anticipación de la recompensa no difiere entre los consumidores de cannabis ocasionales y los consumidores controles de placebo (van Hell, Vink et al. 2010).

El *THC* reduce la actividad neuronal en la corteza parietal inferior, una región del cerebro asociada con la representación de la *atribución de relevancia* o *salience* (Gottlieb 2007) y reduce también la apreciación de la recompensa monetaria, tal vez debido a que aumenta el umbral de recompensa (Hillard and Liu 2014).

Tanto el consumo crónico de cannabis como el tratamiento crónico con antagonistas del CB<sub>1</sub>R disminuyen las respuestas del cuerpo estriado. El tratamiento con rimonabant, antagonista del CB<sub>1</sub>R, a lo largo de 7 días comporta una reducción en la respuesta estriatal a comida de alta palatabilidad (Horder, Harmer et al. 2010). Los consumidores crónicos de cannabis presentan respuestas neuronales reducidas en núcleo accumbens y caudado ante la anticipación de la recompensa, lo que sugiere una sensibilidad a la recompensa amortiguada (van Hell, Vink et al. 2010).

Tanto el CB<sub>1</sub>R (Bouaboula, Rinaldi et al. 1993) como el CB<sub>2</sub>R (Basu and Dittel 2011) se expresan a través de las células inmunes y la activación del CB<sub>2</sub>R circulante ejerce efectos antiinflamatorios (Basu and Dittel 2011).

### **1.5.3. El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de opiáceos**

Estudios previos han demostrado una implicación del CB<sub>2</sub>R en la modulación de algunos de los efectos centrales de los opiáceos (Maldonado, Robledo et al. 2013). Así, se ha visto como la administración de JZL184 (un inhibidor de la MAGL, como hemos visto antes) atenuó la abstinencia de morfina (Ramesh, Ross et al. 2011).

Por otro lado, se ha corroborado como la activación del CB<sub>1</sub>R está fuertemente relacionada con los efectos de recompensa condicionados al consumo de opiáceos (Solinas, Justinova et al. 2006, Serrano and Parsons 2011).

### **1.5.4. El sistema endocannabinoide y el trastorno por consumo de alcohol**

La actividad en el estriado ventral de la FAAH se ha observado que es mayor en sujetos con un trastorno por consumo de alcohol que han cometido un suicidio respecto a aquellos que no han realizado ninguna tentativa autolítica (Vinod, Kassir et al. 2010). Además, se produciría una reducción cuantitativa de AEA en esta región cerebral.

El trastorno por estrés postraumático resulta particularmente frecuente entre los individuos que padecen un trastorno por consumo de alcohol. Existe un modelo animal en roedores, el sobresalto potenciado por el miedo que representa una reacción fisiológica refleja hacia un estímulo presente, siendo un indicador de la reacción del miedo en un organismo. Aquellos roedores que se han criado selectivamente para presentar un consumo elevado de alcohol tienen tendencia a mostrar una reacción de sobresalto mayor ante el miedo que aquellos criados para un consumo moderado de alcohol (McKinzie, Sajdyk et al. 2000, Barrenha and Chester 2007).

Además, la inhibición aguda de la FAAH aguda por parte de LY2183240 (un potente bloqueador de la absorción de anandamida) es capaz de reducir la reacción de sobresalto potenciado por el miedo en el grupo de ratones que tienen elevada

preferencia por el consumo de alcohol (no en cambio respecto aquellos que tienen una preferencia reducida para el consumo de esta sustancia)(Powers, Barrenha et al. 2010), en consonancia con la eficacia de la inhibición de la FAAH para acelerar la extinción de la memoria aversiva (Gunduz-Cinar, Hill et al. 2013). LY2183240 también intensifica los efectos reforzadores condicionados del alcohol sin alterar el consumo de alcohol en sí mismo, lo que sugiere que la inhibición de la FAAH tiene influencia sobre los procesos relacionados con la memoria (miedo condicionado y refuerzo condicionado del consumo de alcohol) sobre la inhibición de los procesos relacionados con la memoria (miedo condicionado y de recompensa condicionada del alcohol) en aquellos animales predispuestos al consumo elevado de alcohol.

Sabemos también que la señalización del CB<sub>1</sub>R está claramente relacionada con los efectos reforzantes positivos del consumo de alcohol (Solinas, Justinova et al. 2006, Serrano and Parsons 2011).

Asimismo, diversos estudios farmacológicos previos han demostrado una implicación del CB<sub>2</sub>R en la modulación de algunos de los efectos centrales del alcohol (Ishiguro, Iwasaki et al. 2007).

En la tabla 1.3 de la página 39 se muestra un resumen de los polimorfismos de los genes *FAAH* y *CNR<sub>1</sub>* de los que se ha descrito alguna relación con los trastornos por consumo de sustancias en la literatura mencionando aquellos que hemos incluido en este análisis.

Tabla 1.3: Principales polimorfismos de los genes *FAAH* y *CNR1* descritos que se han relacionado con los trastornos por consumo de sustancias

Gen Cromosoma	Código del SNP	Tipo de variante (localización en el gen)	Implicación en el consumo de sustancias	Referencias	Incluido en el análisis
<i>FAAH</i> <i>1p33</i>	rs324420	Cambio de sentido (c.385C>A; p.Pro129Thr)	Factor de riesgo de susceptibilidad a policonsumo de sustancias Factor de riesgo de consumo de alcohol Asociado a consumo de cannabis Relacionado con problemas asociados a cannabis Asociado a fenotipos de craving y abstinencia a cannabis	Chiang, Gerber et al. 2004 Flanagan, Gerber et al. 2006 Sipe, Chiang et al. 2002 Sim, Hatim et al. 2013 Buhler, Huertas et al. 2014 Melroy-Greif, Wilhelmssen et al. 2016 Filbey, Schacht et al. 2010 Schacht, Selling et al. 2009 Haughey, Marshall et al. 2008	Sí
	rs324419	Sinónimo (c.897C>T)	Potencialmente funcional (FastSNP)		Sí
	rs6703669	Sinónimo (c.195+2340C>T)	TagSNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs2145408	Sinónimo (c.195+1692A>G)	SNP sin significación clínica conocida		No, genotipación 0%
	rs2295633	Sinónimo (c.1077+127A>G)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs7520850	3? downstream (g.46883668G>A)	SNP sin significación clínica conocida		No, genotipación 0%
	rs6662982	Intrónico (g.22242G>A)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs324425	3? downstream (g.264151>C)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs11576941	Intrónico (g.20129G>T)	Asociado a impulsividad en usuarios de marihuana	Bidwell, Metrik et al. 2013	Sí
	rs913168	5? upstream (g.3638T>C)	SNP		No, fuera de equilibrio de H-W
<i>CB1R</i> <i>6p7</i>	rs1049353	3? UTR (g.88143916C>T)	Parte de un haplotipo asociado a volumen reducido del cíngulo anterior y nivel de exposición a cannabis Asociado a dependencia a heroína en hombres de etnia china Parte de un haplotipo asociado a dependencia del alcohol Asociado al desarrollo de síntomas de dependencia de alcohol en adolescentes y adultos jóvenes Parte de un haplotipo asociado a dependencia de nicotina Parte de un haplotipo asociado a problemas relacionados con la marihuana	Hill, Sharma et al. 2016 Yang, Chen et al. 2014 Marcos, Pastor et al. 2012 Hartman, Hopfer et al. 2009 Chen, Williamson et al. 2008 Bidwell, Metrik et al. 2013	No, genotipación 0%
	rs806371	Intrónico (g.88146644T>G)	Asociado a riesgo aumentado de dependencia a cocaína	Zuo, Kranzler et al. 2009	Sí
	rs806376	Región promotora (g.88148929T>C)	Reduce la expresión del gen	Feng, Vickers et al. 2013	Sí
	rs806378	Intrónico (g.88149832C>T)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs806366	Intrónico (g.88137870C>T)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs806375	Intrónico (g.88148802A>G)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs806368	3?UTR (g.88140381T>C)	Parte de un haplotipo asociado a volumen reducido del cíngulo anterior y nivel de exposición a cannabis Asociado a riesgo aumentado de dependencia a cocaína Asociado a dependencia de cannabis Parte de un haplotipo asociado a dependencia de nicotina Predictor de consumo frecuente y persistente de alcohol Parte de un haplotipo asociado a problemas relacionados con la marihuana Asociado a la dependencia de alcohol Asociado a la adicción a la heroína	Hill, Sharma et al. 2016 Zuo, Kranzler et al. 2009 Agrawal, Wetherill et al. 2009 Chen, Williamson et al. 2008 Hopfer, Young et al. 2006 Hill, Jones et al. 2016 Bidwell, Metrik et al. 2013 Marcos, Pastor et al. 2012 Proudnikov, Krosiak et al. 2010	Sí
	rs12720071	3?UTR (g.88141462T>C)	Parte de un haplotipo asociado a dependencia de nicotina Parte de un haplotipo asociado a aumento de materia blanca en abuso de marihuana	Chen, Williamson et al. 2008 Ho, Wassink et al. 2011	Sí
	rs806374	Intrónico (g.88147601T>C)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs806369	Intrónico (g.88146459T>C)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs7766029	Intrónico (g.88137716T>C)	Parte de un haplotipo asociado a aumento de materia blanca en abuso de marihuana	Ho, Wassink et al. 2011	Sí
	rs806365	Intrónico (g.88136230T>C)	SNP sin significación clínica conocida		Sí
	rs806380	Intrónico (g.88154934A>G)	Asociado a dependencia de cannabis	Agrawal et al. 2009 Hopfer et al. 2006	Sí
	rs35057475	Sinónimo (g.88144396C>T)	SNP sin significación clínica conocida		No, monomórfico



## **Capítulo 2**

# **Hipótesis general**

Los sujetos con patología dual presentan variantes genéticas del sistema endocannabinoide que difieren tanto de los sujetos con trastorno/s por consumo de sustancias psicoactivas sin otras patologías psiquiátricas concomitantes como de los sujetos sanos.



## Capítulo 3

# Objetivos

### 3.1. Objetivo principal

Estudiar la variabilidad genética del sistema endocannabinoide de los pacientes afectos por trastorno/s por consumo de sustancias con o sin otro/s trastorno/s psiquiátricos comórbidos.

### 3.2. Objetivos específicos

- Estudiar la posible asociación de ciertas variantes de los genes que codifican para el receptor cannabinoide 1 ( $CNR_1$ ) y la amida hidrolasa de ácidos grasos ( $FAAH$ ) en una muestra de pacientes con trastorno/s por consumo de sustancias sin otro/s trastorno/s psiquiátricos comórbidos con respecto a sujetos controles sanos.
- Estudiar la posible asociación de ciertas variantes de los genes que codifican para el receptor cannabinoide 1 ( $CNR_1$ ) y la amida hidrolasa de ácidos grasos ( $FAAH$ ) en una muestra de pacientes con trastorno/s por consumo de sustancias sin otro/s trastorno/s psiquiátricos comórbidos con respecto a pacientes con trastorno/s por consumo de sustancias y con comorbilidad con otro/s trastorno/s psiquiátricos.



## Capítulo 4

# Sujetos y Métodos

### 4.1. Diseño

Se trata de un estudio de asociación de casos y controles de tipo transversal.

### 4.2. Sujetos

El tamaño de la muestra comprende un total de 675 sujetos; 313 sujetos con trastorno/s por consumo de sustancias (153 con comorbilidad y 160 sin comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos definidos según los criterios DSM-VI-TR) y 362 controles sanos.

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con los datos previos sobre la prevalencia de la enfermedad en las poblaciones de usuarios de sustancias psicoactivas de los estudios ya realizados en la población española (Torrens, Gilchrist et al. 2011). Así, en el estudio se estimó la necesidad de recabar la participación de 653 sujetos.

Los sujetos fueron incluidos en el estudio siempre y cuando cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) Pertenecer a la etnia caucásica y 2) Poseer capacidad para establecer una conversación fluida en idioma español y, además, no cumplieran los siguientes criterios de exclusión: 1) Tener una edad inferior a los 18 años y 2) Padecer una discapacidad física significativa o discapacidad cognitiva que imposibilitara la realización del estudio psicométrico incluido en el protocolo del estudio. Los individuos afectados de un trastorno psiquiátrico, ya fuera relacionado o no con un consumo de sustancias, fueron considerados como pertenecientes al grupo de casos; por el contrario, los que carecían de criterios para que les fuera atribuida alguna patología psiquiátrica formaron el grupo control del estudio.

El reclutamiento de los sujetos se llevó a cabo en diversos recursos, todos ellos localizados en la ciudad de Barcelona:

1. Centros de asistencia de la red pública de salud mental y de la red de adiccio-

nes (centros de atención ambulatoria a drogodependientes, unidad de desintoxicación hospitalaria, unidad de patología dual) y

2. Unidad de investigación (unidad de investigación en farmacología de sustancias psicoactivas de abuso).

### 4.3. Evaluación

#### 4.3.1. Evaluación clínica

Se utilizó un cuestionario de investigación realizado *ad hoc* para recopilar datos sociodemográficos, clínicos y de consumo de sustancias (ver en anexo las figuras 9.1 a 9.15; páginas 110 a 124 ).

##### 4.3.1.1. Diagnósticos psiquiátricos

La determinación de los diversos diagnósticos de trastornos por consumo de sustancias y/u otros trastornos psiquiátricos no relacionados con sustancias según criterios DSM-IV-TR se realizó mediante la versión validada para la población española de la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV), una entrevista estructurada específicamente diseñada para estudiar la comorbilidad en pacientes afectados de comorbilidad con consumo de sustancias y otros trastornos psicopatológicos. En la versión actual este instrumento evalúa los diversos trastornos del Eje I, así como dos trastornos del Eje II (trastornos límite y antisocial de la personalidad). La PRISM mostró una alta fiabilidad test-retest para la mayoría de los trastornos por consumo de sustancias, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, así como para los trastornos de personalidad antisocial y borderline (Hasin, Samet et al. 2006). También se ha descrito una buena correlación (índice Kappa) entre los diagnósticos conseguidos a través de esta entrevista y los diagnósticos obtenidos a través del procedimiento LEAD (*Longitudinal evaluation using all data available*) en la mayoría de los trastornos (Torrens, Serrano et al. 2004).

##### 4.3.1.2. Estudio del perfil de personalidad

Las características de la personalidad fueron evaluadas utilizando la versión española del cuestionario de evaluación de personalidad TCI-R (Gutierrez, Torrens et al. 2001) procedente del cuestionario original derivado de la teoría biosocial de Cloninger (Temperament and Character Inventory-Revised (Cloninger 1999)). El cuestionario consta de 240 ítems (respuestas tipo Likert) y valora las siete dimensiones básicas de la personalidad. Entre éstas, se incluyen cuatro dimensiones de temperamento, las cuales, están relacionadas a su vez con diversos sistemas de neurotransmisión cerebral. La dimensión *búsqueda de novedad* se ha relacionado con

el sistema dopaminérgico, la *evitación del daño* con el sistema serotoninérgico, la *dependencia de la recompensa* con la oxitocina y la *persistencia* con el sistema noradrenérgico. Según la teoría, estas dimensiones se heredarían de forma independiente y se manifestarían desde la infancia. Se han descrito también tres dimensiones de carácter, la *autodirección*, *cooperación* y *autotrascendencia*, que estarían implicadas con todos aquellos objetivos, valores y estrategias de afrontamiento aprendidas en el entorno y que se desarrollan a lo largo de la vida (Cloninger 1994).

#### 4.3.2. Evaluación genética

A todos los sujetos, tras firmar el consentimiento específico, se les extrajo una muestra de 20 ml de sangre para estudio genético.

##### 4.3.2.1. Selección de genes candidatos y polimorfismos genéticos

Se seleccionaron genes en base a su idoneidad como candidatos a estar implicados en la fisiopatología de los trastornos por consumo de sustancias, genes descritos en la literatura relacionados con adicción y/o confirmados en metaanálisis como implicados en adicción.

Una vez identificados los genes, la selección de polimorfismos genéticos incluyó tres aproximaciones:

1. Selección de tag SNPs. Para cada región genómica donde se localiza cada uno de los genes, se descargaron los genotipos correspondientes a los 60 individuos de los 30 tríos CEPH (del francés *Centre de l'Étude du Polymorphisme Humain*) de descendencia europea incluidos en la base de datos pública del proyecto HapMap (<http://www.hapmap.org>; Phase II data freeze, assembly NCBI b35, dbSNP b125).

HapMap describe los patrones comunes de variación genética en los seres humanos. Incluye las regiones cromosómicas con conjuntos de polimorfismos mononucleotídicos variables (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*), los haplotipos (regiones con SNPs fuertemente asociados) y los SNPs que marcan esos haplotipos (tag SNPs).

Además de la región genómica donde se localiza el gen, se descargaron las variantes localizadas 5-10 kb por arriba (5' upstream) y por debajo (3' downstream), ya que pueden contener elementos como el promotor o lugares de unión a elementos reguladores. Para seleccionar los tagSNPs de cada una de las regiones genómicas donde se localizan los genes, se utilizó Haploview 3.2, un software que captura la variación genética en la región seleccionada e identifica aquellos SNPs en fuerte desequilibrio de ligamiento (LD, del inglés *linkage disequilibrium*;  $r^2 = 0,80$ ) (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>). Se seleccionaron únicamente aquellas variantes con una localización única

en el ensamblaje del genoma humano (NCBI b35) y en equilibrio de Hardy-Weimberg. Además, para evitar la selección de variantes monomórficas, se seleccionaron únicamente aquellos SNPs con una frecuencia del alelo menor (MAF, del inglés *minor allele frequency*) superior al 5% en la población europea.

2. Selección de SNPs funcionales. Se incluyeron SNPs interesantes según los siguientes criterios:
  - a) Selección de SNPs funcionales. Se incluyeron SNPs interesantes según los siguientes criterios:
    - 1) SNPs existentes en la base de datos dbSNP que, a pesar de no estar genotipados por el proyecto HapMap, suponen un cambio de aminoácido (no sinónimos) y tienen una MAF >0.01.
    - 2) SNPs que el programa FastSNP predice *in silico* que tienen efectos potencialmente funcionales incluyendo SNPs no sinónimos (<http://fastsnp.ibms.sinica.edu.tw>), los cuales pueden alterar la estructura de la proteína, afectar la unión a algún factor de transcripción del gen (ya sea en la región promotora o en regiones intrónicas), o bien generar un empalme (*splicing*) alternativo al interrumpir las regiones exónicas facilitadoras o silenciadoras.
    - 3) SNPs que están asociados a mecanismos de acción o vías de fármacos, o bien implicados en una relación genotipo-fenotipo (drogodependencias, en nuestro caso particular) según la base de datos PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org>).
3. Variantes descritas en la literatura. Se realizó una búsqueda de la literatura a través de la base de datos de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y se revisaron aquellos artículos que habían identificado variantes genéticas implicadas en drogodependencias. Aquellos SNPs que no se habían seleccionado previamente tras las dos aproximaciones descritas, se incluyeron también en el estudio.

#### 4.3.2.2. Variantes en los genes de la vía cannabinoide

Para el estudio concreto de la vía cannabinoide, motivo de esta tesis, se incluyeron dos genes: el gen que codifica para el receptor de cannabinoides tipo 1 (*CNR<sub>1</sub>*) y el gen que codifica para la enzima hidrolasa de amidas de ácidos grasos (Fatty Acid Amide Hydrolase ó *FAAH*). Las variantes incluidas y genotipadas para estos dos genes se muestran en la tabla 1.3 de la página 39.

#### 4.3.2.3. Genotipación

La genotipación de los 768 SNPs se llevó a cabo con el ensayo Illumina® GoldenGate® Custom Panel, con un diseño a medida para contener los SNPs seleccio-

nados, y se hibridó a un BeadChip que contenía los beads complementarios a éstos. Finalmente, se usó el Illumina® BeadArray Reader System para analizar la señal fluorescente y el software GenomeStudio 1.8.4 de Illumina® para asignar los genotipos. El proceso se llevó a cabo en las instalaciones del CeGen (Centro Nacional de Genotipado, Genoma España), en el nodo de Barcelona situado en el Centre de Regulació Genòmica (CRG), y se realizó de forma ciega respecto al fenotipo.

#### 4.3.2.4. Control de calidad previo al análisis estadístico

Los datos de genotipado se filtraron según los siguientes criterios:

- Genotipación de al menos un 80 % para cada sujeto.
- Genotipación de al menos un 90 % para cada SNP en el total de la muestra.
- Frecuencia del alelo menor superior al 1 %.
- Equilibrio de Hardy-Weimberg en controles ( $p > 0,00006$ ).

De los 768 SNPs y 702 muestras incluidas en el estudio, el filtrado resultó en 627 marcadores y 673 casos útiles, en concreto:

- 29 individuos se eliminaron por tener una genotipación inferior al 80 %.
- 119 SNPs se eliminaron por tener una genotipación inferior al 90 %.
- 135 SNPs se eliminaron por tener una frecuencia alélica menor de 1 %.
- Dos SNPs se eliminaron por no estar en equilibrio de Hardy-Weimberg en los controles.

Respecto a los SNPs correspondientes al gen *CNR<sub>1</sub>*, dos de los 14 seleccionados no pasaron los criterios de control de calidad y, por tanto, fueron eliminados del análisis estadístico posterior (tabla 1.3).

Respecto a los SNPs correspondientes al gen *FAAH*, tres de los 10 no pasaron los criterios de control de calidad y, por tanto, fueron eliminados del análisis estadístico posterior (tabla 1.3).

#### 4.3.2.5. Análisis estadístico

Para minimizar los efectos de la estratificación de la población, se estudió únicamente individuos de etnia caucásica. Las diferencias en las características socio-demográficas y clínicas entre los grupos se examinaron mediante pruebas de  $\chi^2$  y ANOVA, con análisis *post hoc* de Bonferroni y Tukey, utilizando la versión 12.0 del paquete de software de análisis estadístico IBM SPSS®. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para las variables discretas y la prueba *t* independiente para las variables continuas. La significación se estableció en  $p < 0,05$  (dos colas) para todas las pruebas.

**Estudio de la estratificación poblacional** Para descartar la presencia de estratificación poblacional que pudiera llevar a falsos positivos y negativos, se utilizó el software libre PLINK versión 1.7 (Purcell, Neale et al. 2007). Para el análisis se utilizaron aquellos SNPs con un desequilibrio de ligamiento bajo ( $r^2 > 0,1$ ), lo que supuso la inclusión de 189 SNPs del total de 627 inicialmente seleccionados. Se hizo una aproximación basada en análisis de componentes principales (PCA), que modela diferencias de ancestro entre casos y controles en ejes de variación genética (*eigenvectors*). También se generó un gráfico cuantil-cuantil (Q-Q plot) de los  $p$  valores para todas las asociaciones entre casos y controles para ver si la proporción de positivos observados excedía la esperada bajo no asociación, lo cual sería indicativo de estratificación poblacional, errores de genotipación o muestras interrelacionadas.

**Análisis de asociación para los genes  $CNR_1$  y  $FAAH$**  Para los análisis estadísticos, se consideró el alelo más frecuente como el alelo común en la población, y el genotipo homocigoto correspondiente como la categoría de referencia. La desviación del equilibrio de Hardy-Weimberg de todos los SNPs se evaluó usando el test de la  $\chi^2$  (con  $n - 1$  grados de libertad). Para los análisis de asociación, las frecuencias genotípicas se calcularon a través de métodos multivariantes basados en regresión logística y bajo cinco posibles modelos de herencia: codominante, dominante, recesivo, sobredominante y aditivo. El modelo estadístico que mejor se ajustaba se seleccionó en base al criterio de información de Akaike, y se estimaron los *odds ratios* (*OR*) e intervalos de confianza (*IC*). Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SNPassoc (Gonzalez, Armengol et al. 2007). El análisis de haplotipos se llevó a cabo con el paquete haplo.stats del software R (Gonzalez, Armengol et al. 2007), que estima las frecuencias haplotípicas utilizando el algoritmo de esperanza-maximización (EM; *expectation-maximization*). Se implementaron ventanas de dos a siete SNPs consecutivos, excluyendo los haplotipos con una frecuencia inferior al 1 %. Para estimar la significación del mejor resultado se llevaron a cabo 2.000 permutaciones.

#### 4.4. Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue debidamente aprobado por el Comité de Ética del Parc de Salut Mar (CEIC 2006/2374/1). Todos aquellos individuos que cumplían los criterios anteriormente mencionados y aceptaron su inclusión en el estudio, firmaron por escrito el consentimiento informado correspondiente (ver figuras 9.16 a 9.19; páginas 125 a 128) tras haber sido informados convenientemente de los objetivos y procedimientos del estudio.

## Capítulo 5

# Resultados

La muestra final incluyó 675 sujetos (55,6 % varones,  $26,1 \pm 10,5$  años de edad): 362 (43,4 % varones,  $22,2 \pm 6,1$  años de edad) sujetos del grupo de controles sanos (C) y 313 sujetos (69,6 % varones,  $30,6 \pm 12,5$  años de edad) en el grupo de casos (Cs), de los cuales, 160 (74,4 % varones,  $25,4 \pm 10,3$  años de edad) presentaban diagnóstico TCS sin comorbilidad (TCS) y 153 (64,7 % varones,  $36,1 \pm 12,3$  años de edad) presentaban diagnóstico TCS con comorbilidad con otros trastornos mentales o patología dual (PD).

En la tabla 5.1 (página 52) se pueden observar las principales características de la muestra global del estudio.

### 5.1. Resultados clínicos

Seguidamente se detallan los resultados comparativos entre controles sanos y casos (tabla 5.2), entre controles sanos y sujetos afectados de un/os trastorno/s por consumo de sustancias (tabla 5.3) y, finalmente, entre sujetos con trastorno/s por consumo de sustancias y aquellos con patología dual (tabla 5.4).

#### 5.1.1. Características diferenciales entre el grupo de controles sanos y el grupo de casos

La tabla 5.2 (página 53) muestra las principales características del grupo de controles sanos (C) frente al grupo de casos (Cs). Los sujetos Cs tenían una edad más elevada ( $31 \pm 12$  vs.  $22 \pm 6$  años;  $p > 0,001$ ), mayor proporción de varones (69,6 % vs. 43,4 %;  $p < 0,001$ ), menor nivel académico correspondiente a la prevalencia de estudios de secundaria o superior (70,9 % vs. 99,2 %;  $p < 0,001$ ) y mayor prevalencia de antecedentes familiares tanto de trastornos psiquiátricos no relacionados con sustancias (15,3 % vs. 4,1 %;  $p < 0,001$ ), como de trastornos por consumo de sustancias (13,4 % vs. 1,1 %;  $p < 0,001$ ).

En cuanto al perfil de personalidad, el grupo Cs presentaba puntuaciones más bajas en la *dependencia de recompensa* ( $47,4 \pm 11,7$  vs.  $45,3 \pm 10,7$ ;  $p < 0,001$ ),

Tabla 5.1: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra global

	C (n=362)	TCS (n=160)	PD (n=153)
Edad en años, $\bar{x}(\sigma)$	22 (6)	25 (10)	36 (12)
Varones, $n(\%)$	157 (43,4)	119 (74,4)	99 (64,7)
Trastorno por consumo de cannabis, $n(\%)$	—	123 (76,9)	77 (50,3)
Trastorno por consumo de alcohol, $n(\%)$	—	74 (46,3)	108 (70,6)
Trastorno por consumo de cocaína, $n(\%)$	—	32 (20)	71 (46,4)
Otros trastornos por consumo de sustancias, $n(\%)$	—	3 (1,9)	3 (2)
Nº Diagnósticos TCS, $\bar{x}(\sigma)$	—	1,64 (0,9)	2,19 (1,37)
Nº Diagnósticos no TCS, $\bar{x}(\sigma)$	—	—	1,5 (0,7)
Trastornos afectivos, $n(\%)$	—	—	94 (61,4)
Trastornos de ansiedad, $n(\%)$	—	—	42 (27,5)
Trastornos psicóticos, $n(\%)$	—	—	30 (19,6)
Otros trastornos no TCS, $n(\%)$	—	—	17 (11,1)

<sup>1</sup>C: Controles. TCS: Trastornos por consumo de sustancias. PD: Patología dual.  $\sigma$ : Desviación típica.  $\bar{x}$ : Media.

la *autodirección* ( $41 \pm 11$  vs.  $50 \pm 9,3$ ;  $p < 0,001$ ), la *cooperación* ( $4,2 \pm 9,9$  vs.  $49,4 \pm 8,7$ ;  $p < 0,001$ ) y puntuaciones más altas en la *evitación del daño* ( $52,3 \pm 12,6$  vs.  $49,8 \pm 10,1$ ;  $p = 0,007$ ), la *búsqueda de novedad* ( $57 \pm 9,5$  vs.  $54,5 \pm 8,9$ ;  $p < 0,001$ ), la *persistencia* ( $47,4 \pm 11,7$  vs.  $45,3 \pm 10,7$ ;  $p = 0,016$ ) y la *autotrascendencia* ( $52,9 \pm 12$  vs.  $43,7 \pm 11,4$ ;  $p < 0,001$ ), en comparación al grupo C.

### 5.1.2. Características diferenciales entre el grupo de controles sanos y el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias

Cuando se seleccionaron los sujetos diagnosticados de trastorno por consumo de sustancias (TCS,  $N = 160$ ) y se compararon con el grupo de sujetos control (C,  $N = 362$ ), se observó como los individuos del grupo TCS tenían una edad más elevada ( $25 \pm 10$  vs.  $22 \pm 6$ ;  $p < 0,001$ ), mayor proporción de varones (74,4 % vs. 43,4 %;  $p < 0,001$ ), la mayoría eran solteros (96,3 % vs. 90,3 %;  $p = 0,021$ ) y la prevalencia de antecedentes familiares tanto de trastornos psiquiátricos no relacionados con sustancias (10,6 % vs. 4,1 %;  $p = 0,009$ ) como de trastornos por consumo de sustancias (7,5 % vs. 1,1 %;  $p < 0,001$ ) era también mayor.

Los sujetos del grupo TCS puntuaron más alto en la *búsqueda de novedad* ( $56,8 \pm 8,4$  vs.  $54,5 \pm 8,9$ ;  $p = 0,008$ ) y más bajo en la *dependencia de la recompensa* ( $47,3 \pm 9,5$  vs.  $52,9 \pm 8,4$ ;  $p < 0,001$ ), la *autodirección* ( $43,6 \pm 10,3$  vs.  $50 \pm 9,5$ ;  $p < 0,001$ ) y la *cooperación* ( $44,9 \pm 9,3$  vs.  $49,4 \pm 8,7$ ;  $p < 0,001$ ), como se puede apreciar en la tabla 5.3 (página 54).

Tabla 5.2: Características sociodemográficas y clínicas entre los grupos de controles sanos (C) y el grupo de casos (Cs)

	<b>C (n=362)</b>	<b>Cs (n=313)</b>	<b>p</b>
Edad en años, $\bar{x}(\sigma)$	22 (6)	31 (13)	<b>&lt;0,001</b>
Varones, $n(\%)$	157 (43,4)	218 (69,6)	<b>&lt;0,001</b>
Sin pareja, $n(\%)$	327 (90,3)	283 (90,4)	0,971
Nivel educativo (secundaria o superior) , $n(\%)$	359 (99,2)	222 (70,9)	<b>&lt;0,001</b>
Antecedentes familiares psiquiátricos, $n(\%)$	15 (4,1)	48 (15,3)	<b>&lt;0,001</b>
Antecedentes familiares de TCS, $n(\%)$	4 (1,1)	42 (13,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>TCI-R, Escalas de temperamento</i></b>			
Evitación del daño, $\bar{x}(\sigma)$	49,8 (10,1)	52,3 (12,6)	<b>0,007</b>
Búsqueda de novedad, $\bar{x}(\sigma)$	54,5 (8,9)	57 (9,5)	<b>0,001</b>
Dependencia de la recompensa, $\bar{x}(\sigma)$	52,9 (8,4)	47,4 (9,3)	<b>&lt;0,001</b>
Persistencia, $\bar{x}(\sigma)$	45,3 (10,7)	47,4 (11,7)	<b>0,016</b>
<b><i>TCI-R, Escalas de carácter</i></b>			
Autodirección, $\bar{x}(\sigma)$	50 (9,3)	41 (11)	<b>&lt;0,001</b>
Cooperación, $\bar{x}(\sigma)$	49,4 (8,7)	44,2 (9,9)	<b>&lt;0,001</b>
Autotrascendencia, $\bar{x}(\sigma)$	43,7 (11,4)	52,9 (12)	<b>&lt;0,001</b>

<sup>2</sup>C: Controles. Cs: Casos. TCI-R: Cloninger's Temperament and Character Inventory.  $\sigma$ : Desv. típica.  $\bar{x}$ : Media.

Tabla 5.3: Características sociodemográficas y clínicas entre el grupo de controles sanos (C) y el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias (TCS)

	C (n=362)	TCS (n=160)	<i>p</i>
Edad en años, $\bar{x}(\sigma)$	22 (6)	25 (10)	<0,001
Varones, <i>n</i> (%)	157 (43,4)	119 (74,4)	<0,001
Sin pareja, <i>n</i> (%)	327 (90,3)	154 (96,3)	0,021
Nivel educativo (secundaria o superior) , <i>n</i> (%)	359 (99,2)	123 (76,9)	<0,001
Antecedentes familiares psiquiátricos, <i>n</i> (%)	15 (4,1)	17 (10,6)	0,009
Antecedentes familiares de TCS, <i>n</i> (%)	4 (1,1)	12 (7,5)	<0,001
<b><i>TCI-R, Escalas de temperamento</i></b>			
Evitación del daño, $\bar{x}(\sigma)$	49,8 (10,1)	49,8 (12,3)	0,979
Búsqueda de novedad, $\bar{x}(\sigma)$	54,5 (8,9)	56,8 (8,4)	0,008
Dependencia de la recompensa, $\bar{x}(\sigma)$	52,9 (8,4)	47,3 (9,5)	<0,001
Persistencia, $\bar{x}(\sigma)$	45,3 (10,7)	46,6 (11,2)	0,201
<b><i>TCI-R, Escalas de carácter</i></b>			
Autodirección, $\bar{x}(\sigma)$	50 (9,5)	43,6 (10,3)	<0,001
Cooperación, $\bar{x}(\sigma)$	49,4 (8,7)	44,9 (9,3)	<0,001
Autotrascendencia, $\bar{x}(\sigma)$	43,7 (11,4)	50,3 (10,7)	<0,001
Trastorno por consumo de cannabis, <i>n</i> (%)	—	123 (76,9)	
Trastorno por consumo de alcohol, <i>n</i> (%)	—	74 (46,3)	
Trastorno por consumo de cocaína, <i>n</i> (%)	—	32 (20)	
Otros TCS, <i>n</i> (%)	—	3 (1,9)	

<sup>3</sup> C: Controles. Cs: Casos. TCI-R: Cloninger's Temperament and Character Inventory.  $\sigma$ : Desv. típica.  $\bar{x}$ : Media. TCS: Trastornos por consumo de sustancias.

Tabla 5.4: Características sociodemográficas y clínicas entre el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias (TCS) y el grupo dual (PD)

	TCS (n=160)	PD (n=153)	<i>p</i>
Edad en años, $\bar{x}(\sigma)$	22 (6)	25 (10)	<b>&lt;0,001</b>
Varones, <i>n</i> (%)	157 (43,4)	119 (74,4)	<b>&lt;0,001</b>
Sin pareja, <i>n</i> (%)	327 (90,3)	154 (96,3)	<b>0,021</b>
Nivel educativo (secundaria o superior) , <i>n</i> (%)	359 (99,2)	123 (76,9)	<b>&lt;0,001</b>
Antecedentes familiares psiquiátricos, <i>n</i> (%)	15 (4,1)	17 (10,6)	<b>0,009</b>
Antecedentes familiares de TCS, <i>n</i> (%)	4 (1,1)	12 (7,5)	<b>&lt;0,001</b>
Trastorno por consumo de cannabis, <i>n</i> (%)	123 (76,9)	77 (50,3)	<b>&lt;0,001</b>
Trastorno por consumo de alcohol, <i>n</i> (%)	74 (46,3)	108 (70,6)	<b>&lt;0,001</b>
Trastorno por consumo de cocaína, <i>n</i> (%)	32 (20)	71 (46,4)	<b>&lt;0,001</b>
Otros trastornos por consumo de sustancias, <i>n</i> (%)	3 (1,9)	3 (2)	0,956
<b><i>TCI-R, Escalas de temperamento</i></b>			
Evitación del daño, $\bar{x}(\sigma)$	49,8 (12,3)	55,3 (12,4)	<b>&lt;0,001</b>
Búsqueda de novedad, $\bar{x}(\sigma)$	56,8 (8,4)	57,1 (10,8)	0,814
Dependencia de la recompensa, $\bar{x}(\sigma)$	47,3 (9,5)	47,5 (9,1)	0,832
Persistencia, $\bar{x}(\sigma)$	46,6 (11,2)	48,4 (12,2)	0,202
<b><i>TCI-R, Escalas de carácter</i></b>			
Autodirección, $\bar{x}(\sigma)$	43,6 (10,3)	37,9 (11)	<b>&lt;0,001</b>
Cooperación, $\bar{x}(\sigma)$	44,9 (9,3)	43,4 (10,5)	0,229
Autotrascendencia, $\bar{x}(\sigma)$	50,5 (10,7)	55,7 (13)	<b>&lt;0,001</b>

<sup>4</sup> C: Controles. Cs: Casos. TCI-R: Cloninger's Temperament and Character Inventory.  $\sigma$ : Desv. típica.  $\bar{x}$ : Media.

### 5.1.3. Características diferenciales entre el grupo de sujetos con trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual

En la tabla 5.4 (página 55) se muestran las principales características de los grupos TCS i PD. Los sujetos pertenecientes al grupo PD tenían mayor edad ( $36 \pm 12$  vs.  $25 \pm 10$ ;  $p < 0,001$ ), vivían con menor frecuencia sin pareja (84,3 % vs. 96,3 %;  $p < 0,001$ ), presentaban niveles más bajos de consecución de logros académicos (64,7 % vs. 76,9 %;  $p = 0,019$ ), así como una mayor prevalencia de antecedentes psiquiátricos (20,3 % vs. 10,6 %;  $p = 0,019$ ) y trastornos por consumo de sustancias (19,6 % vs. 7,5 %;  $p = 0,003$ ) por parte de sus familiares más inmediatos. Esos sujetos duales presentaron una mayor prevalencia de trastornos por consumo de alcohol (70,6 % vs. 46,3 %;  $p < 0,001$ ) y cocaína (46,4 % vs. 20 %;  $p < 0,001$ ) y una menor prevalencia de trastorno por consumo de cannabis (50,3 % vs. 76,9 %;  $p < 0,001$ ). Con respecto a las dimensiones de la personalidad, los sujetos con diagnóstico dual puntuaron significativamente más alto en cuanto a la *evitación del daño* ( $55,3 \pm 12,4$  vs.  $49,8 \pm 12,3$ ;  $p < 0,001$ ) y la *autotrascendencia* ( $55,7 \pm 13$  vs.  $50,5 \pm 10,7$ ;  $p < 0,001$ ), y una puntuación más baja en la *autodirección* ( $37,9 \pm 11$  vs.  $43,6 \pm 10,3$ ;  $p < 0,001$ ).

## 5.2. Resultados genéticos

### 5.2.1. Estratificación poblacional

El análisis de componentes principales mostró que la estructura de la población incluida en el estudio era homogénea y que no se identificaban subgrupos (clústeres) de ancestros particulares (figura 5.1; página 57).

Además, el gráfico Q-Q mostró que los P valores de la distribución observada de los análisis de asociación de todos los SNPs respecto a la distribución nula (esperada) no mostraba un exceso de resultados significativos que se pudiera atribuir a estratificación poblacional (figura 5.2; página 58).

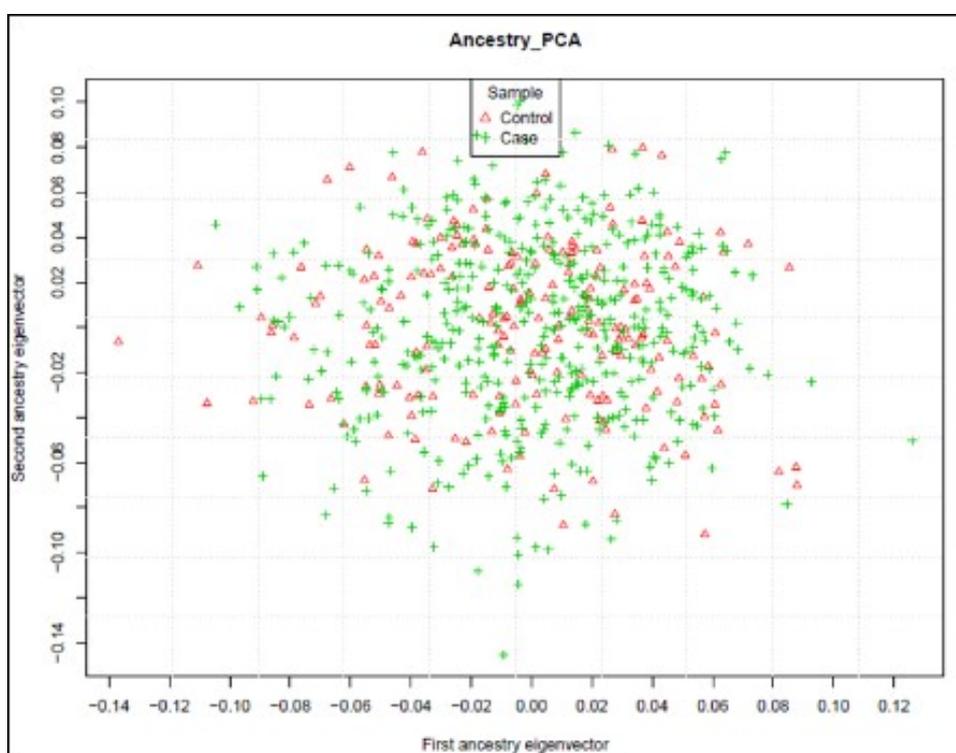
### 5.2.2. Asociación genética. Gen *FAAH*

#### 5.2.2.1. Asociación caso-control

El estudio de asociación de casos [Cs] (trastorno por consumo de sustancias [TCS] o patología dual [PD]) vs. controles [C] mostró una asociación nominal significativa en dos de las variantes: rs324420 bajo un modelo dominante y rs11576941 bajo un modelo recesivo (tabla 5.5; página 59). Ambas asociaciones se mantuvieron significativas tras la corrección por variables demográficas y valores de las distintas escalas del TCI-R. El análisis de haplotipos no reveló ninguna combinación de SNPs como más frecuente en Cs respecto C.

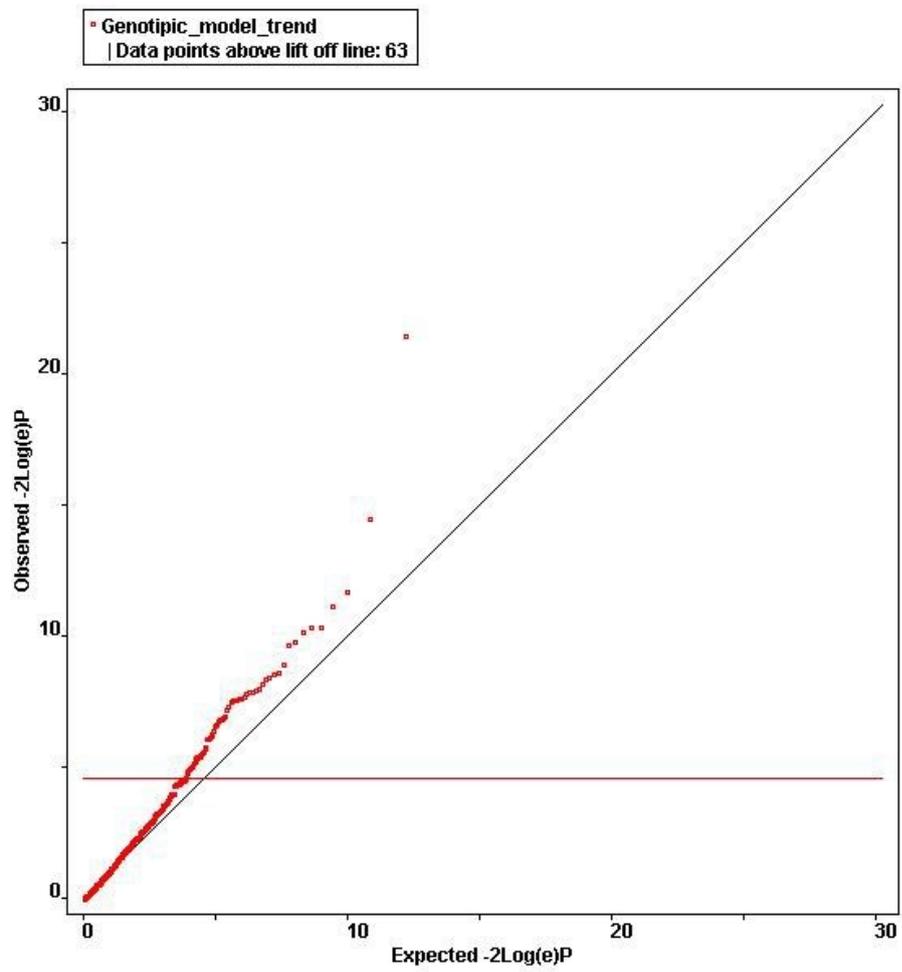
En estudio de asociación de TCS vs. C se encontró que el SNP rs11576941 estaba significativamente asociado, bajo un modelo recesivo, a un mayor riesgo de TCS,

Figura 5.1: Plot del análisis de componentes principales



5 Las cruces verdes representan la distribución de los casos y los triángulos rojos la de los controles

Figura 5.2: Q-Q plot de resultados esperados vs observados



y la significación se mantuvo después de la corrección por variables demográficas y valores de las distintas escalas del TCI-R (tabla 5.5). El análisis de haplotipos no reveló ninguna combinación de SNPs como más frecuente en TCS que en C.

Tabla 5.5: Asociaciones significativas entre casos (TCS o PD) vs. controles para el gen *FAAH*

SNP	Fenotipo	Herencia	Genotipo	TCS n (%)	Controles; n (%)	OR (95% IC)	<i>p</i> cruda	<i>p</i> corregida <sup>6</sup>
rs324420	Caso vs. control	Dominante	AC/AA	188 (68,6)	190 (59,7)	0,6 (0,37-0,97)	0,026	0,034
			CC	86 (31,4)	128 (40,3)			
rs11576941	Caso vs. control	Recesivo	GG/TG	217 (87,1)	293 (93,3)	2,64 (1,26-5,54)	0,013	0,009
			TT	32 (12,9)	21 (6,7)			
	TCS vs. control	Recesivo	GG/TG	130 (87,2)	314 (93,5)	2,37 (1,09 -5,14)	0,029	0,009

<sup>6</sup> Ajustado por: sexo, nivel estudios, antecedentes familiares y puntuación en las escalas del TCI.

Cuando se hizo el estudio de asociación entre TCS y PD, ninguno de los SNPs o haplotipos fue estadísticamente significativo. Lo mismo sucedió cuando se analizaron los sujetos PD vs. C.

### 5.2.2.2. Asociación de puntuaciones en las escalas del TCI en el grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual

Cuando se analizaron las cinco escalas del TCI (búsqueda de novedad, dependencia de recompensa, evitación del daño, persistencia, cooperación y trascendencia), ninguno de los SNPs se encontró asociado a la puntuación en ninguna de las escalas ya sea en sujetos TCS o en sujetos PD.

## 5.2.3. Asociación genética. Gen *CNR<sub>1</sub>*

### 5.2.3.1. Asociación caso-control

El estudio de asociación de Cs vs. C no mostró ningún SNP significativamente asociado. Asimismo, el análisis de haplotipos tampoco reveló ninguna combinación de SNPs como más frecuente en Cs que en C. Lo mismo ocurrió cuando se analizó los grupos TCS vs. C. No se observó diferencias significativas de ninguno de los SNPs o haplotipos tanto en el estudio de asociación entre TCS y PD como en el análisis entre los grupos PD vs. C.

### 5.2.3.2. Asociación de escalas de TCI en el grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual

Cuando se analizaron las cinco escalas de temperamento del TCI se encontró que, en los sujetos PD, el SNP rs806380 estaba significativamente asociado, bajo un modelo recesivo, a una puntuación menor ( $p = 0,006$ ) en la escala *evitación del daño*, y esta asociación se mantuvo tras corregir por variables demográficas ( $p = 0,032$ ). En concreto, los sujetos homocigotos GG para esta variante, tenían una media de 47,71 vs. 56,54 entre aquellos AA o AG (diferencia de medias =  $-6,68$ ). No se observó, en cambio, ningún resultado estadísticamente significativo en el grupo TCS.

### 5.2.4. Características diferenciales de los subgrupos AA/AG y GG del grupo de patología dual en base al resultado genotípico definido por el SNP rs806380

El SNP rs806380 (en  $CNR_1$ ) presentaba capacidad para diferenciar significativamente dos subgrupos dentro del grupo PD teniendo en cuenta las puntuaciones en *evitación del daño* y *autodirección*. Más específicamente, como se puede ver en la tabla 5.6 (página 61), aquellos sujetos que presentaban un haplotipo GG en dicho SNP mostraron puntuaciones más bajas en *evitación del daño* y más altas en *autodirección* con respecto a los sujetos que tenían los haplotipos AA/AG en dicho SNP.

Cuando se seleccionaron aquellos pacientes con trastornos afectivos o ansiosos ( $n=109$ ), esto es, excluyendo los sujetos con diagnóstico de trastorno psicótico y los que tenían orientación de otros trastornos psiquiátricos no TCS, las diferencias observada en las subescalas *evitación del daño* y *autodirección* resultaron más evidentes (tabla 5.7; página 62).

Tabla 5.6: Características diferenciales de los subgrupos AA/AG y GG del grupo Dual en base al resultado genotípico definido por el SNP rs806380

	SNP rs806380 AA/AG (n=130)	SNP rs806380 GG (n=21)	<i>p</i>
Edad en años, $\bar{x}(\sigma)$	36 (12)	35 (15)	0,6
Varones, <i>n</i> (%)	87 (66,9)	11 (52,4)	0,294
Sin pareja, <i>n</i> (%)	111 (85,4)	17 (81,0)	0,844
Nivel educativo (secundaria o superior), <i>n</i> (%)	48 (36,9)	5 (23,8)	0,357
Antecedentes familiares psiquiátricos, <i>n</i> (%)	25 (19,2)	5 (23,8)	0,847
Antecedentes familiares de TCS, <i>n</i> (%)	27 (20,8)	2 (9,5)	0,36
Trastorno por consumo de cannabis, <i>n</i> (%)	64 (49,2)	12 (57,1)	0,662
Trastorno por consumo de alcohol, <i>n</i> (%)	93 (71,5)	13 (61,9)	0,523
Trastorno por consumo de cocaína, <i>n</i> (%)	59 (45,4)	11 (52,4)	0,718
Otros trastornos por consumo de sustancias, <i>n</i> (%)	3 (2,3)	0 (0,0)	0,999
Trastornos afectivos (%)	79 (60,8)	15 (71,4)	0,489
Trastornos afectivos primarios (%)	37 (28,5)	6 (28,6)	0,999
Trastornos afectivos inducidos (%)	51 (39,2)	9 (42,9)	0,94
Trastornos de ansiedad (%)	39 (30,0)	2 (9,5)	0,09
Trastornos psicóticos (%)	27 (20,8)	3 (14,3)	0,692
Otros trastornos no TCS (%)	7 (4,3)	8 (3,9)	0,852
<b><i>TCI-R, Escalas de temperamento</i></b>			
Evitación del daño, $\bar{x}(\sigma)$	56,5 (12,2)	47,7 (11,2)	<b>0,006</b>
Búsqueda de novedad, $\bar{x}(\sigma)$	57,2 (10,5)	54,7 (9,3)	0,363
Dependencia de la recompensa, $\bar{x}(\sigma)$	47,6 (8,91)	46,5 (10,3)	0,644
Persistencia, $\bar{x}(\sigma)$	48,0 (12,6)	50,2 (9,3)	0,502
<b><i>TCI-R, Escalas de carácter</i></b>			
Autodirección, $\bar{x}(\sigma)$	37,3 (11,2)	43,5 (6,9)	<b>0,028</b>
Cooperación, $\bar{x}(\sigma)$	43,2 (9,9)	46,9 (11,5)	0,166
Autotrascendencia, $\bar{x}(\sigma)$	56,0 (13,1)	53,2 (11,8)	0,408

<sup>7</sup> TCS: Trastornos por consumo de sustancias. TCI-R: Cloninger's Temperament and Character Inventory.  $\sigma$ : Desv. típica.  $\bar{x}$ : Media.

Tabla 5.7: Características diferenciales de los subgrupos AA/AG y GG del subgrupo PD con diagnósticos de trastorno afectivo o trastorno de ansiedad, en función del genotipo del SNP rs806380

	SNP rs806380 AA/AG (n=93)	SNP rs806380 GG (n=16)	<i>p</i>
Edad en años, $\bar{x}(\sigma)$	36 (12)	35 (15)	0.186
Varones, <i>n</i> (%)	60 (64.5)	8 (50)	0.408
Sin pareja, <i>n</i> (%)	80 (86.0)	13 (81.2)	0.908
Nivel educativo (secundaria o superior), <i>n</i> (%)	32 (34.4)	5 (31.2)	0.999
Antecedentes familiares psiquiátricos, <i>n</i> (%)	12 (12.9)	3 (18.8)	0.815
Antecedentes familiares de TCS, <i>n</i> (%)	15 (16.1)	0 (0.0)	0.181
Trastorno por consumo de cannabis, <i>n</i> (%)	42 (45.2)	9 (56.2)	0.582
Trastorno por consumo de alcohol, <i>n</i> (%)	66 (71.0)	10 (62.5)	0.699
Trastorno por consumo de cocaína, <i>n</i> (%)	42 (45.2)	7 (43.8)	0.999
Otros trastornos por consumo de sustancias, <i>n</i> (%)	3 (3.2)	0 (0.0)	0.999
Trastornos afectivos (%)	72 (77.4)	14 (87.5)	0.561
Trastornos afectivos primarios (%)	34 (36.6)	6 (37.5)	0.999
Trastornos afectivos inducidos (%)	45 (48.4)	8 (50.0)	0.999
Trastornos de ansiedad (%)	36 (38.7)	2 (12.5)	0.08
<b><i>TCI-R, Escalas de temperamento</i></b>			
Evitación del daño, $\bar{x}(\sigma)$	57.3 (12.4)	45.0 (10.4)	<b>0.001</b>
Búsqueda de novedad, $\bar{x}(\sigma)$	58.3 (10.8)	54.8 (9.9)	0.277
Dependencia de la recompensa, $\bar{x}(\sigma)$	47.8 (9.6)	47.3 (10.2)	0.877
Persistencia, $\bar{x}(\sigma)$	47.8 (11.9)	50.6 (9.2)	0.418
<b><i>TCI-R, Escalas de carácter</i></b>			
Autodirección, $\bar{x}(\sigma)$	37.3 (11.8)	45.0 (6.8)	<b>0.025</b>
Cooperación, $\bar{x}(\sigma)$	44.6 (9.6)	46.5 (12.4)	0.530
Autotrascendencia, $\bar{x}(\sigma)$	55.8 (13.5)	51.3 (9.7)	0.255

<sup>8</sup>TCI-R: Cloninger's Temperament and Character Inventory.  $\sigma$ : Desv. típica.  $\bar{x}$ : Media.

## Capítulo 6

# Discusión

### 6.1. Características clínicas diferenciales entre el grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual

En este trabajo se han observado diferencias entre los grupos de sujetos con patología dual (PD) respecto aquellos que presentaban un trastorno por consumo de sustancias sin comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (TCS).

Destaca la existencia de una mayor prevalencia de antecedentes psiquiátricos y trastornos por consumo de sustancias entre los familiares más cercanos de los sujetos con PD. Este hecho apoyaría la hipótesis de una mayor carga genética que predispusiera a la aparición a lo largo de la vida de la patología dual con respecto a los individuos del grupo TCS.

### 6.2. Perfiles de personalidad del grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo de patología dual

Con respecto a las dimensiones de la personalidad, los sujetos con diagnóstico dual puntuaron significativamente más alto en *evitación del daño* y *autotrascendencia*, así como una puntuación más baja en la *autodirección*.

Estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se ha observado como los pacientes con PD muestran niveles más altos de *evitación del daño* (Lukasiewicz, Blecha et al. 2009; Mandelli, Mazza et al. 2012, Foulds, Mulder et al. 2016) y *neuroticismo* (Reno 2004, Boschloo, Vogelzangs et al. 2013) así como niveles más bajos de *persistencia*, *autodirección*, y *cooperación* (Reno, 2004, Lukasiewicz et al., 2009, Foulds, Mulder et al. 2016) en comparación con los pacientes con TCS sin comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Los niveles bajos en las dimensiones *autodirección* y *cooperación* se han asociado con comportamientos suicidas y sintomatología más grave (Miralles, Alonso et al. 2014). De hecho, la

presencia conjunta de puntuaciones bajas en *autodirección* y *cooperación* se considera un marcador no específico de trastorno de personalidad (Svrakic, Whitehead et al. 1993) y se sabe que la comorbilidad con los trastornos de personalidad incrementa el riesgo de presentar una peor respuesta al tratamiento en el caso de un trastorno depresivo (Newton-Howes, Tyrer et al. 2006).

Los sujetos con PD han destacado también por mostrar niveles elevados en las dimensiones de *búsqueda de novedad* e *impulsividad* (Liraud and Verdoux 2000, Dervaux, Bayle et al. 2001, Swann, Dougherty et al. 2004, Bizzarri, Sbrana et al. 2007, Kim, Kim et al. 2007, Bizzarri, Rucci et al. 2009, Dervaux, Laqueille et al. 2010, Zhornitsky, Rizkallah et al. 2012). En nuestra muestra los pacientes del grupo Cs (es decir, sujetos con TCS o con PD) presentaban puntuaciones elevadas en *búsqueda de novedad* respecto al grupo control, sin hallarse, sin embargo, diferencias significativas entre ambos grupos.

En pacientes con comorbilidad de TCS y trastorno bipolar se han detectado niveles altos en *búsqueda de novedad* que se ha asociado con una peor recuperación (Strakowski, Stoll et al. 1993); asimismo, las puntuaciones elevadas en *evitación del daño* están asociadas con una peor respuesta al tratamiento a mediano plazo y presencia de síntomas depresivos residuales (Loftus, Garno et al. 2008, Mandelli, Mazza et al. 2012).

Entre los pacientes TCS con esquizofrenia, los niveles altos de *búsqueda de novedad* e *impulsividad* se asocian con el consumo problemático de alcohol y cannabis (Kim, Kim et al. 2007, Dervaux, Goldberger et al. 2010, Dervaux, Laqueille et al. 2010, Zhornitsky, Rizkallah et al. 2012). En un estudio reciente (Marquez-Arrico, Lopez-Vera et al. 2016) se observó una asociación positiva entre los niveles de *evitación del daño* y los síntomas psiquiátricos para los pacientes con TCS y esquizofrenia.

A pesar de la alta comorbilidad entre TCS y trastornos depresivos (Swendsen and Merikangas 2000, Leventhal, Waters et al. 2007), muy pocos estudios han explorado las dimensiones de la personalidad en estos pacientes. Investigaciones previas han demostrado que, en comparación con los sujetos TCS, estos pacientes muestran niveles más altos de *neuroticismo* (Boschloo, Vogelzangs et al. 2013) y *evitación del daño*, así como niveles más bajos de *autodirección*, *autotrascendencia* y *cooperación*, estos últimos relacionados con mayores niveles de disforia (Rosenstrom, Jylha et al. 2014) y menor inteligencia emocional (Hansenne and Bianchi 2009).

A modo de resumen se puede decir que la presencia de PD se asocia con características de personalidad que sugieren comportamientos más disruptivos, menos recursos para recuperar y mantener la abstinencia y un peor pronóstico (Marquez-Arrico and Adan 2013).

## 6.3. Genética

### 6.3.1. Variabilidad genética entre casos y controles

El estudio genético realizado con las variantes del gen *FAAH*, tal y como se comenta en el apartado 5.2.1, permitió objetivar una asociación significativa para las variantes rs324420 y rs11576941 en el estudio de asociación de casos [Cs] vs. controles [C].

La presencia de la variante homocigótica recesiva A/A del SNP rs324420 (este polimorfismo implica una substitución de prolina por treonina en la posición 129 del cromosoma 1) conlleva una menor funcionalidad de la enzima FAAH (Schacht, Selling et al. 2009). Este cambio en la funcionalidad del enzima se ha relacionado con una mayor vulnerabilidad a padecer trastornos de ansiedad y depresión (Demers, Drabant Conley et al. 2016, Lazary, Eszlari et al. 2016) y trastornos alimentarios (Monteleone, Bifulco et al. 2009), así como un mayor consumo de alcohol tanto en modelos animales (Zhou, Huang et al. 2016), cuyo mecanismo podría estar relacionado con una mayor sensibilidad a la anandamida y una alteración en la actividad dopaminérgica a nivel mesocortical (Cravatt, Demarest et al. 2001), como también en humanos (Sipe, Chiang et al. 2002, Flanagan, Gerber et al. 2006).

En cuanto a la adicción a otras sustancias psicoactivas, este polimorfismo se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar adicción a cannabis (Tyndale, Payne et al. 2007), un mayor craving a marihuana (Haughey, Marshall et al. 2008) y una mayor gravedad de los síntomas de abstinencia a cannabis (Schacht, Selling et al. 2009).

El SNP rs11576941 se encuentra en la región intrónica del gen *FAAH* y se ha relacionado con un mayor riesgo de problemas asociados al consumo de marihuana (Bidwell, Metrik et al. 2013). A diferencia del estudio de Bidwell et al., en nuestro estudio el análisis de haplotipos no reveló ninguna combinación de SNPs como más frecuente en CS respecto C.

### 6.3.2. Variabilidad genética entre el grupo de trastornos por consumo de sustancias y el grupo control

El estudio de asociación también halló una asociación significativa del SNP rs11576941 en TCS vs. controles. Este SNP se encontraba en mayor frecuencia en el grupo de TCS en comparación con controles. Este resultado es coherente con el estudio anteriormente citado (Bidwell, Metrik et al. 2013), puesto que la muestra de TCS de nuestro estudio presentaba una elevada prevalencia de pacientes con trastorno por consumo de marihuana.

Al igual que en la anterior comparativa, el análisis de haplotipos tampoco fue capaz de revelar ninguna combinación de SNPs como más frecuente en TCS que en C.

### 6.3.3. Variabilidad genética entre el grupo de patología dual y el grupo control

En el estudio de asociación entre PD vs. C, ninguno de los SNPs o haplotipos tuvo un resultado estadísticamente significativo y tampoco se encontró ninguna asociación de los diversos SNPs en el análisis de las escalas TCI en ninguno de los grupos.

### 6.3.4. Variabilidad genética entre el grupo de patología dual y el grupo de trastornos por consumo de sustancias

En el estudio de asociación entre PD vs. TCS ninguno de los SNPs o haplotipos tuvo un resultado estadísticamente significativo. De igual forma, tampoco se encontró ninguna asociación de los diversos SNPs en el análisis de las escalas TCI en ninguno de los grupos.

### 6.3.5. Variabilidad genética y perfil de personalidad

En el estudio del gen *CNR<sub>1</sub>*, la variante intrónica rs806380 estaba significativamente asociada en los sujetos PD a una puntuación menor en la escala de *evitación del daño*, tras analizar las escalas de temperamento del TCI. Así, los sujetos homocigotos GG para esta variante tenía unas puntuaciones inferiores para esta dimensión respecto los sujetos AA o AG. No se pudo observar, sin embargo, ningún otro resultado significativo para ninguna variante genética ni el estudio de asociación ni en el análisis de haplotipos de los diversos grupos de estudio (CS vs. C, TCS vs. C o PD vs. C).

Estudios previos sugieren que puede haber influencias genéticas comunes entre el procesamiento de emociones de las caras felices y la salud mental en el sistema endocannabinoide, concretamente en relación con el *CNR<sub>1</sub>* (Chakrabarti, Kent et al. 2006, Domschke, Dannlowski et al. 2008, Chakrabarti and Baron-Cohen 2011). Se ha demostrado que la variación en este gen modula la actividad en el cuerpo estriado, que es fundamental para el procesamiento de la recompensa, específicamente en respuesta a caras felices tanto en sujetos sanos (Chakrabarti, Kent et al. 2006, Chakrabarti and Baron-Cohen 2011) como en sujetos clínicamente deprimidos (Domschke, Dannlowski et al. 2008).

En concreto, la forma homocigótica recesiva de la variante rs806380 (GG) se ha asociado con una mayor actividad estriatal a la respuesta de refuerzo social (en forma de caras felices) en un estudio mediante RMNf (Chakrabarti, Kent et al. 2006) y, asimismo, con una mayor duración de la mirada dirigida a caras felices (no ocurrió este efecto, en cambio, en respuesta a caras descontentas) (Chakrabarti and Baron-Cohen 2011).

Este hallazgo tendría especial implicación para aquellas enfermedades que conllevan una hiporeactividad ante estímulos emocionales y sociales, como es el caso del autismo o la depresión. Además, estos resultados también se han interpretado

por parte de los autores como un sesgo de la percepción visual genéticamente ligado a diferencias individuales en los circuitos de recompensa cerebral (Chakrabarti and Baron-Cohen 2011).

Por otro lado, en la literatura previa se ha observado como la *evitación del daño* correlaciona de forma fuertemente negativa con la estabilidad emocional (considerado como el lado opuesto del *neuroticismo*) y, en cambio, la dimensión de carácter *autodirección* está positivamente correlacionada con la estabilidad emocional (Cappanna, Struglia et al. 2012). Las personas con mayor puntuación en *autodirección* tienden a ser seguros de sí mismos y orientados a objetivos, con una estimación realista de los recursos antes de alcanzar sus metas.

Tal y como se ha observado en nuestro estudio, existe un subgrupo de sujetos del grupo PD (aquellos que son homocigotos GG para el SNP rs806380 del gen  $CNR_1$ ) que presentan puntuaciones significativamente superiores en la dimensión *evitación del daño* (asimilable a unos niveles elevados de *neuroticismo* y, por tanto, mayor inestabilidad emocional, según se refleja en la literatura). Estos resultados son congruentes con la literatura previa que sugiere que algunas variaciones en el gen  $CNR_1$  se asocian significativamente con un fenotipo de elevado *neuroticismo* y de baja *aceptabilidad* (Juhász, Chase et al. 2009). Al mismo tiempo, estos datos también tienen una clara correspondencia con estudios previos en los que se ha observado como los pacientes con patología dual presentan niveles elevados de *búsqueda de sensaciones* e *impulsividad*, *evitación del daño* y *neuroticismo*, así como bajos niveles de *persistencia*, *autodirección*, *autotrascendencia* y *cooperación* en comparación con sujetos con un único trastorno psiquiátrico (Marquez-Arrico, Lopez-Vera et al. 2016).

Por lo tanto, se puede hipotetizar que la variación del SNP rs806380 podría tener teóricamente una posible funcionalidad como marcador endofenotípico que permitiera diferenciar de entre los sujetos con patología dual aquellos con un perfil de mayor *neuroticismo* o inestabilidad emocional y, por ende, permitiría tener así un marcador que pudiera, aunque de forma indirecta, diferenciar los sujetos afectos de patología dual en virtud de su gravedad.

### 6.3.6. Limitaciones del estudio

El hecho que el tamaño muestral por cada uno de los grupos sea relativamente reducido limita la potencia estadística de este estudio para poder detectar las posibles diferencias existentes, especialmente entre los grupos TCS y PD.

Los sujetos del grupo TCS tienen edades significativamente inferiores respecto al grupo PD. TCS Esto puede favorecer la presencia de falsos negativos en la detección de patología psiquiátrica en el grupo TCS.

Este estudio adolece de no poseer una adecuada determinación psicométrica que permita valorar la gravedad psicopatológica de los sujetos del estudio, lo cual permitiría corroborar si la hipótesis de menor gravedad del subgrupo de pacientes duales con variación alélica GG del SNP rs806380 del gen  $CNR_1$  es cierta.

### **6.3.7. Retos para el futuro**

Para poder realizar una valoración más profunda de la implicación de los diferentes SNPs aquí estudiados en la evolución de la enfermedad sería conveniente la realización de un estudio longitudinal con una mayor muestra de pacientes y realizando medición de variables de gravedad psicopatológica y/o funcional para así poder inferir elementos pronósticos.

## Capítulo 7

### Conclusiones

1. Se ha hallado una prevalencia significativa de las variantes AA/AC del SNP rs324420 y TT del SNP rs11576941 (ambos SNPs perteneciente a un mismo haplotipo del gen *FAAH*) en el grupo de casos en el estudio de asociación de CS vs. C.
2. También la prevalencia es significativa en el caso de la variante TT del SNP rs11576941 perteneciente al gen *FAAH* en el grupo TCS en el estudio de asociación de TCS vs. C.
3. A nivel fenotípico, se ha observado que los sujetos PD poseen una mayor prevalencia de antecedentes familiares de trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos frente a sujetos TCS.
4. Asimismo, se ha detectado un subgrupo de sujetos del grupo PD con puntuaciones significativamente más bajas en la dimensión de personalidad *evitación del daño* (es decir, con mayor estabilidad emocional) que se caracterizan por ser homocigotos GG para el SNP rs806380 del gen *CNR<sub>1</sub>*. La literatura previa sugiere que la variación alélica G del SNP rs806380 del gen *CNR<sub>1</sub>* se ha asociado con una mayor sensibilidad para los estímulos positivos (como son las caras felices) a través del incremento en la actividad estriatal (elemento fundamental para el procesamiento de la recompensa) tanto en sujetos sanos como en sujetos con autismo o clínicamente deprimidos. Así, la variación del SNP rs806380 podría tener un papel como marcador endofenotípico que permitiera diferenciar los sujetos con mayor neuroticismo o inestabilidad emocional y, por tanto, con mayor gravedad potencial a nivel clínico.



## Capítulo 8

# Bibliografía

1. Agrawal, A. and M. T. Lynskey (2008). Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. **Addiction** **103**(7): 1069-1081.
2. Agrawal, A., L. Wetherill, D. M. Dick, X. Xuei, A. Hinrichs, V. Hesselbrock, J. Kramer, J. I. Nurnberger, Jr., M. Schuckit, L. J. Bierut, H. J. Edenberg and T. Foroud (2009). Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (*CNR<sub>1</sub>*) gene and cannabis dependence. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** **150B**(5): 736-740.
3. Agrawal, A., E. C. Nelson, A. K. Littlefield, K. K. Bucholz, L. Degenhardt, A. K. Henders, P. A. Madden, N. G. Martin, G. W. Montgomery, M. L. Pergadia, K. J. Sher, A. C. Heath and M. T. Lynskey (2012). Cannabinoid receptor genotype moderation of the effects of childhood physical abuse on anhedonia and depression. **Arch Gen Psychiatry** **69**(7): 732-740.
4. Ambrosio, E. and C. Roncero (2016). Neurobiología de la patología dual. **Patología dual. Fundamentos clínicos y terapéuticos**, Marge Books.
5. Andreasson, S., P. Allebeck, A. Engstrom and U. Rydberg (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. **Lancet** **2**(8574): 1483-1486.
6. Andries, A., J. Frystyk, A. Flyvbjerg and R. K. Stoving (2014). Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. **Int J Eat Disord** **47**(1): 18-23.
7. APA (1980). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**, American Psychiatric Association.
8. APA (1994). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition**, American Psychiatric Association.

9. APA (2000). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision**, American Psychiatric Association.
10. APA (2013). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** American Psychiatric Publishing.
11. APA (2013). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5©)**, American Psychiatric Publishing.
12. Araos, P., E. Vergara-Moragues, F. Gonzalez-Saiz, M. Pedraz, N. Garcia-Marchena, P. Romero-Sanchiz, J. J. Ruiz, R. Campos-Cloute, A. Serrano, F. J. Pavon, M. Torrens and F. Rodriguez De Fonseca (2017). Differences in the Rates of Drug Polyconsumption and Psychiatric Comorbidity among Patients with Cocaine Use Disorders According to the Mental Health Service. **J Psychoactive Drugs** **49(4)**: 306-315.
13. Arseneault, L. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. **Bmj** **325(7374)**: 1212-1213.
14. Astals, M., A. Domingo-Salvany, C. C. Buenaventura, J. Tato, J. M. Vazquez, R. Martin-Santos and M. Torrens (2008). Impact of substance dependence and dual diagnosis on the quality of life of heroin users seeking treatment. **Subst Use Misuse** **43(5)**: 612-632.
15. Atkinson, H. C., J. D. Leggett, S. A. Wood, E. S. Castrique, Y. M. Kershaw and S. L. Lightman (2010). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis circadian rhythm by endocannabinoids is sexually diergic. **Endocrinology** **151(8)**: 3720-3727.
16. Bandelow, B., C. Schmahl, P. Falkai and D. Wedekind (2010). Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? **Psychol Rev** **117(2)**: 623-636.
17. Baron-Cohen, S. and S. Wheelwright (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. **J Autism Dev Disord** **34(2)**: 163-175.
18. Barrenha, G. D. and J. A. Chester (2007). Genetic correlation between innate alcohol preference and fear-potentiated startle in selected mouse lines. **Alcohol Clin Exp Res** **31(7)**: 1081-1088.
19. Barrero, F. J., I. Ampuero, B. Morales, F. Vives, J. de Dios Luna Del Castillo, J. Hoenicka and J. Garcia Yebenes (2005). Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (*CNR<sub>1</sub>*). **Pharmacogenomics J** **5(2)**: 135-141.
20. Basavarajappa, B. S. (2007). Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. **Protein Pept Lett** **14(3)**: 237-246.

21. Basu, S. and B. N. Dittel (2011). Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB<sub>2</sub>R) immune regulation in health and disease. **Immunol Res** **51(1)**: 26-38.
22. Belmonte, M. K., G. Allen, A. Beckel-Mitchener, L. M. Boulanger, R. A. Carper and S. J. Webb (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. **J Neurosci** **24(42)**: 9228-9231.
23. Beltramo, M., F. R. de Fonseca, M. Navarro, A. Calignano, M. A. Gorriti, G. Grammatikopoulos, A. G. Sadile, A. Giuffrida and D. Piomelli (2000). Reversal of dopamine D(2) receptor responses by an anandamide transport inhibitor. **J Neurosci** **20(9)**: 3401-3407.
24. Benjet, C., G. Borges, M. E. Medina-Mora and E. Mendez (2013). Chronic childhood adversity and stages of substance use involvement in adolescents. **Drug Alcohol Depend** **131(1-2)**: 85-91.
25. Benyamina, A., O. Kebir, L. Blecha, M. Reynaud and M. O. Krebs (2011). *CNR*<sub>1</sub> gene polymorphisms in addictive disorders: a systematic review and a meta-analysis. **Addict Biol** **16(1)**: 1-6.
26. Berkson, J. (1946). Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. **Biometrics** **2(3)**: 47-53.
27. Bernacer, J., P. R. Corlett, P. Ramachandra, B. McFarlane, D. C. Turner, Clark, T. W. Robbins, P. C. Fletcher and G. K. Murray (2013). Methamphetamine-induced disruption of frontostriatal reward learning signals: relation to psychotic symptoms. **Am J Psychiatry** **170(11)**: 1326-1334.
28. Bhattacharyya, S., P. D. Morrison, P. Fusar-Poli, R. Martin-Santos, S. Borgwardt, T. Winton-Brown, C. Nosarti, C. M. O'Carroll, M. Seal, P. Allen, A. Mehta, J. M. Stone, N. Tunstall, V. Giampietro, S. Kapur, R. M. Murray, A. W. Zuardi, J. A. Crippa, Z. Atakan and P. K. McGuire (2010). Opposite Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. **Neuropsychopharmacology** **35(3)**: 764-774.
29. Bidwell, L. C., J. Metrik, J. McGeary, R. H. Palmer, S. Francazio and V. S. Knopik (2013). Impulsivity, variation in the cannabinoid receptor (*CNR*<sub>1</sub>) and fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) genes, and marijuana-related problems. **J Stud Alcohol Drugs** **74(6)**: 867-878.
30. Bizzarri, J. V., P. Rucci, A. Sbrana, M. Miniati, F. Raimondi, L. Ravani, G. J. Masei, F. Milani, M. Milianti, G. Masei, C. Gonnelli and G. B. Cassano (2009). Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. **Psychiatry Res** **165(1-2)**: 88-95.

31. Bizzarri, J. V., A. Sbrana, P. Rucci, L. Ravani, G. J. Massei, C. Gonnelli, S. Spagnoli, M. R. Doria, F. Raimondi, J. Endicott, L. Dell'Ósso and G. B. Cassano (2007). The spectrum of substance abuse in bipolar disorder: reasons for use, sensation seeking and substance sensitivity. **Bipolar Disord** **9(3)**: 213-220.
32. Blanco, C., A. A. Alegria, S. M. Liu, R. Secades-Villa, L. Sugaya, C. Davies and E. V. Nunes (2012). Differences among major depressive disorder with and without co-occurring substance use disorders and substance-induced depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **J Clin Psychiatry** **73(6)**: 865-873.
33. Blasio, A., A. Iemolo, V. Sabino, S. Petrosino, L. Steardo, K. C. Rice, P. Orlando, F. A. Iannotti, V. Di Marzo, E. P. Zorrilla and P. Cottone (2013). Riminabant Precipitates Anxiety in Rats Withdrawn from Palatable Food: Role of the Central Amygdala. **Neuropsychopharmacology** **38(12)**: 2498-2507.
34. Boden, M. T. and R. Moos (2009). Dually diagnosed patients' responses to substance use disorder treatment. **J Subst Abuse Treat** **37(4)**: 335-345.
35. Boschloo, L., N. Vogelzangs, W. van den Brink, J. H. Smit, A. T. Beekman and B. W. Penninx (2013). The role of negative emotionality and impulsivity in depressive/anxiety disorders and alcohol dependence. **Psychol Med** **43(6)**: 1241-1253.
36. Bouaboula, M., M. Rinaldi, P. Carayon, C. Carillon, B. Delpech, D. Shire, G. Le Fur and P. Casellas (1993). Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. **Eur J Biochem** **214(1)**: 173-180.
37. Boulay, D., R. Depoortere, G. Perrault, E. Borrelli and D. J. Sanger (1999). Dopamine D2 receptor knock-out mice are insensitive to the hypolocomotor and hypothermic effects of dopamine D2/D3 receptor agonists. **Neuropharmacology** **38(9)**: 1389-1396.
38. Bourgeron, T. (2009). A synaptic trek to autism. **Curr Opin Neurobiol** **19(2)**: 231-234.
39. Brady, K. T. and R. Sinha (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. **Am J Psychiatry** **162(8)**: 1483-1493.
40. Buhler, K. M., E. Huertas, V. Echeverry-Alzate, E. Gine, E. Molto, L. Montoliu and J. A. Lopez-Moreno (2014). Risky alcohol consumption in young people is associated with the fatty acid amide hydrolase gene polymorphism C385A and affective rating of drug pictures. **Mol Genet Genomics** **289(3)**: 279-289.

- 
41. Bura, S. A., A. Burokas, E. Martin-Garcia and R. Maldonado (2010). Effects of chronic nicotine on food intake and anxiety-like behaviour in CB(1) knockout mice. **Eur Neuropsychopharmacol** **20(6)**: 369-378.
  42. Busquets-Garcia, A., E. Puighermanal, A. Pastor, R. de la Torre, R. Maldonado and A. Ozaita (2011). Differential role of anandamide and 2-arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. **Biol Psychiatry** **70(5)**: 479-486.
  43. Cameron, C., D. Watson and J. Robinson (2014). Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. **J Clin Psychopharmacol** **34(5)**: 559-564.
  44. Campos, A. C. and F. S. Guimaraes (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology** **199(2)**: 223-230.
  45. Capanna, C., F. Struglia, I. Riccardi, E. Daneluzzo, P. Stratta and A. Rossi (2012). Temperament and Character Inventory-R (TCI-R) and Big Five Questionnaire (BFQ): convergence and divergence. **Psychol Rep** **110(3)**: 1002-1006.
  46. Carriba, P., O. Ortiz, K. Patkar, Z. Justinova, J. Stroik, A. Themann, C. Muller, A. S. Woods, B. T. Hope, F. Ciruela, V. Casado, E. I. Canela, C. Lluís, S. R. Goldberg, R. Moratalla, R. Franco and S. Ferre (2007). Striatal adenosine A2A and cannabinoid CB<sub>1</sub>R receptors form functional heteromeric complexes that mediate the motor effects of cannabinoids. **Neuropsychopharmacology** **32(11)**: 2249-2259.
  47. Casey, B. J., J. N. Epstein, J. Buhle, C. Liston, M. C. Davidson, S. T. Tonev, J. Spicer, S. Niogi, A. J. Millner, A. Reiss, A. Garrett, S. P. Hinshaw, L. L. Greenhill, K. M. Shafritz, A. Vitolo, L. A. Kotler, M. A. Jarrett and G. Glover (2007). Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. **American Journal of Psychiatry** **164(11)**: 1729-1736.
  48. Castellanos, F. X., J. N. Giedd, W. L. Marsh, S. D. Hamburger, A. C. Vaituzis, D. P. Dickstein, S. E. Sarfatti, Y. C. Vauss, J. W. Snell, N. Lange, D. Kaysen, A. L. Krain, G. F. Ritchie, J. C. Rajapakse and J. L. Rapoport (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. **Archives of General Psychiatry** **53(7)**: 607-616.
  49. Castellanos, F. X., P. P. Lee, W. Sharp, N. O. Jeffries, D. K. Greenstein, L. S. Clasen, J. D. Blumenthal, R. S. James, C. L. Ebens, J. M. Walter, A. Zijdenbos, A. C. Evans, J. N. Giedd and J. L. Rapoport (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-

- deficit/hyperactivity disorder. **Jama-Journal of the American Medical Association** **288(14)**: 1740-1748.
50. Castellanos, F. X., W. S. Sharp, R. F. Gottesman, D. K. Greenstein, J. N. Giedd and J. L. Rapoport (2003). Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry** **160(9)**: 1693-1696.
51. Ceccarini, J., M. De Hert, R. Van Winkel, J. Peuskens, G. Bormans, L. Krnanster, F. Enning, D. Koethe, F. M. Leweke and K. Van Laere (2013). Increased ventral striatal CB<sub>1</sub>R receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. **Neuroimage** **79**: 304-312.
52. Centonze, D., N. Battista, S. Rossi, N. B. Mercuri, A. Finazzi-Agro, G. Bernardi, P. Calabresi and M. Maccarrone (2004). A critical interaction between dopamine D2 receptors and endocannabinoids mediates the effects of cocaine on striatal gabaergic Transmission. **Neuropsychopharmacology** **29(8)**: 1488-1497.
53. Centonze, D., S. Rossi, V. De Chiara, C. Prosperetti, N. Battista, G. Bernardi, N. B. Mercuri, A. Usiello and M. Maccarrone (2007). Chronic cocaine sensitizes striatal GABAergic synapses to the stimulation of cannabinoid CB1 receptors. **Eur J Neurosci** **25(6)**: 1631-1640.
54. Centonze, D., M. Bari, B. Di Michele, S. Rossi, V. Gasperi, A. Pasini, N. Battista, G. Bernardi, P. Curatolo and M. Maccarrone (2009). Altered anandamide degradation in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neurology** **72(17)**: 1526-1527.
55. Cippitelli, A., G. Astarita, A. Duranti, G. Caprioli, M. Ubaldi, S. Stopponi, M. Kallupi, G. Sagratini, F. Rodriguez de Fonseca, D. Piomelli and R. Cicciocioppo (2011). Endocannabinoid regulation of acute and protracted nicotine withdrawal: effect of *FAAH* inhibition. **PLoS One** **6(11)**: e28142.
56. Cloninger, C. R. (1994). Temperament and personality. **Curr Opin Neurobiol** **4(2)**: 266-273.
57. Cloninger, C. R. (1999). A new conceptual paradigm from genetics and psychobiology for the science of mental health. **Aust N Z J Psychiatry** **33(2)**: 174-186.
58. Comings, D. E., S. Wu, C. Chiu, R. H. Ring, R. Gade, C. Ahn, J. P. MacMurray, G. Dietz and D. Muhleman (1996). Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, D beta H, and DAT1. **Am J Med Genet** **67(3)**: 264-288.

- 
59. Cook, E. H., Jr., M. A. Stein, M. D. Krasowski, N. J. Cox, D. M. Olkon, J. E. Kieffer and B. L. Leventhal (1995). Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. **Am J Hum Genet** **56(4)**: 993-998.
  60. Cormier, E. (2008). Attention deficit/hyperactivity disorder: a review and update. **Journal of pediatric nursing** **23(5)**: 345-357.
  61. Cornelius, J. R., H. J. Aizenstein and A. R. Hariri (2010). Amygdala reactivity is inversely related to level of cannabis use in individuals with comorbid cannabis dependence and major depression. **Addictive Behaviors** **35(6)**: 644-646.
  62. Cornelius, J. R., L. Kirisci, M. Reynolds, D. B. Clark, J. Hayes and R. Tarter (2010). PTSD contributes to teen and young adult cannabis use disorders. **Addictive Behaviors** **35(2)**: 91-94.
  63. Cota, D., M.-A. Steiner, G. Marsicano, C. Cervino, J. P. Herman, Y. Gruebler, J. Stalla, R. Pasquali, B. Lutz, G. K. Stalla and U. Pagotto (2007). Requirement of cannabinoid receptor type 1 for the basal modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. **Endocrinology** **148(4)**: 1574-1581.
  64. Coyle, J. T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. **Cell Mol Neurobiol** **26(4-6)**: 365-384.
  65. Cuenca-Royo, A. M., M. Torrens, A. Sanchez-Niubo, J. M. Selves and A. Domingo-Salvany (2013). Psychiatric morbidity among young-adults cannabis users. **Adicciones** **25(1)**: 45-53.
  66. Chakrabarti, B., L. Kent, J. Suckling, E. Bullmore and S. Baron-Cohen (2006). Variations in the human cannabinoid receptor (*CNR<sub>1</sub>*) gene modulate striatal responses to happy faces. **Eur J Neurosci** **23(7)**: 1944-1948.
  67. Chakrabarti, B., F. Dudbridge, L. Kent, S. Wheelwright, G. Hill-Cawthorne, C. Allison, S. Banerjee-Basu and S. Baron-Cohen (2009). Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. **Autism Res** **2(3)**: 157-177.
  68. Chakrabarti, B. and S. Baron-Cohen (2011). Variation in the human cannabinoid receptor *CNR<sub>1</sub>* gene modulates gaze duration for happy faces. **Mol Autism** **2(1)**: 10.
  69. Chambers, R. A. (2007). Animal Modeling and Neurocircuitry of Dual Diagnosis. **J Dual Diagn** **3(2)**: 19-29.
  70. Chavarria-Siles, I., J. Contreras-Rojas, E. Hare, C. Walss-Bass, P. Quezada, A. Dassori, S. Contreras, R. Medina, M. Ramirez, R. Salazar, H. Raventos

- and M. A. Escamilla (2008). Cannabinoid receptor 1 gene (*CNR<sub>1</sub>*) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** **147(3)**: 279-284.
71. Chen, N., M. Appell, J. L. Berfield and M. E. Reith (2003). Inhibition by arachidonic acid and other fatty acids of dopamine uptake at the human dopamine transporter. **Eur J Pharmacol** **478(2-3)**: 89-95.
72. Chen, X., V. S. Williamson, S. S. An, J. M. Hettema, S. H. Aggen, M. C. Neale and K. S. Kendler (2008). Cannabinoid receptor 1 gene association with nicotine dependence. **Arch Gen Psychiatry** **65(7)**: 816-824.
73. Chiang, K. P., A. L. Gerber, J. C. Sipe and B. F. Cravatt (2004). Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. **Hum Mol Genet** **13(18)**: 2113-2119.
74. Christensen, R., P. K. Kristensen, E. M. Bartels, H. Bliddal and A. Astrup (2007). Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet** **370(9600)**: 1706-1713.
75. de Beaurepaire, R. (2005). Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie. EMC - **Psychiatrie** **2(1)**: 4-39.
76. D'Souza, D. C., W. M. Abi-Saab, S. Madonick, K. Forselius-Bielen, A. Doersch, G. Braley, R. Gueorguieva, T. B. Cooper and J. H. Krystal (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. **Biological Psychiatry** **57(6)**: 594-608.
77. D'Souza, D. C., D. J. Fridberg, P. D. Skosnik, A. Williams, B. Roach, N. Singh, M. Carbutto, J. Elander, A. Schnakenberg, B. Pittman, R. A. Sewell, M. Ranganathan and D. Mathalon (2012). Dose-related modulation of event-related potentials to novel and target stimuli by intravenous Delta(9)-THC in humans. **Neuropsychopharmacology** **37(7)**: 1632-1646.
78. Dalton, V. S., L. E. Long, C. S. Weickert and K. Zavitsanou (2011). Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology** **36(8)**: 1620-1630.
79. Dawson, E. (1995). Identification of a highly polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene: Use in linkage and association studies of schizophrenia. **Schizophrenia Research** **15(1-2)**: 37.
80. De Chiara, V., F. Angelucci, S. Rossi, A. Musella, F. Civasinni, C. Cantarella, G. Mataluni, L. Sacchetti, F. Napolitano, M. Castelli, C. Caltagirone, G. Bernardi, M. Maccarrone, A. Usiello and D. Centonze (2010). Brain-derived neurotrophic factor CT cannabinoid CB1 receptor function in the striatum. **J Neurosci** **30(24)**: 8127-8137.

- 
81. De Chiara, V., F. Errico, A. Musella, S. Rossi, G. Mataluni, L. Sacchetti, A. Siracusano, M. Castelli, F. Cavasinni, G. Bernardi, A. Usiello and D. Centonze (2010). Voluntary Exercise and Sucrose Consumption Enhance Cannabinoid CB1 Receptor Sensitivity in the Striatum. **Neuropsychopharmacology** **35(2)**: 374-387.
  82. De Marchi, N., L. De Petrocellis, P. Orlando, F. Daniele, F. Fezza and V. Di Marzo (2003). Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. **Lipids Health Dis** **2**: 5.
  83. De Vries, T. J., Y. Shaham, J. R. Homberg, H. Crombag, K. Schuurman, J. Dieben, L. J. Vanderschuren and A. N. Schoffeleer (2001). A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. **Nat Med** **7(10)**: 1151-1154.
  84. Dean, B., S. Sundram, R. Bradbury, E. Scarr and D. Copolov (2001). Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. **Neuroscience** **103(1)**: 9-15.
  85. Degenhardt, L., W. Hall and M. Lynskey (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. **Addiction** **98(11)**: 1493-1504.
  86. DeLorenze, G. N., A. L. Tsai, M. A. Horberg and C. P. Quesenberry, Jr. (2014). Cost of Care for HIV-Infected Patients with Co-Occurring Substance Use Disorder or Psychiatric Disease: Report from a Large, Integrated Health Plan. **AIDS Res Treat** **2014**: 570546.
  87. Denson, T. F. and M. Earleywine (2006). Decreased depression in marijuana users. **Addict Behav** **31(4)**: 738-742.
  88. Dervaux, A., C. Goldberger, D. Gourion, M. C. Bourdel, X. Laqueille, H. Loo, J. P. Olie and M. O. Krebs (2010). Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia. **Schizophr Res** **123(2-3)**: 278-280.
  89. Dervaux, A., X. Laqueille, M. C. Bourdel, J. P. Olie and M. O. Krebs (2010). Impulsivity and sensation seeking in alcohol abusing patients with schizophrenia. **Front Psychiatry** **1**: 135.
  90. Devane, W., L. Hanus, A. Breuer, R. Pertwee, L. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger and R. Mechoulam (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science** **258(5090)**: 1946-1949.
  91. Diaz-Villa, B. and C. Gonzalez-Gonzalez (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. **Rev Latinoam Psiquiatría** **11(3)**: 106-115.

92. Di Forti, M., C. Morgan, P. Dazzan, C. Pariante, V. Mondelli, T. R. Marques, R. Handley, S. Luzzi, M. Russo, A. Paparelli, A. Butt, S. A. Stilo, B. Wiffen, J. Powell and R. M. Murray (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. **Br J Psychiatry** **195(6)**: 488-491.
93. Di Marzo, V., M. Bifulco and L. De Petrocellis (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature Reviews Drug Discovery** **3(9)**: 771-784.
94. Dlugos, A., E. Childs, K. L. Stuhr, C. J. Hillard and H. de Wit (2012). Acute stress increases circulating anandamide and other N-acyl ethanolamines in healthy humans. **Neuropsychopharmacology** **37(11)**: 2416-2427.
95. Domschke, K., U. Dannlowski, P. Ohrmann, B. Lawford, J. Bauer, H. Kugel, W. Heindel, R. Young, P. Morris, V. Arolt, J. Deckert, T. Suslow and B.T. Baune (2008). Cannabinoid receptor 1 (*CNR<sub>1</sub>*) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. **Eur Neuropsychopharmacol** **18(10)**: 751-759.
96. Durston, S., J. A. Fossella, B. J. Casey, H. E. Hulshoff Pol, A. Galvan, H. G. Schnack, M. P. Steenhuis, R. B. Minderaa, J. K. Buitelaar, R. S. Kahn and H. van Engeland (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and CT. **Mol Psychiatry** **10(7)**: 678-685.
97. Eggen, S. M., T. Hashimoto and D. A. Lewis (2008). Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. **Archives of General Psychiatry** **65(7)**: 772-784.
98. Eggen, S. M., S. R. Stoyak, C. D. Verrico and D. A. Lewis (2010). Cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex: Comparison of schizophrenia and major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology** **35(10)**: 2060-2071.
99. Ehlers, C. L., W. S. Slutske, P. A. Lind and K. C. Wilhelmsen (2007). Association between single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor gene (*CNR<sub>1</sub>*) and impulsivity in southwest California Indians. **Twin Res Hum Genet** **10(6)**: 805-811.
100. Emrich, H. M., F. M. Leweke and U. Schneider (1997). Towards a Cannabinoid Hypothesis of Schizophrenia: Cognitive Impairments Due to Dysregulation of the Endogenous Cannabinoid System. **Pharmacology Biochemistry and Behavior** **56(4)**: 803-807.
101. Englund, A., P. D. Morrison, J. Nottage, D. Hague, F. Kane, S. Bonaccorso, J. M. Stone, A. Reichenberg, R. Brenneisen, D. Holt, A. Feilding, L. Walker, R.

- M. Murray and S. Kapur (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. **J Psychopharmacol** **27(1)**: 19-27.
102. Evans, G. W., D. Li and S. S. Whipple (2013). Cumulative risk and child development. **Psychol Bull** **139(6)**: 1342-1396.
103. Faraone, S. V., R. H. Perlis, A. E. Doyle, J. W. Smoller, J. J. Goralnick, M. A. Holmgren and P. Sklar (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry** **57(11)**: 1313-1323.
104. Faraone, S. V. and E. Mick (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatr Clin North Am** **33(1)**: 159-180.
105. Feighner, J. P., E. Robins, S. B. Guze, R. A. Woodruff, Jr., G. Winokur and R. Munoz (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. **Arch Gen Psychiatry** **26(1)**: 57-63.
106. Feinstein, A. R. (1970). The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. **J Chronic Dis** **23(7)**: 455-468.
107. Feng, Q., K. C. Vickers, M. P. Anderson, M. G. Levin, W. Chen, D. G. Harrison and R. A. Wilke (2013). A common functional promoter variant links *CNR<sub>1</sub>* gene expression to HDL cholesterol level. **Nat Commun** **4**: 1973.
108. Ferretjans, R., S. M. de Campos, R. Ribeiro-Santos, F. C. Guimaraes, K. de Oliveira, A. C. Cardoso, M. S. Araujo, A. Teixeira-Carvalho, O. A. Martins-Filho, A. L. Teixeira and J. V. Salgado (2014). Cognitive performance and peripheral endocannabinoid system receptor expression in schizophrenia. **Schizophr Res** **156(2-3)**: 254-260.
109. Filbey, F. M., J. P. Schacht, U. S. Myers, R. S. Chavez and K. E. Hutchison (2010). Individual and additive effects of the *CNR<sub>1</sub>* and *FAAH* genes on brain response to marijuana cues. **Neuropsychopharmacology** **35(4)**: 967-975.
110. Fisone, G., K. Hakansson, A. Borgkvist and E. Santini (2007). Signaling in the basal ganglia: postsynaptic and presynaptic mechanisms. **Physiol Behav** **92(1-2)**: 8-14.
111. Flanagan, J. M., A. L. Gerber, J. L. Cadet, E. Beutler and J. C. Sipe (2006). The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant: haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. **Hum Genet** **120(4)**: 581-588.
112. Foldy, C., R. C. Malenka and T. C. Sudhof (2013). Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly disrupt tonic endocannabinoid signaling. **Neuron** **78(3)**: 498-509.

113. Foulds, J. A., R. T. Mulder, G. Newton-Howes, S. J. Adamson, J. M. Boden and J. D. Sellman (2016). Personality Predictors of Drinking Outcomes in Depressed Alcohol-Dependent Patients. **Alcohol Alcohol** **51(3)**: 296-301.
114. Fowler, C. J. (2006). The cannabinoid system and its pharmacological manipulation - a review, with emphasis upon the uptake and hydrolysis of anandamide. **Fundamental & Clinical Pharmacology** **20(6)**: 549-562.
115. Fraser, G. A. (2009). The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). **CNS Neurosci Ther** **15(1)**: 84-88.
116. Frieling, H., H. Albrecht, S. Jedtberg, A. Gozner, B. Lenz, J. Wilhelm, T. Hillemacher, M. de Zwaan, J. Kornhuber and S. Bleich (2009). Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. **Psychoneuroendocrinology** **34(4)**: 620-624.
117. Fu, Q. A., A. C. Heath, K. K. Bucholz, E. Nelson, J. Goldberg, M. J. Lyons, W. R. True, T. Jacob, M. T. Tsuang and S. A. Eisen (2002). Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence - Contribution of antisocial personality disorder in men. **Archives of General Psychiatry** **59(12)**: 1125-1132.
118. Gainetdinov, R. R. and M. G. Caron (2003). Monoamine transporters: from genes to behavior. **Annu Rev Pharmacol Toxicol** **43**: 261-284.
119. Gaoni, Y. and R. Mechoulam (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal of the American Chemical Society** **86(8)**: 1646-1647.
120. Garcia-Garcia, F., E. Acosta-Pena, A. Venebra-Munoz and E. Murillo-Rodriguez (2009). Sleep-Inducing Factors. **Cns & Neurological Disorders-Drug Targets** **8(4)**: 235-244.
121. Garcia Marchena, N., P. Araos, F. J. Pavon, G. Ponce, M. Pedraz, A. Serrano, F. Arias, P. Romero-Sanchiz, J. Suarez, A. Pastor, R. De la Torre, M. Torrens, G. Rubio and F. Rodriguez de Fonseca (2016). Psychiatric comorbidity and plasma levels of 2-acyl-glycerols in outpatient treatment alcohol users. Analysis of gender differences. **Adicciones** **29(2)**: 83-96.
122. George, O., M. Le Moal and G. F. Koob (2012). Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. **Physiol Behav** **106(1)**: 58-64.
123. Gerard, N., G. Pieters, K. Goffin, G. Bormans and K. Van Laere (2011). Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. **Biol Psychiatry** **70(8)**: 777-784.

- 
124. Gerdeman, G. L., J. Ronesi and D. M. Lovinger (2002). Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. **Nat Neurosci** **5(5)**: 446-451.
  125. Giuffrida, A., L. H. Parsons, T. M. Kerr, F. Rodriguez de Fonseca, M. Navarro and D. Piomelli (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. **Nat Neurosci** **2(4)**: 358-363.
  126. Giuffrida, A., F. M. Leweke, C. W. Gerth, D. Schreiber, D. Koethe, J. Faulhaber, J. Klosterkotter and D. Piomelli (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. **Neuropsychopharmacology** **29(11)**: 2108-2114.
  127. Gizer, I. R., I. D. Waldman, A. Abramowitz, C. L. Barr, Y. Feng, K. G. Wigg, V. L. Misener and D. C. Rowe (2008). Relations between multi-informant assessments of ADHD symptoms, DAT1, and DRD4. **J Abnorm Psychol** **117(4)**: 869-880.
  128. Glass, M., M. Dragunow and R. L. Faull (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. **Neuroscience** **77(2)**: 299-318.
  129. Glickman, G. (2010). Circadian rhythms and sleep in children with autism. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** **34(5)**: 755-768.
  130. Gonzalez, J. R., L. Armengol, X. Sole, E. Guino, J. M. Mercader, X. Estivill and V. Moreno (2007). SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. **Bioinformatics** **23(5)**: 644-645.
  131. Gorzalka, B. B. and M. N. Hill (2011). Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** **35(7)**: 1575-1585.
  132. Gottlieb, J. (2007). From thought to action: The parietal cortex as a bridge between perception, action, and cognition. **Neuron** **53(1)**: 9-16.
  133. Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. **Neuroscience** **41(1)**: 1-24.
  134. Green, B., D. Kavanagh and R. Young (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. **Drug and Alcohol Review** **22(4)**: 453-460.
  135. Greenberg, G. A. and R. A. Rosenheck (2014). Psychiatric correlates of past incarceration in the national co-morbidity study replication. **Crim Behav Ment Health** **24(1)**: 18-35.
  136. Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. **Curr Drug Targets CNS Neurol Disord** **4(5)**: 507-530.

137. Gubellini, P., B. Picconi, M. Bari, N. Battista, P. Calabresi, D. Centonze, G. Bernardi, A. Finazzi-Agro and M. Maccarrone (2002). Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission. **J Neurosci** **22(16)**: 6900-6907.
138. Gunduz-Cinar, O., M. N. Hill, B. S. McEwen and A. Holmes (2013). Amygdala *FAAH* and anandamide: mediating protection and recovery from stress. **Trends Pharmacol Sci** **34(11)**: 637-644.
139. Gunduz-Cinar, O., K. P. MacPherson, R. Cinar, J. Gamble-George, K. Sugden, B. Williams, G. Godlewski, T. S. Ramikie, A. X. Gorka, S. O. Alapafuja, P. Nikas, A. Makriyannis, R. Poulton, S. Patel, A. R. Hariri, A. Caspi, E. Moffitt, G. Kunos and A. Holmes (2013). Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. **Mol Psychiatry** **18(7)**: 813-823.
140. Gupta, S., J. D. Cahill, M. Ranganathan and C. U. Correll (2014). The endocannabinoid system and schizophrenia: links to the underlying pathophysiology and to novel treatment approaches. **J Clin Psychiatry** **75(3)**: 285-287.
141. Gutierrez, F., M. Torrens, T. Boget, R. Martin-Santos, J. Sangorrin, G. Perez and M. Salamero (2001). Psychometric properties of the Temperament and Character Inventory (TCI) questionnaire in a Spanish psychiatric population. **Acta Psychiatr Scand** **103(2)**: 143-147.
142. Haj-Dahmane, S. and R. Y. Shen (2005). The wake-promoting peptide orexin-B inhibits glutamatergic transmission to dorsal raphe nucleus serotonin neurons through retrograde endocannabinoid signaling. **Journal of Neuroscience** **25(4)**: 896-905.
143. Hallak, J. E. C., S. M. Dursun, D. C. Bosi, L. R. Horta de Macedo, J. P. Machado-de-Sousa, J. Abrao, J. A. S. Crippa, P. McGuire, J. H. Krystal, G. B. Baker and A. W. Zuardi (2011). The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: Preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** **35(1)**: 198-202.
144. Hansenne, M. and J. Bianchi (2009). Emotional intelligence and personality in major depression: trait versus state effects. **Psychiatry Res** **166(1)**: 63-68.
145. Harder, V. S., A. R. Morral and J. Arkes (2006). Marijuana use and depression among adults: Testing for causal associations. **Addiction** **101(10)**: 1463-1472.
146. Hariri, A. R., A. Gorka, L. W. Hyde, M. Kimak, I. Halder, F. Ducci, R. E. Ferrell, D. Goldman and S. B. Manuck (2009). Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat- and reward-related brain function. **Biol Psychiatry** **66(1)**: 9-16.

- 
147. Hartman, C. A., C. J. Hopfer, B. Haberstick, S. H. Rhee, T. J. Crowley, R. P. Corley, J. K. Hewitt and M. A. Ehringer (2009). The association between cannabinoid receptor 1 gene (*CNR<sub>1</sub>*) and cannabis dependence symptoms in adolescents and young adults. **Drug Alcohol Depend** **104(1-2)**: 11-16.
148. Hasin, D. S., K. D. Trautman, G. M. Miele, S. Samet, M. Smith and J. Endicott (1996). Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. **Am J Psychiatry** **153(9)**: 1195-1201.
149. Hasin, D., K. Trautman and J. Endicott (1998). Psychiatric research interview for substance and mental disorders: phenomenologically based diagnosis in patients who abuse alcohol or drugs. **Psychopharmacol Bull** **34(1)**: 3-8.
150. Hasin, D., S. Samet, E. Nunes, J. Meydan, K. Matseoane and R. Waxman (2006). Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. **Am J Psychiatry** **163(4)**: 689-696.
151. Hauer, D., I. Kaufmann, C. Stewe, I. Briegel, P. Campolongo and G. Schelling (2014). The role of glucocorticoids, catecholamines and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness. **Neurobiology of Learning and Memory** **112**: 68-74.
152. Haughey, H. M., E. Marshall, J. P. Schacht, A. Louis and K. E. Hutchison (2008). Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (*CNR<sub>1</sub>*) and fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) genes. **Addiction** **103(10)**: 1678-1686.
153. Heifets, B. D. and P. E. Castillo (2009). Endocannabinoid Signaling and Long-Term Synaptic Plasticity. **Annual Review of Physiology**. **71**: 283-306.
154. Herrero, M. J., A. Domingo-Salvany, M. Torrens, M. T. Brugal and I. Investigators (2008). Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. **Addiction** **103(2)**: 284-293.
155. Hill, M. N., G. E. Miller, W. S. V. Ho, B. B. Gorzalka and C. J. Hillard (2008). Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: A preliminary report. **Pharmacopsychiatry** **41(2)**: 48-53.
156. Hill, M. N. and B. B. Gorzalka (2009). The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. **CNS Neurol Disord Drug Targets** **8(6)**: 451-458.
157. Hill, M. N., G. E. Miller, E. J. Carrier, B. B. Gorzalka and C. J. Hillard (2009). Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially re-

- gulated in major depression and following exposure to social stress. **Psycho-neuroendocrinology** **34(8)**: 1257-1262.
158. Hill, M. N. and J. G. Tasker (2012). Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Neuroscience** **204**: 5-16.
159. Hill, M. N., S. A. Kumar, S. B. Filipowski, M. Iverson, K. L. Stuhr, J. M. Keith, B. F. Cravatt, C. J. Hillard, S. Chattarji and B. S. McEwen (2013). Disruption of fatty acid amide hydrolase activity prevents the effects of chronic stress on anxiety and amygdalar microstructure. **Molecular Psychiatry** **18(10)**: 1125-1135.
160. Hill, S. Y., B. L. Jones, S. R. Steinhauer, N. Zezza and S. Stiffler (2016). Longitudinal predictors of cannabis use and dependence in offspring from families at ultra high risk for alcohol dependence and in control families. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** **171B(3)**: 383-395.
161. Hill, S. Y., V. Sharma and B. L. Jones (2016). Lifetime use of cannabis from longitudinal assessments, cannabinoid receptor (*CNR<sub>1</sub>*) variation, and reduced volume of the right anterior cingulate. **Psychiatry Res** **255**: 24-34.
162. Hillard, C. J., K. M. Weinlander and K. L. Stuhr (2012). Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. **Neuroscience** **204**: 207-229.
163. Hillard, C. J. and Q. S. Liu (2014). Endocannabinoid signaling in the etiology and treatment of major depressive illness. **Curr Pharm Des** **20(23)**: 3795-3811.
164. Ho, B. C., T. H. Wassink, S. Ziebell and N. C. Andreasen (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. **Schizophr Res** **128(1-3)**: 66-75.
165. Hoecnicka, J., G. Ponce, M.A. Jimenez-Arriero, I. Ampuero, R. Rodriguez-Jimenez, G. Rubio, M. Aragues, J. A. Ramos and T. Palomo (2007). S. E. Young, S. Purcell, T. J. Crowley, M. C. Stallings, R. P. Corley, S. H. Rhee, A. Smolen, K. Krauter, J. K. Hewitt and M. A. Ehringer (2006). Association in alcoholic patients between psychopathic traits and the additive effect of allelic forms of the *CNR1* and *FAAH* endocannabinoid genes, and the 3' region of the *DRD2* gene. **Neurotox Res** **11(1)**: 51-60.
166. Hopfer, C. J., S. E. Young, S. Purcell, T. J. Crowley, M. C. Stallings, R. P. Corley, S. H. Rhee, A. Smolen, K. Krauter, J. K. Hewitt and M. A. Ehringer (2006). Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** **141B(8)**: 895-901.

- 
167. Horder, J., C. J. Harmer, P. J. Cowen and C. McCabe (2010). Reduced neural response to reward following 7 days treatment with the cannabinoid CB1 antagonist rimonabant in healthy volunteers. **International Journal of Neuropsychopharmacology** **13(8)**: 1103-1113.
168. Horti, A. G., H. Fan, H. Kuwabara, J. Hilton, H. T. Ravert, D. P. Holt, M. Alexander, A. Kumar, A. Rahmim, U. Scheffel, D. F. Wong and R. F. Dannals (2006). 11C-JHU75528: a radiotracer for PET imaging of CB1 cannabinoid receptors. **J Nucl Med** **47(10)**: 1689-1696.
169. Huestis, M. A., D. A. Gorelick, S. J. Heishman, K. L. Preston, R. A. Nelson, E. T. Moolchan and R. A. Frank (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. **Archives of General Psychiatry** **58(4)**: 322-328.
170. Hungund, B. L., K. Y. Vinod, S. A. Kassir, B. S. Basavarajappa, R. Yalaman-chili, T. B. Cooper, J. J. Mann and V. Arango (2004). Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. **Mol Psychiatry** **9(2)**: 184-190.
171. Iemolo, A., A. Blasio, S. A. St Cyr, F. Jiang, K. C. Rice, V. Sabino and P. Cottone (2013). CRF-<sub>1</sub> receptor system in the central and basolateral nuclei of the amygdala differentially mediates excessive eating of palatable food. **Neuropsychopharmacology** **38(12)**: 2456-2466.
172. Ilgin, N., S. Senol, K. Gucuyener, N. Gokcora, S. Atavci and S. Sener (2001). Is increased D2 receptor availability associated with response to stimulant medication in ADHD. **Developmental Medicine and Child Neurology** **43(11)**: 755.
173. Ishiguro, H., O. Carpio, Y. Horiuchi, A. Shu, S. Higuchi, N. Schanz, R. Benno, T. Arinami and E. S. Onaivi (2010). A nonsynonymous polymorphism in cannabinoid CB<sub>2</sub>R receptor gene is associated with eating disorders in humans and food intake is modified in mice by its ligands. **Synapse** **64(1)**: 92-96.
174. Ishiguro, H., S. Iwasaki, L. Teasensitz, S. Higuchi, Y. Horiuchi, T. Saito, T. Arinami and E. S. Onaivi (2007). Involvement of cannabinoid CB<sub>2</sub>R receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. **Pharmacogenomics J** **7(6)**: 380-385.
175. Jaramillo, T. C., S. Liu, A. Pettersen, S. G. Birnbaum and C. M. Powell (2014). Autism-related neuroligin-3 mutation alters social behavior and spatial learning. **Autism Res** **7(2)**: 264-272.
176. Juhasz, G., D. Chase, E. Pegg, D. Downey, Z. G. Toth, K. Stones, H. Platt, K. Mekli, A. Payton, R. Elliott, I. M. Anderson and J. F. Deakin (2009). *CNR*<sub>1</sub>

- gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. **Neuropsychopharmacology** **34(8)**: 2019-2027.
177. Jung, K. M., J. R. Clapper, J. Fu, G. D'Agostino, A. Gujjarro, D. Thongkham, A. Avanesian, G. Astarita, N. V. DiPatrizio, A. Frontini, S. Cinti, S. Diano and D. Piomelli (2012). 2-arachidonoylglycerol signaling in forebrain regulates systemic energy metabolism. **Cell Metab** **15(3)**: 299-310.
178. Justinova, Z., M. Solinas, G. Tanda, G. H. Redhi and S. R. Goldberg (2005). The endogenous cannabinoid anandamide and its synthetic analog R(+)-methanandamide are intravenously self-administered by squirrel monkeys. **J Neurosci** **25(23)**: 5645-5650.
179. Justinova, Z., R. A. Mangieri, M. Bortolato, S. I. Chefer, A. G. Mukhin, R. Clapper, A. R. King, G. H. Redhi, S. Yasar, D. Piomelli and S. R. Goldberg (2008). Fatty acid amide hydrolase inhibition heightens anandamide signaling without producing reinforcing effects in primates. **Biol Psychiatry** **64(11)**: 930-937.
180. Justinova, Z., S. Yasar, G. H. Redhi and S. R. Goldberg (2011). The endogenous cannabinoid 2-arachidonoylglycerol is intravenously self-administered by squirrel monkeys. **J Neurosci** **31(19)**: 7043-7048.
181. Kapur, S. and G. Remington (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. **Am J Psychiatry** **153(4)**: 466-476.
182. Katona, I. and T. F. Freund (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. **Nature Medicine** **14(9)**: 923-930.
183. Katona, I., G. M. Urban, M. Wallace, C. Ledent, K. M. Jung, D. Piomelli, J. Mackie and T. F. Freund (2006). Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. **Journal of Neuroscience** **26(21)**: 5628-5637.
184. Kendler, K. S., L. M. Karkowski, M. C. Neale and C. A. Prescott (2000). Illicit Psychoactive Substance Use, Heavy Use, Abuse, and Dependence in a US Population-Based Sample of Male Twins. **Archives of General Psychiatry** **57(3)**: 261.
185. Kendler, K. S., J. Kuhn and C. A. Prescott (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. **Am J Psychiatry** **161(4)**: 631-636.
186. Khalsa, J. H., G. Treisman, E. McCance-Katz and E. Tedaldi (2008). Medical consequences of drug abuse and co-occurring infections: research at the National Institute on Drug Abuse. **Subst Abus** **29(3)**: 5-16.

- 
187. Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. **Am J Psychiatry** **142(11)**: 1259-1264.
188. Kim, J. H., D. Kim, S. H. Park, H. B. Lee and E. K. Chung (2007). Novelty-seeking among schizophrenia patients with comorbid alcohol abuse. **J Nerv Ment Dis** **195(7)**: 622-624.
189. Kirilly, E., L. Hunyady and G. Bagdy (2013). Opposing local effects of endocannabinoids on the activity of noradrenergic neurons and release of noradrenaline: relevance for their role in depression and in the actions of CB1 receptor antagonists. **Journal of Neural Transmission** **120(1)**: 177-186.
190. Klassen, L. J., M. A. Katzman and P. Chokka (2010). Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders** **124(1-2)**: 1-8.
191. Koethe, D., I. C. Llenos, J. R. Dulay, C. Hoyer, E. F. Torrey, F. M. Leweke and S. Weis (2007). Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. **Journal of Neural Transmission** **114(8)**: 1055-1063.
192. Koethe, D., A. Giuffrida, D. Schreiber, M. Hellmich, F. Schultze-Lutter, S. Ruhrmann, J. Klosterkoetter, D. Piomelli and F. M. Leweke (2009). Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. **British Journal of Psychiatry** **194(4)**: 371-372.
193. Koob, G. and M. J. Kreek (2007). Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. **Am J Psychiatry** **164(8)**: 1149-1159.
194. Koskinen, J., J. Lohonen, H. Koponen, M. Isohanni and J. Miettunen (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr Bull** **36(6)**: 1115-1130.
195. Krausz, R. M., A. F. Clarkson, V. Strehlau, I. Torchalla, K. Li and C. G. Schuetz (2013). Mental disorder, service use, and barriers to care among homeless people in 3 different urban settings. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol** **48(8)**: 1235-1243.
196. Kuepper, R., P. D. Morrison, J. van Os, R. M. Murray, G. Kenis and C. Henquet (2010). Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. **Schizophr Res** **121(1-3)**: 107-117.
197. Langas, A. M., U. F. Malt and S. Opjordsmoen (2011). Comorbid mental disorders in substance users from a single catchment area—a clinical study. **BMC Psychiatry** **11**: 25.

198. Large, M., S. Sharma, M. T. Compton, T. Slade and O. Nielssen (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. **Arch Gen Psychiatry** **68(6)**: 555-561.
199. Lee, K. S. K., K. M. Conigrave, G. C. Patton and A. R. Clough (2009). Cannabis use in remote Indigenous communities in Australia: endemic yet neglected. **Medical Journal of Australia** **190(5)**: 228-229.
200. Leeies, M., J. Pagura, J. Sareen and J. M. Bolton (2010). The use of alcohol and drugs to self-medicate symptoms of posttraumatic stress disorder. **Depress Anxiety** **27(8)**: 731-736.
201. Lembke, A. (2012). Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. **Am J Drug Alcohol Abuse** **38(6)**: 524-529.
202. Leroy, S., N. Griffon, M. C. Bourdel, J. P. Olie, M. F. Poirier and M. O. Krebs (2001). Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): Association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. **American Journal of Medical Genetics** **105(8)**: 749-752.
203. Leventhal, A. M., A. J. Waters, S. Boyd, E. T. Moolchan, S. J. Heishman, C. Lerman and W. B. Pickworth (2007). Associations between Cloninger's temperament dimensions and acute tobacco withdrawal. **Addict Behav** **32(12)**: 2976-2989.
204. Leweke, F. M., A. Giuffrida, U. Wurster, H. M. Emrich and D. Piomelli (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. **Neuroreport** **10(8)**: 1665-1669.
205. Leweke, F. M., D. Piomelli, F. Pahlisch, D. Muhl, C. W. Gerth, C. Hoyer, J. Klosterkotter, M. Hellmich and D. Koethe (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Transl Psychiatry** **2**: e94.
206. Lewis, D. A., T. Hashimoto and D. W. Volk (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. **Nat Rev Neurosci** **6(4)**: 312-324.
207. Lindqvist, D., O. M. Wolkowitz, S. Mellon, R. Yehuda, J. D. Flory, C. Henn-Haase, L. M. Bierer, D. Abu-Amara, M. Coy, T. C. Neylan, L. Makotkine, V. I. Reus, X. Yan, N. M. Taylor, C. R. Marmar and F. S. Dhabhar (2014). Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of depression and early life stress. **Brain Behavior and Immunity** **42**: 81-88.
208. Loftus, S. T., J. L. Garino, J. Jaeger and A. K. Malhotra (2008). Temperament and character dimensions in bipolar I disorder: a comparison to healthy controls. **J Psychiatr Res** **42(13)**: 1131-1136.

- 
209. Long, J. Z., W. Li, L. Booker, J. J. Burston, S. G. Kinsey, J. E. Schlosburg, F. J. Pavon, A. M. Serrano, D. E. Selley, L. H. Parsons, A. H. Lichtman and B. F. Cravatt (2009). Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. **Nature Chemical Biology** **5(1)**: 37-44.
210. Lopez-Moreno, J. A., V. Echeverry-Alzate and K. M. Buhler (2012). The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. **J Psychopharmacol** **26(1)**: 133-143.
211. Lou, H. C., L. Henriksen, P. Bruhn, H. Borner and J. B. Nielsen (1989). Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. **Arch Neurol** **46(1)**: 48-52.
212. Lovinger, D. M. (2007). Endocannabinoid liberation from neurons in transsynaptic signaling. **J Mol Neurosci** **33(1)**: 87-93.
213. Lu, A. T., M. N. Ogdie, M.-R. Jarvelin, I. K. Moilanen, S. K. Loo, J. T. McCracken, J. J. McGough, M. H. Yang, L. Peltonen, S. F. Nelson, R. M. Cantor and S. L. Smalley (2008). Association of the Cannabinoid Receptor Gene (*CNR<sub>1</sub>*) With ADHD and Post-Traumatic Stress Disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics** **147B(8)**: 1488-1494.
214. Luchicchi, A. and M. Pistis (2012). Anandamide and 2-arachidonoylglycerol: pharmacological properties, functional features, and emerging specificities of the two major endocannabinoids. **Mol Neurobiol** **46(2)**: 374-392.
215. Lukasiewicz, M., L. Blecha, B. Falissard, X. Neveu, A. Benyamina, M. Reynaud and I. Gasquet (2009). Dual diagnosis: prevalence, risk factors, and relationship with suicide risk in a nationwide sample of French prisoners. **Alcohol Clin Exp Res** **33(1)**: 160-168.
216. Lynskey, M. T., A. L. Glowinski, A. A. Todorov, K. K. Bucholz, P. A. F. Madden, E. C. Nelson, D. J. Statham, N. G. Martin and A. C. Heath (2004). Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. **Archives of General Psychiatry** **61(10)**: 1026-1032.
217. Maccarrone, M., S. Rossi, M. Bari, V. De Chiara, F. Fezza, A. Musella, V. Gasperi, C. Prosperetti, G. Bernardi, A. Finazzi-Agro, B. F. Cravatt and D. Centonze (2008). Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. **Nat Neurosci** **11(2)**: 152-159.
218. Maccarrone, M., V. De Chiara, V. Gasperi, M. T. Viscomi, S. Rossi, S. Oddi, M. Molinari, A. Musella, A. Finazzi-Agro and D. Centonze (2009). Lipid rafts regulate 2-arachidonoylglycerol metabolism and physiological activity in the striatum. **J Neurochem** **109(2)**: 371-381.

219. Maccarrone, M., M. Guzman, K. Mackie, P. Doherty and T. Harkany (2014). Programming of neural cells by (endo) cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. **Nature Reviews Neuroscience** **15(12)**: 786-801.
220. Madras, B. K., G. M. Miller and A. J. Fischman (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry** **57(11)**: 1397-1409.
221. Magidson, J. F., S. Wang, C. W. Lejuez, M. Iza and C. Blanco (2013). Prospective study of substance-induced and independent major depressive disorder among individuals with substance use disorders in a nationally representative sample. **Depress Anxiety** **30(6)**: 538-545.
222. Magura, S., A. Rosenblum and T. Betzler (2009). Substance Use and Mental Health Outcomes for Comorbid Patients in Psychiatric Day Treatment. **Subst Abuse** **3**: 71-78.
223. Maldonado, R., O. Valverde and F. Berrendero (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. **Trends Neurosci** **29(4)**: 225-232.
224. Maldonado, R., P. Robledo and F. Berrendero (2013). Endocannabinoid system and drug addiction: new insights from mutant mice approaches. **Curr Opin Neurobiol** **23(4)**: 480-486.
225. Mandelli, L., M. Mazza, M. Di Nicola, L. Zaninotto, D. Harnic, V. Catalano, D. Tedeschi, G. Martinotti, P. Bria, L. Janiri and A. Serretti (2012). Role of substance abuse comorbidity and personality on the outcome of depression in bipolar disorder: harm avoidance influences medium-term treatment outcome. **Psychopathology** **45(3)**: 174-178.
226. Mannucci, C., M. Navarra, A. Pieratti, G. A. Russo, A. P. Caputi and G. Calapai (2011). Interactions between endocannabinoid and serotonergic systems in mood disorders caused by nicotine withdrawal. **Nicotine Tob Res** **13(4)**: 239-247.
227. Marcos, M., I. Pastor, C. de la Calle, L. Barrio-Real, F. J. Laso and R. Gonzalez-Sarmiento (2012). Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. **Alcohol Clin Exp Res** **36(2)**: 267-271.
228. Marquez-Arrico, J. E. and A. Adan (2013). [Dual diagnosis and personality traits: current situation and future research directions]. **Adicciones** **25(3)**: 195-202.
229. Marquez-Arrico, J. E., S. Lopez-Vera, G. Prat and A. Adan (2016). Temperament and character dimensions in male patients with substance use disorders: Differences relating to psychiatric comorbidity. **Psychiatry Res** **237**: 1-8.

- 
230. Markou, A., T. R. Kosten and G. F. Koob (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. **Neuropsychopharmacology** **18(3)**: 135-174.
231. Marsicano, G. and P. Lafenetre (2009). Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. **Curr Top Behav Neurosci** **1**: 201-230.
232. Martin-Santos, R., M. Torrens, S. Poudevida, K. Langohr, E. Cuyas, R. Pacifici, M. Farre, S. Pichini and R. de la Torre (2010). 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. **Addict Biol** **15(1)**: 15-22.
233. Martin, W. R., M. Wieler, A. J. Stoessl and M. Schulzer (2008). Dihydrotrabenazine positron emission tomography imaging in early, untreated Parkinson's disease. **Ann Neurol** **63(3)**: 388-394.
234. Martinez-Gras, I., J. Hoenicka, G. Ponce, R. Rodriguez-Jimenez, M. Angel Jimenez-Arriero, E. Perez-Hernandez, I. Ampuero, J. Antonio Ramos-Atance, T. Palomo and G. Rubio (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, *CNR<sub>1</sub>*: association with schizophrenia in a Spanish population. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience** **256(7)**: 437-441.
235. Matthysse, S. (1974). Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: the state of the evidence. **J Psychiatr Res** **11**: 107-113.
236. Matsuda, L. A., T. I. Bonner and S. J. Lolait (1993). Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. **J Comp Neurol** **327(4)**: 535-550.
237. McCrory, E. J. and L. Mayes (2015). Understanding Addiction as a Developmental Disorder: An Argument for a Developmentally Informed Multilevel Approach. **Curr Addict Rep** **2(4)**: 326-330.
238. McKinzie, D. L., T. J. Sajdyk, W. J. McBride, J. M. Murphy, L. Lumeng, T.K. Li and A. Shekhar (2000). Acoustic startle and fear-potentiated startle in alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats. **Pharmacol Biochem Behav** **65(4)**: 691-696.
239. Mechoulam, R., S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N. E. Kaminski, A.R. Schatz, A. Gopher, S. Almog, B. R. Martin, D. R. Compton, R. G. Pertwee, G. Griffin, M. Bayewitch, J. Barg and Z. Vogel (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology** **50(1)**: 83-90.
240. Melke, J., H. Goubran Botros, P. Chaste, C. Betancur, G. Nygren, H. Anckarsater, M. Rastam, O. Stahlberg, I. C. Gillberg, R. Delorme, N. Chabane, M. C. Mouren-Simeoni, F. Fauchereau, C. M. Durand, F. Chevalier, X. Drouot, C.

- Collet, J. M. Launay, M. Leboyer, C. Gillberg and T. Bourgeron (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. **Mol Psychiatry** **13(1)**: 90-98.
241. Melroy-Greif, W. E., K. C. Wilhelmsen and C. L. Ehlers (2016). Genetic variation in *FAAH* is associated with cannabis use disorders in a young adult sample of Mexican Americans. **Drug Alcohol Depend** **166**: 249-253.
242. Micale, V., V. Di Marzo, A. Sulcova, C. T. Wotjak and F. Drago (2013). Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies. **Pharmacol Ther** **138(1)**: 18-37.
243. Minocci, D., J. Masei, A. Martino, M. Milianti, L. Piz, D. Di Bello, A. Sbrana, E. Martinotti, A. M. Rossi and P. Nieri (2011). Genetic association between bipolar disorder and 524A>C (Leu133Ile) polymorphism of *CNR<sub>2</sub>* gene, encoding for CB<sub>2</sub>R cannabinoid receptor. **J Affect Disord** **134(1-3)**: 427-430.
244. Miralles, C., Y. Alonso, B. Verge, S. Seto, A. M. Gaviria, L. Moreno, M. J. Cortes, A. Gutierrez-Zotes, E. Vilella and L. Martorell (2014). Personality dimensions of schizophrenia patients compared to control subjects by gender and the relationship with illness severity. **BMC Psychiatry** **14**: 151.
245. Mitchell, P. B. and M. J. Morris (2007). Depression and anxiety with rimonabant. **Lancet** **370(9600)**: 1671-1672.
246. Mitjans, M., C. Gasto, R. Catalan, L. Fananas and B. Arias (2012). Genetic variability in the endocannabinoid system and 12-week clinical response to citalopram treatment: the role of the *CNR<sub>1</sub>*, *CNR<sub>2</sub>* and *FAAH* genes. **J Psychopharmacol** **26(10)**: 1391-1398.
247. Moeller, F. G., E. S. Barratt, D. M. Dougherty, J. M. Schmitz and A. C. Swann (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. **Am J Psychiatry** **158(11)**: 1783-1793.
248. Monteleone, P., I. Matias, V. Martiadis, L. De Petrocellis, M. Maj and V. Di Marzo (2005). Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. **Neuropsychopharmacology** **30(6)**: 1216-1221.
249. Monteleone, P., M. Bifulco, C. Di Filippo, P. Gazzo, B. Canestrelli, F. Monteleone, M. C. Proto, M. Di Genio, C. Grimaldi and M. Maj (2009). Association of *CNR<sub>1</sub>* and *FAAH* endocannabinoid gene polymorphisms with anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence for synergistic effects. **Genes, brain, and behavior** **8**: 728-732.

- 
250. Monteleone, P., M. Bifulco, G. Maina, A. Tortorella, P. Gazzo, M. C. Proto, C. Di Filippo, F. Monteleone, B. Canestrelli, G. Buonerba, F. Bogetto and M. Maj (2010). Investigation of *CNR<sub>1</sub>* and *FAAH* endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. **Pharmacol Res** **61(5)**: 400-404.
251. Monteleone, P., F. Piscitelli, P. Scognamiglio, A. M. Monteleone, B. Canestrelli, V. Di Marzo and M. Maj (2012). Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in healthy humans: a pilot study. **J Clin Endocrinol Metab** **97(6)**: E917-924.
252. Moore, T. H. M., S. Zammit, A. Lingford-Hughes, T. R. E. Barnes, P. B. Jones, M. Burke and G. Lewis (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. **Lancet** **370(9584)**: 319-328.
253. Morena, M., S. Patel, J. S. Bains and M. N. Hill (2016). Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. **Neuropsychopharmacology** **41(1)**: 80-102.
254. Morein-Zamir, S., P. Simon Jones, E. T. Bullmore, T. W. Robbins and K. D. Ersche (2013). Prefrontal hypoactivity associated with impaired inhibition in stimulant-dependent individuals but evidence for hyperactivation in their unaffected siblings. **Neuropsychopharmacology** **38(10)**: 1945-1953.
255. Morgan, C. J. A. and H. V. Curran (2008). Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. **British Journal of Psychiatry** **192(4)**: 306-307.
256. Muguruza, C., M. Lehtonen, N. Aaltonen, B. Morentin, J. J. Meana and L.F. Callado (2013). Quantification of endocannabinoids in postmortem brain of schizophrenic subjects. **Schizophr Res** **148(1-3)**: 145-150.
257. Munro, S., K. L. Thomas and M. Abu-Shaar (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature** **365(6441)**: 61-65.
258. Murphy, T. M., M. Ryan, T. Foster, C. Kelly, R. McClelland, J. O'Grady, E. Corcoran, J. Brady, M. Reilly, A. Jeffers, K. Brown, A. Maher, N. Bannan, A. Casement, D. Lynch, S. Bolger, P. Tewari, A. Buckley, L. Quinlivan, L. Daly, C. Kelleher and K. M. Malone (2011). Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with *SLC1A2*, *SLC1A3*, *5-HTR1B* & *NTRK2* polymorphisms. **Behavioral and Brain Functions** **7**:22.
259. Musella, A., V. De Chiara, S. Rossi, F. Cavasinni, M. Castelli, C. Cantarella, G. Mataluni, G. Bernardi and D. Centonze (2010). Transient receptor potential vanilloid 1 channels control acetylcholine/2-arachidonoylglycerol coupling in the striatum. **Neuroscience** **167(3)**: 864-871.

260. Napolitano, F., A. Bonito-Oliva, M. Federici, M. Carta, F. Errico, S. Magara, G. Martella, R. Nistico, D. Centonze, A. Pisani, H. H. Gu, N. B. Mercuri and A. Usiello (2010). Role of Aberrant Striatal Dopamine D-1 Receptor/cAMP/Protein Kinase A/DARPP32 Signaling in the Paradoxical Calming Effect of Amphetamine. **Journal of Neuroscience** **30(33)**: 11043-11056.
261. Nathan, P. E., M. Conrad and A. H. Skinstad (2016). History of the Concept of Addiction. **Annu Rev Clin Psychol** **12**: 29-51.
262. Neto, P. R., H. Lou, P. Cumming, O. Pryds and A. Gjedde (2002). Methylphenidate-evoked potentiation of extracellular dopamine in the brain of adolescents with premature birth - Correlation with attentional deficit. **Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse II: Cocaine, Substituted Amphetamines, Ghb, and Opiates**. S. F. Ali. **965**: 434-439.
263. Neumeister, A., M. D. Normandin, R. H. Pietrzak, D. Piomelli, M. Q. Zheng, A. Gujarró-Anton, M. N. Potenza, C. R. Bailey, S. F. Lin, S. Najafzadeh, J. Ropchan, S. Henry, S. Corsi-Travali, R. E. Carson and Y. Huang (2013). Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. **Mol Psychiatry** **18(9)**: 1034-1040.
264. Newell, K. A., C. Deng and X. F. Huang (2006). Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. **Experimental Brain Research** **172(4)**: 556-560.
265. Newton-Howes, G., P. Tyrer and T. Johnson (2006). Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. **Br J Psychiatry** **188**: 13-20.
266. Niemi-Pynttari, J. A., R. Sund, H. Putkonen, H. Vormaa, K. Wahlbeck and S. P. Pirkola (2013). Substance-Induced Psychoses Converting Into Schizophrenia: A Register-Based Study of 18,478 Finnish Inpatient Cases. **Journal of Clinical Psychiatry** **74(1)**: E94-E99.
267. Nissen, S. E., S. J. Nicholls, K. Wolski, J. Rodes-Cabau, C. P. Cannon, J. E. Deanfield, J.-P. Despres, J. J. P. Kastelein, S. R. Steinhubl, S. Kapadia, M. Yasin, W. Ruzyllo, C. Gaudin, B. Job, B. Hu, D. L. Bhatt, A. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease - The STRADIVARIUS randomized controlled trial. **Jama-Journal of the American Medical Association** **299(13)**: 1547-1560.
268. Nocon, A., D. Berge, M. Astals, R. Martin-Santos and M. Torrens (2007). Dual diagnosis in an inpatient drug-abuse detoxification unit. **Eur Addict Res** **13(4)**: 192-200.

- 
269. Onaivi, E. S., R. Benno, T. Halpern, M. Mehanovic, N. Schanz, C. Sanders, X. Yan, H. Ishiguro, Q. R. Liu, A. L. Berzal, M. P. Viveros and S. F. Ali (2011). Consequences of cannabinoid and monoaminergic system disruption in a mouse model of autism spectrum disorders. **Curr Neuropharmacol** **9(1)**: 209-214.
270. Ortega-Alvaro, A., A. Aracil-Fernandez, M. S. Garcia-Gutierrez, F. Navarrete and J. Manzanares (2011). Deletion of CB<sub>2</sub>R Cannabinoid Receptor Induces Schizophrenia-Related Behaviors in Mice. **Neuropsychopharmacology** **36(7)**: 1489-1504.
271. Pace, T. W. W., F. Hu and A. H. Miller (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain Behavior and Immunity** **21(1)**: 9-19.
272. Parolaro, D., N. Realini, D. Vigano, C. Guidali and T. Rubino (2010). The endocannabinoid system and psychiatric disorders. **Exp Neurol** **224(1)**: 3-14.
273. Parsons, L. H. and Y. L. Hurd (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. **Nat Rev Neurosci** **16(10)**: 579-594.
274. Pataky, Z., C. Gasteyger, O. Ziegler, A. Rissanen, C. Hanotin and A. Golay (2013). Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** **121(1)**: 20-26.
275. Patel, S. and C. J. Hillard (2009). Role of endocannabinoid signaling in anxiety and depression. **Curr Top Behav Neurosci** **1**: 347-371.
276. Patel, V., D. Chisholm, R. Parikh, F. J. Charlson, L. Degenhardt, T. Dua, A. J. Ferrari, S. Hyman, R. Laxminarayan, C. Levin, C. Lund, M. E. Medina Mora, I. Petersen, J. Scott, R. Shidhaye, L. Vijayakumar, G. Thornicroft, H. Whiteford and D. M. A. Group (2016). Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. **Lancet** **387(10028)**: 1672-1685.
277. Pedraz, M., A. I. Martin-Velasco, N. Garcia-Marchena, P. Araos, A. Serrano, P. Romero-Sanchiz, J. Suarez, E. Castilla-Ortega, V. Barrios, R. Campos-Cloute, J. J. Ruiz, M. Torrens, J. A. Chowen, J. Argente, R. de la Torre, L. J. Santin, M. A. Villanua, F. Rodriguez de Fonseca and F. J. Pavon (2015). Plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent cocaine users with high prevalence of substance use disorders: relationship to psychiatric comorbidity. **PLoS One** **10(3)**: e0118610.
278. Peralta, V. and M. J. Cuesta (1995). Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. **Am J Psychiatry** **152(10)**: 1450-1457.

279. Persico, A. M. and T. Bourgeron (2006). Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. **Trends in Neurosciences** **29(7)**: 349-358.
280. Pertwee, R. G. (2014). **Handbook of cannabis: edited by Roger G. Pertwee**. New York, Oxford University Press.
281. Phan, K. L., M. Angstadt, J. Golden, I. Onyewuenyi, A. Popovska and H. de Wit (2008). Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. **Journal of Neuroscience** **28(10)**: 2313-2319.
282. Pinderup, P., B. Thylstrup and M. Hesse (2016). Critical Review of Dual Diagnosis Training for Mental Health Professionals. **International Journal of Mental Health and Addiction**: 1-17.
283. Pisani, A., F. Fezza, S. Galati, N. Battista, S. Napolitano, A. Finazzi-Agro, G. Bernardi, L. Brusa, M. Pierantozzi, P. Stanzione and M. Maccarrone (2005). High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. **Ann Neurol** **57(5)**: 777-779.
284. Ponce, G., J. Hoenicka, G. Rubio, I. Ampuero, M. A. Jimenez-Arriero, R. Rodriguez-Jimenez, T. Palomo and J. A. Ramos (2003). Association between cannabinoid receptor gene (*CNR<sub>1</sub>*) and childhood attention deficit/hyperactivity disorder in Spanish male alcoholic patients. **Mol Psychiatry** **8(5)**: 466-467.
285. Potvin, S., C. C. Joyal, J. Pelletier and E. Stip (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr Res** **100(1-3)**: 242-251.
286. Powers, M. S., G. D. Barrenha, N. S. Mlinac, E. L. Barker and J. A. Chester (2010). Effects of the novel endocannabinoid uptake inhibitor, LY2183240, on fear-potentiated startle and alcohol-seeking behaviors in mice selectively bred for high alcohol preference. **Psychopharmacology (Berl)** **212(4)**: 571-583.
287. Proudnikov, D., T. Krosiak, J. C. Sipe, M. Randesi, D. Li, S. Hamon, A. Ho, J. Ott and M. J. Kreek (2010). Association of polymorphisms of the cannabinoid receptor (*CNR<sub>1</sub>*) and fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) genes with heroin addiction: impact of long repeats of *CNR<sub>1</sub>*. **Pharmacogenomics J** **10(3)**: 232-242.
288. Purcell, A. E., O. H. Jeon, A. W. Zimmerman, M. E. Blue and J. Pevsner (2001). Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. **Neurology** **57(9)**: 1618-1628.

- 
289. Purcell, S., B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M. A. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P. I. de Bakker, M. J. Daly and P. C. Sham (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. **Am J Hum Genet** **81(3)**: 559-575.
290. Radhakrishnan, R., S. T. Wilkinson and D. C. D'Souza (2014). Gone to Pot- A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. **Front Psychiatry** **5**: 54.
291. Ramesh, D., G. R. Ross, J. E. Schlosburg, R. A. Owens, R. A. Abdullah, S. G. Kinsey, J. Z. Long, D. K. Nomura, L. J. Sim-Selley, B. F. Cravatt, H. I. Akbarali and A. H. Lichtman (2011). Blockade of endocannabinoid hydrolytic enzymes attenuates precipitated opioid withdrawal symptoms in mice. **J Pharmacol Exp Ther** **339(1)**: 173-185.
292. Reilly, D., P. Didcott, W. Swift and W. Hall (1998). Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. **Addiction** **93(6)**: 837-846.
293. Reno, R. M. (2004). Personality characterizations of outpatients with schizophrenia, schizophrenia with substance abuse, and primary substance abuse. **J Nerv Ment Dis** **192(10)**: 672-681.
294. Rhee, S. H., J. K. Hewitt, J. M. Lessem, M. C. Stallings, R. P. Corley and M. C. Neale (2004). The validity of the Neale and Kendler model-fitting approach in examining the etiology of comorbidity. **Behav Genet** **34(3)**: 251-265.
295. Robins, L. N., J. Wing, H. U. Wittchen, J. E. Helzer, T. F. Babor, J. Burke, A. Farmer, A. Jablenski, R. Pickens, D. A. Regier and et al. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. **Arch Gen Psychiatry** **45(12)**: 1069-1077.
296. Robson, P. J., G. W. Guy and V. Di Marzo (2014). Cannabinoids and schizophrenia: therapeutic prospects. **Curr Pharm Des** **20(13)**: 2194-2204.
297. Rodriguez-Llera, M. C., A. Domingo-Salvany, M. T. Brugal, T. C. Silva, A. Sanchez-Niubo, M. Torrens and I. Investigators (2006). Psychiatric comorbidity in young heroin users. **Drug Alcohol Depend** **84(1)**: 48-55.
298. Rojas, L. A., Castaño, G. A. (2017). Neurobiología de la Patología Dual. **Health & Addictions**, **17(2)**:101-114.
299. Roitman, P., R. Mechoulam, R. Cooper-Kazaz and A. Shalev (2014). Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Delta9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. **Clin Drug Investig** **34(8)**: 587-591.

300. Rosenstrom, T., P. Jylha, C. Robert Cloninger, M. Hintsanen, M. Elovainio, O. Mantere, L. Pulkki-Raback, K. Riihimaki, M. Vuorilehto, L. Keltikangas-Jarvinen and E. Isometsa (2014). Temperament and character traits predict future burden of depression. **J Affect Disord** **158**: 139-147.
301. Roser, P., F. X. Vollenweider and W. Kawohl (2010). Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. **World J Biol Psychiatry** **11(2 Pt 2)**: 208-219.
302. Rossi, S., V. De Chiara, A. Musella, H. Kusayanagi, G. Mataluni, G. Bernardi, A. Usiello and D. Centonze (2008). Chronic psychoemotional stress impairs cannabinoid-receptor-mediated control of GABA transmission in the striatum. **Journal of Neuroscience** **28(29)**: 7284-7292.
303. Rossi, S., V. De Chiara, A. Musella, G. Mataluni, L. Sacchetti, A. Siracusano, G. Bernardi, A. Usiello and D. Centonze (2009). Caffeine drinking potentiates cannabinoid transmission in the striatum: interaction with stress effects. **Neuropharmacology** **56(3)**: 590-597.
304. Rossi, S., V. De Chiara, A. Musella, L. Sacchetti, C. Cantarella, M. Castelli, F. Cavasinni, C. Motta, V. Studer, G. Bernardi, B. F. Cravatt, M. Maccarrone, A. Usiello and D. Centonze (2010). Preservation of striatal cannabinoid CB1 receptor function correlates with the antianxiety effects of fatty acid amide hydrolase inhibition. **Mol Pharmacol** **78(2)**: 260-268.
305. Rubia, K., S. Overmeyer, E. Taylor, M. Brammer, S. C. Williams, A. Simmons and E. T. Bullmore (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. **Am J Psychiatry** **156(6)**: 891-896.
306. Rubino, T., C. Guidali, D. Vigano, N. Realini, M. Valenti, P. Massi and D. Parolaro (2008). CB1 receptor stimulation in specific brain areas differently modulate anxiety-related behaviour. **Neuropharmacology** **54(1)**: 151-160.
307. Rubino, T. and D. Parolaro (2014). Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: a brief review of the preclinical evidence. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** **52**: 41-44.
308. Rubino, T., E. Zamberletti and D. Parolaro (2015). Endocannabinoids and Mental Disorders. **Handb Exp Pharmacol** **231**: 261-283.
309. Ruehle, S., A. A. Rey, F. Remmers and B. Lutz (2012). The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. **J Psychopharmacol** **26(1)**: 23-39.
310. Russell, V. A. (2003). Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell

- of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder - the spontaneously hypertensive rat. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** **27(7)**: 671-682.
311. Samaha, A. N. and S. Potvin (2014). Drugs of abuse and psychiatric disorders: neurobiological and clinical aspects. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** **52**: 1-3.
312. Sasso, O., M. Migliore, D. Habrant, A. Armirotti, C. Albani, M. Summa, G. Moreno-Sanz, R. Scarpelli and D. Piomelli (2015). Multitarget fatty acid amide hydrolase/cyclooxygenase blockade suppresses intestinal inflammation and protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-dependent gastrointestinal damage. **FASEB J** **29(6)**: 2616-2627.
313. Schacht, J. P., R. E. Selling and K. E. Hutchison (2009). Intermediate cannabis dependence phenotypes and the *FAAH* C385A variant: an exploratory analysis. **Psychopharmacology (Berl)** **203(3)**: 511-517.
314. Scherma, M., L. Fattore, V. Satta, F. Businco, B. Pigliacampo, S. R. Goldberg, C. Dessi, W. Fratta and P. Fadda (2013). Pharmacological modulation of the endocannabinoid signalling alters binge-type eating behaviour in female rats. **Br J Pharmacol** **169(4)**: 820-833.
315. Schlosburg, J. E., J. L. Blankman, J. Z. Long, D. K. Nomura, B. Pan, S. G. Kinsey, P. T. Nguyen, D. Ramesh, L. Booker, J. J. Burston, E. A. Thomas, D. E. Selley, L. J. Sim-Selley, Q. S. Liu, A. H. Lichtman and B. F. Cravatt (2010). Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system. **Nat Neurosci** **13(9)**: 1113-1119.
316. Schrimsher, G. W., R. L. Billingsley, E. F. Jackson and B. D. Moore (2002). Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children. **Journal of Child Neurology** **17(12)**: 877-884.
317. Schroeder, M., C. Eberlein, M. de Zwaan, J. Kornhuber, S. Bleich and H. Frieeling (2012). Lower levels of cannabinoid 1 receptor mRNA in female eating disorder patients: association with wrist cutting as impulsive self-injurious behavior. **Psychoneuroendocrinology** **37(12)**: 2032-2036.
318. Schubart, C. D., I. E. Sommer, W. A. van Gastel, R. L. Goetgebuer, R. S. Kahn and M. P. Boks (2011). Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. **Schizophr Res** **130(1-3)**: 216-221.
319. Schwarcz, G., B. Karajgi and R. McCarthy (2009). Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. **J Clin Psychopharmacol** **29(3)**: 255-258.

320. Seifert, J., S. Ossege, H. M. Emrich, U. Schneider and M. Stuhmann (2007). No association of *CNR<sub>1</sub>* gene variations with susceptibility to schizophrenia. **Neurosci Lett** **426(1)**: 29-33.
321. Segura, L. (2008). Algunos aspectos psicodinámicos de los trastornos de ansiedad. **Avances en salud mental relacional** **7(3)**.
322. Serrano, A. and L. H. Parsons (2011). Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. **Pharmacol Ther** **132(3)**: 215-241.
323. Sidhpura, N. and L. H. Parsons (2011). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and addiction-related behavior. **Neuropharmacology** **61(7)**: 1070-1087.
324. Siegfried, Z., K. Kanyas, Y. Latzer, O. Karni, M. Bloch, B. Lerer and E. M. Berry (2004). Association study of cannabinoid receptor gene (*CNR<sub>1</sub>*) alleles and anorexia nervosa: differences between restricting and bingeing/purging subtypes. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** **125B(1)**: 126-130.
325. Sim, M. S., A. Hatim, G. P. Reynolds and Z. Mohamed (2013). Association of a functional *FAAH* polymorphism with methamphetamine-induced symptoms and dependence in a Malaysian population. **Pharmacogenomics** **14(5)**: 505-514.
326. Siniscalco, D., A. Sapone, C. Giordano, A. Cirillo, L. de Magistris, F. Rossi, A. Fasano, J. J. Bradstreet, S. Maione and N. Antonucci (2013). Cannabinoid receptor type 2, but not type 1, is up-regulated in peripheral blood mononuclear cells of children affected by autistic disorders. **J Autism Dev Disord** **43(11)**: 2686-2695.
327. Sipe, J. C., K. Chiang, A. L. Gerber, E. Beutler and B. F. Cravatt (2002). A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. **Proc Natl Acad Sci U S A** **99(12)**: 8394-8399.
328. Sipe, J. C., J. Waalen, A. Gerber and E. Beutler (2005). Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (*FAAH*). **Int J Obes (Lond)** **29(7)**: 755-759.
329. Sipe, J. C., T. M. Scott, S. Murray, O. Harismendy, G. M. Simon, B. F. Cravatt and J. Waalen (2010). Biomarkers of endocannabinoid system activation in severe obesity. **PLoS One** **5(1)**: e8792.
330. Smith, J. P. and C. L. Randall (2012). Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. **Alcohol Res** **34(4)**: 414-431.
331. Solinas, M., Z. Justinova, S. R. Goldberg and G. Tanda (2006). Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase

- (*FAAH*) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. **J Neurochem** **98**(2): 408-419.
332. Spitzer, R. L., J. Endicott and E. Robins (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. **Arch Gen Psychiatry** **35**(6): 773-782.
333. Spitzer, R. L., J. B. Williams, M. Gibbon and M. B. First (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. **Arch Gen Psychiatry** **49**(8): 624-629.
334. Spoooren, W., L. Lindemann, A. Ghosh and L. Santarelli (2012). Synapse dysfunction in autism: a molecular medicine approach to drug discovery in neurodevelopmental disorders. **Trends in Pharmacological Sciences** **33**(12): 669-684.
335. Stahler, G. J., J. Mennis, R. Cotlar and D. A. Baron (2009). The influence of neighborhood environment on treatment continuity and rehospitalization in dually diagnosed patients discharged from acute inpatient care. **Am J Psychiatry** **166**(11): 1258-1268.
336. Stern, E. A., D. Jaeger and C. J. Wilson (1998). Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. **Nature** **394**(6692): 475-478.
337. Stoving, R. K., A. Andries, K. Brixen, A. Flyvbjerg, K. Horder and J. Frystyk (2009). Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. **J Psychiatr Res** **43**(7): 671-679.
338. Strakowski, S. M., A. L. Stoll, M. Tohen, G. L. Faedda and D. C. Goodwin (1993). The Tridimensional Personality Questionnaire as a predictor of six-month outcome in first episode mania. **Psychiatry Res** **48**(1): 1-8.
339. Sugiura, T. (2009). Physiological roles of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. **Biofactors** **35**(1): 88-97.
340. Svrakic, D. M., C. Whitehead, T. R. Przybeck and C. R. Cloninger (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. **Arch Gen Psychiatry** **50**(12): 991-999.
341. Swann, A. C., D. M. Dougherty, P. J. Pazzaglia, M. Pham and F. G. Moeller (2004). Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. **Bipolar Disord** **6**(3): 204-212.
342. Swendsen, J. D. and K. R. Merikangas (2000). The comorbidity of depression and substance use disorders. **Clin Psychol Rev** **20**(2): 173-189.
343. Swendsen, J. and M. Le Moal (2011). Individual vulnerability to addiction. **Ann N Y Acad Sci** **1216**: 73-85.

344. Szerman, N., J. Lopez-Castroman, F. Arias, C. Morant, F. Babin, B. Mesias, I. Basurte, P. Vega and E. Baca-Garcia (2012). Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample. **Subst Use Misuse** **47(4)**: 383-389.
345. Szerman, N., J. Martinez-Raga, L. Peris, C. Roncero, I. Basurte, P. Vega, P. Ruiz and M. Casas (2013). Rethinking Dual Disorders/Pathology. **Addictive Disorders & Their Treatment** **12(1)**: 1-10.
346. Tepper, J. M., E. D. Abercrombie and J. P. Bolam (2007). Basal ganglia macrocircuits. **Prog Brain Res** **160**: 3-7.
347. Terry, G. E., J.-S. Liow, S. S. Zoghbi, J. Hirvonen, A. G. Farris, A. Lerner, J. T. Tauscher, J. M. Schaus, L. Phebus, C. C. Felder, C. L. Morse, J. S. Hong, V. W. Pike, C. Halldin and R. B. Innis (2009). Quantitation of cannabinoid CB1 receptors in healthy human brain using positron emission tomography and an inverse agonist radioligand. **Neuroimage** **48(2)**: 362-370.
348. Todd, R. D., H. Huang, S. L. Smalley, S. F. Nelson, E. G. Willcutt, B. F. Pennington, S. D. Smith, S. V. Faraone and R. J. Neuman (2005). Collaborative analysis of DRD4 and DAT genotypes in population-defined ADHD subtypes. **J Child Psychol Psychiatry** **46(10)**: 1067-1073.
349. Torrens, M., D. Serrano, M. Astals, G. Perez-Dominguez and R. Martin-Santos (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. **Am J Psychiatry** **161(7)**: 1231-1237.
350. Torrens, M., R. Martin-Santos and S. Samet (2006). Importance of clinical diagnoses for comorbidity studies in substance use disorders. **Neurotox Res** **10(3-4)**: 253-261.
351. Torrens, M., G. Gilchrist, A. Domingo-Salvany and G. psyCoBarcelona (2011). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. **Drug Alcohol Depend** **113(2-3)**: 147-156.
352. Torrens, M., P. C. Rossi, R. Martinez-Riera, D. Martinez-Sanvisens and A. Bulbena (2012). Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? **Subst Use Misuse** **47(8-9)**: 1005-1014.
353. Torrens, M., J. I. Mestre-Pinto and A. Domingo-Salvany (2015). Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. Luxembourg, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
354. Trezza, V., P. J. Baarendse and L. J. Vanderschuren (2010). The pleasures of play: pharmacological insights into social reward mechanisms. **Trends Pharmacol Sci** **31(10)**: 463-469.

- 
355. Trezza, V. and P. Campolongo (2013). The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). **Front Behav Neurosci** **7**: 100.
356. Trezza, V. and L. J. Vanderschuren (2008). Bidirectional cannabinoid modulation of social behavior in adolescent rats. **Psychopharmacology (Berl)** **197(2)**: 217-227.
357. Tsai, N. P., J. R. Wilkerson, W. Guo, M. A. Maksimova, G. N. DeMartino, C. W. Cowan and K. M. Huber (2012). Multiple autism-linked genes mediate synapse elimination via proteasomal degradation of a synaptic scaffold PSD-95. **Cell** **151(7)**: 1581-1594.
358. Tsai, S. J., Y. C. Wang and C. J. Hong (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (*CNR<sub>1</sub>*) polymorphism and schizophrenia. **Psychiatr Genet** **10(3)**: 149-151.
359. Tsai, S. J., Y. C. Wang and C. J. Hong (2001). Association study between cannabinoid receptor gene (*CNR<sub>1</sub>*) and pathogenesis and psychotic symptoms of mood disorders. **Am J Med Genet** **105(3)**: 219-221.
360. Ujike, H., M. Takaki, K. Nakata, Y. Tanaka, T. Takeda, M. Kodama, Y. Fujiwara, A. Sakai and S. Kuroda (2002). *CNR<sub>1</sub>*, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. **Molecular Psychiatry** **7(5)**: 515-518.
361. Uriguen, L., M. J. Garcia-Fuster, L. F. Callado, B. Morentin, R. La Harpe, V. Casado, C. Lluís, R. Franco, J. A. Garcia-Sevilla and J. J. Meana (2009). Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. **Psychopharmacology (Berl)** **206(2)**: 313-324.
362. Usiello, A., J. H. Baik, F. Rouge-Pont, R. Picetti, A. Dierich, M. LeMeur, P. V. Piazza and E. Borrelli (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D-2 receptors. **Nature** **408(6809)**: 199-203.
363. Valderas, J. M., B. Starfield, B. Sibbald, C. Salisbury and M. Roland (2009). Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. **Ann Fam Med** **7(4)**: 357-363.
364. van der Stelt, H. M., M. E. Breuer, B. Olivier and H. G. M. Westenberg (2005). Permanent deficits in serotonergic functioning of olfactory bulbectomized rats: An in vivo microdialysis study. **Biological Psychiatry** **57(9)**: 1061-1067.

365. van Hell, H. H., M. Vink, L. Ossewaarde, G. Jager, R. S. Kahn and N. F. Ramsey (2010). Chronic effects of cannabis use on the human reward system: An fMRI study. **European Neuropsychopharmacology** **20(3)**: 153-163.
366. van Os, J., M. Bak, M. Hanssen, R. V. Bijl, R. de Graaf and H. Verdoux (2002). Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. **American Journal of Epidemiology** **156(4)**: 319-327.
367. Vanyukov, M. M. and T. A. Ridenour (2012). Common liability to drug addictions: theory, research, practice. **Drug Alcohol Depend** **123 Suppl 1**: S1-2.
368. Vaughn, L. K., G. Denning, K. L. Stuhr, H. de Wit, M. N. Hill and C. J. Hillard (2010). Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? **Br J Pharmacol** **160(3)**: 530-543.
369. Velez, C. N., J. Johnson and P. Cohen (1989). A longitudinal analysis of selected risk factors for childhood psychopathology. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** **28(6)**: 861-864.
370. Vergara-Moragues, E., F. Gonzalez-Saiz, O. M. Lozano, P. Betanzos Espinosa, F. Fernandez Calderon, I. Bilbao-Acebos, M. Perez Garcia and A. Verdejo Garcia (2012). Psychiatric comorbidity in cocaine users treated in therapeutic community: substance-induced versus independent disorders. **Psychiatry Res** **200(2-3)**: 734-741.
371. Vetter, S., A. Rossegger, W. Rössler, J. I. Bisson and J. Endrass (2008). Exposure to the tsunami disaster, PTSD symptoms and increased substance use - an Internet based survey of male and female residents of Switzerland. **Bmc Public Health** **8**.
372. Vinod, K. Y., V. Arango, S. Xie, S. A. Kassir, J. J. Mann, T. B. Cooper and B. L. Hungund (2005). Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide. **Biological Psychiatry** **57(5)**: 480-486.
373. Vinod, K. Y., S. A. Kassir, B. L. Hungund, T. B. Cooper, J. J. Mann and V. Arango (2010). Selective alterations of the CB1 receptors and the fatty acid amide hydrolase in the ventral striatum of alcoholics and suicides. **J Psychiatr Res** **44(9)**: 591-597.
374. Viveros, M. P., E. M. Marco and S. E. File (2005). Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. **Pharmacol Biochem Behav** **81(2)**: 331-342.
375. Volk, D. W., S. M. Eggan, A. G. Horti, D. F. Wong and D. A. Lewis (2014). Reciprocal alterations in cortical cannabinoid receptor 1 binding relative to protein immunoreactivity and transcript levels in schizophrenia. **Schizophr Res** **159(1)**: 124-129.

- 
376. Volkow, N. D. and R. D. Baler (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. **Neuropharmacology** 76 Pt B: 235-249.
377. Volkow, N. D. and G. Koob (2015). Brain disease model of addiction: why is it so controversial? **Lancet Psychiatry** 2(8): 677-679.
378. Volkow, N. D. and M. Morales (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. **Cell** 162(4): 712-725.
379. Waldman, I. D., D. C. Rowe, A. Abramowitz, S. T. Kozel, J. H. Mohr, S. L. Sherman, H. H. Cleveland, M. L. Sanders, J. M. Gard and C. Stever (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. **Am J Hum Genet** 63(6): 1767-1776.
380. Whiteford, H. A., L. Degenhardt, J. Rehm, A. J. Baxter, A. J. Ferrari, H. E. Erskine, F. J. Charlson, R. E. Norman, A. D. Flaxman, N. Johns, R. Bursstein, C. J. Murray and T. Vos (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet** 382(9904): 1575-1586.
381. WHO (1992). **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines**, World Health Organization.
382. WHO (2010). **Lexicon of alcohol and drug terms** published by the World Health Organization. 93.
383. Winstanley, C. A., D. M. Eagle and T. W. Robbins (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. **Clin Psychol Rev** 26(4): 379-395.
384. Wong, D. F., H. Kuwabara, A. G. Horti, V. Raymond, J. Brasic, M. Guevara, W. Ye, R. F. Dannals, H. T. Ravert, A. Nandi, A. Rahmim, J. E. Ming, I. Grachev, C. Roy and N. Cascella (2010). Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [11C]OMAR. **Neuroimage** 52(4): 1505-1513.
385. Wyrofsky, R., P. McGonigle and E. J. Van Bockstaele (2015). Drug discovery strategies that focus on the endocannabinoid signaling system in psychiatric disease. **Expert Opin Drug Discov** 10(1): 17-36.
386. Yang, Y., Y. Chen, J. Wu, Y. Xing, F. Zeng, Y. Huang and B. W. Cheng (2014). [Association study of *CNR*<sub>1</sub>, *GAD1* and *BDNF* polymorphisms with male heroin dependence in the Dai population in Yunnan]. **Yi Chuan** 36(9): 888-896.

387. Yin, H. H. and D. M. Lovinger (2006). Frequency-specific and D2 receptor-mediated inhibition of glutamate release by retrograde endocannabinoid signaling. **Proc Natl Acad Sci U S A** **103(21)**: 8251-8256.
388. Yucel, M., E. Bora, D. I. Lubman, N. Solowij, W. J. Brewer, S. M. Cotton, P. Conus, M. J. Takagi, A. Fornito, S. J. Wood, P. D. McGorry and C. Pantelis (2012). The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. **Schizophr Bull** **38(2)**: 316-330.
389. Zametkin, A. J., L. L. Liebenauer, G. A. Fitzgerald, A. C. King, D. V. Minikunas, P. Herscovitch, E. M. Yamada and R. M. Cohen (1993). Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry** **50(5)**: 333-340.
390. Zammit, S., P. Allebeck, S. Andreasson, I. Lundberg and G. Lewis (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. **British Medical Journal** **325(7374)**: 1199-1201.
391. Zammit, S., G. Spurlock, H. Williams, N. Norton, N. Williams, M. C. O'Donovan and M. J. Owen (2007). Genotype effects of *CHRNA7*, *CNR1* and *COMT* in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. **Br J Psychiatry** **191**: 402-407.
392. Zavitsanou, K., T. Garrick and X. F. Huang (2004). Selective antagonist H-3 SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** **28(2)**: 355-360.
393. Zhornitsky, S., E. Rizkallah, T. Pampoulova, J. P. Chiasson, O. Lipp, E. Stip and S. Potvin (2012). Sensation-seeking, social anhedonia, and impulsivity in substance use disorder patients with and without schizophrenia and in non-abusing schizophrenia patients. **Psychiatry Res** **200(2-3)**: 237-241.
394. Zuo, L., H. R. Kranzler, X. Luo, B. Z. Yang, R. Weiss, K. Brady, J. Poling, L. Farrer and J. Gelernter (2009). Interaction between two independent *CNR1* variants increases risk for cocaine dependence in European Americans: a replication study in family-based sample and population-based sample. **Neuropsychopharmacology** **34(6)**: 1504-1513.

## **Capítulo 9**

# **Apéndices**

**Centre Fòrum** hospitaldelmar Protocol recollida dades Unitat de Patologia Dual

**Nom**  
1er cognom \_\_\_\_\_  
2on cognom \_\_\_\_\_  
Nº Història \_\_\_\_\_  
Data naixement \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Nº Protocol** \_\_\_\_\_

**Nº GEN-CIDI** \_\_\_\_\_

- S'han tramés mostres de sang per l'estudi? Si No  
- Té PRISM feta Si No  
- Té TCI-R fet Si No  
- Té CIDI-TOX fet Si No

**Data Ingress** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**Data alta** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**Nº Ingressos previs en l'UPD** \_\_\_\_\_

Districte	1	Ciutat Vella	1A,1B,1C, 1D, 1E
	2	Esquerra Eixample	2A,2B,2C,2D,2E
	3	Dreta Eixample	2G,2H,2I,2J,2K
	4	Poble Sec	3A,3B,3C
	5	Sants	3D,3E,3G
	6	Les Corts	4A,4B,4C
	7	Sarrià-Sant Gervasi	5A,5B,5C,5E
	8	Gràcia	6A,6B,6C,6D
	9	Guinardó	7A,7B,7C,7G
	10	Horta	7D,7E,7F
	11	Nou Barris Nord	8E,8F,8G,8H,8I
	12	Nou Barris Sud	8A,8B,8C,8D
	13	Sant Andreu	9A,9C,9D,9E,9F,9G
	14	Sant Martí Sud	10A,10B,10C,10D
	15	Sant Martí Nord	10G,10H,10I,10J
	16	CAP Maragall	10E,10F
	17	Altres Area Metropolitana	
	18	Altres Catalunya	
	19	Altres Estat Espanyol	
	20	Sense sostre	

**Sexe**  
1 Home  
2 Dona

**Estat civil**  
1 Casat o parella  
2 Vidu  
3 Separat  
4 Divorciat  
5 Solter

**Situació de residència**  
1 Viu sol  
2 Viu amb la família  
3 Viu amb amics  
4 Viu amb company/a  
5 Viu en una institució  
6 Sense domicili  
7 Alberg  
8 Altres

**Nivell d'instrucció**

- No sap llegir ni escriure
- Estudia primaris incomplets, 5 primers cursos d'EGB o d'educació primària
- Estudis primaris, certificat d'escolaritat o d'educació primària
- Batxillerat elemental, graduat escolar o ESO
- Batxillerat superior, BUP, COU, batxillerat, formació professional de 1r i 2n grau, cicles formatius de grau mitjà o equivalents
- Altres titulacions per a les quals es requereix el graduat escolar, ESO o equivalents
- Títol universitari de grau mitjà, 3 cursos aprovats d'una llicenciatura. Cicles formatius de grau superior
- Títol universitari de grau superior
- Altres titulacions superiors per a les quals es requereixi batxillerat superior, BUP o batxillerat
- Desconegut

**Situació laboral**

- Amb relació laboral, contractació indefinida o treballador/a per compte propi
- Amb contracte o relació laboral temporal
- Treballador sense sou per a la família
- Aturat/ada, havent treballat abans
- Aturat/ada, no havent treballat abans
- PIRMI (rep un salari social)
- Incapacitat permanent o pensionista
- Estudiant o opositor
- Realitzant exclusivament tasques de la llar
- En una altra situació
- Desconeguda

Quants mesos ha treballat els darrers 6 mesos \_\_\_\_\_

Creu que properament haurà de buscar feina? Si No

Li interessaria realitzar algun tipus de formació ocupacional? Si No

Quin ha estat el màxim de temps en el que ha estat treballant en una mateixa feina? \_\_\_\_\_

Està incapacitat? Si No

Té tutor assignat? Si No

Té certificat de disminució? Si No

Tipus de disminució

Física	Si	No
Psíquica	Si	No
Sensorial	Si	No
Mental	Si	No

Grau de disminució (%) \_\_\_\_\_

Es beneficiari de la xarxa comunitària d'ajuda social? Si No

1

Figura 9.1: Protocolo recogida datos (página 1)

**Centre Fòrum** *hospitaldelmar* Protocol recollida dades Unitat de Patologia Dual

**Unitat de Patologia Dual**

Té antecedents legals?  Sí  No  
Especificar:

Nº de detencions darrers 6 mesos

Nº d'ingressos a presó

Nº mesos totals a presó

Té causes pendents amb la justícia?  Sí  No  
Especificar:

Tipus ingrés inicial	1 Voluntari 2 Involuntari
Tipus ingrés final	1 Sense canvis 2 Canvi a involuntari 3 Canvi a voluntari
Ingrés urgent o programat	1 Urgent 2 Programat
Procedència de l'ingrés	1 Urgències Hospital Mar 2 Urgències Centre Fòrum 3 CAS Barceloneta 4 CAS Garbivent 5 CAS Creu Roja 6 CAS Nou Barris 7 CAS Sants 8 CAS Sarrià 9 CAS Horta-Guinardó 10 CAS Extracta La Mina 11 Unitat de Drogodependències de Barcelona (C/Àcàcies) 12 Casa Bloc 13 SPOTT 14 Altres CAS 15 CECAS 16 CSMA Sant Martí Sud 17 CSMA Sant Martí Nord 18 CSMA Ciutat Vella 19 CSMA Sant Andreu 20 Altres CSMA 21 Aguts Psiquiatria H. Mar 22 Unitat Toxicomanies H. Mar 23 Interconsulta Tòxics H. Mar 24 Altres hospitals 25 Metge capçalera/ABS 26 Metge privat 19 Centres serveis socials 20 Programa Sense Sostre 21 EMSE 22 Altres
Motiu d'ingrés	1 Ansietat 2 Depressió 3 Mania 4 Agitació/agressivitat 5 Al·lucinacions/deliris 6 Intent/ideació suïcida 7 Alteracions conductuals

Droga principal	1	Cocaïna
	2	Alcohol
	3	Heroina
	4	Metadona
	5	Sedants
	6	Estimulants
	7	Cànnabis
	8	Altres opiàcis
	9	Al·lucinògens
	10	Inhalants
	11	Altres

Alcohol	<input type="text"/>	Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
	<input type="text"/>	Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>
	<input type="text"/>	Freqüència consum <sup>3</sup>
	1	Diària
	2	Setmanal
	3	Mensual
	4	< Mensual
5	Desconeguda	
<input type="text"/>	Dies de consum en els darrers 30 dies	
<input type="text"/>	Consum diari en UBE <sup>4,5</sup>	
<input type="text"/>	Abstinència màxima (mesos)	
<input type="text"/>	Abstinència total acumulada (mesos)	

Sedants	<input type="text"/>	Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
	<input type="text"/>	Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>
	<input type="text"/>	Freqüència consum <sup>3</sup>
	1	Diària
	2	Setmanal
	3	Mensual
	4	< Mensual
5	Desconeguda	
<input type="text"/>	Dies de consum en els darrers 30 dies	
<input type="text"/>	Consum diari en mg de diazepam <sup>5,6</sup>	
	<input type="text"/>	Forma d'obtenció
	1	Prescripció mèdica
	2	Il·legal
3	Ambdues	
<input type="text"/>	Abstinència màxima (mesos)	
<input type="text"/>	Abstinència total acumulada (mesos)	

<sup>1</sup> Si no ha pres mai aquesta substància codificar zero en aquesta casella  
<sup>2</sup> Consum problemàtic = consum de la substància 4 dies a la setmana durant un mes o 3 dies seguits  
<sup>3</sup> Si el pacient està abstinent, apuntar freqüència de consum prèvia habitual  
<sup>4</sup> Unitats de beguda estàndard (1 UBE=10 grams): veure taula adjunta  
<sup>5</sup> Si el pacient està abstinent, quantificar consum previ habitual  
<sup>6</sup> Consultar taula equivalències entre les diverses benzodiazepines

2

Figura 9.2: Protocolo recogida datos (página 2)

**Centre Fòrum** hospitaldelmar Protocol recollida dades Unitat de Patologia Dual

Unitat de Patologia Dual

<b>Heroina</b>		Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
		Via inicial de consum
	1	Oral
	2	Fumada
	3	Inhalada
	4	Esnifada
	5	Injectada
	6	Altres
	7	Desconegut
		Via actual de consum (principal) <sup>7</sup>
	1	Oral
	2	Fumada
	3	Inhalada
	4	Esnifada
	5	Injectada
6	Altres	
7	Desconegut	
	Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>	
	Freqüència consum <sup>3</sup>	
1	Diària	
2	Setmanal	
3	Mensual	
4	< Mensual	
5	Desconeguda	
	Dies de consum en els darrers 30 dies	
	Consum diari en grams <sup>5</sup>	
	Abstinència màxima (mesos)	
	Abstinència total acumulada (mesos)	

<b>Cocaïna</b>		Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
		Via inicial de consum
	1	Oral
	2	Fumada
	3	Inhalada
	4	Esnifada
	5	Injectada
	6	Altres
	7	Desconegut
		Via actual de consum (principal) <sup>7</sup>
	1	Oral
	2	Fumada
	3	Inhalada
	4	Esnifada
	5	Injectada
6	Altres	
7	Desconegut	
	Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>	
	Freqüència consum <sup>3</sup>	
1	Diària	
2	Setmanal	
3	Mensual	
4	< Mensual	
5	Desconeguda	
	Dies de consum en els darrers 30 dies	
	Consum diari en grams <sup>5</sup>	
	Abstinència màxima (mesos)	
	Abstinència total acumulada (mesos)	

<b>Estimulants</b>		Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
		Via inicial de consum
	1	Oral
	2	Fumada
	3	Inhalada
	4	Esnifada
	5	Injectada
	6	Altres
	7	Desconegut
		Via actual de consum (principal) <sup>7</sup>
	1	Oral
	2	Fumada
	3	Inhalada
	4	Esnifada
	5	Injectada
6	Altres	
7	Desconegut	
	Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>	
	Freqüència consum <sup>3</sup>	
1	Diària	
2	Setmanal	
3	Mensual	
4	< Mensual	
5	Desconeguda	
	Dies de consum en els darrers 30 dies	
	Consum diari en grams <sup>5</sup>	
	Abstinència màxima (mesos)	
	Abstinència total acumulada (mesos)	

<b>Cànnabis</b>		Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
		Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>
		Freqüència consum <sup>3</sup>
	1	Diària
	2	Setmanal
	3	Mensual
	4	< Mensual
	5	Desconeguda
		Dies de consum en els darrers 30 dies
		Consum diari en 'porros' <sup>5</sup>
	Abstinència màxima (mesos)	
	Abstinència total acumulada (mesos)	

<b>Nicotina</b>		Edat d'inici de consum no problemàtic <sup>1</sup>
		Edat de consum problemàtic <sup>2</sup>
		Freqüència consum <sup>3</sup>
	1	Diària
	2	Setmanal
	3	Mensual
	4	< Mensual
	5	Desconeguda
		Dies de consum en els darrers 30 dies
		Consum diari en n° de cigarretes <sup>5</sup>
	Abstinència màxima (mesos)	
	Abstinència total acumulada (mesos)	

7 Si actualment està abstinent apuntar via de consum prèviament més utilitzada

Figura 9.3: Protocolo recogida datos (página 3)



**Centre Fòrum** *hospitaldelmar* Protocol recollida dades Unitat de Patologia Dual

**Ac VIH**

1	Positiu
2	Negatiu
3	Desconegut

**Ac core VHB**

1	Positiu
2	Negatiu
3	Desconegut

**Ag sup VHB**

1	Positiu
2	Negatiu
3	Desconegut

**Ac VHC**

1	Positiu
2	Negatiu
3	Desconegut

**PPD (prova de Mantoux) \*durant els darrers 6 mesos**

1	Positiu
2	Negatiu
3	Desconegut

Ha estat mai vacunat de l'hepatitis B? Si No

Ha patit mai de sífilis? Si No

Si l'ha patit, ha estat tractat adequadament d'aquesta malaltia? Si No

Ha presentat conductes sexuals de risc els darrers 6 mesos? Si No

Ha fet ús de xeringues compartides els darrers 6 mesos? Si No

IAE (Índex Acumulatiu de Malaltia)	Resultado	Ítem
		Nombre total categories incloses
		Total puntuació
		Índex de severitat
		Nombre categories amb gravetat nivell 3
		Nombre categories amb gravetat nivell 4

**Malalties orgàniques rellevants**

Malaltia	Codi malaltia (segons CIE-10)	Si	No

QT corregit

**Trastorn psiquiàtric no TUS de l'Eix I principal**

1	Tr. psicòtic
2	Tr. depressiu
3	Tr. bipolar
4	Tr. esquizoafectiu
5	Tr. ansietat
6	Tr. adaptatiu
7	Tr. somatoforme
8	Tr. dissociatiu
9	Tr. conducta alimentària
10	Tr. control impulsos
11	Trastorn mental orgànic
12	TDAH
13	Altres
14	Sense trastorn no TUS en l'Eix I

Té un trastorn de personalitat? Si No

Té un retard mental? Si No

Pateix algun tipus de deteriorament cognitiu? Si No

Ha estat fent tractament farmacològic regular durant els darrers 6 mesos? Si No

Ha estat fent seguiment ambulatori regular durant els darrers 6 mesos? Si No

**Edat inici trastorn psiquiàtric no TUS principal**

**Edat del primer ingrès hospitalari per descompensació de trastorn psiquiàtric no TUS**

**Nº ingressos hospitalaris previs per descompensació de trastorn psiquiàtric no TUS**

**Data d'alta del darrer ingrès hospitalari per descompensació trastorn psiquiàtric no TUS**  /  /

Té antecedents d'episodis d'heteroagressivitat? Si No

Té antecedents d'intents previs de suïcidi? Si No

Té fills? Si No

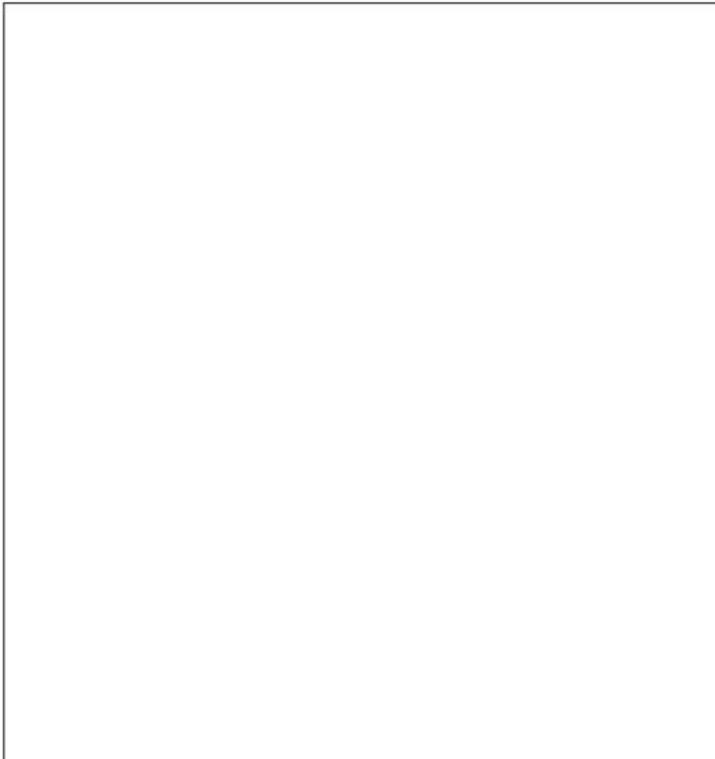
Quans fills té?

Algun dels fills té cap malaltia psiquiàtrica

*Especificar en cas afirmatiu:* Si No

Figura 9.5: Protocolo recogida datos (página 5)

Genograma



**Antecedents familiars psicopatològics**

Si No

Nº familiars parentesc GRAU I afectats<sup>8</sup>

Nº familiars parentesc GRAU II afectats<sup>9</sup>

Nº familiars parentesc GRAU III afectats<sup>10</sup>

**Antecedents familiars de toxicomanies**

Si No

Nº familiars parentesc GRAU I afectats<sup>8</sup>

Nº familiars parentesc GRAU II afectats<sup>9</sup>

Nº familiars parentesc GRAU III afectats<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Correspondria als pares i fills del pacient

<sup>9</sup> Correspondria als germans, avis i néts del pacient

<sup>10</sup> Correspondria als cosins, nebots, oncles, besavis i besnéts del pacient

Figura 9.6: Protocolo recogida datos (página 6)



**Centre Fòrum** Protocol recollida dades Unitat de Patologia Dual  
*hospitaldelmar*

Unitat de Patologia Dual

ASI (Addiction Severity Index)	Resultado	Item
		Estat mèdic general
		Feina/ Recolçament
		Consum de drogues
		Consum d'alcohol
		Situació legal
		Relacions familiars/ socials
		Estat psicopatològic

Data realització PANSS inicial    /    /

Data realització PANSS final    /    /

PANSS inicial	Puntuació directa	Percentil	
			Escala positiva – PANS P
			Escala negativa – PANS N
			Escala composta – PANS C
			Psicopatologia general – PANSS PG

PANSS final	Puntuació directa	Percentil	
			Escala positiva – PANS P
			Escala negativa – PANS N
			Escala composta – PANS C
			Psicopatologia general – PANSS PG

HAM-D (Escala Hamilton de depressió)	Inicial	
		<input type="text"/>
	Final	<input type="text"/>

HAM-A (Escala Hamilton d'ansietat)	Inicial	
		<input type="text"/>
	Final	<input type="text"/>

YMRS (Escala Young de Mania)	Inicial	
		<input type="text"/>
	Final	<input type="text"/>

SIS (Intencionalitat Suïcida de Beck)	Inicial	
		<input type="text"/>
	Final	<input type="text"/>

TCI-R	Puntuació directa	Dimensió/ Trets personalitat
		<b>Cerca de novetat</b>
		Exploració
		Impulsivitat
		Malbaratament
		Antinormativitat
		<b>Evitació del dany</b>
		Preocupació
		Evitació del risc
		Timidesa
		Astènia
		<b>Dependència de la recompensa</b>
		Sentimentalisme
		Apertura
		Inclinació
		Conformitat
		<b>Persistència</b>
		Impaciència/ esforç
		Tolerància al fracàs
		Ambició
		Autoexigència
		<b>Autodirecció</b>
		Locur control intern
		Propòsits/ objectius
		Recursos
		Autoacceptació
		Bons hàbits
		<b>Cooperació</b>
		Tolerància social
		Empatia
		Altruisme
		Capacitat de perdó
		Integritat
		<b>Trascendència</b>
		Entotsolament
		Identificació transpersonal
		Espiritualitat

Figura 9.8: Protocolo recogida datos (página 8)















**Proyecto de investigación:**

“Factores genéticos en patología dual: Estudio GEN-CIDI”

GRATUS

**Hoja de información y consentimiento para los participantes**

Los trastornos por uso de sustancias son unas enfermedades que afectan a un elevado número de personas de la población general. Sus manifestaciones clínicas, su evolución y pronóstico es variable y su causa es desconocida. Se sabe que intervienen factores de tipo genético y factores de tipo ambiental. Los estudios de familia realizados hasta el momento permiten definir pacientes que tienen antecedentes familiares y otros pacientes que no tienen antecedentes familiares. Los estudios de gemelos han señalado que existen unos factores de vulnerabilidad compartida para todas las sustancias de abuso y otros factores de vulnerabilidad específico de cada una de las sustancias pero que también intervienen de forma importante factores ambientales.

Muchas personas con un trastorno por uso de sustancias presentan además otros trastornos psiquiátricos asociados como pueden ser depresión o ansiedad. Esto ocurre dependiendo de los estudios realizados en la población general o en muestras de población clínica en alrededor de un 40 % de los casos. En estos casos la patología es más grave presentando mayor número de complicaciones médicas y sociales.

Solicitamos su participación en este estudio que tiene por objeto estudiar las bases genéticas de los trastornos por uso de sustancias en personas que además sufren otros trastornos psiquiátricos asociados, es decir que presentan una “patología dual”. Nuestra hipótesis es que los factores genéticos de las personas con patología dual son diferentes que las personas que solo tienen un trastorno por uso de sustancias.

Esta información nos permitirá avanzar en las bases neurobiológicas de la patología dual, lo que ayudará en el futuro a mejorar la detección, prevención y tratamiento de estas personas.

En este estudio participan personas que están siendo atendidas en el Centro de asistencia y seguimiento de toxicomanías (CAS-Barceloneta), en la Unidad de Desintoxicación del Hospital del Mar y también personas que participan en estudios sobre la farmacología de las drogas de abuso en el Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).

**Diseño del estudio**

Se trata de un estudio con dos grupos de participantes (participarán cerca de 600 personas que sufren un trastorno por uso de sustancias) que serán seleccionados en función de que tengan (grupo de casos) o no tengan (grupo de controles) un trastorno psiquiátrico no adictivo asociado. Una vez seleccionados los participantes en cada grupo se investigará diversos factores genéticos que puedan diferenciar entre ambos grupos.

**En que consiste la participación**

Su participación en este estudio implica:

- Permitir a los investigadores recoger una muestra de sangre de 10 ml de sangre que se llevará a cabo en el mismo centro en el transcurso de la entrevista.
- Colaborar en la realización de entrevistas y cumplimentación de tests.
- El tiempo de participación corresponderá a la duración del ingreso en los pacientes ingresados en la Unidad de Desintoxicación del Hospital del Mar. En los pacientes procedentes del CAS Barceloneta el tiempo de participación corresponderá al necesario para recoger la muestra de sangre y realizar las entrevistas y cumplimentación de tests incluidos en el estudio.

Figura 9.16: Consentimiento informado (página 1)

**Beneficios y riesgos de participar en este estudio**

El beneficio de este estudio es profundizar en el conocimiento de la patología dual que afecta a un número importante de personas de modo que podamos mejorar su diagnóstico y tratamiento y prevención. Estos resultados beneficiarán en el futuro a la población de hombres y mujeres que sufren de patología dual. A corto plazo los resultados de este estudio no supondrán un beneficio directamente para Ud. que continuará siendo atendido por el equipo médico habitual.

Este estudio puede ayudar a identificar aspectos de la enfermedad dual. Nos ayudará a identificar aspectos ambientales y genéticos que contribuyan a descubrir nuevas posibilidades diagnósticas o terapéuticas. En el caso de que se desarrollara un nuevo tratamiento o test médico, el participante no recibiría ningún beneficio económico en el futuro.

Los riesgos de participar en este estudio clínico son mínimos o inexistentes y se limitan a una pequeña molestia o hematoma en la zona donde se ha realizado la extracción de la muestra de sangre. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal d'Assistència Sanitària (CEIC-IMAS).

**Aspectos éticos****Garantía de participación voluntaria**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y su decisión no afectará en ningún momento la asistencia sanitaria, actual o la que pueda precisar en el futuro, que esté recibiendo en el CAS o en la Unidad de Desintoxicación; tampoco afectará su decisión en el caso de que esté participando en un estudio de investigación en la Unidad de Farmacología del IMIM. Además en el caso de que acepte participar en este estudio es Ud. libre de abandonar sin tener que dar explicaciones cuando lo desee, en cualquier momento del mismo (en el caso de abandono del estudio se procederá a la destrucción inmediata de los datos recogidos para el estudio así como de las muestras sanguíneas almacenadas).

**Garantía de confidencialidad**

Los investigadores de cada centro se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación del participante, tanto en los datos clínicos como en las muestras de sangre. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente solo constan en la historia clínica. Todos los datos de esta investigación quedarán archivadas con un código que será el mismo que aparecerá a lo largo de todo el estudio (datos clínicos y muestras de sangre). Estos procedimientos, que se llaman de anonimización, están sujetos a la Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal.

**¿Qué hacen los investigadores con los datos que recogen?**

Los datos se guardan en ficheros en papel o informáticos. Como ya hemos comentado previamente a cada participante se le adjudica un código, de manera que no aparezca ni su nombre ni apellido y se mantenga la confidencialidad. Con estos datos se realizarán análisis estadísticos para relacionar los resultados clínicos y de las cuestionarios con los resultados de los análisis genéticos. Finalmente los resultados se publicarán en revistas científicas. Cada vez que los investigadores planteen un nuevo proyecto, este tendrá que ser evaluado por el Comité de Ética de cada centro.

Figura 9.17: Consentimiento informado (página 2)

**¿Qué hacen los investigadores con la muestra de sangre?**

La muestra de sangre se procesa en el laboratorio para separar el plasma de las células. El plasma se guarda congelado para hacer posteriormente análisis. De las células sanguíneas se extrae el material genético (ADN) con el que se harán los estudios genéticos. En el caso de que la muestra obtenida fuera insuficiente se le solicitaría una nueva muestra o se aplicarían técnicas de amplificación en el laboratorio. Parte del plasma y del ADN se deposita congelado para análisis futuros con el mismo objetivo durante un período aproximado de 15 años. Este material podrá ser compartido con otros grupos de investigación de otros centros públicos o centros de investigación privados, españoles o extranjeros, procedimiento que siempre se realizará bajo las normas de seguridad y confidencialidad necesarias. Finalmente, una vez agotado el tiempo de almacenamiento de 15 años, las muestras serán destruidas.

Ud. puede realizar cualquier pregunta o exponer sus dudas en relación al estudio. Los investigadores del estudio están a su disposición para contestarlas, ahora y a lo largo de los tres años del estudio. Puede Ud. encontrarlos en las siguientes direcciones y teléfonos:

Investigadora	Dra. Marta Torrens Mèlich
Centro	CAST Barceloneta
Señas	Paseo Marítimo 25-29 08003 Barcelona
Teléfono de contacto	932 483 107

Investigadora	Dra. Francina Fonseca Casals
Centro	Unidad de Desintoxicación (Hospital del Mar)
Señas	Paseo Marítimo 25-29 08003 Barcelona
Teléfono de contacto	932 483 107

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Médica (nº de referencia: 2006/2374/1) de Barcelona.

Figura 9.18: Consentimiento informado (página 3)

**Proyecto de investigación:**  
"Factores genéticos en patología dual: Estudio GEN-CIDI"  
GRATUS  
**ESTUDIO GENÉTICO**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL ESTUDIO CLÍNICO**

1. Acepto participar de forma voluntaria en el mencionado estudio. He comentado el estudio con el/la investigador/a ..... y he leído la hoja de información por escrito del estudio. He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que me han parecido, comprendo los riesgos y beneficios que se desprenden del estudio y que mi participación en el mismo es voluntaria y que puedo retirarme cuando quiera de él.
2. Comprendo que mi participación en el estudio incluye la extracción de una muestra de sangre de 10 ml
3. Comprendo que no voy a recibir un beneficio directo de mi participación en esta investigación (con excepción de un asesoramiento médico en el caso que sea necesario) y que no voy a recibir ningún beneficio económico en el futuro en el caso de que se desarrollara un nuevo tratamiento o test médico.
4. Entiendo que la información del estudio será confidencial y que ninguna persona no autorizada tendrá acceso a los resultados.
5. Se como ponerme en contacto con los investigadores del estudio si lo preciso.

Nombre del participante: .....

Firma del participante: .....

Fecha: .....

Nombre del investigador: .....

Firma del participante: .....

Fecha: .....

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Médica (nº de referencia: 2006/2374/1) de Barcelona.

Figura 9.19: Consentimiento informado (página 4)