

# Alteraciones de la memoria producidas por el uso de marihuana

Revisión

## Resumen

*La Cannabis sativa (marihuana, hachís) es una de las tres sustancias psicoactivas más usadas en el mundo desde mediados de los años 70.*

*Comparte su lugar de privilegio con el tabaco y el alcohol, siendo, a diferencia de estas, una droga ilícita. El fumar marihuana prevalece en alrededor del 20% de la población de entre 14 y 18 años.*

*La Cuarta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas (JND-ONUDD-OEA), realizada durante noviembre/diciembre de 2006 en el Uruguay, muestra un ascenso notorio del consumo de marihuana entre los años 2001-2006, siendo la droga ilegal más consumida, colocando a este país en el primer lugar de América del Sur en el consumo de esta sustancia, seguido por Chile.*

*El presente trabajo surge como inquietud ante el consumo crónico y creciente en poblaciones de jóvenes que cursan estudios secundarios y universitarios, dadas las posibles consecuencias a largo plazo sobre la cognición, la atención, el desempeño de tareas complejas y la memoria.*

*En una reciente revisión de la bibliografía existente al respecto, hemos visto que las investigaciones en humanos están basadas, fundamentalmente, en la búsqueda de sus efectos sobre la memoria de corto plazo, la memoria episódica y la memoria verbal; otros trabajos hacen referencia a la "working memory" y a la memoria semántica de largo plazo y unos pocos plantean daños en la memoria procedural o implícita. Más recientemente aun, algunas investigaciones muestran alteraciones del neurodesarrollo en cerebros de individuos jóvenes y muy jóvenes, consumidores de marihuana en forma crónica.*

*Como conclusión, el uso prolongado y en concentraciones de alrededor de 13 mg de delta 9 THC produce déficit en la atención, en la integración de información compleja, en la memoria a corto y a largo plazo, así como en el neurodesarrollo, produciendo, como consecuencia, un descenso de la capacidad de aprendizaje.*

## Palabras clave

Memoria  
Marihuana  
Cannabis

## Summary

*Cannabis sativa (marijuana, hashish) is one of the three most used psychoactive substances worldwide since the mid 1970s.*

*It shares its privileged place with tobacco and alcohol, being –unlike these– an illicit drug. Smoking marijuana prevails among 20% of the population aged 14 to 18.*

*The Fourth National Home Survey on Drug Use (JND - ONUDD - OEA), carried out during November/December 2006 in Uruguay, shows a remarkable increase of marijuana use from 2001 throughout 2006, becoming the most consumed illicit drug, thus situating that country in the first place in South America for cannabis use, followed by Chile.*

*The present paper emerges in the context of the authors' concern regarding chronic and increasing consumption in young populations of high school and college students, due to its possible long-term effects on cognition, attention, performance in complex tasks and memory.*

*A recent review of references regarding these items, has revealed that human research mainly explores effects of marijuana in short term memory, episodic memory and verbal memory, whereas other papers consider working memory and semantic long-term memory, while a few report impairments in procedural or implicit memory. Even more recent investigations show neurodevelopment disorders in young and very young chronic marijuana users.*

*It is concluded that long-term use of delta-9-THC in concentrations of about 13 mg produces impairments in attention, in integration of complex information, and short and long-term memory, as well as in neurodevelopment, therefore engendering impairment in learning abilities.*

## Key words

Memory  
Marijuana  
Cannabis

## Autora

### Laura Sarubbo

Médico Psiquiatra. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina. Egresada de la Universidad de la República Oriental del Uruguay. Ex Asistente de Clínica Psiquiátrica Especializada en Psicoterapia de la Facultad de Medicina Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Ex Asistente de la Facultad de Psicología, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:

Manuel Alonso 1719  
agosto@mednet.org.uy

## Introducción

*“¿Qué hace que un hombre sea hombre? ¿Es, acaso, su origen?; quizás no importe cómo comience; lo importante es cómo decide finalizar las cosas y para esto es necesaria su memoria.”*

Anónimo

En el año 1964 se aisló e identificó el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis que llevó al descubrimiento del sistema endocannabinoide. Este, con sus receptores específicos y sus ligandos endógenos, abrió un campo diferente al entendimiento del funcionamiento cerebral.

Es bien conocido, hoy en día, su involucramiento en las funciones cerebrales específicas, de las cuales destacamos: el control de los movimientos, la memoria, el aprendizaje y las emociones. También interviene en algunos procesos de desarrollo fundamentales, tales como la proliferación, migración y diferenciación celular.

El presente trabajo nace como inquietud ante el creciente consumo de marihuana en poblaciones de jóvenes y no tan jóvenes en todo el mundo, y sus repercusiones, no tan sabidas, a nivel del funcionamiento cerebral.

## Desarrollo

En el Uruguay se realizó la Cuarta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas (JND-ONUDD-OEA), durante noviembre/diciembre de 2006, con una muestra de 7.000 encuestados seleccionados entre una población de 12 a 65 años, residentes en ciudades de 10.000 habitantes y más. Sus resultados muestran un ascenso notorio del consumo de marihuana entre los años 2001-2006, siendo esta la droga ilegal más consumida, ubicando a Uruguay en el primer lugar de América del Sur en el consumo de esta sustancia, seguido por Chile.

De la muestra general, un 33,5% de los encuestados expresó haber consumido marihuana en el último año, y un 57,9% dijo hacerlo a diario.

De los datos, se observa que unas 28.000 personas presentan algún signo de dependencia; son 16.000 los nuevos consumidores de marihuana en el último año (Tabla 1).

Tabla 1

- Casi 13 de cada 100 uruguayos consumieron alguna vez en la vida alguna sustancia ilegal. La mitad de ellos en el último año.
- Son 16.000 los nuevos consumidores de marihuana en el último año: 4.800 de cocaína y 1.600 de pasta base.

Sustancia	Incidencia (%)	Dependencia (%)
Alcohol	1.9	30
Tabaco	1.8	70
Marihuana	1.0	33
Cocaína	0.3	30
Pasta base	0.1	57

Consumo de Drogas (JND-ONUDD-OEA). Extraído de la Cuarta Encuesta Nacional en Hogares.

El 17% de los encuestados manifestó haber sentido curiosidad por probar alguna droga ilegal, y el 7% dijo que probaría si tuviera la oportunidad. Con respecto a la percepción del riesgo de los consumidores frecuentes, el 14,5% habla de un riesgo leve a moderado<sup>1</sup>.

## Antecedentes históricos

La primera mención del uso de cannabis y sus derivados se remonta al imperio chino, en el 2727 a. C. En la farmacopea de esa época se la nombra por sus propiedades medicinales, empleándose en la fabricación de fibras textiles. Quizás se originó el uso en Asia central, extendiéndose desde allí hacia el occidente debido a su utilidad en la manufactura de tejidos y de cuerdas.

La primera prohibición de su uso data del Medioevo, por considerarla una sustancia que producía embriaguez.

Llega a América hacia la mitad del siglo XVII, traída por los españoles, quienes la emplearon en la fabricación de aparejos, y no es utilizada por todas estas regiones como sustancia psicoactiva hasta la mitad del siglo XIX. Su uso se popularizó en los años 60, y desde esa fecha su consumo ha ido en aumento, habiéndose independizado de su utilización con fines religiosos<sup>2</sup>.

## Farmacocinética y farmacodinamia

Durante los años 90 se investigó el mecanismo de acción de la marihuana mediante su metabolito activo, delta-9 THC. Se descubrió la existencia de un sistema cannabinoide endógeno, cuyos receptores han sido bien identificados (los CB1 y CB2). En forma reciente, se ha descrito un tercer receptor.

En la actualidad, se conoce con exactitud los efectos sobre el SNC y periférico, así como también sobre el sistema CV, destacándose aquellos que se observan a nivel del ojo (disminución de la presión intraocular) y como analgésico y antiemético, lo que da la posibilidad de su uso terapéutico.

Dentro de los endocannabinoides se ha aislado en los tejidos animales la araquidonoiletanolamida (anandamida) y el 2-araquidonoilglicerol, sustratos de los receptores CB1 y CB2, cuya actividad psicoactiva corresponde a la acción específica de los CB1.

Solo un 1% del delta-9-THC, que circula en el plasma, penetra a nivel del SNC, concentrándose en mayor medida en el caudado, putamen, tálamo, hipocampo, amígdala, corteza cerebral y septum.

Provoca efectos euforizantes, frente a los cuales no se desarrolla tolerancia; también alteraciones perceptuales, deterioro cognitivo y efectos ansiogénicos, a los que sí se desarrolla posible tolerancia<sup>3, 4</sup>.

Produce efectos psicótico-miméticos transitorios similares a los que se observan en la esquizofrenia, por lo que se ha usado como modelo posible para el estudio de esta enfermedad en el laboratorio.

Desde el punto de vista conductual, y de manera general, ya que sus efectos dependen de numerosas variables como son las expectativas de consumo, el ambiente en donde es consumida, y el propio consumidor, se podría decir que tanto con dosis bajas como altas, estos efectos son de tipo depresores, con la diferencia de que a dosis bajas los cannabinoides producen efectos excitatorios ante estímulos mínimos. Característica que comparte con otras sustancias usadas como drogas de abuso. Se describe también un comportamiento dual agresivo-apático.

Desde el punto de vista de la actividad motora puede producir ataxia e hipoquinesia.

Induce hipotermia en animales normotérmicos, siendo más potente en su acción en animales con hipertermia, por su acción a nivel hipotalámico.

El cannabidiol (CBD) tiene actividad anticonvulsivante, potenciando además a las benzodiazepinas, cuya acción dependería de los receptores GABA.

Actúan sobre la memoria, efecto que se desarrollará más adelante. Las alteraciones sobre la “working memory” podrían ser revertidas con la administración de olanzapina (antipsicótico atípico) y no con la de haloperidol (antipsicótico típico)<sup>5</sup>.

## Mecanismo de acción

Se ha descrito varios subtipos de receptores de membrana, de los cuales los más estudiados son los CB1 y CB2, que están acoplados a proteínas G. Los CB2 están presentes en el sistema inmune y en algunos otros tejidos. Los CB1 están situados fundamentalmente a nivel del sistema nervioso central, aunque también se han encontrado en la periferia. Habría cierta selectividad de los ligandos para unirse a cada uno de los diferentes subtipos de receptores pero, en general, dependiendo de la población que haya en los tejidos, cualquiera de ellos es capaz de activarlos.

El receptor CB1 fue el primero en identificarse y clonarse. Localizado a nivel del sistema nervioso central, sobre todo en la corteza

cerebral, el neocórtex –en menor densidad–; y en los ganglios basales, el cerebelo y el hipocampo en abundancia. En el hipocampo se sitúan a nivel de las regiones CA1 y CA3, y el giro dentado: la información ingresa en el hipocampo, circula por el giro dentado, procesándose a través de las regiones CA3 y CA1 del *subiculum*. Tanto el giro dentado como las regiones CA1 y CA3 tienen gran cantidad de receptores CB1 (siendo CA3 más densa en ellos). Estas regiones tienen células piramidales como sus neuronas principales.

Son receptores unidos a proteínas Gi, cuyo acoplamiento produce inhibición de la adenilato ciclasa, con inhibición de la producción de AMP cíclico (Figura 1). Los cannabinoides y sus agonistas estimulan el área tegmental ventral (ATV), área implicada en los fenómenos de recompensa y actúan de modo selectivo aumentando la concentración extraneuronal de dopamina en la corteza del núcleo accumbens, sectores involucrados en los efectos reforzadores de las sustancias psicoactivas.

A nivel del cerebelo, los CB1 están localizados junto a otros receptores, como los GABA-B,

produciendo el fenómeno de convergencia; por lo cual se ha propuesto que los cannabinoides podrían actuar como moduladores de otros sistemas. Pueden también aparecer acoplados a los canales de calcio, de forma tal que su activación bloquea la entrada de este ion. Esta acción podría ser independiente de la activación de la proteína Gi. Los CB1 intervienen también en la producción de óxido nítrico, así como en la salida al medio extracelular del potasio. Inducen la expresión de genes de transcripción temprana, y activan la cascada de la MAP quinasa (Figura 2).

Los ligandos endógenos del sistema cannabinoide son derivados del ácido araquidónico y de otros ácidos grasos poliinsaturados. El primero que fue aislado es la araquidonoil-etanolamida (anandamida), que se fija con mayor selectividad a los CB1. Luego, se aisló el 2-araquidonilglicerol, localizado primariamente en el intestino, encontrándose a nivel del sistema nervioso central en concentraciones mayores que el anterior. Se ha demostrado que este es un mediador de los fenómenos de potenciación a largo plazo (LTP). Son sintetizados, liberados, recaptados y degradados a nivel de las células nerviosas.

Figura 1

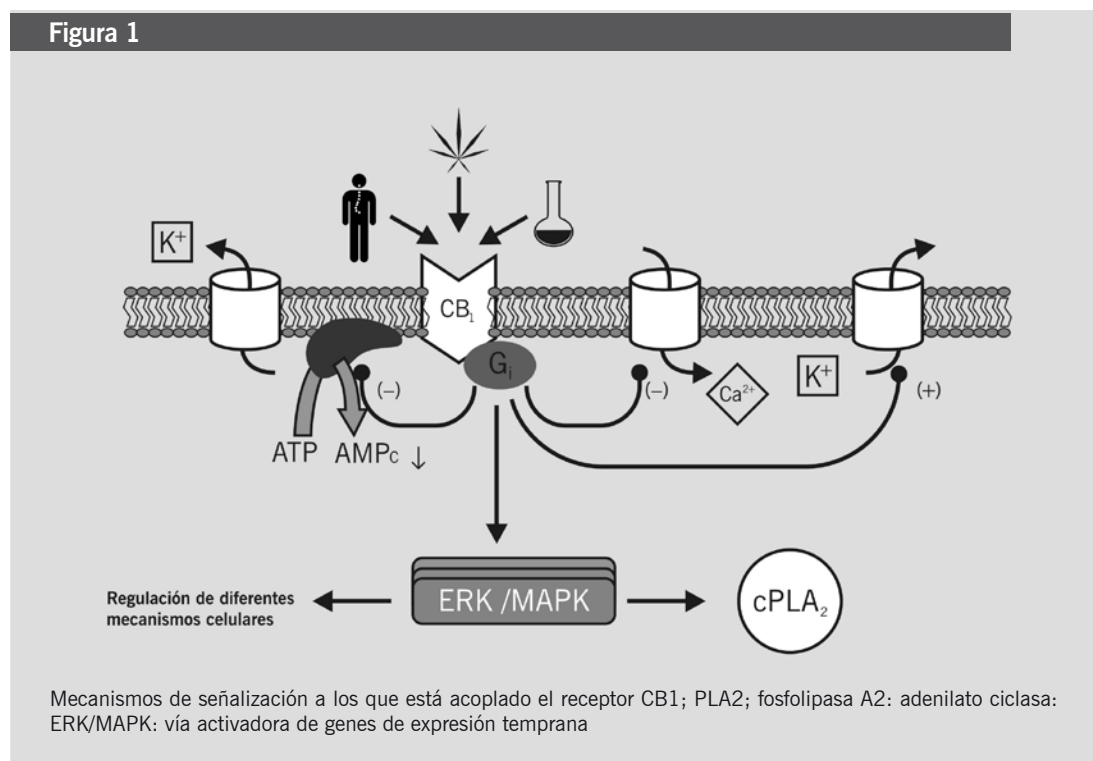
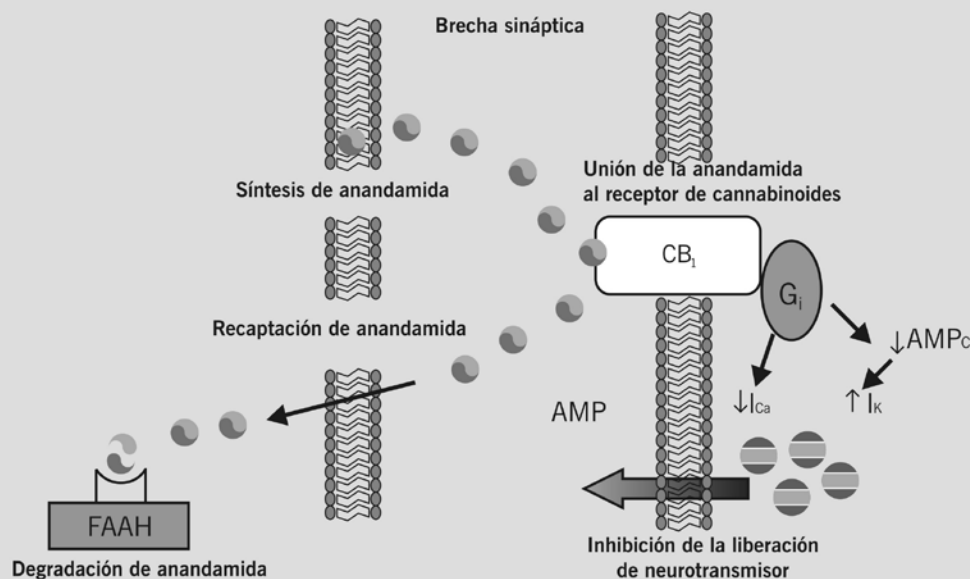


Figura 2



Esquema de los procesos de síntesis, liberación, unión a receptores, captación y degradación de endocannabinoides

La síntesis de anandamida depende del calcio, y se produce por la hidrólisis de un precursor de membrana hidrolizado por la fosfolipasa D. La anandamida no se almacena, y su síntesis es producida para ser liberada en respuesta a estímulos que aumentan el calcio intracelular. Luego de su liberación actúa en los receptores de membrana ubicados a nivel presináptico, por lo que intervendría en el control de la emisión de neurotransmisores como son el GABA y el glutamato. La terminación de su acción se hace por un proceso de captación de las neuronas y astrocitos, aunque no se ha podido aislar aún su transportador. Una vez dentro de la célula, son degradados mediante hidrólisis por la FAAH (Figura 2).

Mecanismo similar de síntesis, liberación e inactivación, funcionaría para el resto de los endocannabinoides. Se habla de la existencia de ligandos endógenos no lipídicos, que actuarían específicamente sobre los CB<sub>1</sub>.

El sistema endocannabinoide a nivel cerebral participa en la regulación de la actividad motora, del aprendizaje, de la memoria y de la nocicepción, por lo que puede decirse que

interviene en procesos de modulación fisiológica tanto en el cerebro (sobre todo durante su desarrollo), como en el sistema inmune, en el endócrino y a nivel del metabolismo energético<sup>6</sup>.

Los cannabinoides son capaces de producir efectos similares a los que produce el resto de las sustancias psicoactivas de abuso, como son tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia.

Con respecto a la tolerancia, se observa en los consumidores crónicos y se desarrolla tolerancia cruzada con otras drogas depresoras como el alcohol.

Inducen dependencia, manifestada por síntomas similares a los mostrados por los opioides, si bien con la marihuana estos son más leves.

La sintomatología de la abstinencia se manifiesta en general por un aumento de conductas agresivas inespecíficas, las que son particularmente importantes si se les asocia abstinencia a otras sustancias.

Algunos estudios han mostrado la participación del sistema dopaminérgico meso-límbico-cortical, en donde se observaron cambios plásticos en las neuronas dopaminérgicas situadas en ATV, que proyectan al núcleo accumbens, similares a los cambios que se producen en los síndromes de abstinencia por morfina y por alcohol.

Las acciones iniciales de los cannabinoides se transforman, luego del consumo repetido, en cambios moleculares y celulares estables, siendo el resultado final la inhibición de las neuronas GABAérgicas espinosas medianas de proyección del núcleo accumbens. Esto ocurre porque los receptores que se expresan en estas neuronas están acoplados a la proteína Gi (inhibitoria), la que producirá una inhibición de la adenilciclase, con la consiguiente disminución del AMP cíclico, que llevarán a mecanismos compensatorios de adaptación homeostática: variación de la sensibilidad de los receptores que determinan los cambios involucrados en la tolerancia, la dependencia y la abstinencia; mecanismos de sensibilización que pueden mediar cambios en la transcripción relacionados con una mayor gratificación o recompensa<sup>7</sup>.

Entre los efectos psicopatológicos del consumo crónico de cannabis se describen el síndrome amotivacional y trastornos depresivos.

El primero se caracteriza por apatía (la indiferencia predomina sobre la tristeza), desinterés, incapacidad para desarrollar planes futuros, abandono del cuidado personal, inhibición sexual, lentitud en los movimientos, disminución de los reflejos, falta de voluntad; lo que lleva a un descenso en el rendimiento tanto escolar como laboral.

Tienen dificultad para seguir conversaciones, para leer y para vincularse socialmente, siendo egosintónicos para estas alteraciones, por lo que no aparece, en la mayoría de los casos, la aproximación a los sistemas sanitarios.

Esta sintomatología suele persistir largo tiempo después del total abandono del consumo de cannabis. Muchos autores discuten si esta patología es un efecto del abuso de esta sustancia, o si más bien se trata de una

tendencia a la pasividad previa al consumo, lo que significaría la presencia de un trastorno subyacente.

Con respecto a los trastornos depresivos, su clínica es indistinguible de otros con distinta etiología. En algunos estudios epidemiológicos se observa un aumento en la tasa de suicidio en aquellos individuos que presentan trastornos afectivos y consumo de cannabis.

Se ha descrito también el fenómeno de "flashback" (sensación de re-experimentación del consumo de la sustancia). Puede durar entre segundos y varias horas y son muy mal vivenciados.

## Algunas precisiones sobre la memoria

Quizás la propiedad más fascinante del SNC sea su capacidad para almacenar la información y recuperarla en gran parte a voluntad. Esto va a depender de tres procesos, el aprendizaje, la memoria y el olvido.

El aprendizaje es el proceso por el cual el sistema nervioso adquiere nueva información. Esto requerirá de cambios regulados de las sinapsis ya existentes, lo que se traduce en modificaciones de la neurotransmisión.

La memoria es el almacenamiento y la recuperación de esa información, mientras que el olvido es el proceso por el cual esta se pierde. La capacidad para olvidar datos sin importancia es fundamental para la ideación normal y para la adquisición de un nuevo conocimiento.

## Categorías temporales de la memoria

Teniendo en cuenta el tiempo durante el cual es efectiva, se puede clasificar en: memoria inmediata, memoria de corto plazo, memoria de plazo intermedio y memoria de largo plazo.

La memoria inmediata es aquella que mantiene en la mente una experiencia durante algunos segundos; involucra lo visual, verbal, táctil, auditivo, etc., permitiendo la organización del presente. Esta memoria implica

descargas eléctricas y no requiere síntesis de proteínas.

La memoria de corto plazo es la capacidad para mantener la información durante segundos o minutos una vez pasado el momento actual; es de una capacidad limitada, la que se estima como la posibilidad de retener cinco o seis palabras, o siete dígitos.

La “working memory” o memoria de trabajo es un tipo especial de memoria y se refiere a la capacidad para mantener en la mente las cosas un tiempo tal como para realizar acciones secuenciadas.

Algunos autores colocan a la “working memory” como un subtipo de memoria de corto plazo. Es fundamental para la función cognitiva, y su disfunción puede producir deterioro del procesamiento de la información. Se estima que hay distintos circuitos que sustentan los componentes para la utilización y mantenimiento de la “working memory”, estando los primeros en relación con la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral y el mantenimiento con la actividad de la corteza prefrontal ventral.

La memoria de plazo intermedio es la que interviene en los fenómenos de imprimeración.

Memoria de largo plazo es aquella que retiene la información durante días, semanas o años; implica una forma más permanente de almacenamiento y requiere síntesis proteica, por lo cual puede guardar una información ilimitada, y durante un tiempo indefinido. El engrama (sustrato físico de la memoria) dependerá de cambios en la sinapsis, ya sea en la eficacia de las sinapsis existentes o un reordenamiento de estas conexiones.

## Categorías cualitativas de la memoria

Existen por lo menos dos tipos cualitativamente diferentes de almacenamiento de la información dentro de la memoria a largo plazo: la memoria declarativa y la memoria de procedimiento.

La memoria declarativa o explícita es el almacenamiento y la recuperación de la

información que está disponible para la conciencia y puede ser codificada en símbolos y expresada por el lenguaje (declarativa). Es una memoria en donde intervienen procesos multifacéticos, siendo además muy flexible, ya que debe asociar múltiples fragmentos de información. Está compuesta por la memoria episódica y la semántica, siendo la episódica un proceso de ordenamiento de nuestra historia que procesaremos según nuestras propias interpretaciones; y la semántica la que recuerda los hechos objetivos.

La memoria implícita o de procedimiento es un tipo de memoria inconsciente, que se va construyendo a través de la repetición o por entrenamiento de diferentes capacidades, sean estas reflejas, motoras o perceptivas.

No se expresa con facilidad de manera verbal, sino llevando a cabo tareas en donde no interviene la conciencia para ser recordadas.

Es una memoria más rígida y está condicionada a los estímulos que produjeron el aprendizaje<sup>6</sup>.

## Sistemas encefálicos involucrados en la memoria declarativa

La información almacenada como memoria declarativa se adquiere a través de la intervención de las áreas de asociación multi o polimodales de la neocorteza, las cuales integran y sintetizan la información visual, auditiva y somática. Desde allí la información es proyectada hacia la región parahipocámpal y el hipocampo, donde se le agrega a la información datos adicionales a través de asociaciones y, con el componente espacial, llega nuevamente a las cortezas asociativas para ser allí almacenada como memoria de largo plazo.

La memoria de corto plazo queda almacenada en las estructuras diencefálicas de la línea media y temporales mediales, siendo el hipocampo, en particular las áreas CA1, CA3 y el giro dentado, las zonas de mayor importancia. La neurogénesis en esta estructura tendría la función de clarificar viejas trazas

de memoria, para producir nuevos engramas de memoria.

El hipocampo es una estación transitoria (de días o semanas) para el posterior almacenamiento a largo plazo. Esta estructura tiene una importante conexión con la amígdala, lo que daría lugar a una interrelación muy importante entre la memoria de un hecho aversivo (hipocampo) y la experiencia productora del miedo (amígdala).

### Sistemas encefálicos involucrados en la memoria procedural

Los sistemas neuronales que intervienen en el almacenamiento de las memorias implícitas son diferentes entre sí. Un rol fundamental en este tipo de memoria estaría dado por el complejo nuclear amigdalino, involucrado tanto en respuestas emocionales innatas como a través de alguna de las memorias implícitas.

El estado emocional aprendido por condicionamiento al miedo es suprimido si se produce un daño en el complejo basolateral, demostrándose la presencia de potenciación a largo plazo<sup>9</sup>.

La lesión selectiva del núcleo amigdalino no tendría efecto sobre la memoria declarativa, al contrario de las lesiones en el hipocampo, región parahipocampal y corteza.

### Evocación, reconsolidación y extinción de la memoria

Existe información almacenada como memoria solamente si somos capaces de recuperar esa información. Muchas investigaciones muestran que en la evocación se activarían las mismas áreas que intervienen en los procesos de su formación.

Esta recuperación de la información no es una copia fiel de lo almacenado. Su efectividad dependerá de la carga emocional, de la atención en el momento de su adquisición, de las asociaciones con los conocimientos anteriores, y del contexto en el cual se produjo el engrama original.

Es el hipocampo quien reúne los diversos componentes del recuerdo en una síntesis altamente procesada. Relaciona lo nuevo con lo guardado, activándose otra vez los circuitos que originaron la memoria.

Infinidad de áreas intervienen en los procesos de evocación integrando, cada una de ellas, distintos elementos. El hipocampo es capaz de asociar recuerdos espaciales que son familiares, a nuevos elementos que se incorporan. La amígdala pondría el componente emocional, mientras que las cortezas perirrinal y entorrinal lo harían con los objetos<sup>10</sup>.

Ahora bien, hay un procesamiento diferente para mantener los recuerdos traumáticos fuera de la conciencia, participando en ello algunas regiones cerebrales que aparecen en la resonancia magnética como más activas durante la supresión de estos recuerdos, que durante su recuperación. En este procesamiento intervendría fundamentalmente la corteza prefrontal dorsolateral, en forma bilateral, habiendo además una disminución de la actividad hipocampal.

Cambios fisiológicos (que son reversibles) en la transmisión sináptica, se observan durante el aprendizaje. Estos son estabilizados y consolidados para que la memoria permanezca. Es así que los nuevos recuerdos están en un estado de labilidad durante poco tiempo, para dar paso a que el recuerdo quede fijado, lo que se ha dado en llamar memoria a largo plazo. Por lo que un recuerdo primero se consolida, para posteriormente almacenarse.

Cada vez que se evoca un recuerdo consolidado, este puede ser modificado e inclusive borrado, volviendo a un estado de labilidad. Cuando se produce la evocación se producen simultáneamente dos procesos, uno tendiente a la reconsolidación y el otro a la extinción.

La reconsolidación es un proceso por el cual la memoria se reformula, no revirtiéndose los cambios morfológicos que ocurren en la consolidación, y que son mediados por la potenciación a largo plazo (LTP). Esto requiere de una nueva síntesis proteica, retornando nuevamente a la estabilidad, proceso más rápido del que ocurre en la consolidación.

Cuando no existe un reforzador de la memoria, ya sea externo o interno, esta tiende a la



extinción, que es la no expresión conductual de una memoria que ha sido sustituida por un nuevo aprendizaje, no siendo este un olvido ya que, en determinadas circunstancias, puede volver a aparecer.

El aprendizaje que se produce en la extinción necesita de nuevas síntesis proteicas, que involucrarían procesos similares, pero no idénticos, al anterior<sup>11, 12</sup>.

La extinción –en la cual intervienen los receptores CB1 involucrados de manera crítica en este proceso<sup>13</sup>– y la reconsolidación, jugarían por lo tanto un importante papel en el alivio de los recuerdos traumáticos.

## Revisión de la literatura

Las primeras investigaciones realizadas a principios de los años 70 demostraron que luego de la administración de delta-9-THC se producía un deterioro en el recuerdo de la información aprendida bajo sus efectos, lo que fue interpretado como un defecto en la codificación de la memoria. Ello llevó a interpretar que el cannabis no deteriora el recuerdo desde la memoria a corto plazo, pero deteriora el recuerdo de la información que debería haber sido transferida a la memoria a largo plazo<sup>14</sup>.

En 1973 Darley<sup>15</sup> realizó un trabajo en el que observó que aquellos pacientes a los que había suministrado 20 mg/día de delta-9-THC durante cinco días consecutivos, al quinto día, incrementaban el tiempo para responder a una lista de palabras que se le había dado previamente para ser memorizadas. En 1977, Miller et al.<sup>16</sup> examinaron los efectos agudos del cannabis sobre el aprendizaje de textos, el aprendizaje asociativo y la memoria verbal, mostrando que hay un efecto de deterioro en el recuerdo retardado de textos, y que ese efecto es duradero.

Con respecto a la “working memory”, D’Souza et al. en el 2004<sup>17</sup> encontraron que la administración endovenosa de delta-9-tetrahidrocannabinol en sujetos sanos, reducía el número de respuestas correctas en las pruebas, pero no el tiempo de latencia de las mismas.

Ilan et al. en 2004<sup>18</sup> estudiaron los efectos del delta-9-THC con correlatos electrofisiológicos de memoria verbal y de “working memory”, mostrando que aquellos individuos a los que se les suministró delta-9-THC, en comparación con los que recibieron placebo, disminuyeron la precisión en el desempeño de las pruebas de reconocimiento de palabras, y aumentaron los tiempos de reacción.

En cuanto a lo electrofisiológico, mostraron que el delta-9-THC disminuye específicamente la amplitud N100 y P300 asociado con la realización de la prueba “spatial N-back”, como así también atenúa las ondas lentas que están involucradas con la “working memory”, lo que podría estar hablando de un daño en la codificación.

Se observó también una atenuación del N400 para nuevas palabras, lo que indicaría una disminución del interés por lo novedoso.

En los modelos animales se ha descrito, tras la administración de THC por inyección directa en el hipocampo, perjuicios en la memoria y el aprendizaje, consecuencias similares a las producidas por lesiones neuroquímicas de dicho sector.

Por otro lado, los efectos de los cannabinoides en la memoria de las ratas son bloqueados por antagonistas específicos de los receptores cannabinoides. Un posible rol de estos receptores y de los cannabinoides endógenos podría ser regular el almacenamiento y la recuperación de la información, ya que se vio una alta expresión de estos receptores a nivel del hipocampo.

El AEA (amida del ácido araquidónico) y el 2AG (2-araquidonil glicerol) que son ligandos endógenos de los receptores CB1, inhiben la potenciación hipocampal de largo plazo, y modulan la liberación de glutamato y de AcCo en el mismo sector. Tendrían una función moduladora tanto de la memoria de corto plazo como de largo plazo. Los ratones bajo knock out de CB1 muestran un mejoramiento de la memoria, así como un aumento del LTP.

Esto sugiere que habría una activación constitutiva de los CB1 en el hipocampo, que lleva a la inhibición de los procesos de aprendizaje y memoria. Hay evidencias de que los déficits de memoria inducidos por

cannabinoides podrían ser mediados por AcCo y dopamina, ya que la administración de THC disminuye la concentración de AcCo extracelular en el hipocampo, provocando efectos sobre la memoria de trabajo en ratas.

Estos efectos a su vez son potenciados por agonistas de los receptores D2 de dopamina; produciendo, los antagonistas de D2 y de CB1, la supresión de las alteraciones de la memoria de trabajo.

Un aspecto fundamental de los cannabinoides es que estos intervienen de forma crucial en los mecanismos de extinción de la memoria, cuyas pruebas vamos a exponer someramente.

En estudios realizados en ratas, se investigó la acción de los CB1 en la memoria de rechazo de sabor condicionada, mostrando que la activación de los CB1 en la corteza insular inhibe la adquisición pero no la extinción, mientras que el bloqueo de los receptores CB1 promueve la memoria y bloquea la extinción de la memoria de rechazo, no teniendo efecto aparente en la reconsolidación; planteándose que la activación de los receptores CB1 en la corteza insular contribuye a la codificación de la valencia hedónica del sabor<sup>19</sup>.

Se realizaron estudios sobre ratones bajo “knock out” de los receptores CB1, mostrándose que estos juegan un rol vital en la extinción de los recuerdos indeseables, pero no son esenciales en la extinción de respuestas aprendidas en tareas motivadas por el apetito<sup>20</sup>.

Otros estudios plantean que la FAAH (amida hidrolasa de ácidos grasos), enzima que cataboliza a la anandamida (cannabinoide endógeno), sería un blanco más efectivo que un agonista del receptor CB1 actuando directamente en facilitar la extinción de la memoria adversa, por lo que su inhibición provocaría un aumento de los endocannabinoides que intervienen en la extinción de malas conductas adaptativas, como son el síndrome post-traumático y el desorden obsesivo-compulsivo<sup>21</sup>.

Algunos trabajos plantean la posible utilización de agonistas de los receptores cannabinoides para tratar desórdenes de ansiedad relacionados con la recuperación de recuerdos no deseados<sup>22</sup>.

También se hace referencia a que los endocannabinoides parecerían limitar la retención de la memoria, facilitar su extinción y asegurar un adecuado manejo de situaciones estresantes<sup>23</sup>.

Otros investigadores, trabajando con ratones bajo “knock out” de receptores CB1 y ratones de tipo silvestre, mostraron que los primeros presentaban déficits significativos en la revocación de una tarea aprendida anteriormente. Plantean que estos resultados pueden suministrar una fuerte evidencia de que los cannabinoides desorganizan la memoria de trabajo a través de un mecanismo de acción de los receptores CB1, y sugieren que el sistema endocannabinoide puede tener un rol en facilitar los procesos de extinción y olvido<sup>24</sup>.

Marsicano et al. proponen que los endocannabinoides facilitan la extinción de los recuerdos no deseados a través de su efecto inhibitorio selectivo de la red inhibitoria local de la amígdala<sup>25</sup>.

Azad et al. también señalan la asociación de la amígdala en la extinción de los recuerdos indeseados en donde intervienen específicamente los endocannabinoides. Mostraron por primera vez que la activación del mGluR induce una señal endocannabinoide retrógrada vía activación de la adenilato ciclasa, la proteína quinasa A y la liberación de anandamida. Particularmente esta última disminuye la actividad de las interneuronas inhibitorias en la amígdala. Esta desinhibición produce un aumento de la actividad de las neuronas, pudiendo constituir un prerrequisito para la extinción por formación de una nueva memoria<sup>26</sup>.

Cannich et al. describen que los receptores cannabinoides tipo 1 juegan un papel central en la extinción de los recuerdos de miedo, auditivamente implantados, tanto de corto como de largo plazo. Varios estudios indican que las quinasas, reguladas por señales extracelulares, y la calcineurina fosfatasa son posibles sustratos moleculares de la conducta de extinción<sup>27</sup>.

Zhu et al. refieren que la señalización sináptica retrógrada por cannabinoides endógenos es una forma de neuromodulación cerebral.

En la amígdala basolateral la señalización por endocannabinoides ha sido implicada en el aprendizaje, la memoria y, específicamente, en la extinción de los recuerdos no deseados. Sus investigaciones proveen evidencia de la existencia de la señalización retrógrada endocannabinoide en el complejo basolateral de la amígdala y también que esta señalización requiere solo de una neurona postsináptica y de botones sinápticos adjuntos<sup>28</sup>.

Se ha visto que la infusión bilateral de agonistas de los receptores CB1 en la amígdala de ratones, bloquea la reconsolidación de la memoria de miedo<sup>29</sup>.

Suzuki et al. plantean que la rememoración no es un fenómeno pasivo, sino que dispara un número de procesos que refuerzan o alteran la información almacenada mediante una cascada de consolidación de una segunda memoria (reconsolidación) que requiere síntesis proteica. También reportaron que la reconsolidación y la extinción, dos procesos opuestos que son disparados por la rememoración, tienen distintas vías bioquímicas, mostrando que los antagonistas de los receptores cannabinoides de tipo 1 y de los canales de calcio bloquean la extinción pero no la reconsolidación<sup>30</sup>.

Lutz dijo que el sistema endocannabinoide surge como un sistema neuromodulatorio versátil implicado en infinidad de procesos fisiológicos y patofisiológicos, en donde quedan involucrados el aprendizaje y la memoria, sobre todo en la adquisición y/o extinción de esta última, proponiendo al sistema endocannabinoide como un posible blanco terapéutico para el tratamiento de fobias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno post traumático, en los que quedan involucrados procesos de memoria aberrantes y una defectuosa adaptación a las condiciones ambientales cambiantes<sup>31</sup>.

Schneider realizó un estudio en ratas adultas y púberes, que dio como resultado evidencia de que un cerebro inmaduro es más susceptible a los efectos agudos y crónicos de los cannabinoides exógenos que el organismo adulto, lo cual puede ser explicado por un sistema endocannabinoide muy activo y concomitantes perturbaciones maduracionales en otros sistemas de neurotransmisores durante el desarrollo de la pubertad<sup>32</sup>.

Weinstein, tras un estudio en consumidores de cannabis, concluye que el fumar marihuana produce alteraciones en las tareas complejas, que son directamente proporcionales a la concentración de delta-9-THC fumadas<sup>33</sup>.

Trezza publica una investigación basada en el estudio de las consecuencias del cannabis en cerebros inmaduros, concluyendo en la importancia de la prevención de su consumo en mujeres embarazadas, ya que ha quedado demostrado que los compuestos cannabinoides afectan el desarrollo del cerebro, llevando a alteraciones neurocomportamentales o desórdenes neuropsiquiátricos más tarde en la vida<sup>34</sup>.

Nestor llevó a cabo un experimento en que compara usuarios corrientes de cannabis con individuos de control en una tarea que activa la región hipocampal. Los resultados del experimento muestran que los usuarios de cannabis son significativamente peores respecto al aprendizaje y a los resultados de la memoria de corto y largo plazo. Concluye que la hipoactividad en las cortezas frontal y temporal, y la relativa hiperactividad en el parahipocampo identifica déficits funcionales y procesos compensatorios en los usuarios de cannabis<sup>35</sup>.

Squeglia, en una revisión de la literatura existente, concluye que las investigaciones muestran alteraciones del neurodesarrollo, funcionales y citoarquitectónicas en los cerebros de los adolescentes consumidores habituales de marihuana, que producen deficiencias cognitivas<sup>36</sup>.

D'Souza, tras una investigación realizada en un estudio doble ciego con sujetos sanos y usuarios ligeros de cannabis que recibieron en forma intravenosa 0,0286 mg/kg de delta-9-THC, determinó los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), usando el método ELISA, teniendo como resultado un incremento en dichos niveles en los sujetos sanos, quedando en los consumidores de marihuana en niveles basales. Plantea con este estudio que es posible que el uso crónico de cannabis altere la producción de diferentes neurotrofinas involucradas en el neurodesarrollo<sup>37</sup>.

## Imagenología

Como se ha dicho, la marihuana es la droga ilícita más utilizada. A pesar de su amplio uso, el mecanismo por el cual los delta-9-THC producen su efecto no es aún plenamente conocido.

Se ha hecho muchos estudios de imagenología para conocer los efectos agudos y crónicos del uso de la marihuana sobre el cerebro humano. Estudios realizados por SPECT mostraron los efectos de la intoxicación por THC sobre el flujo sanguíneo cerebral. La administración aguda de marihuana tiende a disminuir el flujo cerebral en sujetos sin historia de consumo de la sustancia, mientras que lo incrementa en consumidores experimentados.

Estudios más recientes muestran cierto aumento del flujo cerebral en la corteza cingulada anterior y en la ínsula en los usuarios de marihuana, por sus propiedades vasoactivas. Los efectos del THC en el metabolismo glucídico cerebral han sido evaluados tanto en sujetos con consumo abusivo como en usuarios experienciales. De los estudios realizados surgen conclusiones contradictorias, habiendo individuos que aumentan su metabolismo cerebral, otros que lo disminuyen, y otros que no muestran cambios.

Sin embargo, hay una considerable activación del metabolismo cerebeloso, así como en la corteza cingulada anterior y en la órbita-frontal, regiones en donde se conoce la presencia de gran cantidad de receptores cannabinoides. También se observó un aumento de la irrigación a nivel del cerebelo. La activación del cerebelo podría explicar la alteración en la coordinación motora y en la función propioceptiva durante la intoxicación con cannabis. Se sabe que los receptores cannabinoides también se localizan en otras áreas, como son la sustancia nigra, el hipocampo, la sustancia reticulada y el globus pallidus.

## Discusión

Los procesos involucrados en el aprendizaje y la memoria incluyen la codificación, el almacenamiento o consolidación, la recuperación, la reconsolidación (muy importante en la memoria de largo plazo) y la extinción. Estos procesos no están enteramente disociados.

La marihuana deteriora el aprendizaje en forma transitoria y la información verbal y no verbal, dependiendo de la dosis consumida.

Interfiere con la recuperación de la información sin deteriorar su codificación, y altera la evocación de la información aprendida bajo la acción de la droga. Podría interrumpir el acceso a las trazas de memoria o a la organización de la información.

El recuerdo de la información aprendida en condiciones normales no es deteriorado por el delta-9-THC, por lo que no afecta la memoria una vez que esta es codificada, pero interfiere con el proceso por el cual la información es transferida a la memoria de largo plazo. Produce un aumento de los errores de intrusión durante el recuerdo de las listas de palabras, así como el recuerdo de textos, lo que podría hablar de un aumento de la producción de asociaciones irrelevantes inducida por los cannabinoides. O sea, que actuaría también sobre el proceso de recuperación. Por lo tanto, los cannabinoides alteran los procesos de recuperación y de codificación, así como los de consolidación, por el cual la memoria inmediata es almacenada para ser recuperada más tarde.

Algunos autores han estudiado la activación cerebral por imagenología durante el desempeño de una prueba que involucra a la "working memory" en usuarios crónicos de cannabis luego de una exposición a la droga. Estos investigadores sugieren que los usuarios de cannabis reclutan más regiones y de una forma más intensa para alcanzar las demandas de las pruebas, en comparación con los controles, lo que estaría hablando de un mayor esfuerzo para compensar su deterioro.

Ratones bajo "knock out" de los receptores CB1 mostraron mejorías en la potenciación a largo plazo (LTP) hipocampales y mejoraron su desempeño en las pruebas de memoria.

Estos datos sugieren que el sistema endocannabinoide facilita la extinción de los comportamientos aprendidos, por lo que juega un rol clave en el olvido de la información almacenada en la memoria a largo plazo, sumándose a su rol en la codificación de la memoria.

La consolidación de la memoria comienza cuando la información, registrada inicialmente en el neocórtex, es integrada por el complejo hipocampal-lóbulos temporales mediales y sus estructuras relacionadas para formar los engramas de memoria. Es decir, la conexión de las neuronas del hipocampo con las neocorticales. Esta unión inicial involucra procesos de corto plazo, el primero completado en segundos y el último en días. Si todas las informaciones fuesen instantáneamente estabilizadas y consolidadas, el cerebro sería rápidamente saturado por información relevante y no relevante que lo llevaría a una imposibilidad de seguir almacenando nueva información. Quizás los sistemas endocannabinoides contribuyen al mecanismo que previene la automática e instantánea consolidación de la memoria, por lo que es posible pensar que los cannabinoides exógenos atenúan la consolidación de la memoria aprendida recientemente.

La extinción se cree que involucra supresión activa de asociaciones previamente aprendidas y parece implicar mecanismos moleculares distintos a los asociados con el aprendizaje.

En el hipocampo, los receptores CB1 están localizados sobre las interneuronas GABAérgicas que contienen colecistoquinina. Se cree que estas neuronas son las que orquestan la oscilación y sincronización rápida en rango gamma, siendo este un proceso crítico en la sincronización de la actividad de las células piramidales. Estas oscilaciones gamma, sincronizadas a través de largas distancias en el cerebro, podrían estar involucradas en el procesamiento de las percepciones sensoriales de los procesos cognitivos. La activación de los receptores CB1 presinápticos reduce la liberación de GABA por las interneuronas, por lo cual se podría alterar la activación de las células piramidales y así interferir con las funciones asociativas.

Los cannabinoides podrían producir sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria vía la modulación en la liberación de glutamato a través de un mecanismo presináptico. Hay datos recientes que hablan de la presencia de otro receptor cannabinoide (no CB1, no CB2) que estaría involucrado en la modulación de la liberación de glutamato.

Se cree que las memorias son formadas por un proceso en el cual interviene el mecanismo de potenciación a largo plazo (LTP), así como la depresión a corto plazo (LTD) en la transmisión sináptica de CA3-CA1. El LTP es un mejorador de la transmisión sináptica en respuesta a la estimulación a pequeñas y altas frecuencias de las neuronas presinápticas hipocampales. Los LTD hipocampales serían importantes para la remoción de viejas trazas de memoria. La activación de los receptores cannabinoides inhibe la inducción en las áreas CA1 y CA3 de LTD y de LTP.

Las drogas adictivas pueden modificar los mecanismos moleculares y celulares involucrados en el aprendizaje y en la memoria. Se ha observado cambios plásticos en las sinapsis glutamatérgicas del núcleo accumbens (NA), en algunas del estriado dorsal (ATV), como son el LTP y el LTD, indicadores de los procesos de memoria, los cuales requieren de síntesis proteica mediada por el AMPc en respuesta a la proteína CREB (cAMP response element binding protein) que es un factor de transcripción temprano, vía activada por acción del glutamato sobre sus receptores NMDA<sup>7</sup>.

La activación de los receptores CB1 también afecta la liberación de acetilcolina. La inhibición de la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas del hipocampo que están localizadas en el septohipocampal sería otro mecanismo para los efectos amnésicos de los cannabinoides.

A su vez, la activación de los receptores CB1 estimula la transmisión de dopamina de la corteza prefrontal medial, efecto que podría estar de acuerdo con el deterioro de la "working memory" (WM), ya que la estimulación de los receptores D1 de la corteza prefrontal (CPF) produce alteración de la WM, como se ve también en la esquizofrenia.

Por otro lado, los cannabinoides, mediante la inhibición de la liberación de GABA en las interneuronas, suprimirían los mecanismos por los cuales la dopamina controla la excitabilidad neuronal en la CPF.

Esto podría producir una activación inespecífica de la CPF, dando como resultado una pobre integración de los “inputs” transcorticales.

## Conclusión

Los cannabinoides afectan las funciones sensoriales, psicomotoras y cognitivas, así como la ejecución de tareas difíciles, e inclusive simples, con dosis moderadas que producen intoxicación. Este es un factor que incide dentro de las posibles causas de los accidentes, sobre todo cuando la droga es consumida con alcohol, ya que potencia sus efectos.

Con respecto a lo cognitivo, el uso crónico produce sutiles déficits específicos, tanto referidos a la atención, como a la organización e integración de la información compleja. Un consumo prolongado y frecuente de 0,5 g/día de *cannabis*, produce una disminución persistente de la atención, que a su vez provoca una disminución del rendimiento intelectual, con un descenso de la capacidad de aprendizaje, lo que se observa en el fracaso escolar de los adolescentes consumidores.

La memoria a corto plazo se encuentra deteriorada, por lo que la información necesaria para la realización de tareas complejas que requieren planificación, comprensión y razonamiento, está francamente disminuida.

Mientras la marihuana produce el mayor perjuicio en la memoria de corto plazo, hay indicios de que su uso crónico en adolescentes podría alterar también la memoria a largo plazo, e inclusive acentuar aun más las dificultades en el aprendizaje de aquellos individuos con dicho handicap. No se ha comprobado, aunque hay algunos estudios contradictorios sobre si afecta o no la recuperación del material ya adquirido.

En humanos puede producir alteraciones cuantificables en los test psicológicos, obser-

vándose la presencia de confusión y dificultad para la memorización de las tareas sencillas, así como alteraciones motoras.

Produce además interrupción en la continuidad del discurso y lenguaje monótono.

Estas alteraciones ocurren a dosis más bajas que las requeridas para obtener los efectos motores, la analgesia, la hipotermia, sugiriendo que los cannabinoides actúan en forma selectiva sobre la memoria. Su patrón de déficit es el mismo que el producido por las lesiones del hipocampo y de las estructuras relacionadas. A favor de estos datos se observa que muchos de los efectos del delta-9-THC y de otros cannabinoides sintéticos pueden ser bloqueados o revertidos por antagonistas CB1, lo que respalda que son estos receptores los que quedan involucrados en los efectos sobre la memoria.

Se supone que los endocannabinoides modulan el “tono” de olvidos y/o extinción, por lo que el deterioro de esta vía, ya sea farmacológica o por delección genética de receptores CB1 parecería, en algunos modelos, mejorar la memoria<sup>13</sup>.

Se concluye, por lo tanto, que los déficits en la memoria de trabajo producidos por los cannabinoides y la inhibición de la concentración de AcCo hipocampal, son mediados por la activación concomitante de receptores D2 y CB1. Los efectos psiquiátricos podrían tener relación con alteraciones de las aferencias dopaminérgicas al sistema límbico.

Se ha visto, en recientes trabajos publicados, que el cannabis produce alteraciones en la síntesis de neurotrofinas, incluido el brain development neuro factor (BDNF), así como déficits en el neurodesarrollo, con alteraciones citoarquitectónicas y funcionales en los cerebros inmaduros.

Otro aspecto a destacar es que los cannabinoides inhiben el flujo de Ca<sup>++</sup> en las neuronas, y la excitotoxicidad inducida por glutamato, deteniendo la cascada de la apoptosis; siendo esta una interesante línea de investigación en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, ya que los endocannabinoides funcionarían como neuroprotectores.

Como reflexión, hoy sabemos que a lo largo de nuestra vida se van formando redes neuronales que posibilitan la constitución de nuestra identidad y de nuestra historia, siendo este diseño único e irrepetible. La estructura de nuestro sistema nervioso central cambia durante toda nuestra existencia para lograr expresar y contener las cualidades que nos hacen únicos. Para preservar estas características es indispensable nuestra memoria.

## Agradecimientos

Queremos agradecer al Dr. Jorge Medina por su apoyo, orientación y aliento, que nos permitieron la realización del presente trabajo y al Dr. D'Souza, Profesor Adjunto de Psiquiatría en la Escuela Universitaria de Medicina de Yale, EE. UU., que de forma generosa nos hizo llegar sus artículos completos.

## Referencias bibliográficas

1. Junta Nacional de Drogas (Presidencia de la República Oriental del Uruguay), ONUDD-OEA. *Cuarta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas*. Edición on line. Montevideo. 2006 Nov. Obtenido en: [http://www.infodrogas.gub.uy/html/informes-documentos/docs/Presentacion\\_4a\\_Encuesta\\_Hogares\\_Drogas.pdf](http://www.infodrogas.gub.uy/html/informes-documentos/docs/Presentacion_4a_Encuesta_Hogares_Drogas.pdf), consultada en febrero de 2008.
2. **Fernández-Ruiz J, Leza JC.** Cannabis (I). Farmacología. En: Lorenzo P y cols. *Drogodependencias. Farmacología. Patología. Psicología. Legislación*. 2a. edición. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2003, pp. 263-284.
3. **D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T et al.** Blunted Psychotomimetic and Amnestic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2008; Jan 9; [Epub ahead of print].
4. **D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B et al.** Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Jan 29; [Epub ahead of print].
5. **Egashira N, Ishigami N, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M.** Delta(9)-Tetrahydrocannabinol-induced cognitive deficits are reversed by olanzapine but not haloperidol in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 15;32(2):499-506.
6. **Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L.** Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21:521-528.
7. **Alvano A, Zieher LM.** Cambios adaptativos neuronales. En: Zieher LM y cols. *Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*. 3ª. edición. Buenos Aires: Ursino; 2003, pp. 137-152.
8. **Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO.** Invitación a la neurociencia. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001, pp. 597-611.
9. **Izquierdo I, Medina JH, Izquierdo LA, Barros DM, de Souza MM, Mello e Souza T.** Short and long-term memory are differentially regulated by monoaminergic systems in the rat brain. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 69:219-224.
10. **Alvano SA, Bauleo A.** Avatares de la clínica. Un proyecto de complementariedad entre neurociencia y psicoanálisis. 1ª edición. Buenos Aires: Grupo Editor MEDICiencia; 2004, pp. 28-41.
11. **Izquierdo I, Vianna MR, Medina JH, Viola H.** Repetition of memories lost or never acquired. *TRENDS Neurosci* 2002; 25:77-78.
12. **Izquierdo I, Vianna MR, Izquierdo LA, Barros DM, Szapiro G, Coithinho AS et al.** Memory retrieval and its lasting consequences. *Neurotox Res* 2002; 4:573-593.
13. **Ashton JC, Smith PF, Dalington CL.** The effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on the extinction of an adverse associative memory. *Pharmacology* 2008; 81(1):18-20.
14. **Abel EL.** Retrieval of information after use of marijuana. *Nature* 1971; 231:58.
15. **Darley CF, Tinklenberg JR, Hollister TE, Atkinson RC.** Marijuana and retrieval from short-term memory. *Psychopharmacology* 1973; 29:231-8.
16. **Miller LL, McFarland D, Cornett TL, Brightwel D.** Marijuana and memory

- impairment: effect on free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 7:99-103.
17. **D'Souza DC, Perry E, McDougall L, Ammerman I, Cooper T, Wu YT et al.** The psychotomimetic effect of intravenous delta-9- tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1558-72.
  18. **Ilan AB, Smith ME, Gevins A.** Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176:214-22.
  19. **Kobilo T, Hazvi S, Dudai Y.** Role of cortical cannabinoid CB1 receptor in conditioned taste aversion memory. *Eur J Neurosci* 2007; 25:3417-21.
  20. **Niyuhire F, Varvel SA, Martin BR, Lichtman AH.** Exposure to Marijuana Smoke Impairs Memory Retrieval in Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322:1067-1075.
  21. **Varvel SA, Wise LE, Niyuhire F, Cravatt BF, Lichtman AH.** Inhibition of fatty-acid amide hydrolase accelerates acquisition rates in a spatial memory task. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1032-41.
  22. **Pamplona FA, Prediger RD, Pandolfo P, Takahashi RN.** The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188:641-9.
  23. **Wotjak CT.** Role of endogenous cannabinoids in cognition and emotionality. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5:659-70.
  24. **Varvel SA, Lichtman AH.** Evaluation of CB1 receptor knock out mice in the Morris water maze. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:915-24.
  25. **Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al.** The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002; 418:530-4.
  26. **Azad SC, Monory K, Marsicano G, Cravatt BF, Lutz B, Zieglgänsberger W, et al.** Circuitry for associative plasticity in the amygdale involves endocannabinoid signaling. *J Neurosci* 2004; 24:9953-61.
  27. **Cannich A, Wotjak CT, Kamprath K, Hermann H, Lutz B, Marsicano G.** CB1 cannabinoid receptors modulate kinase and phosphatase activity during extinction of conditioned fear in mice. *Learn Mem* 2004; 11:625-32.
  28. **Zhu PJ, Lovinger DM.** Retrograde endocannabinoid signaling in a postsynaptic neuron/synaptic bouton preparation from basolateral amygdala. *J Neurosci* 2005; 25:6199-207.
  29. **Lin HC, Mao SC, Gean PW.** Effects of intra-amygdala infusion of CB1 receptor agonists on the reconsolidation of fear-potentiated startle. *Learn Mem* 2006; 13:316-21.
  30. **Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S.** Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci* 2004; 24:4787-95.
  31. **Lutz B.** The endocannabinoid system and extinction learning. *Mol Neurobiol* 2007; 36:92-101.
  32. **Schneider M, Schömig E, Leweke FM.** Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addict Biol* 2008; 13:345-57.
  33. **Weinstein A, Brickner O, Lerman H, Greeland M, Bloch M, Lester H, et al.** A study investigating the acute dose-response effects of 13 mg and 17 mg Delta 9- tetrahydrocannabinol on cognitive-motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *J Psychopharmacol* 2008; 22:441-51.
  34. **Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ.** Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *Eur J Pharmacol* 2008; 585:441-52. Epub 2008 Mar 18.
  35. **Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester R.** Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *Neuroimage* 2008; 40:1328-39. Epub 2008 Jan 12.
  36. **Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF.** The influence of substance use on adolescent brain development. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40:31-8.
  37. **D'Souza DC, Pittman B, Perry E, Simen A.** Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 202:569-78. Epub 2008 Sep 21.