



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Enfermería en Salud Mental

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN LOS TRASTORNOS DEL ÁNIMO Y LA CONDUCTA SUICIDA

Herranz-Herrer. J^{1,2}, Gil-Benito. E¹, Ponte-López. T¹, Sanchez-López. A^{3,4}, Blasco-Fontecilla. H^{1,2,5,6}

javierherranzherrer@gmail.com

Sistema endocannabinoide, cannabis, cannabinoides, marihuana, trastornos del ánimo, conducta suicida.

Endocannabinoid system, cannabis, cannabinoids, marijuana, mood disorder, suicidal behaviour.

OBJETIVOS Los endocannabinoides y el sistema endocannabinoide en los trastornos afectivos y la conducta suicida.

IMPORTANCIA Recientemente se ha encontrado beneficios de los cannabinoides en oncología, neurología y dolor. Su papel en la regulación anímica no ha sido definido con precisión. Pero dado el uso ilícito del cannabis (1º droga consumida en 2016, unos 192 millones de personas), su potencia psicotrópica, y su uso medicinal fuera de prescripción, con fines ansiolíticos o antidepresivos, es necesario encontrar evidencia de calidad sobre su seguridad y potenciales riesgos en un ámbito terapéutico.

OBTENCIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS Revisión narrativa de los artículos más relevantes relacionados con cannabis, cannabinoides, depresión y conducta suicida, entre 2009 y 2020. Se completó con bibliografía recomendada, 3 bases de datos (UptToDate, INE y OMS) y un libro de revisión.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN LOS TRASTORNOS DEL ÁNIMO Y LA CONDUCTA SUICIDA

CONCLUSIONES El eCB es un sistema relevante en los procesos de autorregulación, procesamiento y memoria emocional. Los tratamientos con compuestos cannabinoides no han demostrado evidencia terapéutica para los trastornos del ánimo, ya que la literatura es escasa y mejorable. Tanto sus beneficios potenciales como sus graves riesgos para la salud sitúan a los cannabinoides en primer plano para la salud pública. Conviene realizar ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia.

La palabra cannabis da nombre a la sustancia de abuso más consumida en el mundo. En 2016 unos 192 millones de personas consumieron cannabis (Smith and Smith 2018). En los 10 años previos su consumo creció un 16% y su potencia psicotrópica media también aumentó, así como el autoconsumo medicinal sin prescripción médica para tratar problemas de ansiedad, ánimo, sueño y dolor. En 2015 la FDA advirtió que un tercio de las presentaciones de venta libre de cannabidiol (CBD) no contenía CBD (U.S. Food & Drug Administration 2015, citado por Khoury et al. 2017). También se encuentran cantidades indeterminadas de tetrahidrocannabinol (THC) en muchas preparaciones artesanales de CBD (Pinto, Saraf, et al. 2019).

Además, en los últimos años se ha dado a conocer al público general los beneficios encontrados en el tratamiento de epilepsia, espasticidad y de trastornos por dolor oncológico y secundario a enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, y se están llevando a cabo medidas de legalización de preparados cannabinoides en varios países.

La investigación de las últimas 2 décadas demuestra que el sistema endocannabinoide (eCB) está implicado en la regulación neuronal, del sistema nervioso autónomo y central, neuroplasticidad, nocicepción, memoria, tracto gastrointestinal, sistema endocrino, inmunidad, inflamación, sistema reproductor y microcirculación. (Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015; Lazary et al. 2019). Sin embargo, la literatura existente sobre el papel del sistema eCB en los trastornos del ánimo y la conducta suicida escasea.

El organismo humano posee un mecanismo de defensa que se activa automáticamente cuando detecta amenazas, el *sistema general de alarma*, cuyo objetivo es garantizar la supervivencia. La respuesta de estrés nos permite dirigir nuestra atención y energía hacia las amenazas, y nos prepara para reaccionar, mediante conductas de lucha, huida o inmovilidad. Una de las áreas cerebrales más implicada en la regulación de la activación al estrés es la amígdala cerebral (Rodríguez Vega 2019).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Este sistema de autorregulación se altera cuando recibe una sobreestimulación crónica, que es precisamente lo que sucede en la mayoría de patologías de la salud mental. Así, las personas que padecen ansiedad crónica, depresión, estrés postraumático y conductas suicidas pueden tener dificultad para manejar situaciones vitales y responder de manera adecuada con respecto al contexto en el que se encuentran, generando sufrimiento e inadaptación.

Pero, ¿cuál es el papel del sistema eCB en esta situación? El sistema eCB podría actuar como un freno de la respuesta general de alarma y permitir la recuperación del nivel de actividad que había antes de aparecer la amenaza. Por otra parte, no sabemos si los resultados prometedores que los fármacos cannabinoideos han alcanzado en otros campos son extrapolables a las patologías de salud mental. Asimismo, hay que ser cautos sobre su uso dado el potencial abuso y dependencia de este tipo de tratamientos.

El objetivo principal de esta revisión es resumir la evidencia existente sobre el papel del sistema eCB y los efectos de los compuestos cannábicos, naturales y sintéticos, en la regulación del ánimo, ansiedad y conductas suicidas.

METODOS

Bases de datos y términos de búsqueda

Tratamos de describir el funcionamiento del sistema eCB y de los distintos tipos de cannabinoideos, así como sus efectos sobre los trastornos del ánimo y las conductas suicidas, y su potencial terapéutico.

Fuentes y estrategias de búsqueda

Se trató de encontrar la literatura más relevante sobre cannabinoideos en trastornos de ánimo y conducta suicida.

La búsqueda fue realizada por el primer autor, entre el 6 de enero y el 19 de marzo de 2020. Se adoptó una estrategia de búsqueda a través de la base de datos PubMed.

Se realizó una primera búsqueda exploratoria empleando criterios de búsqueda más laxos para tomar contacto con la mayor variedad de textos disponibles dentro de la temática de estudio, con un filtro temporal que incluye los estudios desde el 1 de enero de 2009 hasta la fecha de búsqueda. No se restringieron idiomas. Se aplicaron realizó simultáneamente 3 búsquedas con los términos:

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- *cannabi*[TI] AND suici*[TI]*
- *cannabinoid*[TI] AND depress*[TI]*
- *cannabi*[TI] AND depress*[TI]*

Tras revisar estos artículos, se amplió la sensibilidad de la revisión utilizando los términos **cannabi* AND "mood disorder"*.

Posteriormente se escogieron criterios más exigentes de cara a incluir la mayor calidad de evidencia disponible. Se aplicó, además del criterio temporal mencionado, un filtro de meta-análisis y revisiones sistemáticas, y se incluyó una mayor variedad de términos para la siguientes búsquedas simultaneas:

-*"mood disorder" OR mood [TIAB] OR depress* [TIAB] OR suicid* [TIAB] OR bipolar [TIAB]) AND (Cannabi* [TIAB] OR "synthetic cannabinoids" [TIAB] OR Endovanil* OR endocannabi* [TIAB] OR cannabi* [TIAB] OR "monoacylglycerol lipase" [TIAB] or "transient receptor potential vanilloid type 1" [TIAB] OR "FAAH" [TIAB] OR "TRPV1" [TIAB] OR "MAGL" [TIAB].*

-*(endocannabi* [TIAB] OR cannabi* [TIAB] OR "monoacylglycerol lipase" [TIAB] or "transient receptor potential vanilloid type 1" [TIAB] OR "FAAH" [TIAB] OR "TRPV1" [TIAB] OR "MAGL" [TIAB]) and (treatment [TIAB] OR drug [TIAB] or therapy [TIAB]) AND (mood [TIAB] OR depress* [TIAB] OR suicid* [TIAB] OR bipolar [TIAB])*

- *Endovanil* AND (("mood disorder" OR mood [TIAB] OR depress* [TIAB] OR suicid* [TIAB] OR bipolar [TIAB]) OR ("mental health"[MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "mental health"[All Fields])) AND Revisión[ptyp])*

- *((Endovanil* OR *cannabi* [TI]) AND inflammat* [TI]) AND ("mood disorder" OR mood [TIAB] OR depress* [TIAB] OR suicid* [TIAB] OR bipolar [TIAB])*

- *"synthetic cannabinoids" [TIAB] AND ("mood disorder" OR mood [TIAB] OR depress* [TIAB] OR suicid* [TIAB] OR bipolar [TIAB])*

- *((*regulat* AND *cannabi*) AND inflammat*) AND ("mood disorder" OR mood OR depress* OR suicid* OR bipolar)*

Posteriormente se buscó exclusivamente meta-análisis de los siguientes criterios:

- *(Cannabi* [TIAB] OR "synthetic cannabinoids" [TIAB] OR Endovanil* OR endocannabi* [TIAB] OR cannabi* [TIAB] OR "monoacylglycerol lipase" [TIAB] or "transient receptor potential vanilloid type 1" [TIAB] OR "FAAH" [TIAB] OR "TRPV1" [TIAB] OR "MAGL" [TIAB]) AND ("mood disorder" OR mood [TIAB] OR depress* [TIAB] OR suicid* [TIAB] OR bipolar [TIAB]).*

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Cuando no se obtuvo ningún resultado, se amplió la búsqueda incluyendo también revisiones, y en caso de no encontrarse estas, también ECA, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes, y así sucesivamente.

Tras la revisión por título y/o resumen se, se excluyó directamente aquellos artículos enfocados exclusivamente en animales. Durante el proceso de revisión se incorporó selectivamente artículos extraídos de la bibliografía recomendada de los artículos.

Dada la inexistencia de trabajos en humanos con algunos fármacos cannabinoides, como los inhibidores de monoacil glicerol lipasa (MAGL), se realizó una selección de estudios no experimentales que se consideraron más relevantes, con el fin de ampliar la información de potenciales áreas del tema que todavía se encuentran en desarrollo.

En la figura 1 se expone las características, resultados y conclusiones de los estudios revisados.

Características de los trabajos incluidos

De los 493 estudios encontrados se descartaron 16 duplicados e incluyó todos aquellos cuyo título tuviera que ver remotamente con los cannabinoides o el sistema cannabinoide. Posteriormente se revisaron los 202 resúmenes restantes y apartaron los trabajos dedicados exclusivamente a estudios bioquímicos del sistema eCB, a estudios animales, a problemas de salud que no comprendieran simultáneamente trastornos afectivos, de ansiedad, de estrés y trauma, de conducta suicida, o de TAB (por ejemplo, trastornos inflamatorios, por dolor, psicosis, fibromialgia) y también resúmenes que se consideraron irrelevantes.

Dado el encuadre temporal de la revisión, con un plazo de entrega fijo, se priorizó la revisión de los artículos de la siguiente manera: en primer lugar, por nivel de evidencia, empezando por meta-análisis,

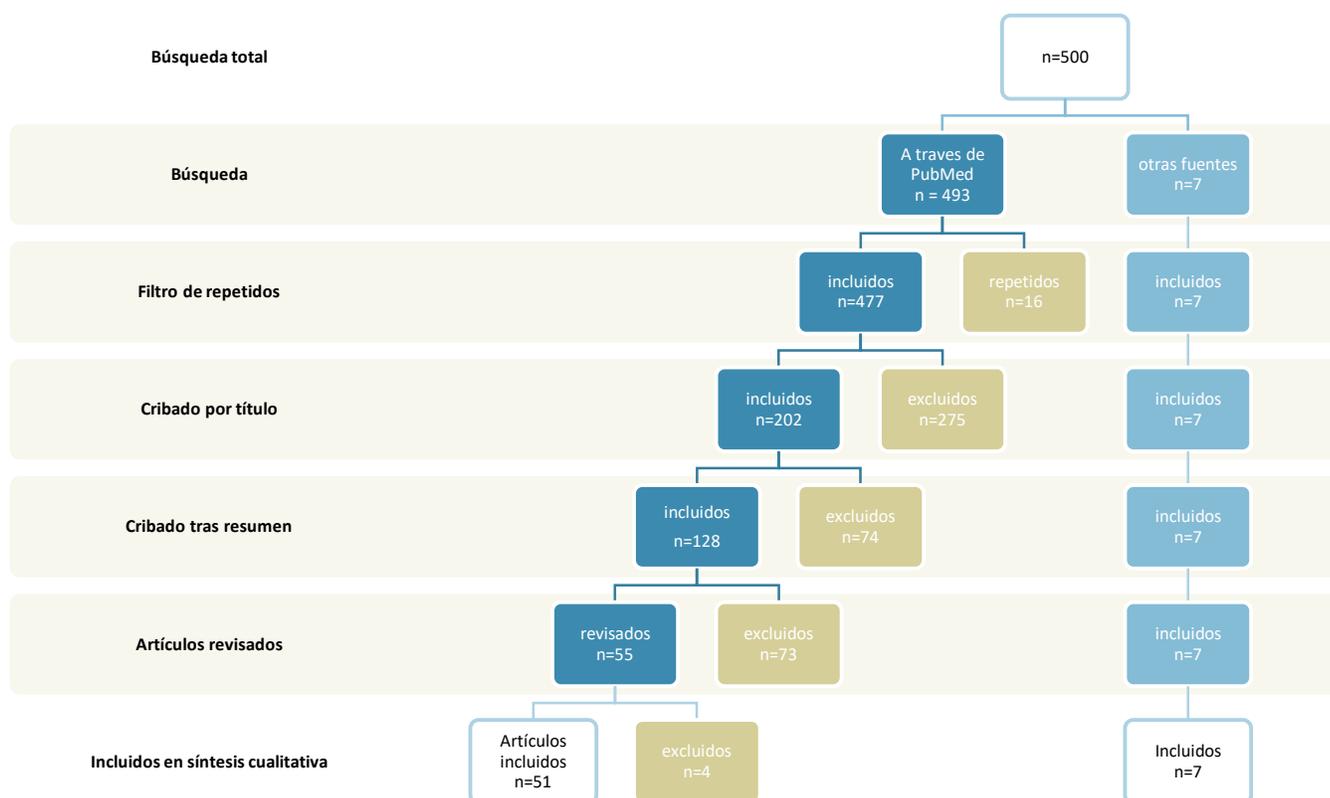
siguiendo por revisiones sistemáticas, y así; en segundo lugar, por fecha de proximidad de forma descendente hasta 2009, de cara a presentar un trabajo con la información más actualizada; y en tercer lugar por la relevancia del resumen revisado.

Con el objetivo de evitar la pérdida de la evidencia disponible en ensayos clínicos que se encuentran actualmente en progreso, se contactó vía mail con varios autores de estudios con fármacos cannabinoides en fase II y III, detectados a través de la bibliografía recomendada. Se nos informó que todavía no disponían de información para ser presentada.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

En la tabla 1 y 2 se detalla las características de los estudios que hemos revisado.

Figura 1: Proceso de selección e inclusión de bibliografía



Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Tabla 1: meta-análisis, revisiones y revisiones sistemáticas incluidas

Referencia	Variable principal estudio	Diseño de estudio	de	Resultados y conclusiones
(Kong et al. 2019)	Riesgo de episodio depresivo repetición de tripletes CNR1rs1049353, CNR1 AAT y polimorfismo CNR2rs2501432	de 7 estudios casos-control en Depresión	de	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No asociación significativa entre depresión y CNR1rs1049353 (G vs A: OR [95% CI]=1.09 [0.61–1.95]; GG vs AA: 1.29 [0.73–2.26]; GG vs GA+AA: 1.10 [0.57–2.10]; GG+GA vs AA: 1.25 [0.72–2.18]; y polimorfismo de repetición de triplete AAT ((AAT)$n \geq 5$, ≥ 5 vs (AAT)$n < 5$, < 5 or < 5, ≥ 5): 1.92 [0.59–6.27]. • Asociación significativa entre depresión y CNR2rs2501432 (contraste de alelos: OR=1.39, 95% CI=[1.12–1.72], P=.003); homocigosis: (OR=2.19, 95% CI=[1.34–3.59], P=.002); dominante:(OR=1.93,95% CI=[1.23–3.04], P=.005); y recesivo (OR=1.41, 95% CI=[1.04–1.92], P=.03). <p>Conclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polimorfismo CNR1rs1049353 y de repetición de tripletes AAT: no asociado a depresión • polimorfismo CNR2rs2501432: asociado a depresión
(Gobbi et al. 2019)	Asociación entre consumo de cannabis en la adolescencia y riesgo de DM (Depresión Mayor), ansiedad, e	Meta-análisis (revisión 35 estudios, análisis 11)	de	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR de depresión: 1.37 (95% CI, 1.16-1.62; I2= 0%) en consumidores de cannabis en la edad adulta temprana comparado con no consumidores • OR de ansiedad no estadísticamente significativa: 1.18 (95% CI, 0.84-1.67; I2= 42%)

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

<p>ideación autolítica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes <18 años (n=23317) 	<ul style="list-style-type: none"> • OR combinada de ideación autolítica: 1.50 (95% CI, 1.11-2.03; I2= 0%), • OR combinada de intento autolítico: 3.46 (95% CI, 1.53-7.84, I2= 61.3%). <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aunque los resultados riesgo individual son entre moderados y bajos, deberían ser confirmados en estudios prospectivos adecuados. La prevalencia de consume entre adolescents genera expone a gran cantidad de jóvenes a potencial depresión y suicidalidad. Es un problema de salud publica importante que debería ser atendido de forma adecuada por políticas de salud pública.
<p>(Black et al. 2019)</p> <p>Cannabinoides medicinales en depresión, ansiedad, TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad), síndrome de Tourette, TEPT (Trastorno de Estrés Postraumático) o psicosis.</p>	<p>Meta-análisis</p> <p>83 studies (40 ECA [Ensayos Clínicos Aleatorizados] controlados, n=3067)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42 depresión (23 ECA; n=2551) • 31 ansiedad (17 ECA; n=605) • 8 Tourette (2 ECA; n=36) • 3 ADHD (1 ; n=30) 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • THC farmacéutico (con o sin CBD): ↓ ansiedad en individuos con otras condiciones médicas (dolor crónico primario no oncológico, esclerosis múltiple; SMD [diferencia de medias estrictamente estandarizada] -0.25 [95% CI, -0.49 / -0.01]; 7 estudios, n=252), la evidencia GRADE fue muy baja. • THC farmacéutico (con o sin CBD): empeoró síntomas negativos de psicosis en 1 estudio (SMD 0.36 [95% CI 0.10 / 0.62]; n=24). • THC farmacéutico (con o sin CBD): no afecta significativamente a otros resultados principales de trastornos mentales, pero aumentó el número de personas con efectos adversos (OR 1.99 [95% CI 1.20 / 3.29]; 10 estudios, n=1495) y abandonos debido a los efectos adversos (2.78

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- 12 TEPT(1 ECA, [1.59 / 4.86]; 11 estudios, n=1621) comparado con placebo en todos los trastornos mentales. n=10)
- 11 psicosis (6 casos ECA estudiaron el papel del CBD ECA s; n=281) farmacéutico o del cannabis medicinal.

Conclusión:

- Escasa evidencia sugiere que los cannabinoides mejoran los trastornos y síntomas depresivos, los trastornos de ansiedad, el TDAH, el síndrome de Tourette, el trastorno de estrés postraumático o la psicosis.
- Evidencia de muy baja calidad de que THC farmacéutico (con o sin CBD) conduzca a una pequeña mejoría en los síntomas de ansiedad entre las personas con otras afecciones médicas.

(Levin et al. 2014) Asociación de patrones de uso de cannabis son asociados con depresión

Meta-análisis Estudios longitudinales (n=14) DM

Resultados

- OR 1.62 (95% CI 1.21–2.16) de depresión en grandes consumidores de cannabis en comparación con no consumidores y consumidores menores.

Conclusión:

- El consumo de cannabis, sobretodo el consumo frecuente de dosis mayores, puede estar asociado con un aumento del riesgo de desarrollar trastornos del ánimo.

(Whiting et al. 2015) Beneficios y eventos adversos de los cannabinoides

Meta-análisis y revisión sistemática

- 79 ensayos (n=6462)

Resultados:

- Los cannabinoides se asociaron con un mayor número promedio de pacientes que mostraron una respuesta completa de náuseas y vómitos (47% frente a 20%; OR, 3.82 [IC 95%, 1.55-9.42]; 3

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

	<p>• Náuseas y vómitos debido a la quimioterapia, estimulación del apetito en VIH / SIDA, dolor crónico, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejia, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, psicosis, glaucoma o síndrome de Tourette</p>	<p>y ensayos), reducción del dolor (37% vs 31%; OR, 1.41 [IC 95%, 0.99-2.00]; 8 ensayos), una mayor reducción promedio en la evaluación numérica de la escala de evaluación del dolor (en una escala de 0-10 puntos; diferencia de medias ponderada [DMP], -0.46 [IC 95%, -0.80 a -0.11]; 6 ensayos), y reducción promedio en la escala de espasticidad de Ashworth (DMP, -0.12 [IC 95%, -0.24 a 0.01]; 5 ensayos). Hubo un mayor riesgo de eventos adversos a corto plazo con cannabinoides, incluidos los efectos adversos graves.</p> <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de calidad moderada: cannabinoides para el dolor crónico y la espasticidad. • Evidencia de baja calidad: los cannabinoides asocian la mejora en los trastornos del sueño y el síndrome de Tourette. • Los cannabinoides se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos a corto plazo.
<p>(Benne tt et al. 2017)</p> <p>Identificación, rol y lugar de acción de las células que producen eCBs en la amígdala.</p> <p>Grado de actuación del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC)</p>	<p>Revisión</p> <ul style="list-style-type: none"> • N de estudios no especificado 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las principales células implicadas en la síntesis y liberación de eCB durante la extinción de la respuesta de estrés son las neuronas BAe en el núcleo basal. • El sitio principal de acción de los eCBs son las interneuronas adyacentes GABA / CCK. <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los ensayos de extinción pueden producir efectos mantenidos a largo plazo mediante un ciclo retroalimentación positiva (autocrina) en la

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

	en la liberación de liberación de eCBs		producción y liberación de BDNF de las neuronas BAe que a su vez mantiene la síntesis y liberación continua de eCBs de las neuronas.
(Smag a et al. 2014)	Papel del sistema eCB / endovanilloide en la depresión. Efectos de sus ligandos, modelos de depresión y fármacos antidepresivos en entornos preclínicos y clínicos.	Revisión	Conclusión <ul style="list-style-type: none">• El sistema eCB y endovanilloide, a través de diferentes efectos en los procesos celulares (niveles de neurotransmisores, neurogénesis, eje HPA) pueden tener un papel central para conectar las teorías de depresión previamente conocidas y pueden desempeñar un rol importante en la patogénesis de la enfermedad y mecanismos de acción de los antidepresivos, y puede servir como objetivo para el diseño y descubrimiento de fármacos.
(Fowler 2015)	Potencial terapéutico de la inhibición de HAAG (Hidrolasa de amidas de ácidos grasos) y MAGL (monoacilglicerol lipasa) para ansiedad y / o depresión	Revisión	Resultados: <ul style="list-style-type: none">• Los datos en roedores machos parecen prometedores, y los primeros ensayos clínicos con inhibidores de la HAG sugieren buena tolerancia. Conclusión <ul style="list-style-type: none">• Los inhibidores de MGL presentan problemáticos fenómenos de tolerancia y efectos negativos sobre la memoria y aprendizaje, y los datos en el mejor de los modelos animales, como los modelos de estrés crónico impredecible para la depresión, deben ser corroborados con inhibidores adicionales de FAAH y MGL para demostrar efectos de clase.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

<p>(Colino et al. 2018)</p>	<p>Revisión bibliográfica sobre la relación entre los receptores cannabinoides 1 y 2 (RCB1 y RCB2) y conducta suicida y / o dolor psicológico</p>	<p>la Revisión narrativa</p> <ul style="list-style-type: none">• 19 estudios	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• El estrés regula la señalización de RCB1s, y su activación se ha asociado tradicionalmente con efectos antinociceptivos.• Revisiones en este área deberán reconocer que la relación entre los endocannabinoides y el procesamiento del dolor es más compleja de lo que se pensaba anteriormente. <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Los RCBs, particularmente RCB1 pueden ser objetivos prometedores para el desarrollo de herramientas terapéuticas novedosas de la conducta suicida.
<p>(Zhou et al. 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Sistema endocannabinoide de• Relación del sistema eCB con la depresión• Alteración de vías de señalización eCB en la génesis de la depresión• Efectos antidepresivos del eCB	<p>Revisión</p>	<p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• El sistema eCB juega un papel importante tanto en el tratamiento de la depresión como sobre los efectos de los tratamientos antidepresivos.• El aumento de la actividad de los receptores CB1 tiene un efecto antidepresivo.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento antidepresivo y eCB		
(W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016)	<p>Sistema eCBC</p> <ul style="list-style-type: none">• eCBs en dolor y depresión	Revisión	<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none">• Los cannabinoides de la marihuana son conocidos por reducir dolor y depresión, y el $\Delta 9$-THC, el ingrediente activo de la marihuana, ejerce su actividad activando los receptores CB1 y CB2. Estos receptores son activados por endocannabinoides presentes de forma natural, AEA (anandamida) y 2-AG (2-acil glicerol), que ejercen efectos cannabinomiméticos.• El sistema endocannabinoide está involucrado en provocar efectos potentes sobre la neurotransmisión, los procesos neuroendocrinos e inflamatorios, que se sabe están alterados en la depresión y el dolor crónico.• Se están desarrollando varios medicamentos cannabinomiméticos sintéticos para tratar el dolor y la depresión. <p>Conclusión:</p> <ul style="list-style-type: none">• El modo de acción preciso de los eCBs en diferentes objetivos en el cuerpo y si sus efectos sobre el dolor y la depresión siguen las mismas o diferentes vías, queda por determinar en futuros estudios.
(Kirilly, Hunyady, and Bagdy 2013)	<ul style="list-style-type: none">• Interacciones entre los sistemas eCB y noradrenérgico	Revisión	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• Los receptores RCB1 regulan la actividad de las neuronas monoaminérgicas por varios mecanismos diferentes y los efectos de los

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- Similitudes y diferencias entre sistema noradrenérgico y serotoninérgico respecto al EC

endocannabinoides probablemente estén mediados por más de un receptor.

- El aumento de la síntesis eCB mediado por el receptor adrenérgico alfa1 y beta1, que activa los RCB1s e inhibe la liberación adicional de NA de manera eficiente, se ha descrito en detalle.

Conclusión

- La síntesis de eCBs in-situ puede ser crucial en la regulación de diferentes vías de neurotransmisores y determina la actividad del sistema noradrenérgico central directa o indirectamente.

(Tait et al. 2016)

Eventos adversos asociados a consumo de cannabinoides sintéticos.

Revisión

106 estudios

- literatura médica

- datos de centros de intoxicaciones

Resultados:

- La mayoría de efectos adversos no fueron graves, por lo general involucraban hombres jóvenes con taquicardia (37-77%), agitación (16-41%) y náuseas (13-94%) que requerían solo atención sintomática con una duración de estadía de menos de 8 horas

6 muertes por cannabinoides sintéticos

Conclusión

Los eventos adversos más frecuentes de los cannabinoides sintéticos son taquicardia, agitación y náuseas.

- Los eventos adversos graves (accidente cerebrovascular, convulsiones, infarto de miocardio, rabdomiólisis, IRA, psicosis e hiperemesis) y las muertes asociadas se manifiestan con menos frecuencia.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

(Hillard and Liu 2014)	Datos relevantes para siguientes hipótesis: <ul style="list-style-type: none">• Resultados deficientes en la señalización de RCB1 en síntomas depresivos• activación RCB1 en los efectos conductuales, endocrinos y de otro tipo que emulan los producidos por los antidepresivos utilizados actualmente• Los tratamientos antidepresivos convencionales actúan a través de una señalización potenciada mediada por RCB1s	Revisión	Conclusiones: <ul style="list-style-type: none">• El papel potencial de los tratamientos eCBs debe explorarse con una imagen clara y completa de los posibles efectos beneficiosos y adversos que ocurrirán por la activación (o inhibición) exógena de eCBs.• La inhibición de la HAAG podría mejorar la eficacia de las terapias convencionales, lo que podría resultar en dosis reducidas y efectos adversos.
------------------------	---	----------	---

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

(Boorm an et al. 2016)	Asociaciones entre los sistemas eCB e inmune, y depresión	Revisión	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• Existe una comunicación multifacética mediante la cual las células inmunocompetentes y relacionadas con eCBs pueden influir tanto en la supresión como en la mejora de la actividad del otro. El funcionamiento típico del sistema periférico eCB implica un control tónico sobre la activación espontánea de células inmunes, mediada por las vías de AMPc, suprimiendo así una respuesta inflamatoria.• De manera similar, las interacciones de eCB neuroprotectores clave, que se sugiere, en parte, debido al aumento de las células antiinflamatorias del estado M2 microglial a través del funcionamiento 2-AG-RCB2. Además, una interacción con el sistema de señalización de eicosanoides influye en el equilibrio de los agentes pro y antiinflamatorios: prostaglandina y leucotrienos, respectivamente. Por extensión, la disfunción del sistema eCB tiene el potencial de activar crónicamente la respuesta inflamatoria y exacerbar la neurodegeneración, ambas características frecuentemente observadas en la depresión. <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Es necesario considerar conjuntamente los sistemas eCB e inmune en la etiopatogenia de la depresión
(Fitzgib bon, Finn, and	Evidencia preclínica la interacción entre depresión y	Revisión	Conclusión

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Roche 2015)	dolor y el papel del sistema endocannabinoide en esta interacción		<ul style="list-style-type: none">• Hay alteraciones evidentes en varios componentes del sistema eCB en modelos de comorbilidad depresión-dolor.• AEA y los receptores RCB1 tienen un papel importante en la mediación y modulación de los procesos afectivos y nociceptivos en estos modelos.
(Yin, Wang, and Zhang 2018)	Influencia del Sistema endocannabinoide (eCB) en ansiedad y depresión	Revisión Animales	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• AEA y 2-AG ↓estrés• AEA: responsable de la iniciación y manifestación de los efectos del estrés• Estrés: rápida ↓AEA mediada por un ↑ hidrólisis de AEA por HAAG.• Estrés agudo: ↑ diferido de 2-AG, aparentemente por un ↑ corticosterona• ↑ de 2-AG: mitiga y termina la respuesta de estrés <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• La regulación negativa inducida por el estrés de la señalización de CB1R en las regiones del cerebro es de vital importancia para la regulación de los procesos emocionales, como la depresión. La adaptación al estrés, que reduce este efecto, se acompaña de una actividad mejorada del sistema eCB.
(Micale et al. 2013)	Estado de evidencia del uso terapéutico de eCBs,	Revisión	<p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Los tratamientos enfocados en los RCB1s para los trastornos del estado de ánimo se ven obstaculizados por los efectos psicotrópicos no

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

	inhibidores de las enzimas de inactivación de eCBs y fitocannabinoides en trastornos del ánimo		deseados y la modulación directa posiblemente más segura de los receptores CB2 aún carece de evidencia experimental suficiente para justificar su uso. • La activación indirecta de los receptores de cannabinoides con agentes que inhiben la desactivación de eCBs ha producido resultados muy prometedores en modelos animales de ansiedad y depresión.
(Polesz et al. 2018)	• Cannabinoides y sistema eCB • Cannabinoides y depresión	Revisión	Conclusión • El sistema eCB ofrece ideas y opciones novedosas en el campo del tratamiento antidepresivo. Cabe señalar que las respuestas a los agentes que se dirigen a esta señalización son relativamente rápidas, lo que sería una ventaja frente a los antidepresivos de la práctica clínica. • Con respecto a la actividad dual (depresógena y antidepresiva) del cannabis y la inconsistencia en los resultados obtenidos para los ligandos del RCB, se necesitan más estudios para determinar qué grupo de pacientes deprimidos podría beneficiarse de la terapia basada en los agonistas o antagonistas del RCB1 y / o los RCB2.
(Stamp et al. 2018)	Posibles indicaciones clínicas de los medicamentos cannábicos en psiquiatría.	Revisión	Conclusión • La homeostasis emocional está modulada de manera crucial por la actividad de la ECS • Diferentes estímulos ambientales y endógenos podrían influir en el estado emocional al modular la sensibilidad a los eCB de diferentes vías de neurotransmisores en múltiples áreas del cerebro.

(Chadwick et al. 2020) Evidencia sobre el uso médico y recreativo del cannabis y los cannabinoides en la ansiedad, depresión (unipolar y bipolar) y la desregulación de las emociones como parte de los trastornos de estrés postraumático (TEPT) y los trastornos de personalidad emocionalmente inestables. Revisión

• Los compuestos cannábicos podrían ejercer efectos antidepresivos a través de efectos complejos en diferentes respuestas conductuales, como las asociadas a la recompensa, el estrés y la inflamación, que también dependen del contexto psicosocial individual.

Resultados:

- Depresión: el uso de cannabis / cannabinoides puede entenderse en términos de alivio temprano y transitorio de algunos síntomas, efecto que también contribuye a su potencial adictivo. A largo plazo sigue siendo cuestionable con la evidencia actual, ya que parece afectar negativamente el curso de los trastornos depresivos.
- Ansiedad: algunos efectos ansiolíticos, pero hay escasez en poblaciones clínicas, más bien se enfoca en entornos experimentales cortos, que inducen estrés / ansiedad.
- TEPT: puede haber un uso potencial para el CBD, pero no para el cannabis medicinal. Es importante enfatizar que el consumo de cannabis no es beneficioso ni perjudicial para el TEPT.

Conclusión

- La evidencia del uso terapéutico de los cannabinoides en las condiciones revisadas es débil y carece de ECA bien diseñados
- Sin embargo, hay algunos indicios del papel del sistema endocannabinoide en estas condiciones que justifican estudios adicionales.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

(De Gregorio et al. 2018)	Revisión del conocimiento actual sobre los posibles efectos antidepresivos de la PEA y su mecanismo de acción	Revisión	Resultados: <ul style="list-style-type: none">• Los estudios preclínicos han demostrado la actividad antidepresiva de la PEA en paradigmas animales de depresión y de depresión asociada con dolor neuropático y lesión cerebral traumática. En una perspectiva traslacional, la PEA aumenta en condiciones de estrés, y un estudio aleatorizado, doble ciego en pacientes deprimidos indicó una acción antidepresiva rápida de la PEA cuando se asocia con citalopram• La PEA se dirige no solo al receptor alfa activado por proliferador de peroxisoma (PPAR-α), sino también al sistema endocannabinoide, que une el receptor 55 acoplado a la proteína G y también los receptores CB1 / CB2
(Tripathi 2020)	Relación entre SEC (Sistema EndoCannabinoide) y ansiedad y depresión	Revisión literaria <ul style="list-style-type: none">• Estudios humanos SEC – ansiedad• Estudios animales SEC – ansiedad• Mecanismos neuronales SEC – ansiedad	Conclusiones: <ul style="list-style-type: none">• Los eCBs tienen una función ansiolítica• La inhibición del catabolismo de la AEA por la FAAH y los inhibidores de la captación endocannabinoide han tenido éxito en modelos preclínicos (ansiolisis)• El uso de antagonistas de los RCB1 debe minimizarse en pacientes con trastornos de ansiedad, debido a un mayor riesgo de exacerbar los síntomas• La desregulación de eCBs podría contribuir a la depresión en algunos humanos.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- Estudios humanos SEC – depresión
- Estudios animales SEC – depresión
- Mecanismos neuronales SEC – depresión
- Implicaciones clínicas de cannabinoides en ansiedad y trastornos depresivos

(Mamm en et al. 2018)	asociaciones longitudinales entre el consumo de cannabis y los resultados sintomáticos entre individuos con un trastorno de ansiedad o estado de ánimo al inicio del estudio	Revision sistemática • 12 estudios observacionales (n = 11959): 4 TEPT, 1 trastorno del pánico, 5 TAB, 2 DM.	Resultados • En 11 estudios, el consumo de cannabis "reciente" (es decir, cualquier / mayor frecuencia de consumo durante los últimos 6 meses) se asoció con niveles sintomáticos más altos a lo largo del tiempo en relación con los grupos de comparación (es decir, frecuencia de uso nula / menor). • Diez de estos estudios sugirieron además que el consumo de cannabis se asoció con una mejoría sintomática del tratamiento (p. ej., Medicamentos, psicoterapia para la AMD). Conclusión: • El consumo reciente de cannabis se asoció con resultados negativos sintomáticos y de tratamiento a largo plazo en la DMAE.
--------------------------------	---	---	--

(Camp
eny et
al.
2020)

Define riesgos asociados al cannabis

Revisión sistemática

- 44 revisiones sistemáticas (1053 estudios)

- Los hallazgos deben interpretarse con cautela, considerando los diseños de observación en los estudios y los sesgos asociados con las muestras (p. ej., Pacientes hospitalizados) y las fuentes de cannabis consumidas (es decir, fuentes no reguladas)

Resultados:

- El uso de cannabis asocia aumento del riesgo de: psicosis, trastornos afectivos, ansiedad, trastornos del sueño, fallas cognitivas, eventos adversos respiratorios, cáncer, resultados cardiovasculares y trastornos gastrointestinales

colisión de vehículos automotores, el comportamiento suicida y la violencia entre parejas y niños.

varias afecciones médicas

Consecuencias sociales negativas.

Conclusión

- Los daños relacionados con el consumo de cannabis no se limitan a la psicosis, más estudiada, u otros problemas de salud mental. Estos efectos nos obligan a considerar el consumo de cannabis como un problema de salud pública relevante.

- Todavía hay pocos datos sobre la dependencia de la dosis de estos efectos; evidencia que es esencial para definir, desde una perspectiva de salud pública, lo que se puede considerar un uso riesgoso del cannabis.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

(Bonacorso et al. 2019)	Evaluar y resumir el conjunto de pruebas disponibles relacionadas con la eficacia y la seguridad del CBD como tratamiento para los trastornos psiquiátricos.	y Revisión sistemática • 27 ECA	Resultados: <ul style="list-style-type: none">• Efectos terapéuticos potenciales para afecciones psicopatológicas específicas, como trastornos por uso de sustancias, psicosis crónica y ansiedad. Conclusión <ul style="list-style-type: none">• Se requieren más ECA a gran escala para evaluar mejor la eficacia del CBD en enfermedades agudas y crónicas, categorías especiales, así como para excluir cualquier posible responsabilidad por abuso.
(Walsh et al. 2017)	Uso de sustancias, ansiedad, trastornos afectivos psicóticos, funcionamiento cognitivo y riesgo de daño a sí mismo y a los demás.	de Revisión sistemática • cannabis con fines terapéuticos (CFT) (31 estudios) • cannabis de uso no médico (CNM) (29 estudios)	Resultados: <ul style="list-style-type: none">• Los resultados reflejan la importancia de las afecciones de salud mental entre las razones para el uso de CFT, y la escasez relativa de evidencia de alta calidad relacionada con CFT en este contexto, destacando así la necesidad de una mayor investigación sobre los daños y beneficios del cannabis medicinal en relación con otras opciones terapéuticas Conclusiones <ul style="list-style-type: none">• Uso de sustancias: debe limitar la posibilidad de reducción de daños con CFT• Ansiedad y trastornos del ánimo: problemas CFT incierta.• Psicosis: la evidencia sobre el cannabis indica en gran medida que el uso está asociado con resultados negativos. El uso de CFT puede representar un riesgo para los pacientes que exhiben síntomas psicóticos o que son vulnerables. La evidencia preclínica sugiere que el

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

CBD cannabinoide puede tener propiedades antipsicóticas

- Psicosis: la CFT puede ser problemática
- TEPT: CFT puede tener potencial para el tratamiento
- Riesgo de auto o heteroagresividad: CFT no lo aumenta
- La intoxicación aguda por cannabis y el uso reciente de CTP pueden dar lugar a déficits reversibles con el potencial de influir en la evaluación cognitiva, particularmente en las pruebas de memoria a corto plazo.

(IsHak et al. 2018) Tratamientos actuales en el dolor comórbido con depresión Revisión sistemática DM y dolor

Resultados:

- cannabis ↓ dolor neuropático y muscular, depresión y ansiedad en pacientes con HIV, dolor neuropático crónico central y fibromialgia.
- 25% abandonos con dronabinol.

Conclusión:

- No recomendarse en el uso de cannabinoides o ketamine debido a la escasez de estudios.

(Pinto, Saraf, et al. 2019) Revisión de la evidencia actual de la eficacia del cannabidiol en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Revisión sistemática (16 artículos)

- 6 ensayos clínicos CBD en otras patologías
- 4 ensayos clínicos de

Conclusión

- Falta evidencia para recomendar CBD en trastornos del ánimo
- Podría tener un papel en el tratamiento de trastornos del ánimo

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

		CBD+THC en otras patologías	
		<ul style="list-style-type: none">• 2 estudios de casos con CBD• 4 estudios observacionales de CBD y sus correlatos clínicos	
(Khoury et al. 2017)	beneficios y eventos adversos (EA) del CBD en el tratamiento de trastornos mentales	Revisión sistemática (21 ensayos clínicos, 13 artículos, n=201) <ul style="list-style-type: none">• Esquizofrenia• Trastornos psicóticos• trastornos de ansiedad• depresión• trastorno bipolar• trastornos por uso de sustancias.	Resultados: <ul style="list-style-type: none">• Evidencia grado B para tratar la abstinencia de cannabis es B;• Para tratar adicción al cannabis es C2;• Para tratar síntomas positivos en la esquizofrenia y la ansiedad en el trastorno de ansiedad social es C1. Conclusión <ul style="list-style-type: none">• La eficacia y seguridad del CBD en psiquiatría aún es escasa• Se requieren ensayos controlados aleatorios bien diseñados para evaluar los efectos del CBD en los trastornos psiquiátricos.
(Sarris et al. 2020)	Preparados aislados de origen vegetal para todos los trastornos	Revisión sistemática (estudios de casos, ensayos clínicos)	Resultados: <ul style="list-style-type: none">• Estudios positivos aislados han revelado un apoyo tentativo para los cannabinoides (es decir, cannabidiol; CBD) para reducir la ansiedad social;

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

<p>psiquiátricos principales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos psiquiátricos mayores 	<ul style="list-style-type: none"> • evidencia mixta (principalmente positiva) para el uso complementario en la esquizofrenia. • Los estudios de caso sugieren que el cannabis medicinal puede ser beneficioso para mejorar el sueño y el trastorno de estrés postraumático, sin embargo, la evidencia es actualmente débil. • Los resultados preliminares de la investigación indican que no hay beneficio para la depresión debido a las altas terapias de delta-9 tetrahidrocannabinol (THC), o para el CBD en la manía. • Un estudio aislado indica cierta eficacia potencial para una combinación oral de cannabinoides / terpeno en el TDAH. <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existe evidencia incipiente para el cannabis medicinal en trastornos psiquiátricos. • Están surgiendo hallazgos de apoyo para algunos aislamientos clave, sin embargo, los médicos deben tener en cuenta una serie de consideraciones de seguridad prescriptivas y laborales, especialmente si se inician fórmulas de THC de dosis más altas.
<p>(Hoch et al. 2019)</p> <p>Eficacia y seguridad de tratamientos basados en cannabis en trastornos mentales</p>	<p>Revisión de sistemática y método de análisis narrativo</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Revisiones Sistemáticas (RS) (de 11 Ensayos Clínicos 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • escasa evidencia de eficacia y seguridad de tratamientos basados en cannabis en trastornos mentales <p>Conclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos adyuvantes con THC o CBD: mejoría de varios síntomas de trastornos mentales,

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

	Aleatorizado (ECA))	no remisión. Efectos secundarios graves solamente descritos en casos aislados.
	• 14 ECR (n=1629)	• Baja confianza en la evidencia disponible
	• Enfermedades mentales (demencia, dependencia a cannabis y opiáceos, psicosis/esquizofrenia, ansiedad social, TEPT, anorexia nerviosa, TDAH, síndrome de Tourette)	• Se necesitan más ECR de alta calidad y mayores muestras
(Sideli et al. 2020)	Relación entre el consumo de cannabis y los trastornos psicóticos, bipolares, depresivos y de ansiedad, así como el suicidio.	Revisión sistemática y síntesis narrativa Resultados: • Se confirma el importante papel del consumo de cannabis en el inicio y la persistencia de los trastornos psicóticos. El tamaño del efecto está relacionado con el grado de consumo de cannabis, con un mayor riesgo de consumo temprano de cannabis y el uso de variedades de alta potencia y cannabinoides sintéticos. La evidencia acumulada sugiere que el consumo frecuente de cannabis también aumenta el riesgo de manía y de suicidio. • Sin embargo, el efecto sobre la depresión es menos claro y los hallazgos sobre la ansiedad son

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

contradictorios con solo unos pocos estudios metodológicamente sólidos.

Conclusión

- La evidencia de que el uso intensivo de los tipos de cannabis con alto contenido de THC / bajo contenido de CBD aumenta el riesgo de psicosis es lo suficientemente fuerte como para merecer la educación en salud pública.
- La evidencia de efectos similares pero menores en la manía y el suicidio está creciendo, pero no es convincente para la depresión y la ansiedad.
- Existe mucho interés actual en la posibilidad de que el CBD pueda ser terapéuticamente útil.

(Orsoli ni et al. 2019) Potenciales clínicos y terapéuticos del cannabis medicinal y los cannabinoides sintéticos en el tratamiento de los trastornos del ánimo y la conducta suicida. Revisión sistemática, 12 estudios incluidos: nabilona; THC; CBD; cannabis medicinal; TEPT

Resultados

• el cannabis y los cannabinoides sintéticos, ambos actuando en el sistema endocannabinoide, pueden tener un uso terapéutico potencial para mejorar los síntomas de TEPT, por ejemplo, reducir la ansiedad, modular los procesos relacionados con la memoria y mejorar el sueño.

Conclusiones:

• aunque la literatura actual sugiere que el cannabis y los cannabinoides sintéticos pueden tener un papel en el tratamiento del TEPT, actualmente hay pruebas limitadas sobre su seguridad y eficacia.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Tabla 2: estudios y libros incluidos (exceptuando meta-análisis, revisiones y revisiones sistemáticas)

Referencia	Variable principal de estudio	Diseño de estudio	Resultados y conclusiones
(Agrawal et al. 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Identificar asociaciones entre los aspectos del consumo de cannabis, DM y pensamientos y comportamientos suicidas y examinar si tales asociaciones persisten después de tener en cuenta esos factores predisponentes, incluida la responsabilidad genética y el entorno familiar temprano, que son compartidos 	Cohortes retrospectivo <ul style="list-style-type: none"> 3 estudios Gemelos (n = 13 986, 6181 monocigóticos y 7805 dizigóticos) 	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> El gemelo monocigótico que usaba cannabis con frecuencia tenía más probabilidades de presentar DM (odds ratio 1.98, IC 95% 1.11–3.53) e ideación suicida (2.47, 1.19–5.10) en comparación con su gemelo idéntico que había usado cannabis con menos frecuencia, incluso después del ajuste por covariables. Para el consumo temprano de cannabis, la estimación puntual monocigótica no fue significativa, pero podría equipararse a la estimación dicigótica significativa, lo que sugiere una posible asociación con la ideación suicida. Conclusión <ul style="list-style-type: none"> La mayor probabilidad de DM y de ideas suicidas en consumidores frecuentes de cannabis no puede atribuirse únicamente a factores predisponentes comunes

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

por gemelos idénticos que son discordantes con la exposición al cannabis.

<p>(Yang et al. 2019)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tiempo de remisión• Posibles efectos diferenciales de EPA y DHA en los efectos terapéuticos (cambios en la escala de calificación de Hamilton para la depresión) y biológicos en pacientes con DM.	<p>ECA doble ciego, no controlado con placebo N=88</p> <p>Depresión (DM) Mayor</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• los tres tratamientos mejoraron las puntuaciones de HAMD en 12 semanas ($F = 35.08$, p por tiempo = 0.001). No se encontraron diferencias estadísticas en el efecto del tratamiento entre los tres grupos ($F = 1.93$, p para el grupo = 0.16). <p>Conclusión:</p> <ul style="list-style-type: none">• los tratamientos enriquecidos con EPA aumentaron los niveles plasmáticos de EPEA, lo que se asoció positivamente con la remisión clínica
<p>(D'Souza et al. 2019)</p>	<p>Diferencias relacionadas con el tratamiento en los síntomas de</p>	<p>ECA (n=68) doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo, fase 2ª unifocal.</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• PF-04457845 se asoció con síntomas reducidos de abstinencia de cannabis (primer día de tratamiento puntuación media de síntomas $11 \cdot 00$ [IC 95% $7 \cdot 78-15 \cdot 57$] vs $6 \cdot 04$ [$4 \cdot 43-8 \cdot 24$]; diferencia $4 \cdot 96$ [$0 \cdot 71-9 \cdot 21$]; $p_{adj} = 0 \cdot 048$; segundo día de

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

abstinencia de cannabis, consumo de cannabis autoinformado y concentraciones de THC-COOH en orina

- Trastorno por Uso de Cannabis

tratamiento 11 · 74 [8 · 28–16 · 66] vs 6 · 02 [4 · 28–8 · 47]; diferencia 5 · 73 [1 · 13–10 · 32]; $p_{adj} = 0 · 035$) y síntomas anímicos relacionados durante la fase de hospitalización.

- PF-04457845 se asoció con un menor consumo de cannabis autoinformado a las 4 semanas (media 1 · 27 articulaciones por día [IC 95% 0 · 82–1 · 97] frente a 0 · 40 [0 · 25–0 · 62]; diferencia 0 · 88 [0 · 29–1 · 46]; $p = 0 · 0003$) y concentraciones urinarias de THC-COOH más bajas (media 657 · 92 ng / ml [IC 95% 381 · 60–1134 · 30] vs 265 · 55 [175 · 60–401 · 57], diferencia 392 · 37 [17 · 55–767 · 18]); $p = 0 · 009$).

Conclusión

- ↓ síntomas de abstinencia a cannabis y uso de cannabis en hombres y podría ser un tratamiento efectivo y seguro en el tratamiento de trastornos por uso de cannabis

(Meyer et al. 2019) Respuesta de eCB a sesiones de ejercicio agudo

Ensayo clínico aleatorizado, controlado (EC) (n = 24 ♀)

no aleatorizado, no controlado (EC) (n = 24 ♀)

DM, mujeres

- efecto de agudo
- intensidad de ejercicio en estado de ánimo deprimido

Resultados:

- Ejercicio físico moderado: ↑ eCBs séricos (AEA y OEA)
- Ejercicio físico preferido: no ↑ eCBs séricos (AEA y OEA)

Conclusión:

- La correlación moderada entre los cambios anímicos tras ejercicio físico moderado y los cambios en niveles de eCBs séricos sugiere que estos cambios podrían ser uno de los mecanismos que produce mejoría anímica en pacientes con DM que realizan ejercicio físico moderado.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- marcadores biológicos
- relacionado con la depresión / ejercicio
- intensidad del ejercicio
- preferencias

• Ejercicio físico preferido resultó en cambios pequeños ($d \leq 0.40$) y no significativos de los niveles de eCBs, incluso en coexistencia de mejoría anímica.

(Kranster et al. 2017)	Niveles de AEA y 2-AG en líquido cefalorraquídeo antes y después de recibir TEC (terapia electroconvulsiva)	Ensayo clínico no controlado, no aleatorizado (n=12) Episodio depresivo en DM o TAB (Trastorno Afectivo Bipolar) con criterio de tratamiento con TEC	Resultados: • ↑AEA significativo tras TEC • ↑AEA correlacionado con número de TEC Conclusión • El sistema eCB se modifica cuando recibe un tratamiento antidepresivo efectivo
(Gobira et al. 2017)	El fármaco dual AA-5-HT inhibe la expresión del condicionamiento contextual del miedo al facilitar la señalización del RCB1 en el hipocampo	Estudio experimental de laboratorio • AA-5-HT intraperitoneal o en el hipocampo dorsal • SB366791 (bloqueante TRPV1) intraperitoneal	Resultados: • La inyección intraperitoneal de AA-5-HT (0.1, 0.3, 1 mg / kg) inhibió la recuperación de la memoria contextual de miedo (respuesta de congelación). Esto se evitó mediante la inyección sistémica del antagonista del receptor CB1, AM251 (1,0 mg / kg), y se imitó mediante la inhibición simultánea de FAAH (URB597, 0,3 mg / kg) y el bloqueo de TRPV1 (SB366791, 1 mg / kg). • La inyección de AA-5-HT (0.125, 0.25, 0.5 nmol) en el hipocampo dorsal también redujo la

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

dorsal de ratones	• AM251 (antagonista CB1) intraperitoneal o hipocampo bilateral	• URB597 (inhibidor HAAG) intraperitoneal	Animales (ratones)	congelación. Esto se evitó mediante la inyección intra-hipocampal de AM251 (1 nmol).	Conclusión	<ul style="list-style-type: none"> • El bloqueo doble de FAAH y TRPV1 inhibe la memoria contextual del miedo al facilitar la activación del receptor CB1 inducido por anandamida en el hipocampo dorsal • Este enfoque puede conducir a nuevos tratamientos farmacológicos para recuerdos traumáticos y trastornos psiquiátricos relacionados. 	
(Liu et al. 2017)	Roles funcionales específicos de tipo celular de CB2R en neuronas DA	Estudio experimental de laboratorio	Técnicas in vivo e in vitro de los primeros ratones DAT-Cnr2 cKO Animales (ratones)	Resultados:	<ul style="list-style-type: none"> • La eliminación de RCB2 en las neuronas de dopamina mejora las actividades motoras, modula los comportamientos similares a la ansiedad y la depresión y reduce las propiedades gratificantes del alcohol. • Los RCB2 están involucrados en el ensayo de tétrada inducido por los cannabinoides que se han asociado con el agonismo de RCB1 • El gen RCB2 está asociado con la enfermedad de Parkinson y los trastornos por uso de sustancias 	Conclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Los RCB2 en las neuronas dopaminérgicas pueden desempeñar papeles importantes en la modulación de los trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos, los comportamientos psicomotores, la ansiedad, la depresión y la sensación de dolor y en los efectos gratificantes del alcohol y la cocaína.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

(W. J. Huan g, Chen, and Zhang 2016)	Comprobar que metabolitos des-metil, 3 y 4, podrían mostrar una reactividad proteómica diferente en comparación con BIA 10-2474 y BIA 10-2445	Estudio experimental de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> • Sintetizar análogos modificados con alquino de 1-4 para su uso en CuAAC (cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre), o hacer clic en estudios de perfiles de proteínas basados en actividad acoplada a la química²³ (CC) (CC-ABPP) 	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Los metabolitos des-metil (3 y 4) del compuesto neurotóxico BIA 10-2474 (1) modifican covalentemente el residuo de cisteína catalítica de múltiples enzimas ALDH en células humanas. • Esta interacción no se observa con BIA 10-2474 o metabolitos alternativos, como BIA 10-2445 (2), que retienen el grupo N-metil imidazol urea, lo que indica que se requiere la pérdida del sustituyente metilo para la modificación de ALDH <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si bien no sabemos si la inhibición de las ALDH se produciría a dosis toxicológicamente relevantes de BIA 10-2474 (1) en humanos, debemos tener en cuenta que ALDH2, en particular, se ha propuesto que juega un papel importante en la protección del cerebro contra metabolitos tóxicos de aldehído formados por especies reactivas de oxígeno excesivo (ROS) 35-36.
(Z. Huan g, Ogasa wara, Senev iratne , Cognetta, Ende, et al. 2019)	Efectos de BIA 10-2474 sobre aldehído-deshidrogenasas	Estudio experimental de laboratorio Animales (ratones) <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de todo el proteoma de objetivos covalentes de los métodos de perfil de proteínas basados en la actividad de los 	<ul style="list-style-type: none"> • Los metabolitos des-metil del compuesto neurotóxico BIA 10-2474 (1) modifican covalentemente el residuo catalítico de cisteína de múltiples enzimas ALDH en células humanas. • Esta interacción no se observa con BIA 10-2474 o metabolitos alternativos, como BIA 10-2445 (2), que retienen el grupo N-metil imidazol urea Loss of the methyl substituent is required for ALDH modification.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

metabolitos BIA 10-2474

(Mato et al. 2018)	<p>Funcionalidad del receptor de cannabinoide s tipo 1 (receptor CBa) en la corteza prefrontal (CPF) de víctimas suicidas deprimidas</p>	<p>Estudio experimental de laboratorio DM, víctimas de suicidio</p> <ul style="list-style-type: none"> estimulación de la unión de [35S] GTPγS, activación de subunidades de proteína Ga e inhibición de adenilil ciclasa por el agonista de cannabinoides WIN55,212-2, así como la unión de [3H] CP55,940, en homogeneizados de PFC 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> La unión de GTPγS estimulada por el receptor CB1 [35S] fue significativamente mayor en el PFC de MD en comparación con los controles pareados (23%, $p < 0.05$). Este aumento fue más evidente en el PFC del subgrupo MD con análisis de sangre negativos para antidepresivos (AD) en el momento de la muerte (sin AD) (38%, $p < 0.05$), estando ausente al comparar los casos de MD tratados con AD con sus controles <p>Conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> La señalización mejorada del receptor CB1 en el cerebro de suicidios deprimidos implica un acoplamiento aumentado a Gao, y no a las subunidades de proteína Gai / z, lo que proporciona información adicional sobre la participación de la señalización endocannabinoide desregulada en la fisiopatología de la DM los medicamentos antidepresivos pueden modular la neurotransmisión endocannabinoide en el cerebro de sujetos deprimidos apuntar al sistema endocannabinoide cerebral podría ser una estrategia útil para el manejo clínico de la DM
(Lazar y et al. 2019)	<p>• Subescalas de ansiedad (BSI-ANX) y depresión</p>	<p>Estudio transversal general N=921 population</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hubo un efecto principal significativo del genotipo RR de R63Q en la puntuación ZSDS ($p = 0.007$) y un notable efecto de interacción de CHQ y R63Q en

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

<p>(BSI-DEP) del Inventario de Síntomas Breves.</p> <ul style="list-style-type: none">• Inventario de ansiedad por rasgos de estado (STAI)• Escala de depresión de autoevaluación de Zung (ZSDS)• Versión breve del Cuestionario de trauma infantil (Bernstein et al., 1997)		<p>las puntuaciones de las escalas ZSDS, STAI-T y BSI-ANX ($p = 0.009$; $p = 0.003$; $p = 0.001$; respectivamente). El alelo R de R63Q y el alelo A de FAAH C385A se asociaron con puntuaciones ZSDS, STAI-T y BSI-ANX significativamente más altas en comparación con los portadores de alelos sin riesgo ($p = 0.009$; $p = 0.007$; $p = 0.007$, respectivamente). Las puntuaciones fenotípicas más altas se observaron en el modelo GxGxE ($p_{ZSDS} = 0.04$; $p_{BSI-DEP} = 0.006$; $p_{STAI-T} = 0.001$; $p_{BSI-ANX} = 3.8 \times 10^{-5}$).</p> <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Existe una asociación entre el receptor CB2 y la vulnerabilidad a los trastornos afectivos.• Nuestros hallazgos resaltan que llevar el alelo de riesgo del gen CNR2 resulta en una vulnerabilidad pronunciada para la ansiedad y la depresión en la edad adulta, posiblemente a través del efecto modulador del trauma infantil.
<p>(Carvalho et al. 2019)</p>	<p>Asociación entre uso de cannabis e ideación suicida</p>	<p>Estudio transversal Adolescentes (n=86254), 21 países en vías de desarrollo</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• El consumo de cannabis en los últimos 30 días se asoció significativamente con intentos de suicidio (OR = 2,03; IC del 95%: 1,42 a 2,91).• El consumo de cannabis a lo largo de la vida también se asoció independientemente con intentos de suicidio (OR = 2,30; IC del 95%: 1,74–3,04) <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• intentos en adolescentes que viven en países en vías de desarrollo

(Halla day et al. 2019)	Diferencias de sexo en la asociación entre el consumo de cannabis y episodios de DM, pensamientos e intentos suicidas, y psicológicos, angustia	Estudio transversal (n = 43,466)	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• la causalidad de esta asociación debe confirmarse / refutarse en estudios prospectivos para informar mejor las políticas de salud pública para la prevención del suicidio en los países en vías de desarrollo.• Diferencias sexuales significativas en la fuerza de la asociación entre el consumo de cannabis y los pensamientos e intentos suicidas y la angustia psicológica, pero no MDE.• Las mujeres que informaron haber consumido cannabis ocasionalmente (definidas como 1 a 4 veces por semana) informaron niveles más altos de angustia psicológica que sus homólogos masculinos.• Las mujeres que informaron haber usado regularmente (definido como más de una vez por semana) informaron niveles más altos de angustia psicológica y tenían más probabilidades de informar pensamientos e intentos suicidas <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Se necesita investigación futura para ampliar nuestra comprensión de la naturaleza de estas diferencias de sexo.• Los mensajes de salud pública deberían incorporar ser mujer como un factor de riesgo potencial para la concurrencia de consumo de cannabis y problemas emocionales, particularmente a frecuencias más altas de consumo.
-------------------------	---	----------------------------------	--

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

(Halla day et al. 2020)	Asociaciones entre el consumo de cannabis y la DM y la ideación suicida, y sus cambios a lo largo del tiempo.	Estudio transversal (n = 43,466)	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• El consumo mensual de cannabis no médico se asoció con un aumento de las probabilidades de MDE e ideación suicida, y ambas asociaciones se fortalecieron en 2012 en comparación con 2002.• El consumo de cannabis al menos una vez al mes en 2012 tuvo 1.59 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.11 a 2.27) veces las probabilidades de experimentar ideación suicida y 1.55 (IC del 95%, 1.12 a 2.13) veces las probabilidades de experimentar MDE en comparación a quienes consumieron cannabis al menos una vez al mes en 2002 <p>Conclusión:</p> <ul style="list-style-type: none">• El consumo mensual de cannabis se relacionó consistentemente tanto con la ideación suicida como con el MDE, y estas asociaciones fueron más fuertes en 2012 en comparación con 2002.
(Lake et al. 2020)	Efecto del consumo de cannabis en la asociación entre el trastorno de estrés postraumático o y experimentar un episodio depresivo mayor o	Estudio transversal (n= 24089) TEPT (n = 2767), DM (n = 1261)	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• El trastorno de estrés postraumático se asoció significativamente con un episodio depresivo mayor reciente (odds ratio ajustado = 7,18, intervalo de confianza del 95%: 4,32 a 11,91) e ideación suicida (odds ratio ajustado = 4,76, intervalo de confianza del 95%: 2,39 a 9,47) entre cannabis no usuarios. el trastorno de estrés postraumático no se asoció con ninguno de los resultados entre los encuestados que usaban cannabis (ambos p> 0.05) <p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• El consumo de cannabis puede contribuir a reducir la asociación entre el trastorno de estrés

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

ideación suicida			postraumático y los estados depresivos y suicidas graves. • Existe una necesidad emergente de investigación experimental de alta calidad sobre la eficacia del cannabis / cannabinoides para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático.
(Ram os- Atanc e JA 2019)	Usos medicinales del cannabis y sistema endocannabi noide	Libro de revisión	Conclusión • Datos de eficacia y seguridad escasos y contradictorios. • El sistema endocannabinoide funciona como un sistema silente y “a demanda”. Tiene un papel en la homeostasis. Organismos pueden vivir sin él, pero no “vivir bien”. • El CBD se ha mediatizado como una “píldora mágica” sobreinterpretando estudios preclínicos que indican acciones anticonvulsivantes y antipsicóticas. • Las hipótesis de que disponemos se basan más en asociaciones que en relaciones causa-efecto.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

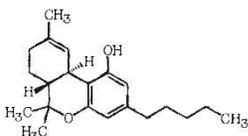
RESULTADOS

Hemos incluido un total de 57 documentos, incluyendo 4 meta-análisis, 12 revisiones sistemáticas, 19 revisiones, 16 estudios, de los cuales 1 de cohortes retrospectivo, 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 2 ensayos clínicos no controlados ni aleatorizados, 5 estudios transversales y 5 estudios experimentales de laboratorio. Se revisó un libro de revisión sobre cannabinoides (Ramos-Atance JA 2019) y un libro de divulgación sobre la temática del trauma (Rodríguez Vega 2019). Además se realizó una búsqueda específica de información epidemiológica de 1 informe nacional (INE 2016), 1 informe internacional (Smith and Smith 2018), 2 bases de datos online (Sareen 2020; Schreiber and Culpepper n.d.), 1 libro de revisión sobre la temática de esta revisión (Agirregoitia et al. 2019).

Los cannabinoides

La planta de *cannabis sativa* contiene más de 600 compuestos, entre los que se han encontrado más de 90 cannabinoides. El principal ingrediente psicotrópico del cannabis Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (Pinto, Saraf, et al. 2019; Zhou et al. 2017).

Figura 2: : Estructura química de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC)



El concepto cannabinoide se aplica tanto a los cannabinoides de la planta, también llamados fitocannabinoides, como a los cannabinoides sintéticos y a los endocannabinoides.

El sistema endocannabinoide

Es un sistema homeostático, regulador neuronal, del sistema nervioso autónomo y central, de la neuroplasticidad, la nocicepción, el ánimo, la ansiedad, la respuesta de estrés y la memoria conductual y espacial (Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015; Lazary et al. 2019). También cumple un papel decisivo en la modulación, del tracto gastrointestinal, el sistema endocrino, la inmunidad, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), el sistema reproductor y la microcirculación.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Consta de 4 componentes principales: los endocannabinoides (eCB) o cannabinoides endógenos, los receptores cannabinoides (RC), las enzimas que los catabolizan y las enzimas que los sintetizan.

Los principales eCB son AEA (anandamida) y 2-AG (2-araquidonoil glicerol). Son sintetizados gracias a N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D y la DAGL (diacilglicerol lipasa), y son destruidos principalmente mediante la hidrolasa de amidas de los ácidos grasos (HAAG) y la MAGL (monoacilglicerol lipasa).

Los receptores cannabinoides son RCB1 y RCB2, pero también intervienen otros, como el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (RPTV1).

Los receptores cannabinoides

Los cannabinoides tienen capacidad de unirse principalmente a unos receptores acoplados a proteínas G, el receptor cannabinoide de tipo 1 (RCB1) y de tipo 2 (RCB2). También pueden activar otros receptores como el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (RPTV1), receptores activados por proliferadores de peroxisomas (RAPP), receptores acoplados a proteínas G 55 (RPG55) y 119 (RPG119) (W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016), la subunidad $\alpha 1$ del receptor de glicina y la subunidad $\beta 2$ del receptor GABA-A entre otros (Katona y Freund, 2012, citados por (Agirregoitia et al. 2019)). Algunos cannabinoides tienen acciones duales, ya que a altas dosis pueden activar los receptores por los que tienen menor afinidad.

Receptor cannabinoide de tipo 1 (RCB1)

Regula la neurotransmisión inhibitoria y excitadora, su activación produce una inhibición general de la liberación de neurotransmisores GABA, glutamato (Glu), serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA) y acetilcolina (ACh) mediante una señalización retrógrada en sus sinapsis.

El agonismo RCB1 demuestra efectos dosis-dependientes contrarios, con efectos ansiolíticos y antiaversivos en agonismo débil y efectos contrarios en el agonismo potente, que produce además efectos psicoactivos.

Se ha encontrado una alta cantidad de RCB1 en el sistema límbico-prefrontal, donde hay estructuras encargadas de la regulación emocional y del estrés: el hipocampo, la amígdala (central y basolateral), núcleos hipotalámicos, la corteza prefrontal (CPF) y la estría terminal. Las subpoblaciones neuronales que más expresan estos receptores son las interneuronas GABAérgicas (con altas concentraciones de RCB1) y neuronas glutamatérgicas (con bajas

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

concentraciones). También se distribuyen en neuronas del rafe dorsal y el *locus caeruleus*, la mayor fuente de 5-HT y NA del cerebro. Pueden encontrarse en células de microglía en estado activado M1. Los RCB1s también se expresan, aunque no tanto como los RCB2s, en células hematopoyéticas, principalmente en linfocitos B.

Los antagonistas de RCB1 se han estudiado como potenciales tratamientos antiobesidad. Rimonabant, uno de estos fármacos, se retiró del mercado por contar entre sus efectos secundarios con depresión e ideación suicida, además de ansiedad y disforia. También se suspendieron de sus respectivos ensayos clínicos los antagonistas RCB1 ibipinabant, taranabant, surinabant y otenabant, por efectos adversos semejantes (Wyrofsky et al. 2015, citado por Boorman et al. 2016). Los antagonistas de RCBs también demuestran una reversión de los efectos inmunosupresores de los eCBs (Hedge et al. 2008; citado por Boorman et al. 2016).

Receptor cannabinoide de tipo 2 (RCB2)

La activación de los RCB2 reduce la inflamación y los mediadores inflamatorios. Su agonismo ejerce una función antiinflamatoria en dolor inflamatorio, traumatismos, daño hepático y enfermedad inflamatoria intestinal (Pandey et al. 2009, citado por Boorman et al. 2016).

Los agonistas de RCB2, como HU-308, producen efectos antiinflamatorios en estudios preclínicos (Hanus et al. 1999, citado por Boorman et al. 2016).

Además, recientes estudios en ratones han demostrado un perfil de acciones similar al RCB1, sin producir efectos psicoactivos. El estudio experimental de Liu et al. 2017 concluye que los RCB2 de neuronas dopaminérgicas pueden tener un papel modulador importante en trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos, conductas psicomotoras, depresión, ansiedad, dolor y los sistemas de recompensa de la cocaína y el alcohol (Liu et al. 2017). El agonismo RCB2 disminuye el paso de monocitos proinflamatorios a través de la barrera hematoencefálica (Persidsky et al. 2015; citado por Zhou et al. 2017; Boorman et al. 2016). Estos receptores también tienen importantes acciones neuroprotectoras.

Los RCB2s se expresan en células de la microglía en estado antiinflamatorio M2, en neuronas dopaminérgicas y en el área tegmental ventral (Stampanoni Bassi et al. 2018), (Xi et al., 2011; citado por Bonaccorso et al. 2019). Los RCB2s están presentes en células hematopoyéticas, con mayor concentración en linfocitos B, y menor en linfocitos T CD4+ (Malfitano et al. 2014; citado por Boorman et al. 2016).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (RPTV1)

Es un canal de cationes no-selectivo extensamente distribuido en distintas áreas cerebrales: hipocampo (neuronas piramidales), cerebelo (células de Purkinje), y su activación modula la entrada de señales en el *locus coeruleus*.

El agonismo del RPTV1 produce respuestas condicionadas de miedo, ansiedad (Campos and Guimaraes, 2009; Fogaca et al., 2012; Marsch et al., 2007; Terzian et al., 2009, citados por Gobira et al. 2017), es proinflamatorio.

Además de los eCBs también puede activarlo las N-aciltaurinas. Su mecanismo de acción consiste en promover la emisión de neurotransmisores y aumentar la frecuencia de despolarización neuronal. Al activarse introduce calcio de forma masiva, que inactiva el receptor (Moreira et al., 2012; Piomelli, 2003; Starowicz et al., 2007a; Xing and Li, 2007, citados por Gobira et al. 2017). Su función es mediada por el glutamato, que actúa posteriormente sobre la neurotransmisión de GABA, DA, NA o 5-HT.

Parece tener relevancia como proinflamatorio en algunos trastornos como en dolor neuropático y la patología intestinal inflamatoria (De Petrocellis et al., 2001; Di Marzo et al., 2001; Akbar et al., 2008; citados por De Gregorio et al. 2018).

Endocannabinoides

Son derivados del ácido araquidónico y son sintetizados mediante las enzimas N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D y la diacilglicerol lipasa (DAGL). Los principales son anandamida (AEA) y 2-arachidonoil glicerol (2-AG), si bien se ha descrito la acción cannabinoide de otros compuestos endógenos: 2-araquidonil gliceril éter, N-araquidonil dopamina, O-Araquidonil etanolamina (o virodamina), oleoyletanolamida, eicosapentaenoil etanolamida, docosahexaenoil etanolamida y ácido eicosapentaenoico.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos, los eCBs no se almacenan en vesículas cerca de las membranas presinápticas, sino que se sintetizan "a demanda" mediante la hidrólisis de fosfolípidos de la membrana postsináptica en respuesta a estímulos (Yin, Wang, and Zhang 2018). La AEA y el 2-AG son producidos en la neurona postsináptica y liberados a la sinapsis de forma retrógrada para activar los RCBs del axón terminal (Gyombolai et al. 2012; Kano et al. 2009; Tanimura et al. 2010; citados por Kirilly, Hunyady, and Bagdy 2013; Hill et al. 2018). La activación de RCBs en la neurona terminal pueden resultar en una interrupción de la excitación inducida por despolarización, o en una interrupción de la inhibición inducida por despolarización (Yin, Wang, and Zhang 2018).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Anandamida o N-araquidonoil etanolamina (AEA)

La AEA es una etanolamida natural, producida por N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D y destruido por la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (HAAG). Su nombre procede de "ananda", que significa "dicha" en sánscrito, por los efectos euforizantes del cannabis.

Es un agonista débil de RCB1, tiene muy baja eficacia activando RCB2 y baja afinidad agonista por RPTV1, por lo que requiere dosis más altas para actuar en éste. La activación de RCB1 dificulta la despolarización y disminuye la neurotransmisión, mientras que la de RPTV1 promueve la despolarización, neurotransmisión y frecuencia de activación. Así, bajas dosis de anandamida producen efectos ansiolíticos y antiaversivos al activar RCB1, y dosis elevadas pueden inducir ansiedad y ser aversivas al activar también los RPTV1 (Aguiar et al., 2014; Moreira et al., 2012; citados por Gobira et al. 2017; Hillard and Liu 2014).

2-araquidonoil glicerol (2-AG)

Es el eCB más abundante y tiene función agonista total de RCB1 y RCB2. La enzima MAGL lo cataboliza en un 80%, también intervienen otras enzimas como la HAAG y la monoacilglicerol lipasa ABHD6.

N-Palmitoiletanolamida (PEA)

Es producida por la N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D y degradada de forma específica por la hidrolasa de amidas de los ácidos grasos (HAAG) y también por la MAGL.

Actúa principalmente en el receptor-α activado por el proliferador de peroxisomas (αRAPP), que tiene conocidas acciones anti-inflamatorias. También es agonista del receptor acoplado a proteína G 55 (RPG55), y una afinidad débil por RCB1, RCB2 y RPTV1.

La unión de PEA a la HAAG hace que compita con AEA y disminuya el catabolismo de éste, por lo que aumenta las concentraciones de AEA (De Gregorio et al. 2018). También se ha descrito una acción moduladora alostérica que potencia la activación de RPTV1 por AEA y 2-AG (De Petrocellis et al., 2001; Di Marzo et al., 2001; citados por De Gregorio et al. 2018). Por otro lado, se ha visto que PEA puede aumentar los niveles de RNA mensajero y proteínas de RCB2 al activar αRAPP.

Oleamidae

No actúa directamente sobre RCB1 o RCB2, sino que hace una inhibición competitiva de HAAG. También ejerce modulación 5-HT y GABA y puede activar RPTV1. En animales induce el sueño de forma fisiológico y produce analgesia y otros efectos similares a cannabinoides (Tripathi et al. 2020).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

2-araquidonil gliceril éter

Tiene una función agonista de RCB1.

N-araquidonoil dopamina

Activa RCB1 y RPTV1. Es degradado por la catecol-o-metiltransferasa (COMT).

O-Arachidonoil etanolamina (o virodamina)

Tiene acción antagonista (competidor) de CBR1 y CBR2.

N-oleil etanolamida

Tiene afinidad baja por RCB1 y por RPTV1.

2-araquidonoil cloroetilamida

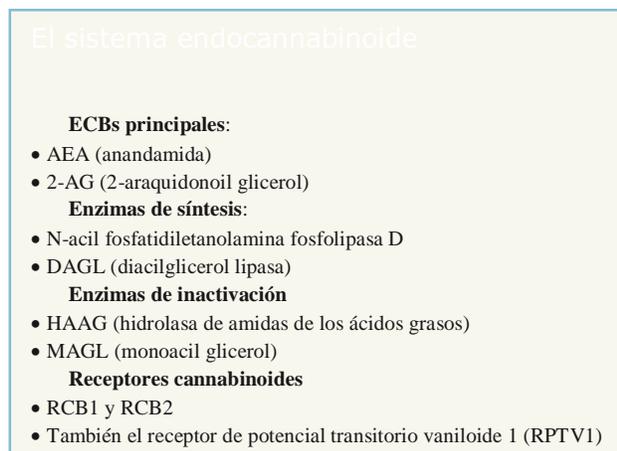
Agonista selectivo CB1R.

Enzimas de inactivación de los cannabinoides y transportadores relacionados

Las enzimas hidrolasa de amidas de los ácidos grasos (HAAG) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) se encargan de degradar principalmente AEA y 2-AG, respectivamente, aunque también catabolizan sustancias. Tienen una distribución menor que RCB1 en el cerebro.

Tanto AEA como 2-AG son degradadas por otras enzimas, como las lipooxigenasas y las ciclooxigenasas, enzimas oxidativas del ácido araquidónico. La ciclooxigenasa 2 tiene un papel importante en la inactivación de eCBs en el cerebro (Hillard and Liu 2014). En el catabolismo también son relevantes las proteínas transportadoras de eCBs, como el transportador de membrana de anandamida y las proteínas de unión de ácidos grasos.

Fig. 3. Resumen del sistema eCB



Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Hidrolasa de amidas de los ácidos grasos (HAAG)

También conocida como hidrolasa oleoamida o amidohidrolasa anandamida o EC 3.5.1.99, es una proteína de membrana con acción esterasa y amidasa, encargada de interrumpir la señalización eCB de las amidas de ácidos grasos. Hidroliza AEA en ácido araquidónico y etanolamina, inactivos sobre los receptores cannabinoides, y también cataboliza 2-AG.

La eliminación de HAAG en ratones aumenta 15 veces los niveles cerebrales de AEA (Tripathi et al. 2020).

Monoacilglicerol lipasa (MAGL)

Es una enzima que degrada el 80% 2-AG (Hillard and Liu 2014).

Transportador de membrana de anandamida

Internaliza AEA y 2-AG en la neurona, donde es rápidamente degradado por HAAG o DAGL, y facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica.

El transportador de membrana de anandamida puede ser activado por óxido nítrico, e inhibido por dosis mínimas de THC. Los RCB1 activan el transportador (porque aumentan óxido nítrico) mientras que los RCB2 los suprimen.

Se ha apuntado que AEA puede viajar unidireccionalmente a través de la barrera hematoencefálica por medio del transportador de membrana de anandamida (Zhou et al. 2017; Boorman et al. 2016) gracias a una distribución opuesta de RCB1 y 2. Se plantea que los RCB1 estarían en la membrana luminal de la barrera hematoencefálica, mientras que los RCB2 quedarían en la membrana abluminal.

Proteínas de unión de ácidos grasos

Internalizan eCBs en la neurona y también actúan en su movilización intracelular. Tienen un papel fundamental en la señalización retrógrada de los eCBs en las sinapsis cerebrales (Yin, Wang, and Zhang 2018).

Inhibidores de las enzimas de inactivación de endocannabinoides e inhibidores de RPTV1

Para evitar los efectos cannabinoides psicotrópicos se han desarrollado fármacos enfocados en inhibir la inactivación de eCBs por HAAG y MAGL o bloqueando su recaptación.

Los inhibidores de HAAG y MAGL producen un incremento de niveles de AEA y 2-AG. La cualidad de los eCBs de ser producidos "a demanda" en situaciones de estrés, y en zonas del SNC dedicadas a la regulación del humor, hace que este tipo de fármacos también tengan

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

acción “selectiva” en momentos en los que se desencadene estrés, aumentando la disponibilidad de eCBs en aquellas zonas que se activan en la respuesta de estrés (Micale et al. 2013).

Inhibidores de la hidrolasa de amidas de los ácidos grasos (HAAG)

En estudios preclínicos los inhibidores de HAAG producen un efecto ansiolítico rápido y de larga duración. Además, muestran menos efectos secundarios que los agonistas de RCB1 y no producen una activación del sistema de alarma de la amígdala y el eje HHA ni desencadenan ansiedad (Hillard and Liu 2014). Estas cualidades atrajeron la atención de investigadores en la pasada década, en la que se desarrollaron ensayos clínicos de muchos de estos fármacos (URB597, AA-5-HT, AM3506, JZL184, AACOCF3, PF-3845, JNJ5003, PF-04457845, PF3845 (Yin, Wang, and Zhang 2018; De Gregorio et al. 2018; Gobira et al. 2017; Z. Huang et al. 2015; Fowler 2015; Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015; Micale et al. 2013; D’Souza et al. 2019).

Se ha observado que el bloqueo de HAAG hace que a largo plazo aumenten de forma refleja otras enzimas catabolizadoras de eCBs.

El estudio de los inhibidores de HAAG tuvo que paralizarse durante años cuando uno de ellos, BIA 10-2474, fue suspendido por producir la muerte de un voluntario sano y daños neurológicos graves en otros 2 (Ramos-Atance JA 2019; Z. Huang, Ogasawara, Seneviratne, Cognetta, Nason, et al. 2019). Al sufrir una metilación, el metabolito de este fármaco (desmetil-BIA 10-2474) se une de forma covalente a enzimas aldehído deshidrogenasa, que protegen al cerebro del estrés oxidativo de las especies de oxígeno reactivo (radicales libres, peróxidos e iones de oxígeno). Se ha visto que sin esa metilación, BIA 10-2445 no afecta a estas enzimas (Z. Huang, Ogasawara, Seneviratne, Cognetta, Nason, et al. 2019). Se ha podido comprobar que los inhibidores de la HAAG y MAGL no comparten el mecanismo de acción tóxico de BIA 10-2474.

Inhibidores de la monoacilglicerol lipasa (MAGL)

Los inhibidores de MAGL tienen acciones ansiolítica y antidepresiva en el tratamiento del estrés agudo, no obstante podría tener efectos depresógenos para el tratamiento del estrés crónico (Yin, Wang, and Zhang 2018).

El fármaco JZL184 tiene efecto ansiolítico en situaciones de estrés elevado, aumenta niveles de 2-AG, y disminuye procesos neuroinflamatorios (Kerr et al., 2012, 2013; Henry et al., 2014, citados por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015) e impide la activación proinflamatoria de la microglía y astrocitos (Katz et al., 2015, citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015). Estos

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

efectos antiinflamatorios los comparte con el fármaco inhibidor de la HAAG, URB597 (Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015). Altas dosis de inhibidores de MAGL tienen efectos antidepresivos en ratones mediante actividad CB1R desinhibidora de sinapsis GABAérgicas (Hill et al. 2013; Yin, Wang, and Zhang 2018).

Como aspecto negativo, los inhibidores de la MAGL pueden producir más efectos secundarios por agonismo RCB1 y generan tolerancia (Schlosburg et al., 2010, citado por Fowler 2015). Esto se ha visto en estudios preclínicos con JZL184 y KML29, que perdían su efecto analgésico en 6 días de tratamiento a través de una regulación al alza de los RCB1s (Ignatowska-Jankowska et al., 2014, citado por Fowler 2015).

Inhibidores del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (RPTV1)

Evitan la activación del RPTV1 por los eCBs, produciendo efectos ansiolíticos.

Inhibidores de la recaptación de eCBs

Se ha observado que los inhibidores de transportadores de eCBs, AM404, VDM11 y UCM707, previenen la internalización de eCBs y su hidrólisis intracelular.

Inhibidores duales: inhibición de enzimas inactivadoras de eCBs e inhibición de RPTV1

Los estudios preclínicos con inhibidores duales de HAAG y de RPTV1 demuestran efectos ansiolíticos, antiaversivos, reductores de la memoria traumática y de miedo, y antihiperalgésicos. No existen todavía estudios en humanos. Uno de estos es N-araquidonoil-serotonina.

Producen aumentos en los niveles de AEA, OEA y PEA, y también una activación de los RCB1 por el aumento de AEA en el hipocampo dorsal. La combinación de ambos evita que el aumento de eCBs, derivado de la inhibición de su catabolismo, produzca efectos ansiogénicos por medio de RPTV1 (Maione et al., 2007; Micale et al., 2009; citados por Gobira et al. 2017).

Regulación y acciones del sistema endocannabinoide

Los eCBs y sus receptores cumplen funciones reguladoras sobre otros sistemas, como el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y la neurotransmisión de las monoaminas, Glu y GABA, que están implicados en la respuesta al estrés. Los eCBs extinguen la respuesta de estrés agudo y de pánico y consolidan memorias traumáticas (McEwen et al., 2015, Kim et al., 2000, Bitencourt, Pomplona, Takahashi, 2014, Atsak, Hauer, Campolongo et al., 2015, citados por (Bennett et al. 2017) (Campolongo et al. 2009, Hatfield et al. 1999, Sumislawski et al. 2011, citados por Hillard and Liu 2014).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

La disfunción crónica del Sistema eCB puede desencadenar fenómenos neurodegenerativos y proinflamatorios, ambos presentes en depresión.

Monoaminas

Varios artículos señalan que los eCBs y el RCB1 promocionan la señalización de monoaminas.

Los eCBs inhiben la recaptación de 5-HT, NA y DA, (Banerjee et al. 1975; Steffens and Feuerstein 2004; Velenovska and Fisar 2007, citados por Zhou et al. 2017), el agonismo RCB1 en núcleos del rafe dorsal (RD) y en el *locus coeruleus* (LC) activan neuronas 5-HT y NA, respectivamente (Bambico et al. 2007; Mendiguren and Pineda 2007, citados por Zhou et al. 2017).

Los agonistas RCB1 pueden aumentar las concentraciones sinápticas y la frecuencia de despolarización de las neuronas de 5-HT en el RD (Bambico et al. 2007 citado por Hillard and Liu 2014).

La activación de RCB1 y también la inhibición de HAAG aumentan la frecuencia de despolarización de neuronas de NA, y el agonismo RCB1 aumenta la liberación y síntesis de NA en el LC y en la corteza frontal (Gobbi et al. 2005, Muntoni et al. 2006, Patel et al. 2003, Oropeza et al. 2005, Jentsch et al. 1997, citados por Hillard and Liu 2014).

Además, se ha visto una disminución de la sensibilidad y densidad de receptores de NA cuando los RCB1 reciben una activación crónica (Hillard et al. 1987, Reyes et al. 2009, Carvalho et al. 2010, citados por Hillard and Liu 2014), lo cual es de relevancia para algunas condiciones psiquiátricas.

Por otro lado, la inhibición de sinapsis GABA en la amígdala durante el estrés desencadena un aumento de la neurotransmisión NA, que favorece la consolidación de memorias de estrés (Campolongo et al. 2009, Hatfield et al. 1999, Sumislawski et al. 2011, citados por Hillard and Liu 2014).

La activación a largo plazo por cannabinoides de las neuronas dopaminérgicas las vuelve menos receptivas a estos (Gobbi et al. 2019). Los RCB2s de sinapsis dopaminérgicas modulan la depresión, ansiedad, dependencia de alcohol y disminuyen algunas conductas hiperkinéticas (Liu et al. 2017; citado por Yin, Wang, and Zhang 2018).

GABA y glutamato

Estudios en ratones sugieren que la activación de RCB1 tiene acciones duales dosis-dependientes: a bajas dosis de agonistas RCB1 ocurriría un efecto ansiolítico mediado por activación de RCB1 en sinapsis glutamatérgicas, mientras que a altas dosis daría un efecto

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

ansiógeno mediado por la activación de RCB1 en sinapsis GABAérgicas (Rey et al. 2012, citado por Hillard and Liu 2014), aunque esto podría ocurrir en mayor o menor medida en función de la situación.

Como se ha comentado previamente, la inhibición de sinapsis GABA conduce a un aumento de NA, que ayuda a consolidar la memoria de estrés Campolongo et al. 2009, Hatfield et al. 1999, Sumislowski et al. 2011, citados por Hillard and Liu 2014).

Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) y estrés

Tal y como hemos señalado previamente, la amígdala cerebral, que forma parte del sistema límbico, es un centro que se ocupa de procesar y guardar información emocional, y es el principal agente en la respuesta general de alarma, que transmite a través de proyecciones a otras estructuras límbicas y al tálamo (Yin, Wang, and Zhang 2018; Rodríguez Vega 2019).

Se ha propuesto que los eCBs pueden inhibir la activación del HHA a través de un mecanismo de amortiguación, estimulados por los GCs. Los GCs aumentan la concentración de eCBs en la amígdala y otras estructuras límbicas, y los eCBs inhiben las proyecciones corticotropas de la amígdala al núcleo paraventricular y el hipotálamo de forma tónica, impidiendo que se estimule la producción de corticoides (Hill et al. 2009, Di et al. 2005, Di et al. 2003, citados por Hillard and Liu 2014) (McEwen et al., 2015, Di et al., 2003; Freund et al., 2003; Gorzalka et al., 2008; Patel et al., 2004; Steiner y Wotjak, 2008 citados por Bennett et al. 2017).

Se ha observado en roedores que los principales eCBs, AEA y 2-AG, tienen la capacidad de disminuir el estrés. El estrés agudo produce un descenso rápido de los niveles de AEA por catabolismo de la HAAG. Este descenso favorece la producción de GCs, ya que libera las proyecciones corticotropas de la amígdala de la inhibición efectuada por AEA. De esta forma, la disminución de AEA determina el inicio y manifestación de la respuesta de estrés (Yin, Wang y Zhang 2018).

Posteriormente, el aumento de GCs produce un aumento lento de 2-AG, que es responsable de extinguir la respuesta de estrés y recuperar el estado basal.

El sistema eCB extingue la respuesta general de alarma, facilitando que el organismo recupere su nivel basal de actividad y pueda volver a experimentar la sensación de seguridad.

El estrés crónico disminuye la expresión de RCB1s en el cerebro (Poleszak et al. 2018) y también podría potenciar la actividad hidrolítica de la HAAG, dejando la amígdala con unos niveles de AEA insuficientes para controlar la ansiedad (Hill et al. 2013; Lutz et al. 2012; citados por Yin, Wang, and Zhang 2018).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Inmunidad

El sistema eCB periférico mantiene una inhibición tónica de la respuesta inmune espontánea y de la inflamación, conteniendo la proliferación de linfocitos T. Simultáneamente, las células inmunocompetentes regulan la producción de eCBs.

La activación de los RCB2s, mediada por AEA, inhibe la proliferación de linfocitos T (Pandey et al. 2009; citado por Boorman et al. 2016) y aumenta la proliferación de la microglía (Carrier et al. 2004; citado por Boorman et al. 2016). En la depresión, se encuentran niveles de linfocitos T elevados (Maes et al. 1995b; Zorrilla et al. 2001; Irwin and Miller 2007 citados por Boorman et al. 2016). Ambos eCBs, AEA y 2-AG producen un efecto antiinflamatorio al anular la activación del factor de necrosis tumoral α por lipopolisacáridos (Facchinetti et al. 2003; citado por Boorman et al. 2016).

Las células inmunocompetentes regulan la sensibilidad de los receptores RCB1 mediante citoquinas proinflamatorias como IFN- ϵ y la IL-1 β (Pandey et al. 2009, citado por Boorman et al. 2016). Los mediadores proinflamatorios lipopolisacáridos estimulan la producción de factor activador de plaquetas, que en los macrófagos es el principal estímulo de la síntesis de 2-AG. Por otra parte, los lipopolisacáridos disminuyen la expresión de RCBs de manera significativa (Hsieh et al. 1999). Esta disminución de expresión de RCBs se ha podido advertir en sinapsis glutamatérgicas del hipotálamo, cuya hiperactivación podría provocar una destrucción neuronal por excitotoxicidad (Jorge et al. 2007; Zunszain et al. 2011; citados por Boorman et al. 2016).

Se detectan aumentos en AEA y RCBs en varias patologías neuroinflamatorias como la esclerosis múltiple. Los RCB2s están aumentados en ésta, además de en Enfermedad de Alzheimer, en Síndrome de Down y en trastornos de las motoneuronas. En cambio, puede detectarse una disminución progresiva de niveles de AEA y de la expresión de RCBs en pacientes en tratamiento antiinflamatorio con interferón- β durante un año (Klein et al. 2003, Sospedra and Martin 2005, López et al. 2014, Liu et al. 2003; citados por Boorman et al. 2016). Se

Por otro lado, se ha demostrado relación entre el sistema inmune y los trastornos del ánimo. Algunos tratamientos con perfil activador del sistema inmune como IFN- α inducen cuadros depresivos hasta en un 30% (Asnis and De La Garza 2006, citado por Boorman et al. 2016), y los tratamientos oncológicos con citoquinas desencadenan cuadros de dolor y depresión (Capuron and Ravaut, 1999; Capuron et al., 2001; Nogueira et al., 2012; citados por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015). En cambio, varios antiinflamatorios como etanercept, celecoxib, minociclina y ácido acetil salicílico han demostrado ser capaces de mejorar los

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

síntomas depresivos (Tyring et al. 2006; Mendlewicz et al. 2006; Soczynska et al. 2012; Maciel et al. 2013; Köhler et al. 2014; citados por Boorman et al. 2016). Los inhibidores de la COX-2 producen efectos ansiolíticos en estudios preclínicos, posiblemente debido a una inhibición de la oxigenación de AEA y 2-AG (Hermanson et al. 2013, citado por Yin, Wang, and Zhang 2018).

Neuroprotección

Los astrocitos y las células de la microglía también pueden sintetizar AEA y 2-AG en condiciones experimentales, y estas últimas producen 2-AG tras lesiones que producen inflamación neuronal (Panikashvili et al. 2001; Stella 2004; citados por Boorman et al. 2016). Los RCB2 ayudan a mantener las espinas dendríticas, la neurotransmisión y la neuroplasticidad (Garcia-Gutierrez et al., 2013; Kim et al., 2015; Li et al., 2015; Stempel et al., 2016; citados por Lazary et al. 2019). Se ha encontrado una disminución de las células de la microglía en personas deprimidas que han sido víctimas de suicidio (Steiner et al. 2008, citado por Boorman et al. 2016).

La microglía se polariza entre el estado de activación proinflamatorio M1 y el estado antiinflamatorio y neurotrófico M2 (Ma et al. 2015; Cherry et al. 2014; citados por Boorman et al. 2016). Los RCB2 promueven la transición del estado de activación M1 al estado antiinflamatorio M2. Se ha propuesto que 2-AG tiene acciones opuestas al unirse a la microglía en estado activado M1 o antiinflamatorio M2. Cuando 2-AG activa los RCB1s de microglía en estado M1 se potencian las citocinas proinflamatorias, mientras que cuando se activan los RCB2s de microglía en estado M2, se favorecen los mediadores antiinflamatorios (Nakagawa and Chiba, 2014; citados por Boorman et al. 2016). Se ha descrito que los antidepresivos escitalopram y fluoxetina pueden inducir la transición del estado M1 de la microglía al estado M2 y producir efectos antiinflamatorios (Su et al. 2015; citado por Boorman et al. 2016).

Neurotrofismo

El factor neurotrófico derivado del cerebro actúa como un factor de crecimiento a nivel neuronal. Los RCB1 y los eCBs aumentan la expresión del factor neurotrófico en el hipocampo (Lee et al. 2009; Beyer et al. 2010; citados por Boorman et al. 2016), que prolonga la producción de eCBs retroactivamente (Jiang et al. 2005; Duman and Monteggia 2006; Wyrofsky et al. 2015; citados por Boorman et al. 2016; (Smaga et al. 2014; Bennett et al. 2017).

La depresión se asocia con atrofia a nivel del hipocampo, así como a una disminución de los niveles del factor neurotrófico en hipocampo (Sheline et al. 1996; Santarelli et al. 2003; Lee and Kim 2010, citados por Boorman et al. 2016). La prostaglandina E2, inhibidora de la

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

formación de factor neurotrófico, está sobreexpresada en pacientes con DM (Lieb et al. 1983; Ohishi et al. 1988; Song et al. 1998; Oger et al. 2015; Logan, 2003; citados por Boorman et al. 2016).

Genética

Varios estudios y revisiones muestran asociación de los polimorfismos genéticos de los genes de RCB1 (polimorfismos de nucleótidos aislados y de repetición de tripletes AAT (Stampanoni Bassi et al. 2018)) y de RCB2 (polimorfismo CNR2rs2501432 Kong et al. 2019) con DM y síntomas depresivos, del polimorfismo de genes de RCB2 (Q63R) con pacientes alcohólicos y deprimidos (Onaivi et al. 2008, citado por (Smaga et al. 2014; Boorman et al. 2016)) y de los polimorfismos de RCB1 y RCB2 con trastorno afectivo bipolar (TAB) y DM (Monteleone et al. 2010, Minocci et al. 2011, Mitjans et al., 2012; Mitjans et al. 2013, citados por W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016). También se ha asociado los trastornos por uso de sustancias (TUS), esquizofrenia y autismo con el gen del RCB1 6q14-15 (Micale et al. 2013) y el Parkinson, el síndrome de intestino irritable y la migraña con el RCB2 (Juhasz et al. 2009; Park et al. 2011; reenbaum et al. 2012, citados por Kranaster et al. 2017).

Se han demostrado alteraciones en los genes de HAAG en pacientes con DM y síntomas depresivos (Stampanoni Bassi et al. 2018 y Juhasz et al. 2009; Park et al. 2011; reenbaum et al. 2012, citados por Kranaster et al. 2017). También se asocia aumentos en los niveles de AEA con el alelo A de HAAG.

Apego y vivencias traumáticas

Uno de los factores ambientales con mayor impacto en la psicopatología es el trauma infantil, producido principalmente mediante maltrato y negligencia de las figuras principales de apego. El Sistema eCB tiene funciones neuroprotectoras, neurotróficas y de regulación del sistema de estrés, que modula la respuesta a eventos traumáticos.

Se ha utilizado la privación materna como modelo de trauma infantil en roedores y se ha demostrado una merma de los RCB1s hipocampales y prefrontales persistente hasta la edad adulta (Llorente-Berzal et al., 2013, 2012; Marco et al., 2007, 2014; citados por Lazary et al. 2019).

La sobreexpresión de RCB2s hace resilientes frente a la ansiedad y depresión a ratones sometidos a estrés crónico, mientras que la supresión RCB2s les hace crear memorias aversivas de forma patológica (Garcia-Gutierrez et al., 2011, 2010; citados por Lazary et al. 2019).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Dolor

El sistema eCB regula la percepción del dolor, la inflamación y el ánimo (Ashton and Moore, 2011; Gorzalka and Hill, 2011; Rani Sagar et al., 2012; Hillard and Liu, 2014; Ulugol, 2014; Boychuk et al., 2015; citados por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015), y estos se encuentran interrelacionados (Walker et al., 2014; citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015).

Los sistemas eCB y opioide son responsables del "efecto placebo" analgésico (Stampanoni Bassi et al. 2018) y tienen una acción analgésica sinérgica según estudios preclínicos (Cichewicz et al., 1999; Cichewicz and McCarthy, 2003; Tham et al., 2005; Roberts et al., 2006; Smith et al., 2007; Wilson et al., 2008; Wilson-Poe et al., 2013; citados por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015).

Fitocannabinoides

La planta *cannabis sativa* contiene una buena variedad de sustancias: terpenos, polifenoles, flavonoides, esteroides, de los cuales alguno demuestra efectos sedante (como el β -mirceno) y antiinflamatorio (como el β -cariofileno). Más de 90 de éstas son fitocannabinoides, un grupo de terpenofenólicos (Agirregoitia et al. 2019; Ramos-Atance JA 2019).

Se cree que la acción cannábica procede de estos últimos, principalmente de THC y CBD, pero se postula que existe un efecto *entourage* en el que participan todos los demás compuestos de la planta.

Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC)

Es un alcaloide lipofílico, su concentración varía mucho en función de la variedad de la planta, y se considera el principal componente psicoactivo.

Se describen acciones duales dosis-dependientes: a dosis bajas tiene efecto ansiolítico, hipnótico, orexígeno, antiemético; mientras que a altas dosis induce ansiedad y pánico, es anorexígeno e inductor del vómito (Ramos-Atance JA 2019). También se ha señalado efectos antiinflamatorio, antineoplásico, analgésico, relajante muscular, antioxidativo neuronal y antiespasmódico (Agirregoitia et al. 2019).

Es un agonista parcial del RCB1, al que debe principalmente sus acciones, y de RCB2.

Tanto THC como AEA tienen capacidad para inhibir la actividad monoamino oxidasa (MAO), y se ha podido observar disminución de la actividad MAO en suero de consumidores de cannabis (Zhou et al. 2017).

En un estudio en 24 voluntarios sanos demostró un aumento de la ansiedad además de sedación mental, pero no física (Chadwick et al. 2020). El texto de Ramos-Atance recoge un

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

resumen de los efectos terapéuticos encontrados en el THC en función del grado de evidencia: sustancial en dolor crónico, antiemesis en quimioterapia, antiespástico en Esclerosis Múltiple (EM); moderada en alteraciones del sueño en EM, fibromialgia, apnea y dolor crónico; y variable en otros casos. Como efectos nocivos señalan: psicosis, empeoramiento de cuadros respiratorios, aumento de accidentes cardiovasculares y disminución del peso del recién nacido (Ramos-Atance, 2019).

También se han asociado otros efectos adversos, como disforia, ansiedad y episodios de pánico, sobre todo a altas dosis (Parolaro et al., 2010, citado por Bonaccorso et al. 2019), y ansiedad, depresión, déficits colinérgicos, pérdida de memoria, inmunodepresión, entre otros (Agirregoitia et al. 2019).

Múltiples estudios han observado los efectos del consumo de cannabis a nivel poblacional. El meta-análisis de Black et al. 2019 advierte que puede aumentar la incidencia de síntomas ansioso-depresivos y psicóticos, y el de Gobbi et al. 2019 encuentra 2 estudios longitudinales que demuestran que los efectos graves del consumo no cedían tras el cese del consumo al final de la adolescencia.

Cannabidiol (CBD)

El CBD es el otro fitocannabinoide principal. Ha demostrado acciones terapéuticas como ansiolítico, antiepiléptico, antibacteriano, antiinflamatorio, anticarcinógeno y antidiabético. Además, se ha propuesto efectos antipsicóticos, antidepresivos, procognitivos y reductores del ansia de consumo (Bhattacharyya et al., 2010; Hill et al., 2012; Mandolini et al., 2018; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017; Noel, 2018; Parolaro et al., 2010; Pisanti et al., 2017; Scherma et al., 2018; Crippa et al., 2018; Jurkus et al., 2016, citados por Bonaccorso et al. 2019). A diferencia de THC, CBD no produce efectos psicoactivos, se postula que reduce los efectos de intoxicación de THC y que realiza un efecto neuroprotector frente a la toxicidad glutamatérgica (W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016; Ramos-Atance JA 2019).

El CBD es bien tolerado y tiene buen perfil de seguridad a altas dosis y a largo plazo (Bergamaschi et al. 2011, citado por Khoury et al. 2017).

Tiene una menor afinidad por RCB1 y RCB2, es agonista inverso de RCB2, y tiene capacidad de unirse a RTPV1 (Sideli et al. 2020). Varias revisiones y estudios (Sideli et al. 2020) han señalado un efecto agonista 5-HT1A y modulador alostérico de los receptores opioides Δ y μ .

Dispone de capacidad para aumentar la disponibilidad de eCBs, aumenta los niveles de AEA, disminuye el catabolismo de eCBs por HAAG y la DAGL, y puede unirse a las proteínas de

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

unión a los ácidos grasos, impidiendo la recaptación de eCBs (Ligresti et al., 2016; Campos et al., 2012; Elmes et al., 2015; Leweke et al., 2012a; citados por (Bonaccorso et al. 2019). Por otro lado, se cree que podría tener un efecto inhibitor de los agonistas de RCB1, al unirse al receptor CB1 de forma alostérica.

Se postula que el CBD tiene acciones antipsicóticas mediadas por un aumento de la señalización eCB (Pisanti et al., 2017; citado por Bonaccorso et al. 2019); un agonismo parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y la acción glutamatérgica secundaria a la activación de RPTV1s (Campos et al., 2012; Gururajan and Malone, 2016; citados por Bonaccorso et al. 2019).

Cannabinoil

Agonista parcial de RCB1 y RCB2, con efectos anticonvulsivante y de reducción la frecuencia cardíaca. Es producto de degradación de THC, tiene afinidad menor por RCB1 y RCB2 (Agirregoitia et al. 2019).

Cannabicromeno

El cannabicromeno también posee notorias propiedades antiinflamatorias, sedativas, analgésicas, antibacterianas, antifúngicas e inhibición de recaptación de AEA (Agirregoitia et al. 2019). En ratas se ha visto un efecto de tipo antidepresivo.

Cannabigerol

Es capaz de activar y desensibilizar el TRPV1 y tiene efectos antibiótico y de disminución de la presión intraocular (Agirregoitia et al. 2019; Ramos-Atance JA 2019).

Cannabidivarina

Puede activar y desensibilizar el TRPV1, y tiene efectos anticonvulsivantes (Agirregoitia et al. 2019; Ramos-Atance JA 2019).

Tetrahydrocannabivarina y cannabigerovarina

Activan y desensibilizan TRPV1 (Agirregoitia et al. 2019; Ramos-Atance JA 2019).

Cannabinoides en los trastornos depresivos

La depresión es la primera causa de discapacidad global en el mundo (en 2015 suponía el 7'5% de los años vividos con discapacidad) y se considera el principal desencadenante de muerte por suicidio.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

La depresión es un trastorno multifactorial complejo en que interacciona las características genéticas con las condiciones ambientales, entre las que está el sistema de apego y la crianza temprana, los eventos vitales traumáticos, el acúmulo de experiencias negativas, o el desarrollo de un determinado tipo de personalidad o de estrategias de afrontamiento (Hillard and Liu 2014).

Se postula que el sistema eCB puede tener un rol decisivo en la regulación del ánimo, y que su alteración sea uno de los factores etiológicos de la depresión (Patel and Hillard 2009). Son muchos los que afirman asociación entre el consumo de cannabis y la depresión en población de distintas edades y sexos. [Halladay et al. 2019](#) encontró un aumento riesgo de episodio DM en consumo tanto habitual como ocasional de cannabis, mientras que [Lev-Ran et al. 2014](#) asocian el uso de cannabis a un aumento de riesgo limitado de desarrollar trastornos depresivos, o moderado en el caso del consumo excesivo de cannabis.

La revisión sistemática de Walsh et al. 2017 encuentra un aumento discreto del riesgo de depresión consumidores de cannabis en 4 revisiones y un metaanálisis de gran calidad, mientras que en unos pocos estudios transversales halla una asociación contraria, una menor probabilidad DM en pacientes que atravesaban una situación de estrés y sufrimiento psicosocial y una menor expresión de afectos negativos (Denson y Earleywine, 2006; citado por Walsh et al. 2017). El meta-análisis de Black et al. 2019 señala un aumento de riesgo de depresión.

El riesgo atribuible poblacional de DM en adolescentes de Estados Unidos (EEUU) es de 7'2%, lo que en EEUU supondría más de 400.000 casos (Gobbi et al. 2019) asociados al consumo de cannabis.

Se ha descrito aumento de las concentraciones de RCB1 en corteza prefrontal de pacientes fallecidos por suicidio y depresión y una disminución de RCB1 en las células gliales de la sustancia blanca y de los eCBs en pacientes con depresión (Micale et al. 2013).

Varios estudios han realizado cuantificación de niveles de eCBs en trastornos depresivos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en suero. En condiciones basales se ha encontrado disminución significativa de AEA (1 estudio) y 2-AG (2 estudios) y en mujeres con DM. Los niveles de 2-AG iban disminuyendo también a medida que avanzaba la depresión (Hill et al. 2008b; citado por Boorman et al. 2016), y los de AEA tienen una asociación positiva con la gravedad del cuadro depresivo usando la Escala Hospitalaria de Clasificación de la Depresión. También se describe disminución de niveles del precursor de AEA, etanolamina, en DM (Ogawa et al. 2015; citado por Boorman et al. 2016) y de PEA en pacientes con DM (Kawamura et al, 2018; citado por De Gregorio et al. 2018).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

La toma de fármacos antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos también afectan a los niveles de eCBs. Los antidepresivos tricíclicos, los ISRS y los IMAO promueven la activación de RCB1s (Mato et al. 2010, citado por Zhou et al. 2017; Mato et al. 2018). Por otro lado, el tratamiento con el tricíclico imipramina disminuye la unión a RCB1s en hipotálamo, estriado y mesencéfalo y aumenta la densidad de RCB1s en la amígdala (Hill et al. 2008; citado por Hillard and Liu 2014) mientras que desimipramina aumenta la densidad de RCB1 en hipotálamo e hipocampo sin alterar los niveles de eCBs (Hill et al. 2006; citado por Hillard and Liu 2014).

Un estudio prospectivo de pacientes DM tratados con terapia electroconvulsiva observó aumentos significativos de concentraciones de AEA ($p=0.043$, $Z=1.72$) con un incremento del 74.6% (-34%/375% en 1 desviación estándar), y aumentos y no significativos de 2-AG ($p = 0.06$, $Z = 1.57$) tras completar el tratamiento (Kranaster et al. 2017).

Los distintos hábitos de la vida diaria, como el consumo de tabaco, alcohol, cannabis y café, o el peso, la dieta y el ejercicio físico influyen en los niveles de eCBs (McPartland et al. 2014; citado por Boorman et al. 2016)). Se han descrito aumentos de AEA y de oleil etanolamida tras realizar ejercicio físico, en un ensayo clínico con mujeres diagnosticadas de Depresión Mayor (DM) (Meyer et al. 2019).

Las investigaciones en patologías no psiquiátricas han descrito correlación entre los niveles de eCBs y resultados secundarios como escalas y expresión de síntomas ansioso-depresivos. Se ha demostrado correlación positiva entre los niveles de 2-AG, dolor y depresión en pacientes con osteoartritis crónica, que además tienen mayor concentración de ARN mensajero de los RCB1s y RCB2s en linfocitos circulantes. La neuromielitis óptica se asocia a depresión, dolor, y a un aumento de niveles de 2-AG y AEA, (Kranaster et al. 2017). También se ha señalado disminución de eCBs en suero en pacientes con dolor crónico (Fichna et al., 2013; citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015).

Tratamientos cannabinoideos en trastornos depresivos

La revisión sistemática de Hoch et al. 2019 encuentra tres ensayos clínicos con THC terapéutico añadido a tratamiento habitual y comparado con placebo, de los que solo uno encuentra superioridad de THC en conseguir reducción de afectos negativos (Hoch et al. 2019).

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) encontró mejoría significativa en la escala de valoración de Hamilton para la depresión (HAMD) tras 12 semanas de tratamiento con ECA, DHA y combinación de ambos, así como una asociación entre aumento de niveles de EPEA y grado de remisión clínica (con un HR de 1.60, CI 95% de 1.08-2.39) (Yang et al. 2019).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

La evidencia disponible para recomendar tratamientos con CBD en trastornos mentales es de baja o muy baja calidad (Whiting, Wolff, Deshpande, Di Nisio, Duffy, Hernandez, Keurentjes, Lang, Misso, Ryder, Schmidtkofer, Westwood and Kleijnen 2015, citados por [Khoury et al. 2017](#)). La revisión de [Pinto et al. 2019](#) no encontró ningún ensayo clínico que valorase la eficacia del CBD en trastornos afectivos o en mejoría de síntomas depresivos como resultado principal.

Un ECA que comparó el tratamiento con antidepressivo y PEA (1200mg/d), controlado por placebo, en 58 pacientes con DM, observó un aumento en el porcentaje de mejorías al cabo de 6 semanas de tratamiento con PEA y una mayor mejoría en la escala de valoración de la depresión de Hamilton.

Cannabinoides en trastorno afectivo bipolar (TAB)

Hemos encontrado evidencia de la asociación entre el riesgo de TAB y el uso de cannabis (Jacqueline Duperrouzel et al., 2018 ; Rasic et al., 2013, citados por Campeny et al. 2020). El consumo agudo de cannabis va unido a una mayor gravedad de los episodios depresivos y maníacos y peor respuesta al tratamiento en TAB (Mammen et al. 2018) según 3 revisiones (Gibbs et al., 2015; Carrà et al. 2014; Bally et al. 2014; citados por Walsh et al. 2017).

Un estudio lo encuentra relacionado en cualquier tipo de consumo de cannabis (OR 4.98 CI95% 1.80–13.81), mientras estudios describen un aumento de riesgo cuando el consumo es superior a 1 por semana (OR 8.93 CI95% 2.77–28.82) o cuando es diario (OR 2.47 CI95% 1.03–5.92), y otro afirma que tanto la dependencia como el abuso de cannabis son factores de riesgo del TAB (OR 2.12 CI95% 1.10–4.08) (Marangoni et al. 2016 citado por Campeny et al. 2020). También se asocia consumo con debut temprano de TAB (Bally, Zullino, & Aubry, 2014 citados por Walsh et al. 2017), empeoramiento y prolongación de los episodios maníacos (Gibbs et al., 2015, por Walsh et al. 2017), peor evolución de la enfermedad y del tratamiento (Lev-Ran, Le Foll, McKenzie, George, & Rehm, 2013; van Rossum et al., 2009, citados por Walsh et al. 2017) y riesgo aumentado de suicidio (Carrà, Bartoli, Crocamo, Brady, & Clerici, 2014, citados por Walsh et al. 2017).

También se han mostrado alteraciones en las densidades de RCB1 en pacientes con TAB.

Tratamientos cannabinoides en trastorno bipolar

Se han descrito mejorías sintomáticas con el consumo de cannabis en pacientes con TAB (Ramos-Atance JA 2019) y se ha propuesto CBD como un tratamiento interesante para la ansiedad en los trastornos del ánimo, ya que tiene un perfil de seguridad bueno en cuanto al

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

riesgo de dependencia y de viraje maníaco, en comparación con las benzodiazepinas y los antidepresivos, sobretodo asociados a TAB 131,132 citados por Pinto, Saraf, et al. 2019). No obstante, la revisión sistemática de Sarris et al. 2020 concluye que no se encuentran beneficios con THC en depresión o con CBD en manía.

Cannabinoides en los trastornos de ansiedad

Tenemos datos para pensar que el sistema eCB tiene un rol fundamental en la regulación de la ansiedad. Su estímulo podría ser un mecanismo de defensa para hacer frente a estados de excesiva activación, episodios de ansiedad, y recuperar el estado basal de bienestar.

Hay evidencia de que el consumo crónico de compuestos cannábicos y su abstinencia aumentan el riesgo de ansiedad ([Ramos-Atance JA 2019](#)).

Se han observado incrementos en los niveles de AEA y oleil etanolamida en voluntarios sanos tras ser sometidos a estrés psicosocial, y aumentos de oleil etanolamida tras ser sometidos a privación de sueño ([Chadwick et al. 2020](#)). También se ha informado de disminución de eCBs en suero en pacientes con ansiedad ([Micale et al. 2013](#)).

En estudios preclínicos se ha observado un efecto ansiolítico cuando se disminuye la hidrólisis de AEA, tanto al inhibir los transportadores de recaptación de eCBs (el transportador de membrana de anandamida y las proteínas de unión de ácidos grasos) como al inhibir la enzima catabolizadora HAAG. Los antagonistas de RCB1 producen síntomas de ansiedad ([Patel and Hillard 2009](#)).

Tratamientos cannabinoides en trastornos de ansiedad

Existen estudios aislados cuyos resultados apoyan el tratamiento cannabinoide en el tratamiento de la ansiedad social (Sarris et al. 2020). Un estudio de cohortes en pacientes con ansiedad y problemas de sueño informó de disminución del nivel de ansiedad tras 1 mes de tratamiento con preparado de CBD, y posteriormente un mantenimiento de ese nivel de ansiedad (Shanon et al. 2019, citado por Chadwick et al. 2020). Un ECA que comparaba CBD con placebo encontró un efecto ansiolítico en el tratamiento de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) (Bergamaschi et al. 2011, citado por Hoch et al. 2019). Un estudio de cohortes no encontró reducción significativa de los parámetros objetivos de ansiedad (presión arterial, frecuencia cardíaca) pero sí en la escala visual analógica de ansiedad (Linares et al. citado por Chadwick et al. 2020).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Cannabinoides en la adaptación al estrés: trauma, trastorno de estrés postraumático (TEPT)

La prevalencia del TEPT varía entre distintos países del mundo de un 1-6 % de la población adulta (Kessler et al. 2005, Van Ameringen et al. 2008, Koenen et al. 2017, Goldstein et al. 2016, Kessler et al 2005, Stein et al. 2000, Creamer et al. 2001, citados por Sareen 2020).

Se ha informado de una mayor prevalencia de consumo de cannabis en personas con TEPT frente a la población general y algunos estudios proponen un uso automedicinal. Un estudio observó que ser consumidor de cannabis de bajo riesgo previene significativamente la DM e ideación autolítica en personas con TEPT (Lake et al. 2020).

Los eCBs favorecen la consolidación de memorias traumáticas, y el aumento de RCB1s y disminución de los eCBs basales reduce la sintomatología de TETP, ya que inhibe la recuperación de recuerdos traumáticos, flashback y pesadillas.

Como comentamos en el apartado del eje HHA, ante estímulos de estrés disminuye rápidamente los niveles de AEA, ocasionando la respuesta fisiológica de estrés, que se sigue de un aumento de 2-AG, que facilitan su extinción. Las personas con TEPT tienen asociada una disminución de los niveles basales de AEA (Chadwick et al. 2020; Orsolini et al. 2019) y un aumento compensatorio de la expresión de RCB1 (Ramos-Atance JA 2019; Orsolini et al. 2019). Cuando son sometidas a estrés psicosocial muestran elevaciones de eCBs más pronunciadas que la población general. Estos cambios están asociados a la etiología e intensidad de síntomas intrusivos en el TEPT.

Tratamientos cannabinoides en TEPT

Los cannabinoides han probado efectos ansiolíticos y reducción de síntomas postraumáticos, como el estado de vigilia excesiva, la reexperimentación de recuerdos traumáticos y las pesadillas.

También se dispone de información en contra del uso de cannabis terapéutico en el TEPT: un estudio retrospectivo con 2000 veteranos diagnosticados observó un empeoramiento en la gravedad del cuadro en los que empezaban a usar cannabis, y una mejoría en los que lo abandonaban (Wilkinson et al. 2015, citado por W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016; Orsolini et al. 2019). Un estudio transversal de casos controles no encontró diferencias significativas entre el uso de cannabis y placebo para el TEPT (Johnson et al. 2016, citado por Orsolini et al. 2019).

Así mismo, varios estudios señalan beneficios en el uso de cannabinoides en TEPT. Un estudio longitudinal de administración de cannabis no farmacológico en pacientes con TEPT, aquellos

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

que consumían semanalmente redujeron un 75% todos los síntomas, aunque también eran los pacientes que tenían síntomas más graves inicialmente (Ruglass et al., 2017, citado por W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016). Un estudio (Roitman et al. (2014), citado por (Lake et al. 2020) y varios estudios de caso (Sarris et al. 2020), señalan mejoría significativa del sueño y síntomas en TEPT con usando THC oral. Hay ensayos con CBD y THC en TEPT que demuestran una mejoría del funcionamiento global (Black et al. 2019) y de la intensidad y gravedad de síntomas al cabo de 8 semanas con CBD (Elms et al. 2019, citado por Orsolini et al. 2019).

El cannabinoide sintético más estudiado es nabilona. En 5 estudios da una mejoría de las pesadillas, y en uno de ellos también de los síntomas de PTSD (Cameron et al. 2014, Fraser et al. 2009, Jetly et al. 2015, citados por (Orsolini et al. 2019 y Lake et al. 2020).

De cara al tratamiento del TEPT con cannabinoides, debe advertirse que aunque se alivien los síntomas de TEPT, también podría reforzar estilos de afrontamiento evitativo, que a largo plazo empeoran y alargan los síntomas de TEPT. Cabe señalar que se ha observado un aumento de ansiedad en voluntarios sanos y empeoramiento de síntomas en pacientes con TEPT tratados con cannabinoides, que probablemente se deba a fenómenos de tolerancia mediados por una disminución de la señalización eCB.

Cannabinoides en suicidio

El suicidio es la 3ª causa de muerte entre los 15 a los 35 años. Es un problema de salud mundial: 1 millón de personas mueren al año por suicidio en todo el mundo y entre 10 y 20 millones hacen tentativas de suicidio. En España es la principal causa de muerte no natural desde 2008 (por delante de los accidentes de tráfico, caídas, agresiones, y homicidios) (INE 2016). Solo en EE. UU, los costes económicos anuales y estimados del suicidio representan alrededor de 33 mil millones de dólares al año, y es la 14ª causa de años de vida perdidos en el mundo. Cada suicidio tiene un serio impacto sobre al menos otras seis personas.

Puede haber una infraestimación de los datos de suicidio debido al estigma social o legal respecto a esta causa de muerte, y porque muchos suicidios se catalogan como accidente (Schreiber and Culpepper n.d.).

Disponemos de datos que relacionan los tratamientos cannabinoides con el suicidio. Por ejemplo, varios ensayos con inhibidores de las enzimas que degradan los ECBs se suspendieron en los últimos años tras la retirada del mercado de rimonabant por la aparición de depresión, ideación autolítica y suicidios consumados como efectos secundarios.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Los consumidores de cannabis tienen un aumento de riesgo de ideación suicida de 4'55 veces según el meta-análisis Moore et al. (citado por Sideli et al. 2020), y de 1'5 veces según el de Gobbi et al. 2019, además de un aumento del riesgo de intento autolítico 3'46 veces. El riesgo es aún mayor en grandes consumidores de cannabis (Borges, Bagge, & Orozco, 2016, citado por Sideli et al. 2020) y en los que inician el consumo antes de la edad de 15 años (Gobbi et al. 2019). La revisión de Walsh encuentra asociación entre uso de cannabis no terapéutico y los intentos e ideación autolítica tras controlar factores de confusión en varios estudios (Beautrais, Joyce, & Mulder, 1999; Chabrol, Chauchard, y Girabet, 2008; Fergusson, Horwood, y Swain-Campbell, 2002; van Ours, Williams, Fergusson, y Horwood, 2013, citados por Walsh et al. 2017). En cambio, señala que otros estudios no encuentran asociación (Price, Hemmingsson, Lewis, Zammit, & Allebeck, 2009; Rasic, Weerasinghe, Asbridge, & Langille, 2013 citados por Walsh et al. 2017). Un estudio canadiense realizado con gemelos informa que la dependencia aumentaba 3'4 veces el riesgo de referir ideación e intentos autolíticos. Aquellos que habían probado el cannabis <100 veces referían tener ideas e intentos autolíticos con la mitad de frecuencia que los habían consumido más de 100 veces en su vida (Agrawal et al. 2017). También se ha visto un aumento del riesgo de suicidio con el consumo en paciente con trastornos bipolares (Leite et al., 2015; Pinto et al., 2019; citados por Sideli et al. 2020) y psicóticos (Coentre et al. 2017; citado por Sideli et al. 2020). Un estudio poblacional de adolescentes de países en vías de desarrollo (n=86254, 21 países) encuentra asociación entre intentos de suicidio y haber probado cannabis (OR de 2.30, CI 95%: 1.74–3.04) y entre intentos de suicidio y consumo en el último mes (OR de 2.03, 95% CI: 1.42–2.91) (Carvalho et al. 2019).

Cannabinoides en trastornos inflamatorios y de dolor crónico

Se estima una prevalencia mundial de dolor crónico de unos 1500 millones de personas (National Institute of Mental Health, 2018; citado por [IsHak et al. 2018](#)).

El dolor crónico está fuertemente asociado a la depresión, cuyos síntomas se superponen. Cuando son comórbidos se exacerban mutuamente, son más incapacitantes, responden peor a los tratamiento y suponen gastos mayores que cuando están aislados (Emptage et al., 2005; Gameroff and Olfson, 2006; citados por [Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015](#)).

Los trastornos de dolor inflamatorio y neuropático elevan 4'9 veces el riesgo de depresión (Kappelman et al., 2014; Scheidt et al., 2014; Lin et al., 2015; Hawker et al., 2011; Knaster et al., 2012; Emery et al., 2014; Lin et al., 2015; citados por [Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015](#)). Hasta un 80% de los casos depresión y trastornos por dolor aparecen asociados (Poole

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

et al., 2009; citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015), un 95% de los pacientes con TAB y DM tienen síntomas de dolor (Grover et al., 2012; Maneeton et al., 2013; Nicholl et al., 2014; Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015).

Además de la investigación de cannabinoides para la depresión, ansiedad y TEPT, se ha estudiado su efecto en el ánimo y ansiedad de personas con enfermedades multidisciplinarias.

Se ha observado cambios en los niveles de eCBs en estudios de patologías inflamatorias y de dolor, que encuentran asociación entre los niveles y resultados secundarios síntomas y escalas de ansiedad y depresión. Se ha señalado disminución de eCBs en suero en pacientes con dolor crónico, y, en pacientes con osteoartritis, una correlación positiva entre los niveles de 2-AG, dolor y depresión. La neuromielitis óptica se asocia a aumento de niveles de 2-AG y AEA, a depresión y a dolor (Kranaster et al. 2017). Además, tanto en pacientes con depresión (Tuglu et al., 2003; Knuth et al., 2014; Bay-Richter et al., 2015; citados por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015) como con trastornos por dolor (Koch et al., 2007; Ludwig et al., 2008; Kadetoff et al., 2012; citados por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015) hay un aumento de los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias y también en líquido cefalorraquídeo.

Tratamientos cannabinoides en trastornos inflamatorios y por dolor crónico

De 5 estudios que medían depresión como variable resultado en el tratamiento de dolor crónico y espasticidad en esclerosis múltiple con THC, nabiximols y nabilona, 3 estudios no encontraron diferencias con placebo y 1 señaló empeoramiento al usar nabilona (Portenoy et al. 2013; Narang et al. 2008; Frank et al. 2008; Rog et al. 2005; Wade et al. 2004; citados por Whiting et al. 2015)(Ramos-Atance JA 2019).

Presentaciones de THC como adyuvante mejoran las Escalas Hospitalarias de Ansiedad y Depresión después de 7 meses en pacientes con fibromialgia y dolor crónico central (Weber et al., 2009; citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015) (Whiting et al. 2015; citado por W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016), si bien hubo un 25% de abandonos por sus efectos secundarios (IsHak et al. 2018). En pacientes con síntomas secundarios a VIH produce mejoría anímica y de la ansiedad y disminuye el dolor muscular y neuropático (Weber et al. 2009; citado por IsHak et al. 2018). La analgesia producida por THC y CBD en pacientes con neuropatía diabética es mayor en aquellos con una comorbilidad depresiva. Nabilona produce alivio del dolor y la ansiedad y mejoría de la calidad de vida en 4 semanas de tratamiento en fibromialgia según un ECA (Skrabek et al., 2008; citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015; W. J. Huang, Chen, and Zhang 2016).

El tratamiento con nabiximol, compuesto por THC y CBD, en una proporción de 1:1, produce mejoría del ánimo y reduce el dolor crónico (Selvarajah et al., 2010; Vermersch, 2011; citados

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

por citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015). Nabilona produce una mejoría subjetiva del dolor crónico y los síntomas de TEPT (Cameron et al., 2014, citado por Orsolini et al. 2019).

La promoción de eCBs usando inhibidores las enzimas que los hidrolizan, MAGL (fármaco JZL184) y la HAAG (fármaco URB597), mitigan los procesos neuroinflamatorios y la frenan la activación de la microglía y astrocitos a un estado proinflamatorio (Katz et al., 2015; Kerr et al., 2012, 2013; Henry et al., 2014 citado por Fitzgibbon, Finn, and Roche 2015). En modelos animales de hepatitis se ha usado con éxito AEA para disminuir inflamación y aumentar las citoquinas antiinflamatorias IL-1B, IL-6, IL-9, IL-17 y factor de necrosis tumoral α (Hedge et al. 2008; citado por Boorman et al. 2016).

Cannabinoides en otras condiciones de salud

En la revisión hemos encontrado efectos terapéuticos para otras patologías de salud mental, como la psicosis y los trastornos de dependencia, y para condiciones no psiquiátricas.

Se ha dedicado especial atención al CBD por la evidencia disponible sobre su capacidad para contrarrestar los efectos psicotrópicos de THC, el agonismo RCB1 y la hiperactivación glutamatérgica, además de disponer de efectos neuroprotectores. Su potencial antipsicótico se ha puesto a prueba en 6 ECA como adyuvante a un tratamiento antipsicótico. De estos 6, solo 1 ECA halló una mejoría significativa con reducción de síntomas positivos respecto a placebo (McGuire et al. 2018; citado por Hoch et al. 2019). Se observaron mejorías no significativas comparado frente a antipsicótico en otro ECA (Leweke et al. 2011; citado por Hoch et al. 2019) y frente a placebo en otros 2 (University of Cologne, 2008; Boggs et al. 2018; citados por Hoch et al. 2019).

No se ha podido encontrar beneficio significativo en los resultados principales para los trastornos psicóticos, el TEPT, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y el síndrome de Tourette (Black et al. 2019).

Otro area de estudio para los tratamiento cannábicos son los trastornos de uso de sustancias. Khoury et al. 2017 hallan una evidencia de grado B y grado de recomendación 3 para el uso de nabiximol en el tratamiento del síndrome de abstinencia a cannabinoides. Nabiximol reduce el consumo, el ansia de consumo de cannabis y el síndrome de abstinencia, pero no afecta al número de abandonos de consumo en pacientes dependientes. El uso de dronabinol (THC) tampoco ha dado resultados positivos en el abandono de consumo, y en 2 de 3 estudios se asociaba a un aumento de efectos secundarios. 2 de 3 estudios encontraban un alivio en el ansia de consumo y 3 de 5 en la abstinencia (Hoch et al. 2019).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

En otros ámbitos de salud, los cannabinoides se han empleado como tratamiento de hiperémesis asociada a la quimioterapia (dronabinol [THC] y nabilona) y para la anorexia secundaria a SIDA (nabilona). Asimismo, PEA se ha usado como suplemento alimenticio por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y protectoras a nivel cerebral (Mattace Raso et al. 2014; Calignano et al. 1998; Solorzano et al. 2009; citados por De Gregorio et al. 2018).

Efectos adversos del consumo y de los tratamientos cannabinoides

Las consecuencias del consumo crónico de cannabis han sido objeto de estudio de múltiples estudios (Agrawal et al. 2017), revisiones (Chadwick et al. 2020), revisiones sistemáticas (Mammen et al. 2018; Campeny et al. 2020; Sideli et al. 2020) y metaanálisis (Gobbi et al. 2019; Lev-Ran et al. 2014) en los últimos años. También se ha estudiado de forma extensa el perfil de seguridad de los compuestos cannabinoides (Walsh et al. 2017; IsHak et al. 2018; Hoch et al. 2019).

Se ha confirmado la existencia de asociación entre el consumo de cannabis y la aparición de eventos adversos (Campeny et al. 2020). En particular se asocia de forma consistente con 6 eventos (ideación suicida, ansiedad, depresión, accidentes de tráfico, logros académicos y problemas respiratorios), y tiene una posible asociación con otros 5 (efectos secundarios banales, cambios cognitivos, tumor de células testiculares, cáncer de pulmón, uso de otras sustancias). Hoch et al. 2019 encuentran efectos secundarios en todos los estudios individuales realizados con THC. Según un estudio de cohortes canadiense realizado con gemelos, la asociación existente entre consumo de cannabis y depresión y conducta suicida, no puede deberse solamente que compartan factores de predisposición (Agrawal et al. 2017).

Existe una evidencia robusta de asociación entre consumo crónico de cannabis y psicosis pero no queda claro el nivel de causalidad. Un ECA controlado con placebo señaló un aumento de riesgo agudo de sintomatología psicótica con cannabis (Henquet et al. 2016; citado por Black et al. 2019).

Se ha propuesto que los cuadros psicóticos inducidos por THC son debidos a una alteración en la señalización dopaminérgica en el cuerpo estriado por sobreestimulación de RCB1 de las neuronas glutamatérgicas y GABA (Morrison and Murray, 2009; citados por Bonaccorso et al. 2019). Asimismo, se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de eCBs y la gravedad de los síntomas psicóticos, y también con la frecuencia de consumo de cannabis. También se han descrito aumento en los niveles séricos de AEA en esquizofrénicos (Potvin et al., 2008; citado por Bonaccorso et al. 2019). Se postula que la disminución de AEA puede ser

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

un mecanismo de defensa para afrontar el estado de hiperactivación (Fakhoury, 2017; Giuffrida et al., 2004a,b; citados por Bonaccorso et al. 2019).

En relación con el consumo también se ha descrito un aumento del riesgo de violencia hacia los hijos y la pareja, consecuencias psicosociales negativas a largo plazo, afectación del funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje, la atención, memoria y las habilidades motoras y verbales e impulsividad si bien esta afectación se va normalizando entre un consumo y otro, y la tolerancia a largo plazo la reduce (Hall and Degenhardt, 2009; Crean et al., 2011; Danielsson et al., 2015 ; Hall, 2015 ; Boden et al., 2017 ; Tu et al., 2008; citados por Campeny et al. 2020; Walsh et al. 2017). Se han observado cuadros amotivacionales transitorios al administrar THC terapéutico a pacientes que consumían cannabis ocasionalmente (Lawn et al., 2016). En embarazadas aumenta del riesgo neonatal (Petrangelo et al, 2018, citado por Campeny et al. 2020), de síntomas depresivos en la madre (Ko et al., 2018; citado por Campeny et al. 2020) y reduce los tiempos de lactancia materna. Un estudio con dronabinol (THC) adyuvante para fibromialgia y dolor crónico produjo un 25% de abandonos (Weber et al. 2009; citado por IsHak et al. 2018) debido a sus efectos adversos.

A nivel cerebral, el consumo crónico de marihuana produce una disminución de la expresión RCB1s (Hirvonen et al. 2012, citado por Boorman et al. 2016), y se asocia a disminución en los volúmenes y aumentos en la densidad de la sustancia gris corticales, amigdalares e hipocampales (Gobbi et al. 2019).

Se ha descubierto que el consumo crónico de cannabis disminuye la disponibilidad de RCB1s y la sensibilidad de las neuronas dopaminérgicas, lo que explica los fenómenos de tolerancia y dependencia a cannabis. Los cannabinoides producen una tolerancia cruzada con anfetaminas, opioides y cocaína (Gobbi et al. 2019).

También se ha estudiado el perfil de toxicidad de los cannabinoides sintéticos, con una gravedad variable. Los más frecuentes son taquicardia (de 37 a 77%) agitación (de 16 a 41%) y náuseas (de 13 a 94%) (Tait et al. 2016) y los más graves son depresión respiratoria, isquemia cerebral, hipertermia y convulsiones. La retirada brusca produce cuadros de abstinencia que comprende síntomas de astenia, inquietud, ansiedad, diaforesis, insomnio, disforia y ansia de consumo (El-Solh, 2018; citado por Orsolini et al. 2019).

La inexistencia de pruebas de cribado de cannabinoides sintéticos hace que el cálculo de defunciones por cannabinoides sintéticos se haga fundamentalmente a partir de autoevaluaciones. La revisión de Tait et al. 2016, tras excluir la literatura no convencional y los informes de prensa, encuentra 27 casos de defunción por cannabinoides sintéticos en 2014, y apunta que es una estimación muy conservadora.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

El tratamiento con CBD para trastornos mentales no produjo efectos secundarios significativos en los 6 ECA analizados por la revisión sistemática de Hoch et al. 2019.

CBD es un potente inhibidor del metabolismo hepático y tiene interacciones farmacológicas demostradas, por ejemplo, con benzodiazepinas, valpróico y otros anticonvulsivantes (Bornheim et al. 1994, citado por Khoury et al. 2017; Gaston et al. 2017, Morrison et al. 2019, citados por Pinto, Saraf, et al. 2019). Ambos fitocannabinoides, CBD y THC, inhiben el citocromo P450, por lo que interactúan con los múltiples fármacos que reciben su metabolización enzimática.

No hemos encontrado estudios de inhibidores de MAGL en personas. Se piensa que podrían tener desventajas respecto a los inhibidores de la HAAG, ya que la MAGL hidroliza una mayor variedad de sustratos no endocannabinoides, y podrían producir más efectos secundarios y fenómenos de tolerancia por favorecer el agonismo RCB1.

DISCUSION

La mayoría de estudios encontraron efectos beneficiosos de los tratamientos cannabinoides, pero la mayoría no alcanzan la significación estadística y miden variables subjetivas. La evidencia de alguno de sus efectos terapéuticos cannabinoides es muy baja (ansiolisis con CBD, inefectividad como antidepresivo), o baja (tratamiento de trastornos del sueño, antiemesis e inefectividad como antipsicótico).

Se encuentra una amplia variedad de limitaciones en nuestra revisión que resumimos en lo que sigue.

Limitaciones

Todavía se dispone de muy poca evidencia sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos cannabinoides (Hoch et al. 2019). Para intentar representar con más fidelidad el peor de los casos, el metaanálisis de Whiting eligió los resultados de las dosis de cannabinoides que producía efectos adversos con mayor frecuencia, por tener una asociación más probable. Pinto, Medeiros, et al. 2019 comentan que la baja disponibilidad de evidencia de CBD en trastornos del ánimo les impidió realizar meta-análisis.

Toda la evidencia de tratamientos cannabinoides procede de estudios en países donde se permite el uso de cannabis medicinal o de fármacos cannabinoides. La mayoría de los resultados de salud mental proceden del estudio de otras condiciones clínicas como resultados secundarios y no como objetivos de tratamiento (Black et al. 2019).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Sesgos

En los estudios revisados se dan asociaciones causales inciertas, gran heterogeneidad en los métodos empleados y distintos grados de calidad de evidencia. Por ejemplo, 5 estudios que midieron efectos anímicos de los cannabinoides en pacientes con dolor crónico y esclerosis múltiple tenían un riesgo de sesgos elevado o desconocido (Whiting et al. 2015).

Hemos observado el uso de relaciones causales en sentido único, cuando podrían ocurrir en ambos: la genética puede predisponer a una menor resiliencia o sobreexponer a eventos traumáticos, o los eventos traumáticos pueden ser causa de sobreexpresión fenotípica de la genética (Lazary et al. 2019).

Existe una considerable heterogeneidad (Black et al. 2019) en las estrategias metodológicas, incluyendo los tipos y tamaños de muestra, los tipos de cannabinoides, la cuantificación o no de la dosis, en la inclusión o exclusión de participantes consumidores de cannabis o de otras sustancias. Se emplean distintas formas de administración de cannabinoides (fumado, vaporizado, vía oral en comprimidos o cápsulas, espray oral, inyección intramuscular), los preparados son variados y no se describe su composición, pueden ser purificados o de origen vegetal, la descripción de dosis es vaga y en muchos casos no permite estimar la cantidad (ej. 3 consumos de cannabis al día, o 3 porros al día) (Whiting et al. 2015), y los fármacos activos comparados son variados.

Los estudios dedicados a los efectos del consumo usan términos variados, poco claros, e incluso poco relevantes para describirlo, como "uso de cannabis a lo largo de la vida" o "uso ocasional".

En algunos ECA la presentación de datos de abandono no muestra la importancia que merece, los resultados se exponen de manera selectiva, los métodos de anonimización, aleatorización, asignación de grupos e indicaciones se describen de forma inadecuada (Whiting et al. 2015), los tamaños muestrales son pequeños, la duración es diversa (entre días y varias semanas), y todavía no existen estudios de seguimiento ni de tratamientos crónicos (Hoch et al. 2019). Los resultados son difíciles de comparar y extrapolar, ya que se miden de formas muy variadas y en tiempos muy diversos, y en ocasiones se presentan mismos resultados entre estudios, pero en unos se describen los cambios intraindividuales (basal y tras el tratamiento) y en otros los interindividuales (entre distintos grupos de tratamiento). Los estudios con CBD que demuestran beneficios para los trastornos del ánimo se realizan en concentraciones conocidas de CBD puro o combinado con THC, por lo que los resultados no se pueden exportar a los extractos de CBD, al cannabis fumado, y en general a cualquier presentación no purificada y controlada (Khoury et al. 2017).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Factores de confusión

El consumo de cannabis comparte factores ambientales y de predisposición con los trastornos afectivos, conducta suicida, TEPT y psicosis. La evidencia procedente de estudios de corte transversal no permite distinguir si el uso de cannabis precede a la psicopatología como factor de riesgo o la psicopatología es anterior y favorece el consumo de cannabis (Lev-Ran et al. 2014).

En lo referido a la asociación de depresión, conductas suicidas y consumo de cannabis, todos comparten los mismos factores de predisposición genéticos y ambientales. El uso de alcohol y otras drogas es frecuente entre consumidores de cannabis y también aumentan el riesgo de depresión (Ferguson & Horwood, 1997; van Laar et al. 2007; Harder et al. 2006, 2008; Pedersen, 2008; Manrique-García et al. 2012; Degenhardt et al. 2013; citados por Lev-Ran et al. 2014). Solo la mitad de los estudios revisados por Lev-Ran et al. controlaron la existencia de uso de otras sustancias. Además, el consumo puede conducir indirectamente a peores resultados psicosociales y académicos y a experiencias traumáticas, que potencian el riesgo de depresión y suicidio.

La revisión de estudios longitudinales de Mammen et al. 2018 encontró una asociación entre uso de cannabis y empeoramiento de problemas anímicos, pero debido a las limitaciones de esos estudios, solo pueden especularlo. También advierten que al usar una muestra de predominio psiquiátrico se puede sobreestimar la asociación de patologías y gravedad de síntomas con el consumo.

La causalidad de los trastornos psicóticos por el uso de cannabis también está enturbiada por múltiples factores que sabemos están en la génesis de la enfermedad, como puede ser las variables socioeconómicas, las vivencias traumáticas y el policonsumo de drogas (Walsh et al. 2017).

Si bien se ha podido asociar consistentemente el consumo de cannabis con ansiedad, ideación suicida y depresión, que cumplen criterios de plausibilidad, evidencia experimental, coherencia y dosis-respuesta (Campeny et al. 2020), establecer inferencias causales con otros eventos adversos de salud mental se ha convertido en un reto para los investigadores (Rothman and Greenland, 2005 ; Vandembroucke et al., 2016; Campeny et al. 2020). Sin embargo, estudios con Aleatorización Mendeliana sí han permitido encontrar relación causal con el uso de tabaco y alcohol (Verweij et al., 2018, citado por Campeny et al. 2020) y un gran impacto sobre los trastornos psicóticos (Di Forti et al., 2019 ; Hall and Degenhardt, 2009 ; Hjorthoj et al., 2018 ; Shahzade et al., 2018 ; Volkow et al., 2016; Gage et al., 2017; Vaucher et al., 2018; citados por Campeny et al. 2020). También se ha visto un mayor riesgo de aumento de ansiedad,

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

depresión y TAB cuando el consumo de cannabis es elevado (Jacqueline Duperrouzel et al., 2018 ; Rasic et al., 2013 citados por Campeny et al. 2020).

Aunque algunos estudios han seguido encontrando asociación con depresión después de controlar factores de confusión, Walsh et al. 2017 no excluyen que esta asociación se deba a factores no controlados, como los cambios ambientales, psicosociales, psicológicos resultantes del consumo de cannabis, y que por lo tanto pueda no aplicarse al cannabis medicinal. Por añadidura, es posible que no todos los factores de confusión se tengan en cuenta en los estudios que los controlan. Un ejemplo es la edad de inicio de consumo de cannabis. Por sí solo, el inicio en edad temprana es un factor de riesgo para el desarrollo de DM y de trastornos de dependencia para cannabis (Paruk et al. 2015, citado por [Mammen et al. 2018](#)), además de otras psicopatologías y puede servir de puerta de entrada para otras adicciones. Por otro lado, la asociación entre consumo de cannabis y conductas suicidas ([Carvalho et al. 2019](#)) podría deberse, por ejemplo, a un estilo de afrontamiento evitativo, que predispone a desarrollar ambas conductas. Además, la persona que empieza a consumir cannabis en edad temprana, puede adoptar el consumo como estrategia de autorregulación preferida durante la adolescencia y edad adulta temprana, en un período vital para el crecimiento cerebral y asentamiento de la personalidad, impidiendo el desarrollo de nuevas estrategias de afrontamiento.

En otro orden de cosas, gran parte de los indicios a favor de un rol terapéutico del sistema eCB en la regulación del ánimo y la ansiedad se basa en el hallazgo de cambios en los niveles de eCBs. Sabemos que el metabolismo, la dieta, el uso de drogas, fármacos, el deporte y la toma de ácidos grasos poliinsaturados, pueden alterar los niveles de eCBs, dando como resultado unos variables de confusión y variabilidad interindividual. La mayoría de estudios disponibles no controlaban los niveles basales de ácidos grasos poliinsaturados ni las dietas ([Yang et al. 2019](#)).

Próximos pasos para la investigación de cannabinoides

La revisión sistemática de Black et al. 2019 informa que la evidencia disponible es muy baja y los estudios de muy baja calidad, por lo que no se puede justificar el uso de tratamientos cannabinoides. Son muchos los autores que señalan la necesidad de realizar ECA de tratamientos cannabinoides para trastornos de salud mental comparados con tratamientos habituales, psicoterapia adyuvante (Papagianni and Stevenson, 2019; citado por Bonaccorso et al. 2019) y con placebo, de alta calidad, de tamaños muestrales grandes y de larga duración, para afinar los tiempos de tratamiento óptimo, probar la efectividad, medir el riesgo de dependencia y abuso, las interacciones farmacológicas y el perfil de seguridad.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Hace falta valorar resultados relevantes para los pacientes, tales como la mejoría en puntos clave de la enfermedad, en la calidad de vida, la disminución de efectos secundarios, la remisión clínica, el uso de medidas estandarizadas de resultados y tiempos estandarizados y la reducción de tiempos de hospitalización (Wolff, Deshpande, Di Nisio, Duffy, Hernandez, Keurentjes, Lang, Misso, Ryder, Schmidtkofer, Westwood and Kleijnen 2015; citados por Khoury et al. 2017) (Whiting et al. 2015).

En el caso de que se recomiende o ponga en venta productos cannábicos para uso medicinal, se deberá realizar campañas de prevención, psicoeducación y detección de casos de abuso o dependencia, y deberán orquestarse estudios de seguridad del fármaco con evaluación de medidas de reducción de riesgos (Bonaccorso et al. 2019).

En relación a los fitocannabinoides, teniendo en cuenta los resultados antidepresivos preclínicos y los buenos resultados en ECAs en otras patologías debería tenerse en cuenta el CBD como posible tratamiento en trastornos del ánimo y urge realizar buenos ECAs en el tratamiento de episodios agudos de DM y depresión bipolar (Pinto et al. 2019). Conviene realizar estudios de CBD purificado para evitar el efecto "entourage" de la planta de cannabis y las distintas variaciones de concentración inter e intraespecie.

Aunque los inhibidores HAAG han dado resultados inconsistentes y uno de estos fármacos estudiados ha provocado efectos letales, estos compuestos también han demostrado cualidades prometedoras en estudios preclínicos. Tienen capacidad de producir efectos ansiolíticos a largo plazo, sin dar efectos secundarios psicoactivos y o fenómenos de tolerancia. Teniendo en cuenta que los eCBs se producen a demanda en situaciones de estrés en zonas y circuitos específicos, y que la distribución de HAAG es menos extensa que la de RCB1, el fármaco activaría indirectamente solo los RCB1 de las zonas cerebrales que median en momentos de estrés o de dificultad emocional, el sistema límbico. Deberán realizarse estudios de seguridad, de larga duración, para poder ampliar la evidencia clínica de estos fármacos ECA de calidad, comparados con placebo y tratamientos, con tamaños muestrales y tiempos amplios.

Recomendaciones clínicas

Pese a encontrarnos en etapas iniciales de la evaluación de seguridad y efectos adversos de los fitocannabinoides de uso médico (THC y CBD), se han dado las siguientes recomendaciones antes de plantear un tratamiento con cannabis medicinal (Beaulieu et al. 2016, citado por Sarris et al. 2020): evitar dosis altas de THC en menores de 25 años, no usar si hay antecedentes de uso de sustancias, psicosis o antecedente familiar de psicosis, evitar si hay

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

problemas cardiovasculares, respiratorios, embarazo y lactancia, o si interacciona con el tratamiento farmacológico.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sobre el sistema eCB, los cannabinoides y su papel en los trastornos del ánimo es todavía limitada y su calidad es mejorable. Aun así, nuestra revisión nos permite afirmar que:

1. El eCB es un sistema relevante de los procesos de autorregulación, procesamiento y memoria emocional.
2. El uso de cannabis está asociado a trastornos del ánimo, depresión, ansiedad e ideación y conductas autolíticas, pero las evidencias sobre un nexo causal son escasas
3. Los tratamientos con compuestos cannabinoides no han demostrado evidencia terapéutica para los trastornos del ánimo.

Dado el estímulo que ha recibido la investigación de cannabinoides en los últimos años, debe mantenerse una actitud precavida y crítica con los resultados de su uso en distintas patologías. La mayoría de estudios tienen deficiencias metodológicas relevantes que cuestionan los resultados presentados.

Varios de los cannabinoides estudiados cuentan con características farmacológicas que podrían mejorar el perfil de seguridad de alguno de los tratamientos habituales, potenciar sus efectos clínicos, y sumar una nueva herramienta para el alivio del sufrimiento que se asocia a algunos procesos vitales y de salud mental.

Tanto sus beneficios potenciales como sus graves riesgos para la salud sitúan a los cannabinoides en un plano prioritario para la salud pública. Conviene realizar ECA bien diseñados, con grandes tamaños muestrales y con tratamientos larga duración para evaluar sus efectos crónicos, así como planificar estudios de seguridad, y organizar políticas salud pública de cara a la prevención de trastornos por uso de cannabis.

Proponemos que el sistema endocannabinoide (eCB) también juega un papel central en la homeostasis del bienestar psíquico y de la respuesta de estrés.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

CONFLICTOS DE INTERÉS

J H-H, E G-B y T P-L declaran ausencia de conflictos de interés, financiación o de interés comercial en relación con el presente estudio. H B-F ha recibido honorarios por conferencias de AB-Biotics, Praxis Pharmaceuticals y Shire en los pasados 48 meses. Asimismo, durante el 2019 obtuvo una intensificación parcial becado por el Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda (IDIPHIPSA).

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

BIBLIOGRAFÍA

1. Agirregoitia, Ekaitz, Francisco Arias Horcajadas, Fernando Berrendero, José Carlos Bouso, and JA Ramos-Atance. 2019. *Efectos Terapéuticos de Los Cannabinoides*. Edited by Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid. *Efectos Terapéuticos de Los Cannabinoides*. Madrid. https://www.tesla.com/en_EU/autopilot.
2. Agrawal, Arpana, Elliot C. Nelson, Kathleen K. Bucholz, Rebecca Tillman, Richard A. Grucza, Dixie J. Statham, Pamela AF Madden, Nicholas G. Martin, Andrew C. Heath, and Michael T. Lynskey. 2017. "Major Depressive Disorder, Suicidal Thoughts and Behaviours, and Cannabis Involvement in Discordant Twins: A Retrospective Cohort Study." *The Lancet Psychiatry* 4 (9): 706–14. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30280-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30280-8).
3. Bennett, Maxwell R., Jonathon Arnold, Sean N. Hatton, and Jim Lagopoulos. 2017. "Regulation of Fear Extinction by Long-Term Depression: The Roles of Endocannabinoids and Brain Derived Neurotrophic Factor." *Behavioural Brain Research* 319: 148–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.029>.
4. Black, Nicola, Emily Stockings, Gabrielle Campbell, Lucy T. Tran, Dino Zagic, Wayne D. Hall, Michael Farrell, and Louisa Degenhardt. 2019. "Cannabinoids for the Treatment of Mental Disorders and Symptoms of Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet Psychiatry* 6 (12): 995–1010. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8).
5. Bonaccorso, Stefania, Angelo Ricciardi, Caroline Zangani, Stefania Chiappini, and Fabrizio Schifano. 2019. "Cannabidiol (CBD) Use in Psychiatric Disorders: A Systematic Review." *NeuroToxicology* 74 (August): 282–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.002>.
6. Boorman, Emily, Zuzanna Zajkowska, Rumsha Ahmed, Carmine M. Pariante, and Patricia A. Zunszain. 2016. "Crosstalk between Endocannabinoid and Immune Systems: A Potential Dysregulation in Depression?" *Psychopharmacology* 233 (9): 1591–1604. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4105-9>.
7. Campeny, Eugenia, Hugo López-Pelayo, David Nutt, Chrysanthi Blithikioti, Clara Oliveras, Laura Nuño, Rafael Maldonado, et al. 2020. "The Blind Men and the Elephant: Systematic Review of Systematic Reviews of Cannabis Use Related Health Harms." *European Neuropsychopharmacology*, 1–35. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.02.003>.
8. Carvalho, Andre F., Brendon Stubbs, Davy Vancampfort, Stefan Kloiber, Michael Maes, Joseph Firth, Paul A. Kurdyak, Dan J. Stein, Jürgen Rehm, and Ai Koyanagi. 2019. "Cannabis Use and Suicide Attempts among 86,254 Adolescents Aged 12–15 Years from 21 Low- and Middle-

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- Income Countries." *European Psychiatry* 56: 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.006>.
9. Chadwick, Verity L., Cathrin Rohleder, Dagmar Koethe, and F. Markus Leweke. 2020. "Cannabinoids and the Endocannabinoid System in Anxiety, Depression, and Dysregulation of Emotion in Humans." *Current Opinion in Psychiatry* 33 (1): 20–42. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000562>.
10. Colino, L, Javier Herranz-Herrer, Elena Gil-Benito, Teresa Ponte-lópez, L. Colino, Javier Herranz-Herrer, Elena Gil-Benito, et al. 2018. "Cannabinoid Receptors, Mental Pain and Suicidal Behavior: A Systematic Review." *Current Psychiatry Reports* 20 (3). <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0880-4>.
11. D'Souza, Deepak Cyril, Jose Cortes-Briones, Gina Creatura, Grai Bluez, Halle Thurnauer, Emma Deaso, Kim Bielen, et al. 2019. "Efficacy and Safety of a Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor (PF-04457845) in the Treatment of Cannabis Withdrawal and Dependence in Men: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 2a Single-Site Randomised Controlled Trial." *The Lancet Psychiatry* 6 (1): 35–45. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30427-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30427-9).
12. Fitzgibbon, Marie, David P. Finn, and Michelle Roche. 2015. "High Times for Painful Blues: The Endocannabinoid System in Pain-Depression Comorbidity." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 19 (3): 1–20. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv095>.
13. Fowler, Christopher J. 2015. "The Potential of Inhibitors of Endocannabinoid Metabolism as Anxiolytic and Antidepressive Drugs-A Practical View." *European Neuropsychopharmacology* 25 (6): 749–62. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.02.005>.
14. Gobbi, Gabriella, Tobias Atkin, Tomasz Zytynski, Shouao Wang, Sorayya Askari, Jill Boruff, Mark Ware, et al. 2019. "Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>.
15. Gobira, Pedro H., Isabel V. Lima, Luara A. Batista, Antônio C. De Oliveira, Leonardo B. Resstel, Carsten T. Wotjak, Daniele C. Aguiar, and Fabricio A. Moreira. 2017. "N-Arachidonoyl-Serotonin, a Dual FAAH and TRPV1 Blocker, Inhibits the Retrieval of Contextual Fear Memory: Role of the Cannabinoid CB1 Receptor in the Dorsal Hippocampus." *Journal of Psychopharmacology* 31 (6): 750–56. <https://doi.org/10.1177/0269881117691567>.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

16. Gregorio, D. De, M. Manchia, B. Carpiniello, F. Valtorta, M. Nobile, G. Gobbi, and S. Comai. 2018. "Role of Palmitoylethanolamide (PEA) in Depression: Translational Evidence." *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
17. Halladay, Jillian E., Michael H. Boyle, Catharine Munn, Susan M. Jack, and Katholiki Georgiades. 2019. "Sex Differences in the Association Between Cannabis Use and Suicidal Ideation and Attempts, Depression, and Psychological Distress Among Canadians." *Canadian Journal of Psychiatry* 64 (5): 345–50. <https://doi.org/10.1177/0706743718804542>.
18. Halladay, Jillian E., Catharine Munn, Michael Boyle, Susan M. Jack, and Katholiki Georgiades. 2020. "Temporal Changes in the Cross-Sectional Associations between Cannabis Use, Suicidal Ideation, and Depression in a Nationally Representative Sample of Canadian Adults in 2012 Compared to 2002." *Canadian Journal of Psychiatry* 65 (2): 115–23. <https://doi.org/10.1177/0706743719854071>.
19. Hill, Matthew N., Patrizia Campolongo, Rachel Yehuda, and Sachin Patel. 2018. "Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder." *Neuropsychopharmacology* 43 (1): 80–102. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.162>.
20. Hillard, Cecilia, and Qing-song Liu. 2014. *Endocannabinoid Signaling in the Etiology and Treatment of Major Depressive Illness*. *Current Pharmaceutical Design*. Vol. 20. <https://doi.org/10.2174/13816128113196660735>.
21. Hoch, Eva, Dominik Niemann, Rupert von Keller, Miriam Schneider, Chris M. Friemel, Ulrich W. Preuss, Alkomiet Hasan, and Oliver Pogarell. 2019. "How Effective and Safe Is Medical Cannabis as a Treatment of Mental Disorders? A Systematic Review." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 269 (1): 87–105. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00984-4>.
22. Huang, Wen Juan, Wei Wei Chen, and Xia Zhang. 2016. "Endocannabinoid System: Role in Depression, Reward and Pain Control (Review)." *Molecular Medicine Reports* 14 (4): 2899–2903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>.
23. Huang, Zhen, Daisuke Ogasawara, Uthpala I Seneviratne, Armand B Cognetta, Christopher W. am Ende, Deane M Nason, Kimberly Lapham, et al. 2019. "Global Portrait of Protein Targets of Metabolites of the Neurotoxic Compound BIA 10-2474." *ACS Chem Biol*. 14 (2): 192–97. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150612225212>.
24. Huang, Zhen, Daisuke Ogasawara, Uthpala I Seneviratne, Armand B Cognetta, Deane M Nason, Kimberly Lapham, John Litchfield, et al. 2015. "Inhibitors of Fatty Acid Amide

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase: New Targets for Future Antidepressants." *Current Neuropharmacology* 25 (June 2019): 760–75. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150612225212>.
25. ——. 2019. "Global Portrait of Protein Targets of Metabolites of the Neurotoxic Compound BIA 10-2474." *ACS Chem Biol.* 14 (2): 192–97. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150612225212>.
26. INE. 2016. "Defunciones Por Suicidio En 2016." 2016. <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2016/l0/&file=05001.px>.
27. IsHak, Waguih William, Raymond Y. Wen, Lancer Naghdechi, Brigitte Vanle, Jonathan Dang, Michelle Knosp, Julieta Dascal, et al. 2018. "Pain and Depression: A Systematic Review." *Harvard Review of Psychiatry* 26 (6): 352–63. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000198>.
28. Khoury, Julia Machado, Maila de Castro Lourenço das Neves, Marco Antônio Valente Roque, Daniela Alves de Brito Queiroz, André Augusto Corrêa de Freitas, Ângelo de Fátima, Fabrício A. Moreira, and Frederico Duarte Garcia. 2017. "Is There a Role for Cannabidiol in Psychiatry?" *World Journal of Biological Psychiatry* 20 (2): 101–16. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1285049>.
29. 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): 177–86. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0900-1>.
30. Kong, Xiangjuan, Qingshan Miao, Xiaozhi Lu, Zeng Zhang, Min Chen, Jinxiang Zhang, and Jinguo Zhai. 2019. "The Association of Endocannabinoid Receptor Genes (CNR1 and CNR2) Polymorphisms with Depression: A Meta-Analysis." *Medicine* 98 (46): e17403. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017403>.
31. Kranaster, Laura, Carolin Hoyer, Suna Su Aksay, Jan Malte Bumb, F. Markus Leweke, Christoph Janke, Manfred Thiel, Beat Lutz, Laura Bindila, and Alexander Sartorius. 2017. "Electroconvulsive Therapy Enhances Endocannabinoids in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Major Depression: A Preliminary Prospective Study." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 267 (8): 781–86. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0789-7>.
32. Lake, Stephanie, Thomas Kerr, Jane Buxton, Zach Walsh, Brandon D.L. Marshall, Evan Wood, and M. J. Milloy. 2020. "Does Cannabis Use Modify the Effect of Post-Traumatic Stress Disorder on Severe Depression and Suicidal Ideation? Evidence from a Population-Based Cross-

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

- Sectional Study of Canadians." *Journal of Psychopharmacology* 34 (2): 181–88. <https://doi.org/10.1177/0269881119882806>.
33. Lazary, J., Nora Eszlari, Gabriella Juhasz, and Gyorgy Bagdy. 2019. "A Functional Variant of CB2 Receptor Gene Interacts with Childhood Trauma and FAAH Gene on Anxious and Depressive Phenotypes." *Journal of Affective Disorders* 257 (July): 716–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.083>.
34. Lev-Ran, S., M. Roerecke, B. Le Foll, T. P. George, K. McKenzie, and J. Rehm. 2014. "The Association between Cannabis Use and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies." *Psychological Medicine* 44 (4): 797–810. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001438>.
35. Liu, Qing Rong, Ana Canseco-Alba, Hai Ying Zhang, Patricia Tagliaferro, Monika Chung, Eugene Dennis, Branden Sanabria, et al. 2017. "Cannabinoid Type 2 Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Psychomotor Behaviors, Alters Anxiety, Depression and Alcohol Preference." *Scientific Reports* 7 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17796-y>.
36. Mammen, G, S Rueda, M Roerecke, S Bonato, S Lev-Ran, and J Rehm. 2018. "Association of Cannabis With Long-Term Clinical Symptoms in Anxiety and Mood Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies." *J Clin Psychiatry* 79 (4): 17r11839.
37. Mato, Susana, Fuencisla M Pilar-Cuéllar, Elsa Valdizána, Javier González-Maeso, Rafael Rodríguez-Puertas, Javier Meana, Joan Sallés, Benedicto Crespo-Facorro, and Ángel Pazosa. 2018. "Selective Up-Regulation of Cannabinoid CB1 Receptor Coupling to Go-Proteins in Suicide Victims with Mood Disorders." *Biochem Pharmacol.* 157 (1): 258–65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
38. Meyer, Jacob D., Kevin M. Crombie, Dane B. Cook, Cecilia J. Hillard, and Kelli F. Koltyn. 2019. "Serum Endocannabinoid and Mood Changes after Exercise in Major Depressive Disorder." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 51 (9): 1909–17. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002006>.
39. Micale, Vincenzo, Vincenzo Di Marzo, Alexandra Sulcova, Carsten T. Wotjak, and Filippo Drago. 2013. "Endocannabinoid System and Mood Disorders: Priming a Target for New Therapies." *Pharmacology and Therapeutics* 138 (1): 18–37. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.002>.
40. Orsolini, Laura, Stefania Chiappini, Umberto Volpe, Domenico De Berardis, Roberto Latini, Gabriele Duccio Papanti, and John Martin Corkery. 2019. "Use of Medicinal Cannabis and

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review." *Medicina (Lithuania)* 55 (9): 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina55090525>.

41. Patel, Sachin, and Cecilia J. Hillard. 2009. "Role of Endocannabinoid Signaling in Anxiety and Depression." *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 1, 1: 348–65. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-88955-7>.
42. Pinto, Jairo Vinícius, Leonardo Simão Medeiros, Gabriel Santana da Rosa, Carlos Eduardo Santana de Oliveira, José Alexandre de Souza Crippa, Ives Cavalcante Passos, and Márcia Kauer-Sant'Anna. 2019. "The Prevalence and Clinical Correlates of Cannabis Use and Cannabis Use Disorder among Patients with Bipolar Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 101 (April): 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.004>.
43. Pinto, Jairo Vinícius, Gayatri Saraf, Christian Frysch, Daniel Vigo, Kamyar Keramatian, Trisha Chakrabarty, Raymond W. Lam, Márcia Kauer-Sant'Anna, and Lakshmi N. Yatham. 2019. "Cannabidiol as a Treatment for Mood Disorders: A Systematic Review." *Canadian Journal of Psychiatry*, 1–15. <https://doi.org/10.1177/0706743719895195>.
44. Poleszak, Ewa, Sylwia Wośko, Karolina Sławińska, Aleksandra Szopa, Andrzej Wróbel, and Anna Serefko. 2018. "Cannabinoids in Depressive Disorders." *Life Sciences* 213: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.058>.
45. Ramos-Atance JA, Guzmán-Pastor M. 2019. *Usos Medicinales Del Cannabis ¿Qué Sabemos Sobre Sus Propiedades Curativas?* 1st ed. Madrid: La Catarata.
46. Rodríguez Vega, Beatriz. 2019. *Esto de Ser Humano: Contemplando La Luz a Través de La Herida*. Edited by S.A. Desclée de Brouwer. 1st ed. Bilbao.
47. Sareen, Jitender. 2020. "Posttraumatic Stress Disorder in Adults: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, Course, Assessment, and Diagnosis." Jan 10, 2020. 2020. [https://www-uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/posttraumatic-stress-disorder-in-adults-epidemiology-pathophysiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=ptsd-prevalence&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=.](https://www-uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/posttraumatic-stress-disorder-in-adults-epidemiology-pathophysiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=ptsd-prevalence&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=)
48. Sarris, Jerome, Justin Sinclair, Diana Karamacoska, Maggie Davidson, and Joseph Firth. 2020. "Medicinal Cannabis for Psychiatric Disorders: A Clinically-Focused Systematic Review." *BMC Psychiatry* 20 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8>.
49. Schreiber, J, and L Culpepper. n.d. "Suicidal Ideation and Behavior in Adults." UpToDate. Accessed October 1, 2019. <https://www.uptodate.com>.

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

50. Sideli, Lucia, Harriet Quigley, Caterina La Cascia, and Robin M. Murray. 2020. "Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders." *Journal of Dual Diagnosis* 16 (1): 22–42. <https://doi.org/10.1080/15504263.2019.1674991>.
51. Smaga, Irena, Beata Bystrowska, Dawid Gawliński, Edmund Przegaliński, and Małgorzata Filip. 2014. "The Endocannabinoid / Endovanilloid System and Depression," 462–74.
52. Smith, Kathy B., and Craig Allen Smith. 2018. *World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime*. Viena. <https://doi.org/10.1080/00909887909365203>.
53. Stampanoni Bassi, Mario, Luana Gilio, Pierpaolo Maffei, Ettore Dolcetti, Antonio Bruno, Fabio Buttari, Diego Centonze, and Ennio Iezzi. 2018. "Exploiting the Multifaceted Effects of Cannabinoids on Mood to Boost Their Therapeutic Use against Anxiety and Depression." *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11 (November): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00424>.
54. Tait, Robert J., David Caldicott, David Mountain, Simon L. Hill, and Simon Lenton. 2016. "A Systematic Review of Adverse Events Arising from the Use of Synthetic Cannabinoids and Their Associated Treatment." *Clinical Toxicology* 54 (1): 1–13. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1110590>.
55. Tripathi, Rati Kailash Prasad. 2020. "A Perspective Review on Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors as Potential Therapeutic Agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* 188: 111953. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111953>.
56. Tripathi, Rati Kailash Prasad, Matthew N. Hill, Patrizia Campolongo, Rachel Yehuda, and Sachin Patel. 2020. "A Perspective Review on Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors as Potential Therapeutic Agents." *Neuropsychopharmacology* 188 (1): 80–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111953>.
57. Walsh, Zach, Raul Gonzalez, Kim Crosby, Michelle S. Thiessen, Chris Carroll, and Marcel O. Bonn-Miller. 2017. "Medical Cannabis and Mental Health: A Guided Systematic Review." *Clinical Psychology Review* 51: 15–29. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.10.002>.
58. Whiting, Penny F., Robert F. Wolff, Sohan Deshpande, Marcello Di Nisio, Steven Duffy, Adrian V. Hernandez, J. Christiaan Keurentjes, et al. 2015. "Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 313 (24): 2456–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>.
59. Yang, Bo, Lin Lin, Richard P. Bazinet, Yu Chuan Chien, Jane Pei Chen Chang, Senthil Kumaran Satyanarayanan, Huanxing Su, and Kuan Pin Su. 2019. "Clinical Efficacy and Biological

Sistema endocannabinoide en los trastornos del ánimo y la conducta suicida

Regulations of ω -3 PUFA-Derived Endocannabinoids in Major Depressive Disorder.” *Psychotherapy and Psychosomatics* 88 (4): 215–24. <https://doi.org/10.1159/000501158>.

60. Yin, A., F. Wang, and X. Zhang. 2018. “Integrating Endocannabinoid Signaling in the Regulation of Anxiety and Depression.” *Acta Pharmacologica Sinica*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0051-5>.
61. Zhou, Dan, Yue Li, Tian Tian, Wei Quan, Lei Wang, Qing Shao, Lian Qiang Fu, et al. 2017. “Role of the Endocannabinoid System in the Formation and Development of Depression.” *Pharmazie* 72 (8): 435–39. <https://doi.org/10.1691/ph.2017.7474>.