

## Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis

Sofía Tziraki

Máster en Psicopatología, Salud y Neuropsicología. Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología. Facultad de Ciencias Humanas y Sociales. Universitat Jaume I. Castelló, España.

### Correspondencia:

Sofía Tziraki. Monis Arsanou, 10. Filothei, 71409 Iraklio, Creta, Grecia.

### E-mail:

sofinos@yahoo.com

### Agradecimientos:

A la Dra. Mercè Correa Sanz, por sus consejos y ánimos.

Aceptado tras revisión externa: 02.04.12.

### Cómo citar este artículo:

Tziraki S. Trastornos mentales y afectación neuropsicológica relacionados con el uso crónico de cannabis. Rev Neurol 2012; 54: 750-60.

© 2012 Revista de Neurología

**Introducción.** El cannabis es una droga ilegal de amplio uso actualmente, principalmente por objetivos recreativos. Debido, en parte, a la gran cantidad de información que la mayoría de la gente tiene a su alcance, se tiende a considerar una de las drogas menos dañinas. Sin embargo, la bibliografía científica detecta importantes indicios de lo contrario.

**Objetivo.** Recopilar y resumir datos científicos actualizados, provenientes de distintos campos (psicología clínica, neurobiología, neuroimagen...), sobre los efectos y consecuencias del uso crónico de cannabis en la salud mental.

**Desarrollo.** Se exponen evidencias acerca de los trastornos mentales y las alteraciones neuropsicológicas más asociados al uso crónico incluyendo comentarios sobre los posibles mecanismos neurobiológicos subyacentes, y se describen los factores de riesgo más importantes.

**Conclusiones.** Las evidencias indican que el uso frecuente y prolongado de cannabis puede resultar perjudicial para la salud mental. Se describe un elevado riesgo de aparición de síntomas psicóticos en personas con predisposición, mayor para los consumidores frecuentes, mientras que los hallazgos de sintomatología depresiva y de ansiedad son menos consistentes. Las funciones cognitivo-conductuales más afectadas parecen ser las atencionales y ejecutivas. Estos datos pueden ser valiosos tanto para guiar la continuación de la investigación como para la actualización de programas de sensibilización y prevención respecto al abuso de cannabis.

**Palabras clave.** Alteraciones neuropsicológicas. Cannabis. Neurobiología. Riesgos. Trastornos mentales. Uso crónico.

### Introducción

El cannabis es una droga ilegal de amplio uso actualmente, principalmente con finalidades recreativas. Debido, en parte, a la gran cantidad de información que la mayoría de la gente tiene a su alcance, se tiende a considerar una de las drogas menos dañinas si sus efectos y consecuencias inmediatas y de largo plazo se comparan con los de otras sustancias. Sin embargo, una mirada más detenida en la bibliografía científica detectaría importantes indicios de lo contrario.

Respecto a la prevalencia de trastornos mentales por uso de cannabis en la sociedad actual en general, el DSM-IV-TR (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado*) menciona que éstos se presentan más frecuentemente en hombres, y entre los 18 y 30 años de edad [1]. En cuanto a la raza, datos demográficos indican que las personas de origen africano consumen cantidades de esta droga 1,6 veces mayores que los caucásicos o los hispanohablantes, aunque el número de consumidores caucásicos es mayor en comparación con el del resto de orígenes [2]. Datos recogidos de varias encuestas en España (Plan Nacional sobre Drogas, 2001; EDA-DES 2005-2006; ES-

TUDES 2006-2007) reflejan, resumidamente, que el cannabis es la droga ilegal más consumida actualmente en el país, que la edad de inicio de consumo es bastante baja y que la percepción de riesgo por consumo es mejorable.

En las últimas décadas se viene llevando a cabo un considerable volumen de investigación con el fin de concretar los mecanismos de acción y esclarecer la relación del cannabis con la dependencia/abuso, así como con ciertos trastornos mentales [3-6]. El objetivo del presente trabajo es recopilar parte de estos resultados científicos y contribuir en la presentación de datos concluyentes acerca del impacto del uso crónico de cannabis en la salud mental. Se espera que el texto pueda servir como fuente de información resumida a la vez que de inspiración para la continuación de la investigación científica. Un objetivo superior sería que estos datos pudieran llegar a la población general y que se difundieran a través de programas de sensibilización y prevención.

La recolección de datos se ha basado en la revisión de libros así como de artículos científicos extraídos de las bases de datos PsycINFO, PubMed y la página web de *Revista de Neurología*. La búsqueda se ha efectuado aplicando combinaciones del término 'cannabis' con otras palabras clave en in-

glés y español (*dependence, abuse, psychopathology, mental disorders, psychosis, neurobiology, cognitive impairment, etc.*) con el conector booleano AND.

La revisión empieza con una sección sobre la dependencia y el abuso de cannabis así como los trastornos mentales inducidos por cannabis según la clasificación del DSM-IV-TR, deteniéndose especialmente en el trastorno psicótico y el de ansiedad. La segunda sección se centra en el impacto del uso crónico sobre las funciones cognitivas y la conducta. En ambas secciones se incluyen comentarios acerca de los mecanismos neurobiológicos subyacentes y conclusiones de estudios realizados acerca de cada trastorno. Finalmente, se resumen las conclusiones generales extraídas del volumen de la bibliografía revisada.

### Trastornos relacionados con el consumo de cannabis

En primer lugar, se describen brevemente la dependencia y el abuso de cannabis dado que son condiciones necesarias para definir el consumo crónico y elevado. En segundo lugar, se presentan los trastornos psiquiátricos más asociados con los efectos de este uso. Aunque el DSM-IV-TR contempla las entidades de 'intoxicación', 'delirio por intoxicación', 'trastorno psicótico', 'trastorno de ansiedad' y 'trastorno no especificado', inducidos por cannabis, la presente revisión se ciñe a describir el trastorno psicótico y el de ansiedad, y aporta también datos acerca de otra entidad psiquiátrica importante: los trastornos del estado de ánimo.

### Trastornos por consumo de cannabis: dependencia y abuso

La dependencia de cannabis (F12.2x) se describe en el DSM-IV-TR como un patrón de consumo compulsivo de abundantes cantidades de esta droga durante meses o años, con tolerancia a muchos de los efectos de la sustancia en consumidores crónicos, y también con algunos leves síntomas de abstinencia con significado clínico incierto. El abuso (F12.1) se cumple cuando se da un patrón desadaptativo de consumo que conlleva un deterioro de la actividad ocupacional y social, o malestar clínicamente significativo, en un período de 12 meses [1].

Según datos estadísticos de la American Psychiatric Association (1994), un 10% de los consumidores de marihuana cumple los criterios de dependencia de sustancias por ella. La Organización Mundial de la Salud (1997) predice que el 50% de los

consumidores diarios acabará siendo dependiente [5]. Kalant [6] corrobora que la dependencia física y conductual de cannabis ocurre en el 7-10% de los consumidores regulares, y que el inicio de un uso temprano es predictor de una futura dependencia. Según Gruber y Pope [7], el uso diario y crónico puede producir un deterioro del funcionamiento social y ocupacional, y la intoxicación crónica se asocia a un aumento de conductas de riesgo como resultado de la desinhibición (falta de control de los impulsos).

La tolerancia y dependencia de cannabis se explican neurobiológicamente por la 'neuroadaptación' producida a causa del consumo prolongado. La sobreestimulación de los receptores cannabinoides (rCB) por el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) conduce a modificaciones de la actividad celular de las estructuras en las que yacen estos receptores, y así se establecen nuevos patrones de su funcionamiento. Por un lado, la administración de THC da lugar a un aumento de la concentración de dopamina en el área tegmental ventral y en el núcleo *accumbens* (NAc) que se implica en la vía mesolímbica-mesocortical responsable de la adicción a sustancias psicoactivas, probablemente por inhibición de la neurotransmisión de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), de forma que se crea un refuerzo positivo [8-12]. Además, la administración repetida a largo plazo puede producir el fenómeno de hipofrontalidad, que conduce al establecimiento del hábito tóxico por reducción de la dopamina en la corteza prefrontal (CPF). Los síntomas disejecutivos que caracterizan la hipofrontalidad se refieren, en este contexto, a conductas de impulsividad, persistencia y reiteración y falta de extinción de la conducta; en el caso de la impulsividad en concreto, se trata de problemas en retrasar las recompensas, cosa que explicaría la repetición incontrolada de administración de la droga a pesar de las circunstancias y las consecuencias [7,8,11,13], tal como se observa en el abuso. En conjunto, estos datos pueden explicar por qué un consumidor crónico de cannabis sigue administrándose la droga a pesar de la falta de dependencia física fuerte.

Según fuentes bibliográficas, el hábito tóxico y las recaídas son importantes para el desarrollo de cierta predisposición al inicio de trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia o la ansiedad [14,15]. Además, se considera que el abuso de cannabis puede dar lugar a sintomatología neuropsicológica detectable mediante pruebas atencionales, verbales y de memoria visoespacial, e incluso persistente durante un tiempo prolongado una vez abandonado el consumo [16].

### Trastornos mentales inducidos por cannabis

El uso de cannabis en dosis altas diariamente produce efectos en la esfera mental, que empiezan con una moderada ansiedad y depresión y pueden llegar hasta la crisis de angustia y la ideación paranoide con ideas delirantes o alucinaciones, con despersonalización y desrealización [1]. La naturaleza de estos síntomas sugiere una relación del cannabis con trastornos psiquiátricos como la psicosis, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.

#### *Trastorno psicótico*

Este trastorno es, aparentemente, poco frecuente [1,17] y en su expresión se parece a un episodio agudo de esquizofrenia paranoide que se da en asociación sólo con un estado de intoxicación o en el mes siguiente a la intoxicación o abstinencia de cannabis. Se distingue de un trastorno psicótico primario, teniendo en cuenta el inicio, el curso y otros factores. El criterio diagnóstico principal es la presencia de ideas delirantes (F12.51) o alucinaciones (F12.52); estos estados se denominan 'psicosis cannábica' y 'alucinosis cannábica', respectivamente. Ansiedad, labilidad afectiva, despersonalización, y amnesia posterior del episodio son síntomas asociados con estos trastornos. En los individuos predisuestos, este trastorno puede llevar al pronóstico de una reacción psicótica persistente, aunque normalmente puede remitir en uno o pocos días [1,3].

Mediante estudios específicos, se han observado en consumidores de cannabis rasgos de esquizotipia y déficits atencionales similares a los que se presentan en la fase aguda de la esquizofrenia, ocasionados por el consumo [18,19]. Asimismo, existen evidencias de que el uso crónico de la droga duplica el riesgo de aparición de síntomas psicóticos y de esquizofrenia [15,20,21], y en algunas fuentes bibliográficas se conjetura que la posibilidad de desarrollo de esquizofrenia en consumidores de cannabis puede ser hasta seis veces más alta que en los que no consumen.

No obstante, DeLisi [22] señala que la bibliografía ofrece evidencias poco firmes de que el cannabis por sí solo pueda llevar a la esquizofrenia como enfermedad crónica. Parece más probable el desarrollo de un episodio psicótico transitorio en personas con cierta predisposición: el cerebro de sujetos predisuestos a la esquizofrenia presenta ciertas anomalías estructurales y funcionales sobre las que el THC ejerce sus efectos, de manera que aumenta la posibilidad de desencadenar una reacción psicótica. Más autores observan que el uso de cannabis es un factor de riesgo para la exacerbación de sínto-

mas psicóticos en personas que ya muestran un cuadro de sintomatología positiva que incluye pensamiento inusual, desorganización conceptual, anomalías perceptivas, suspicacia y grandiosidad, o que ya han presentado un breve síndrome psicótico intermitente [23].

Un reciente metaanálisis [24] para establecer la medida en que el consumo de cannabis –entre otras sustancias psicoactivas– afecta a la edad de inicio de la psicosis ha mostrado que la enfermedad en consumidores de cannabis se puede presentar 2,7 años más temprano que en los no consumidores. En cambio, el resto de sustancias estudiadas no parece influir en la edad de inicio de la enfermedad psicótica. Estos resultados proporcionan evidencia de que el consumo de cannabis puede tener un papel precipitante en el desarrollo de psicosis en algunas personas.

Aparte de la predisposición a la psicosis, otro factor importante parece ser la 'cronicidad' del consumo. Un estudio de cohorte prospectivo [25] ha analizado el riesgo de presentación de sintomatología psicótica en relación con la duración del consumo de cannabis en jóvenes adultos, y los resultados indican una correlación positiva entre ambas. En concreto, los participantes que habían consumido la droga durante seis o más años desde el primer uso presentaban un riesgo de psicosis no afectiva y alucinaciones significativamente aumentado.

Dado que el inicio del consumo de cannabis se observa en edades cada vez más tempranas, el interés científico se ha centrado en los efectos de esta droga en el cerebro adolescente. Parolaro [26] resume que el consumo sí constituye un factor de riesgo para la aparición de síntomas psicóticos y para la esquizofrenia, y que las características del cerebro adolescente (aún en desarrollo) hacen que los jóvenes de esas edades sean más vulnerables a los efectos del THC.

A pesar de todas las evidencias, sigue siendo muy difícil identificar psicosis ocasionadas por cannabis. Parece ser que para que éstas se produzcan hace falta la concurrencia del consumo de preparados con alto contenido de THC durante un tiempo prolongado y la existencia de una predisposición –ciertamente inespecífica– en el sujeto [27].

Por lo que respecta a su relación con el sistema endocannabinoide (SEC), el consumo de cannabis y la esquizofrenia parecen mostrarse independientes [28]. En sujetos con esquizofrenia –independientemente de si han estado consumiendo o no cannabis– aparece un incremento de rCB1 en el área 9 de Brodmann, en tanto que en consumidores de cannabis sin relación con el diagnóstico psiquiátrico el

incremento de los rCB1 se localiza en el área del núcleo caudado y putamen, que son estructuras del estriado, relacionado con ciertos aspectos de la esquizofrenia. Eso significa que se mantiene abierta la posibilidad de que el THC cause trastornos psicóticos específicos, incluso sin necesidad de predisposición del consumidor a la psicosis.

Otros estudios de neuroimagen muestran que el consumo prolongado de cannabis podría ser responsable de una disminución en el volumen cerebral por pérdida de neuronas inhibitorias, sobre todo en la zona del neocórtex implicada en los síntomas psicóticos [29,30]: en sujetos con esquizofrenia, consumidores y no consumidores de cannabis, se presenta carencia de un normal mecanismo neuronal gabérgico en la corteza cingulada anterior (CCA), CPF dorsolateral y cortezas motora y visual primarias [29]. Se piensa que dicho mecanismo inhibitorio es esencial para el funcionamiento cognitivo normal y, por tanto, su déficit daría lugar a la disfunción cognitiva observada en la esquizofrenia. Rais et al [30] documentan que esta disminución progresiva de la sustancia gris en el neocórtex evidenciada en la esquizofrenia se duplica en pacientes que consumen la droga.

Basándose en estos hallazgos, Eggen y Lewis [31] replican la localización de rCB en neuronas inhibitorias y muestran que la activación de los CB1 conlleva una reducción del GABA y, por consiguiente, la disminución de su acción inhibitoria en la corteza cerebral. En situaciones normales, la inhibición producida por el GABA sostiene el funcionamiento cognitivo ayudando a las neuronas a adaptarse para responder tan sólo a los estímulos de interés, frenando las respuestas a material distractivo. Con el consumo de cannabis, la pérdida de inhibición a causa de la reducción del GABA da lugar a una hiperactivación en regiones sensoriales y límbicas, que, en lo que respecta al comportamiento, se expresa con distracción e incapacidad de distinción entre estímulos internos y externos. Se considera que, a largo plazo, este mecanismo neurobiológico y la resultante distractibilidad y dificultad de distinguir el origen de los estímulos subyacen en la aparición de alucinaciones y otras formas de deterioro del pensamiento.

Estudios adicionales confirman el efecto neuroprotector de la activación de los rCB en condiciones normales y sugieren que la exposición crónica a cannabinoides desensibiliza los rCB1 [32,33] y hace que no puedan proteger más a las neuronas contra el estrés por excitación incrementada, lo que provoca el fenómeno de toxicidad excitatoria. Este fenómeno se caracteriza por pérdida de funciones neuronales como la síntesis de neurotransmisores inhi-

bitorios, pérdida de dendritas y, finalmente, muerte neuronal [30,34]. Sobre todo, el defecto en la síntesis de neurotransmisores inhibitorios –que causa la disregulación de la neurotransmisión de los neurotransmisores excitatorios– justificaría la aparición de sintomatología psicótica por consumo de cannabis a largo plazo.

Un dato muy interesante, proveniente del campo de la genética, puede ayudar a explicar cuándo es más probable que el consumo de cannabis dé lugar a una reacción psicótica: la enzima catecol-O-metiltransferasa metaboliza la dopamina, particularmente en la CPF, que está implicada en la sintomatología psicótica. La actividad baja de la catecol-O-metiltransferasa, probablemente provocada por una alteración genética, conduce al aumento de dopamina, que potencia los efectos del THC, lo que puede causar una reacción psicótica [35]. Eso significa que la vulnerabilidad genética, o predisposición, es la clave que determinará si un consumidor de cannabis desarrollará o no una psicosis.

#### *Trastorno de ansiedad*

El diagnóstico de este trastorno (F12.8) [1] requiere un predominio del síntoma de ansiedad o bien de crisis de pánico, obsesiones, compulsiones o síntomas fóbicos, durante la intoxicación o en el primer mes siguiente, con malestar clínicamente significativo o deterioro social, ocupacional u otro en la vida del individuo. Como en el resto de los trastornos inducidos por cannabis, éste también se debe establecer únicamente cuando los síntomas son claramente excesivos en comparación con lo que cabría esperar de una intoxicación, y cuando son de suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente.

Estudios estadísticos asocian el uso diario de cannabis en mujeres jóvenes con un riesgo de presentar ansiedad o depresión más de cinco veces mayor que en las no consumidoras, y se sugiere que el uso frecuente en adolescentes duplica el riesgo de aparición de ansiedad o depresión más tarde en la vida [36]. La historia de dependencia está ligada en concreto con un incrementado riesgo de aparición de crisis de pánico y con un inicio de las crisis significativamente más temprano en personas que consumen la droga (19 años) en comparación con las que no (27,6 años) [37].

Por otro lado, también se han descrito asociaciones poco significativas entre el uso de cannabis y los trastornos de ansiedad, mientras que se detecta un ligero aumento del riesgo a un primer episodio depresivo mayor (*odds ratio*, OR = 1,62; intervalo de confianza del 95%, IC 95% = 1,06-2,48) y un in-

cremento más significativo del riesgo a un primer trastorno bipolar (OR = 4,98; IC 95% = 1,80-13,81) por uso semanal y casi a diario [38].

En definitiva, parece complicado determinar si el abuso de cannabis puede crear trastornos de ansiedad o si la automedicación con consumo de la droga puede aliviar un trastorno de este tipo ya preexistente. En esta línea, sería necesario investigar más estos dos fenómenos y documentar los potenciales mecanismos subyacentes [39] mediante estudios longitudinales prospectivos con empleo de métodos de neuroimagen, y también retrospectivos.

La aparición de expresiones de ansiedad en estado de intoxicación se explica entendiendo el THC como estresor químico. Como ya se conoce, el estrés agudo está asociado con la activación mesolímbico-cortical. Teniendo en cuenta eso y la presencia abundante de rCB1 en estructuras límbicas como el núcleo paraventricular del hipotálamo y el núcleo central de la amígdala, se puede inferir que la administración aguda de THC puede desencadenar una respuesta comportamental similar al estrés, debido a que su captación por los rCB1 de estas regiones facilita la liberación de hormona adrenocorticotropa implicada en la ansiedad [40].

Marco y Viveros [41] proponen que el SEC tiene un papel en el control de la homeostasis emocional, dado que muchos rCB1 se encuentran en regiones cerebrales relacionadas con la regulación de las emociones y de estados de ansiedad (amígdala, hipocampo, áreas mesocorticales...), y resumen un perfil de acción del cannabis y derivados bifásico: en animales las dosis bajas suelen producir efectos ansiolíticos, mientras que las altas inducen efectos de tipo ansiogénico por bloqueo farmacológico de los rCB1. Extrapolando en el ser humano, también las reacciones al THC varían desde la relajación hasta el pánico. Asimismo, Marsicano et al [42] indican la implicación del SEC en la extinción de memorias aversivas a través de la modulación de la neurotransmisión gabérgica en la amígdala. El conjunto de estos datos es sugerente de la importancia de este sistema y su activación por el THC en aspectos relacionados con la ansiedad (fobias, estrés, etc.).

### Investigación sobre otros trastornos

Dado que ciertos síntomas de los trastornos afectivos pueden solaparse con los de ansiedad o pueden darse en el cuadro clínico de una psicosis, se estudia también la relación del cannabis con este tipo de trastornos, como el bipolar y la depresión, que actualmente no están incluidos en el DSM-IV-TR como trastornos inducidos por cannabis.

Los resultados de un reciente estudio longitudinal [43] indican que ciertas condiciones psicopatológicas (incluyendo la depresión, el trastorno bipolar y, en menor grado, el trastorno por ansiedad) guardan relación con el uso de cannabis y su progresión a trastornos por consumo (dependencia y abuso). Recordemos también que van Laar et al [38] concluyen en una asociación no significativa entre uso de cannabis y trastornos de ansiedad, mientras que detectan una asociación importante entre el uso de la droga y el riesgo de un primer episodio depresivo mayor o de trastorno bipolar. Un estudio *cross-site* muy reciente observa una estadísticamente robusta asociación entre el inicio temprano de consumo de cannabis y la aparición de signos de depresión posteriormente en la vida del consumidor, sin diferencias de sexo significativas [44]. Además, la tasa de suicidio en consumidores de cannabis es de dos a cuatro veces mayor que la de los trastornos afectivos no inducidos por cannabis, dato un tanto sorprendente [3].

Bambico et al [45] han mostrado que la administración de dosis bajas de cannabinoides sintéticos, agonistas de los rCB1, producen en roedores un efecto antidepressivo que potencia la neurotransmisión de serotonina (5-HT) en la CPF ventromedial, y al contrario, las dosis altas provocan efectos inversos en la conducta y anulan la neurotransmisión de 5-HT por medio de algún mecanismo que no implica los rCB1. Este hallazgo es sugerente de la implicación del SEC en la etiología de la depresión, aunque no se asocia directamente con el uso de cannabis en el contexto de este estudio.

Degenhardt et al [46] han estudiado la asociación del uso de cannabis, alcohol y tabaco con el uso de otras drogas y con trastornos mentales. Los resultados refieren que el cannabis y el tabaco se correlacionan con aumentadas tasas de trastornos mentales, aunque el cannabis en concreto no se ha mostrado significativamente asociado con trastornos de ansiedad ni afectivos, igual que el alcohol. Los tres tipos de droga se han asociado con una alta probabilidad de uso de otras sustancias, aunque el cannabis presenta la asociación más fuerte.

### Afectación neuropsicológica asociada al cannabis

En la bibliografía relacionada con el abuso de cannabis se reflejan los resultados de numerosos estudios que vienen a demostrar que éste produce alteraciones cognitivas, psicomotoras y conductuales, en ausencia de otros trastornos psiquiátricos que



explicarían esta sintomatología. Se puede discriminar en dos tipos de influencia del cannabis sobre estas funciones: un efecto agudo, que se refiere a cambios inmediatos y transitorios, y un efecto crónico adicional. Este segundo depende de la continuidad del hábito de consumir en el transcurso del tiempo, la cantidad consumida, la frecuencia de uso y la capacidad cognitiva original de la persona, y se refiere al impacto acumulativo del THC. Ese impacto sobre las funciones cognitivas y la conducta se ratifica mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas [47], y se ha descrito ya un perfil funcional del consumidor crónico [48].

### Funciones cognitivas

Un estudio de metaanálisis de los efectos neurocognitivos no agudos del cannabis en personas adultas [49] proporciona datos sobre el rendimiento de consumidores crónicos y controles, en tareas de medición del tiempo de reacción, atención, lenguaje, abstracción y funciones ejecutivas, habilidades motoras y perceptivas, aprendizaje y memoria. Los resultados finales indican muy baja afectación a largo plazo de las funciones cognitivas estudiadas; el aprendizaje de nuevas informaciones y la memoria son las más afectadas. Sin embargo, otros trabajos de revisión y experimentales exponen evidencias de una afectación significativa de las funciones cognitivas por uso de cannabis a largo plazo.

Como ya se conoce, un indicio de alteración en la actividad del cerebro son los cambios de perfusión que, a su vez, pueden dar lugar a alteraciones cognitivas de diversa gravedad. Se ha encontrado que el abuso de cannabis produce hipoperfusión en algunas regiones del cerebro de fumadores frecuentes, sobre todo en el cerebelo posterior [50]. Dado que el cerebelo está asociado con un sistema interior de cronometraje, este hallazgo es congruente con las alteraciones en la percepción del tiempo comunes al consumir cannabis. Además, aparte de que se ha puesto al cerebelo principalmente en relación con el control de los movimientos, existen evidencias recientes que indican su rol en la memoria, atención y otras habilidades mentales. Tomando como base esos datos, se ha sugerido que la hipoperfusión cerebelar posterior por uso prolongado de cannabis puede dar lugar a una afectación de la memoria en consumidores frecuentes. La implicación del cerebelo se replica entre estudios, así como la afectación de las funciones mnésicas y atencionales; asimismo, se aportan evidencias de alteraciones en los patrones de activación de diversas áreas prefrontales, temporales y subcorticales

(amígdala e hipocampo) relacionadas con esas funciones [51].

Al contrario, otro estudio detecta una significativa hiperperfusión cerebral por consumo de cannabis incluso después de un mes de abstinencia, posiblemente debida al estrechamiento de los vasos sanguíneos cerebrales [52]. El fenómeno de estrechamiento resulta más notable en los fumadores de grandes cantidades y parece ser irreversible en comparación con los consumidores moderados o de poca cantidad, incluso tras un mes de abstinencia. Tal vez eso podría constituir la explicación a los problemas de pensamiento/concentración y de memoria presentes en consumidores crónicos de cannabis.

La persistencia de las alteraciones cerebrales cuando se da un consumo elevado y prolongado se había encontrado ya en un estudio neurofisiológico de caso único en 1995 [53]: el sujeto, fumador diario de cannabis durante 18 años, tenía dificultad en filtrar la información irrelevante para conseguir una atención selectiva. Esta alteración no mejoró incluso seis semanas después de la retirada de la droga; no obstante, en fase aguda de intoxicación las señales de potenciales evocados eran normales, cosa que, de por sí, sugiere una alteración en el rendimiento neurocognitivo.

Una revisión de estudios posterior [16] concluye que las alteraciones cognitivas por cannabis se pueden producir tras un uso muy prolongado, quizá superior a los 15 años. En este caso, la afectación principal observada es la de la capacidad de fijación de conceptos, probablemente debida a una menor capacidad de filtrar la información tangencial. Por otra parte, se sugiere que algunos déficits cognitivos pueden ser detectables al menos siete días después del cese de un consumo largo y elevado de cannabis, pero que éstos parecen ser reversibles y ligados a la exposición reciente, más que irreversibles y relacionados con el uso acumulativo durante períodos largos en la vida del consumidor [54].

Respecto a los cambios estructurales, existen algunos estudios que detectan escasa o ninguna alteración global en el volumen y composición del tejido cerebral por consumo frecuente [55,56], y otros que refieren ciertas anomalías estructurales en áreas cerebrales como el hipocampo y la amígdala (disminución) debido a los efectos neurotóxicos del THC [57]. Este último dato se ha observado en relación con el consumo elevado y prolongado de cannabis y se ha asociado con un peor rendimiento en tareas mnésicas. La neurotoxicidad producida por el THC puede verse aumentada cuando el consumo de la droga se da en edades tempranas, den-

tro del período de maduración neuronal [58]. En concreto se detectan anomalías en las conexiones entre áreas cerebrales frontales, parietales y temporales (implicadas en la atención, la toma de decisiones y el lenguaje) [51] que durante la adolescencia tardía están todavía desarrollándose.

Haciendo una síntesis de la información expuesta, la afectación neuropsicológica puede surgir tras un uso prolongado, probablemente mayor de 15 años, en el que se consuman cantidades elevadas de cannabis. Además, el inicio de consumo temprano se asocia con un aumento de la posibilidad de daños en el desarrollo cerebral y alteraciones neurocognitivas. Datos de neuroimagen señalan alteraciones en los patrones de activación de áreas corticales, subcorticales y cerebelares, asociadas al funcionamiento anómalo de los receptores del SEC y a las numerosas interacciones entre los distintos neurotransmisores cerebrales. Asimismo, se detecta cierta disminución en el volumen del hipocampo y la amígdala. Dichos cambios cerebrales se reflejan en un peor rendimiento en tests neuropsicológicos de tareas demandantes relacionadas con la atención y concentración, la memoria, y funciones como la inhibición y la toma de decisiones, que requieren un control ejecutivo elevado. El tema de la irreversibilidad de los efectos residuales del cannabis tras la exposición larga carece de conclusiones definitivas, por lo que se resalta la necesidad de más investigación acerca del grado de afectación y los mecanismos de ésta, así como sobre el curso de la recuperación neuronal en la abstinencia [57].

### Conducta: síndrome amotivacional

El THC se considera una sustancia principalmente depresora del sistema nervioso central, por lo que es esperable que el consumo crónico pueda dar lugar a un estado apático que forma parte de un cuadro más amplio denominado 'síndrome amotivacional' [3]. En torno a este síndrome se ha generado mucha discusión, ya que para algunos investigadores se trata de una tendencia a la pasividad previa al inicio de consumo de cannabis y no de un resultado de éste. Otros piensan que no es un síndrome bien definido y que sólo se debería hablar de síntomas de deterioro de la motivación producidos por la intoxicación crónica, más que de un nuevo síndrome neuropsiquiátrico [59].

Las características clínicas de dicho síndrome son de índole depresiva: apatía, desinterés, incapacidad de desarrollar planes para el futuro, empobrecimiento afectivo, indiferencia predominante y tristeza, abandono del cuidado personal, inhibición

o disminución del impulso sexual, etc. Aparte de la afectiva, se observa afectación psicomotora con disminución de los reflejos, lentitud de desplazamiento y reducción de los movimientos. Todo esto puede llegar a afectar a la vida ocupacional de la persona, o producir cierto deterioro de las habilidades comunicativas y retraimiento social. La diferencia entre este estado y un cuadro de depresión es la falta de introspección, en el sentido de que la persona con el síndrome no tiene plena conciencia de su estado, mientras que en la depresión los síntomas son egodistónicos. Normalmente, el estado amotivacional persiste durante tiempo después del abandono del consumo de cannabis [3].

Viendo el conjunto de síntomas como un resultado del abuso de cannabis, la explicación más convincente sería la de la hipofrontalidad [11,13]. Se conoce que los circuitos frontosubcorticales se implican en las funciones ejecutivas, el comportamiento social y la motivación. Las disfunciones uni o bilaterales en el circuito de la CPF y CCA pueden provocar estados de apatía, falta de motivación e iniciativa y reducción de la creatividad y de la espontaneidad. En el caso del consumo crónico de cannabis, la sustancia afecta por igual a los dos hemisferios, dada su distribución con igualdad por todo el cerebro, y conducirá a estados de sintomatología apática y amotivacional.

Una de las estructuras subcorticales implicadas en el síndrome amotivacional parece ser el NAc. Situado debajo del lóbulo frontal en la región ventromedial, recibe señales de la CPF mediante el área tegmental ventral y envía señales a la CPF a través del globo pálido. Las señales aferentes al NAc usan dopamina, y se conoce que una droga puede incrementarlas [9-11] y crear así adicción; las eferentes usan principalmente el GABA. Las disfunciones en este circuito están relacionadas con alteraciones en la cognición y la motivación, que forman parte de la sintomatología de varios trastornos como el déficit de atención, la esquizofrenia, la depresión y la apatía.

El mayor volumen de información sobre el síndrome amotivacional proviene del campo del estudio con animales. Jentsch y Taylor [60] señalan que el uso crónico de drogas puede conducir a disfunciones cognitivas frontocorticales que den lugar a una incapacidad de inhibición de respuestas inapropiadas a estímulos. Eso en humanos corresponde a un deterioro en la toma de decisiones, desinhibición de la conducta e impulsividad (por ejemplo, en tareas tipo *go/no go*) y lapsos atencionales [61], que se observan también en el estado amotivacional por cannabis.

Fujiwara [62] establece asociaciones entre efectos del cannabis y la disponibilidad neuronal en varias regiones cerebrales, tras la administración aguda y crónica de TCH a ratones: la inmovilización cataléptica observada está ligada a una reducción de las neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas en el NAc y la amígdala, por lo que propone que éste podría ser un posible modelo para el síndrome amotivacional o la psicosis provocada por cannabis en humanos; ciertas conductas agresivas se determinan por las condiciones de alojamiento bajo el efecto de una única inyección aguda de THC, y Fujiwara compara este cambio conductual con la exacerbación y los *flashbacks* en humanos. En esta línea de investigación se ha replicado el hallazgo de la inmovilización cataléptica inducida por THC y la mediación de la reducida neurotransmisión de 5-HT en el NAc en dicho fenómeno [63], cosa que apoya la implicación de esta estructura en la sintomatología amotivacional.

Por tanto, los síntomas conductuales observados en consumidores de larga duración pueden, en su conjunto, constituir el llamado síndrome amotivacional. Parece que este síndrome es un estado de deterioro que 'morfofuncionalmente (resonancia magnética, tomografía computarizada por emisión de fotón único, exámenes neuropsicológicos...) se caracteriza por cambios en la sustancia blanca, hipoperfusión en la corteza frontal del cerebro y disminución del funcionalismo del lóbulo frontal' [27]. La implicación de los lóbulos frontales en la sintomatología amotivacional producida por consumo crónico de cannabis queda confirmada por más autores [64], así como la del NAc y de la amígdala.

## Conclusiones

El volumen de la investigación científica sobre las características y consecuencias del consumo crónico de cannabis va esclareciendo cada vez más el tema de su peligrosidad como droga de abuso. A pesar de cierta falta de concordancia entre los distintos resultados y conclusiones científicas, se sugiere una asociación significativa entre el uso frecuente y prolongado con la aparición de trastornos adictivos, ciertos trastornos mentales y alteraciones de perfil neuropsicológico.

En lo que concierne a los trastornos adictivos, se sugiere que el consumo crónico y elevado puede provocar dependencia y llevar al abuso con consecuencias observables y medibles en varias esferas de la vida del consumidor; la más afectada de ellas sería la social, y en ocasiones también la mental.

Tomando como base las evidencias clínicas y experimentales disponibles, se ha actualizado la información sobre los mecanismos de acción de la droga y se ha modificado la definición del trastorno de dependencia de cannabis en el DSM-IV-TR, señalando que en el consumidor crónico se puede crear cierto grado de dependencia fisiológica y que ésta puede conducir a problemas relacionados con la sustancia o incluso con otras sustancias.

La acumulación de evidencias respecto a la relación de causa-efecto entre cannabis y trastornos mentales respalda hasta cierto punto la actual clasificación de trastornos inducidos por cannabis incluida en el DSM-IV-TR. Revisiones sistemáticas coinciden en su conclusión acerca de la influencia perjudicial del THC en el funcionamiento y envío de señales del SEC que, en lo que respecta al comportamiento, se puede expresar con síntomas psicóticos, maníacos, afectivos y de ansiedad.

En cuanto a la relación entre cannabis y psicosis en concreto, parece ser que la droga puede provocar trastornos de este tipo cuando exista cierta predisposición a ellos. Además, el consumo parece ser un factor de riesgo para el empeoramiento de los síntomas y del pronóstico en individuos con psicosis preexistente, viéndose incrementados los riesgos por la cronicidad y el aumento de la cantidad consumida. Asimismo se viene demostrando la vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos del THC, con aumento de la posibilidad de presentar síntomas psicóticos y de desarrollar esquizofrenia posteriormente en la vida.

La asociación entre cannabis y ansiedad es menos clara. Por lo general, la producción de síntomas de ansiedad –principalmente de crisis de pánico– parece estar sujeta a factores como la cantidad consumida; el efecto de la droga es relajante en dosis bajas y ansiogénico en dosis altas. El inicio del consumo en edades tempranas y el historial de dependencia se correlacionan positivamente con la aparición de síntomas de ansiedad más tarde en la vida del consumidor.

Por otro lado, estudios epidemiológicos y experimentales aportan nuevos datos que asocian la droga con la aparición o empeoramiento de sintomatología depresiva en consumidores crónicos. Una vez más, el inicio temprano se muestra como un factor de riesgo importante.

Las funciones cognitivas más afectadas por el efecto acumulativo del uso de cannabis parecen ser la atención, aspectos mnésicos y algunas expresiones de la función ejecutiva como la inhibición, la toma de decisiones y la planificación. En su caso, los patrones cognitivos disfuncionales correspon-



den a alteraciones en la activación de circuitos frontosubcorticales y del cerebelo –principalmente por reducción del GABA– que ya se asocian con sintomatología neuropsiquiátrica en ausencia de una adicción. También se han detectado cambios estructurales: se confirma parcialmente el hallazgo de atrofia cerebral por uso de cannabis y se corrobora cierta disminución en el volumen de estructuras concretas, como el hipocampo y la amígdala, posiblemente asociada con el desarrollo de ciertos tipos de patología psiquiátrica y neuropsicológica.

En cuanto a la sintomatología amotivacional, se trata de una consecuencia del uso prolongado de cannabis cuya índole es bastante discutida por los científicos. Neurobiológicamente se explicaría por una disfunción en los circuitos frontosubcorticales que incluyen el NAC y la CCA, que da lugar a estados apáticos con falta de motivación e iniciativa, reducción de la espontaneidad, cambios en la conducta social y disminución de capacidades ejecutivas como la planificación y la toma de decisiones.

En referencia a los factores agravantes, la afectación cognitivo-conductual es mayor cuanto mayor sea el tiempo de exposición al THC; probablemente sea necesario un período mayor de 15 años en el que se consuman cantidades elevadas de cannabis. Asimismo, el inicio de un uso temprano afecta más al cerebro debido a los daños en el desarrollo neuronal, con lo que aumentan las posibilidades de aparición de signos patológicos en el futuro. Se especula que los efectos residuales cognitivos son reversibles, aunque las conclusiones al respecto no son definitivas.

Como conclusión general de esta revisión, a pesar de cierta incongruencia de resultados que se detecta en la bibliografía actual, parece ser que, cuantos más factores de riesgo confluyan en la persona que consume cannabis, más alta será la posibilidad de padecer alguno de los trastornos asociados a su consumo. Surge, entonces, la necesidad de renovación de las advertencias acerca de los posibles efectos perjudiciales del cannabis en la salud mental; nuestra opinión, en ese sentido, es que sería muy beneficioso que los resultados de la investigación disponibles pudieran llegar a la población general.

Dicha información científica podría usarse para la actualización y elaboración de campañas de prevención primaria, con el objetivo de informar y sensibilizar a la población general –y sobre todo a los jóvenes– acerca de los efectos nocivos del cannabis. Asimismo, podría servir en el campo de prevención secundaria orientando, por ejemplo, hacia la aplicación de estrategias de reducción de daños: reducir el consumo podría ser una de las pocas for-

mas de alterar un resultado nocivo cuando otros factores –asociados a la edad de inicio y la cronicidad– no se pueden controlar o cambiar. Respecto a la rehabilitación, la integración de hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen indica que los procesos motivacionales y el control ejecutivo deberían ser objetivos clave.

Mientras, la investigación continúa bajo las sugerencias de varios autores de una mejor planificación de los estudios para obtener datos más sólidos y concluyentes acerca de la relación del cannabis con ciertos trastornos en el humano. Asimismo, sería interesante dirigir la investigación hacia la definición y concreción de los trastornos asociados al cannabis clasificados en la categoría no específica en el DSM-IV-TR, con el fin de confirmar si algunos perfiles como el síndrome amotivacional u otras alteraciones neuropsicológicas, comportamentales o de personalidad podrían incluirse en la clasificación, dado que el impacto de estos estados en la vida de un consumidor crónico puede, en ocasiones, ser merecedor de atención e intervención clínica.

#### Bibliografía

1. DSM-IV-TR. Trastornos relacionados con sustancias. Barcelona: Masson; 2005; p. 273-80.
2. Kaplan HI, Shaddock BJ, Grebb JA. Trastornos asociados con el cannabis. In Kaplan HI, Shaddock BJ, Grebb JA, eds. Psiquiatría. Atenas: Iatrikes Ekdoseis Litsas; 1996; p. 616-21.
3. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
4. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-20.
5. Iversen LL. Marihuana. Conocimiento científico actual. New York: Oxford University Press; 2000.
6. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 849-63.
7. Gruber AJ, Pope HG Jr. Marijuana use among adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 389-413.
8. Correa M. Neuroanatomía funcional de los aprendizajes implícitos: asociativos, motores y de hábito. *Rev Neurol* 2007; 44: 234-42.
9. Chen J, Paredes W, Lowinson JH, Gardner EL. Delta-9 tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 1990; 1-2: 259-62.
10. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276: 2048-50.
11. Diana M, Melis M, Gessa GL. Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2825-30.
12. Manzoni OJ, Bockaert J. Cannabinoids inhibit GABAergic synaptic transmission in mice nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2001; 412: R3-R5.
13. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1458-63.
14. Van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorder. *Eur J Pharmacol* 2003; 480: 133-50.

15. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol* 2008; 13: 264-75.
16. Núñez-Domínguez LA. Deterioro cognitivo tras consumo de cannabis. *Rev Neurol* 2001; 33: 482-6.
17. Schaub M, Rössler W, Stohler R. Cannabis and psychosis –a review. *Praxis (Bern 1994)* 2004; 93: 997-1002.
18. Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res* 2001; 48: 83-92.
19. Mass R, Bardong C, Kindl K, Dahme B. Relationship between cannabis use, schizotypal traits, and cognitive function in healthy subjects. *Psychopathology* 2001; 34: 209-14.
20. Nordentoft M, Hjorthog C. Cannabis use and risk of psychosis in later life. *Lancet* 2007; 370: 293-4.
21. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-28.
22. DeLisi LE. The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 140-50.
23. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2008; 106: 286-93.
24. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis. A systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 555-61.
25. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 440-7.
26. Parolaro D. Consumo de cannabis de los adolescentes y esquizofrenia: evidencias epidemiológicas y experimentales. *Adicciones* 2010; 22: 185-90.
27. Quiroga-Gallego M. Cannabis y psicopatología comórbida. *Adicciones* 2002; 14: 191-200.
28. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3h]cp-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001; 103: 9-15.
29. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 479-89.
30. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff PH, et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 490-6. [Epub 2008 Feb 15].
31. Eggen SM, Lewis DA. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb Cortex* 2007; 17: 175-91.
32. Greenwood SM, Mizielinska SM, Frenguelli BG, Harvey J, Connolly CN. Mitochondrial dysfunction and dendritic beading during neuronal toxicity. *J Biol Chem* 2007; 282: 26235-44.
33. Monnerie H, LeRoux PD. Reduced dendrite growth and altered glutamic acid decarboxylase (GAD) 65- and 67-kDa isoform protein expression from mouse cortical GABAergic neurons following excitotoxic injury in vitro. *Exp Neurol* 2007; 205: 367-82.
34. Freedman R. Cannabis, inhibitory neurons, and the progressive course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 416-9.
35. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val (108/158) Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6917-22.
36. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1195-8.
37. Zvolensky MJ, Bernstein A, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB, Buckner JD, Bonn-Miller MO. Lifetime associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks in a representative sample. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 477-86.
38. Van Laar M, Van Dorsselaer S, Monshouwer K, De Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction* 2007; 102: 1251-60.
39. Lynskey MT. Life-time cannabis use and late onset mood and anxiety disorders. *Addiction* 2007; 102: 1181-2.
40. Giner F, Cervera G. Trastornos adictivos. Drogodependencias: clínica y tratamientos psicobiológicos. Valencia: Gráficas Sedaví; 2001.
41. Marco EM, Viveros MP. Implicación funcional del sistema cannabinoide endógeno en la homeostasis emocional. *Rev Neurol* 2009; 48: 20-6.
42. 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.
43. Wittchen HU, Fröhlich C, Behrendt S, Günther A, Rehm J, Zimmermann P, et al. Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: a 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2007; 88 (Suppl. 1): S60-70.
44. De Graaf R, Radovanovic M, Van Laar M, Fairman B, Degenhardt L, Aguilar-Gaxiola S, et al. Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 149-59.
45. Bambico F, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 2007; 27: 11700-11.
46. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction* 2001; 96: 1603-14.
47. Cadet JL, Bolla K, Herning RI. Neurological assessment of marijuana users. *Methods Mol Med* 2006; 123: 255-68.
48. Lundqvist T. Chronic cannabis use and the sense of coherence. *Life Sci* 1995; 56: 2145-50.
49. Grant I, González R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 679-89.
50. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 2000; 11: 749-53.
51. Verdejo-García A, Pérez-García M, Sánchez-Barrera M, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Rev Neurol* 2007; 44: 432-9.
52. Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Cerebrovascular perfusion in marijuana users during a month of monitored abstinence. *Neurology* 2005; 64: 488-93.
53. Solowij N, Grenyer BFS, Chesher G, Lewis J. Biopsychosocial changes associated with cessation of cannabis use: a single case study of acute and chronic cognitive effects, withdrawal and treatment. *Life Sci* 1995; 56: 2127-34.
54. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Cognitive measures in long-term cannabis users. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (Suppl 11): S41-7.
55. Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, et al. Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport* 2000; 11: 491-6.
56. DeLisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, et al. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J* 2006; 3: 17.
57. Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 694-701.

58. Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Sevy S, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 189-204.
59. Barnwell SS, Earleywine M, Wilcox R. Cannabis, motivation, and life satisfaction in an internet sample. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2006; 1: 1-9.
60. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146: 373-90.
61. DeWit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol* 2009; 14: 22-31.
62. Fujiwara M. Characteristics of abnormal behavior induced by delta 9-tetrahydrocannabinol in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 117: 35-41.
63. Sano K, Mishima K, Koushi E, Orito K, Egashira N, Irie K, et al.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-induced catalepsy-like immobilization is mediated by decreased 5-HT neurotransmission in the nucleus accumbens due to the action of glutamate-containing neurons. *Neurosci* 2008; 151: 320-8.
64. Verdejo-García A, Aguilar F, Pérez-García M. Alteraciones de los procesos de toma de decisiones vinculados al córtex prefrontal ventromedial en pacientes drogodependientes. *Rev Neurol* 2004; 38: 601-6.

### Mental disorders and neuropsychological impairment related to chronic use of cannabis

**Introduction.** Cannabis is an illegal drug in wide use nowadays, mainly for recreational purposes. It is considered one of the less harmful drugs, partly due to the large amount of information to which most people have access. However, the scientific literature could reveal important clues to the contrary.

**Aim.** To gather and resume updated scientific data from different fields (clinical psychology, neurobiology, neuroimaging...) about the effects and consequences of the chronic use of cannabis.

**Development.** Evidence concerning the mental disorders and neuropsychological impairment associated the most to the chronic use is presented along with comments on the possible underlying neurobiological mechanisms, and the most important risk factors are also described.

**Conclusions.** The evidence indicates that frequent and prolonged use of cannabis can be detrimental to mental health. A high risk of psychotic symptoms in predisposed individuals, higher for frequent users, is described, while the findings on symptoms of depression and anxiety are less consistent. On the cognitive-behavioral level, the functions most affected seem to be the attentional and executive ones. These data can be valuable both to guide further research and for updating the sensibilization and prevention programs on cannabis abuse.

**Key words.** Cannabis. Chronic use. Mental disorders. Neurobiology. Neuropsychological impairment. Risks.