

## **NEUROPSICOLOGÍA DEL ABUSO DE CANNABIS**

Antonio Verdejo-García

Instituto de Neurociencias F. Olóriz, Universidad de Granada.

Department of Experimental Psychology. University of Cambridge (Programa José Castillejo).

### **Resumen**

El objetivo de la ponencia es presentar las alteraciones neuropsicológicas asociadas al abuso de cannabis y su relevancia para la comprensión de trastornos psicopatológicos como la adicción o la esquizofrenia. La evidencia científica indica que los consumidores crónicos de cannabis presentan deterioros significativos en procesos de aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas y toma de decisiones. Estos deterioros neuropsicológicos reflejan neuroadaptaciones en regiones cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo y circuitos neuroquímicos como el sistema dopaminérgico mesolímbico. Estas neuroadaptaciones pueden contribuir a explicar la asociación entre consumo de cannabis y emergencia de psicopatología, especialmente en periodos críticos del desarrollo cerebral como la adolescencia.

### **1. Introducción: cannabis y cerebro.**

El cannabis ejerce sus efectos psicoactivos en el sistema nervioso central (SNC) a través de su acción sobre los receptores cannabinoides CB1. Asimismo, el cannabis estimula la producción de dopamina de un modo indirecto a través de la acción de los receptores CB1 sobre neuronas de los neurotransmisores ácido gamma aminobutírico (GABA) y glutamato (Camí y Farré, 2003). Estudios realizados en animales y humanos han demostrado que los receptores CB1 se expresan densamente en diversas áreas

cerebrales, incluyendo los ganglios basales, el hipocampo, el cerebelo y regiones de la corteza frontal (Burns et al., 2007; Herkenham, 1992). En comparación con los estudios animales, en humanos destaca la alta concentración de receptores en regiones neocorticales frontales y del cíngulo anterior y posterior (Burns et al., 2007). En consonancia con esta idea, los estudios de metabolismo cerebral basal en consumidores crónicos de cannabis muestran una hiperactivación de las regiones hipocampales y una hipoactivación de regiones fronto-laterales, fronto-mediales y de la corteza cingulada anterior (Eldreth et al., 2004; Sevy et al., 2008). Los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen indican que estas regiones cerebrales y circuitos neuroquímicos están asociados con procesos de aprendizaje y funciones ejecutivas (un conjunto de habilidades de alto orden implicadas en el control de la conducta orientada a objetivos) y con los cambios neurobiológicos que subyacen a trastornos psicopatológicos como la adicción, la esquizofrenia o los trastornos del estado de ánimo (Banich et al., 2009). Por tanto, el consumo de cannabis, a través de sus efectos sobre el SNC, puede tener importantes efectos deletéreos sobre procesos de motivación, aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas, así como efectos “disparadores” de distintos trastornos psicopatológicos (p.e., el consumo de cannabis puede “destapar” o incrementar hasta niveles clínicamente significativos síntomas de ansiedad, depresión o psicosis). El objetivo de esta ponencia es exponer los efectos neuropsicológicos del cannabis sobre estas funciones (aprendizaje, motivación y funciones ejecutivas) y sus implicaciones para la comprensión de la relación entre cannabis y psicopatología. Asimismo, se discutirán diversos aspectos relacionados con diferencias individuales en los efectos neuropsicológicos del cannabis en función del grado de severidad de consumo, la edad de inicio y el género.

## **2. Aprendizaje y motivación.**

De entre todos los déficits neuropsicológicos asociados al consumo de cannabis, los déficits de memoria episódica (memoria sobre episodios concretos) son los que aparecen de manera más consistente a través de distintos estudios y los que generan deterioros cognitivos más importantes y duraderos (ver meta-análisis en Grant et al., 2003). No obstante, la memoria episódica se compone de varios subprocesos, incluyendo (i) la codificación inicial de la información (procesos de asociación y categorización), (ii) el almacenamiento y la consolidación de la información y (iii) la recuperación de la información de manera libre (recuerdo libre, sin pistas o contextos que lo guíen) o a partir de claves contextuales (reconocimiento). Actualmente, aún no existe evidencia concluyente sobre cuáles son los subprocesos de memoria más significativamente dañados en consumidores de cannabis. La determinación de los subprocesos de memoria más afectados por el cannabis es crucial para comprender la relevancia de los déficits mnésicos asociados con su consumo en relación con trastornos psicopatológicos como la esquizofrenia. Los modelos contemporáneos de psicosis que han utilizado paradigmas de administración aguda de cannabis o ketamina (cuyos efectos son análogos a los síntomas del trastorno) sugieren que las dificultades para utilizar estrategias de organización y procesamiento semántico durante la codificación de información y las dificultades de recuperación cuando la tarea exige una recolección exhaustiva de información, que se manifiestan en errores de identificación de la fuente de información (de dónde o de quién adquirimos cierta información) o en errores de monitorización durante el reconocimiento (falsos positivos en el reconocimiento) pueden estar en la base de las alteraciones cognitivas que definen la esquizofrenia (Fletcher y Honey, 2006; Henquet et al., 2006). De manera consistente con esta idea, un estudio en el que se exploró mediante resonancia magnética funcional a un grupo de

consumidores de cannabis mientras realizaban una tarea de pares asociados (asociar caras con nombres) detectó un patrón de hiperactivación en regiones parahipocampales (implicadas en la detección y consolidación de asociaciones entre estímulos) e hipoactivación de regiones prefrontales (encargadas de monitorizar, contextualizar y dar sentido a estas asociaciones) (Nestor et al., 2008). Por tanto, es posible que el sistema de memoria de los consumidores de cannabis se caracterice por una utilización excesiva de recursos mnésicos dirigidos a captar asociaciones entre estímulos en ausencia de una adecuada supervisión del contexto organizativo o la relación semántica que da sentido a esas asociaciones. Por otro lado, en individuos sanos las habilidades de memoria difieren en función del género: las mujeres tienen mejor memoria verbal y los hombres mejor memoria espacial, por lo que es posible que el consumo de cannabis afecte diferencialmente a estas dos modalidades según el sexo.

Los efectos del cannabis sobre el SNC también pueden afectar de manera significativa los sistemas que regulan el aprendizaje de reforzadores, un proceso clave en el desarrollo de los procesos adictivos y la psicosis. A nivel neurobiológico, los potentes efectos neuromoduladores del cannabis pueden producir neuroadaptaciones del circuito encargado de la regulación fásica del disparo de dopamina (a diferencia del nivel tónico de dopamina, los picos fásicos de dopamina anuncian la ocurrencia de eventos motivacionalmente relevantes para el organismo). Este circuito pivota en torno al equilibrio entre las proyecciones del hipocampo vs. la corteza prefrontal sobre el sistema mesolímbico que forman el tegmento ventral y el núcleo accumbens (Grace et al., 2007). Los efectos del cannabis sobre la hiperactivación del hipocampo (detección y consolidación de asociaciones entre estímulos, ya sean correctas o incorrectas) y la disfunción de la corteza prefrontal (que en circunstancias normales proporcionan el contexto para comprender estas asociaciones) pueden sesgar los procesos de aprendizaje

de reforzadores, que quedarían relativamente desvinculados del control cognitivo, incrementando la susceptibilidad a trastornos como la adicción o la esquizofrenia. Por ejemplo, usando el modelo de administración aguda de ketamina se demostró que los individuos bajo los efectos de esta droga mostraban una mayor reactividad de la corteza prefrontal al *cumplimiento de la expectativa* en una tarea de aprendizaje causal, mientras que mostraban una menor reactividad de esta región ante la *violación de la expectativa* (el patrón inverso al observado en individuos sanos); estando este patrón correlacionado con mayores puntuaciones en índices de síntomas psicóticos (Corlett et al., 2006). Asimismo, los pacientes con psicosis muestran una menor habilidad para modular su respuesta motora en función de la magnitud del reforzador esperado en una tarea de predicción de recompensas (Murray et al., 2008). Estos estudios sugieren que los procesos neurocognitivos básicos de aprendizaje causal y de predicción de reforzadores (afectados por el consumo de cannabis) pueden subyacer al desarrollo de síntomas psicopatológicos más complejos, incluyendo alteraciones motivacionales (p.e., apatía, ver Verdejo-García et al., 2006) o distorsiones cognitivas (p.e., delirios; ver literatura en el constructo de “jumping to conclusions”).

### **3. Funciones ejecutivas.**

Los estudios en pacientes con lesiones focales de la corteza frontal y los estudios factoriales de asociación entre distintos índices neuropsicológicos de funciones ejecutivas indican que estos procesos se componen de al menos cuatro subprocesos interrelacionados pero relativamente independientes: actualización (incluyendo fluidez, memoria de trabajo y razonamiento), inhibición de respuesta, flexibilidad y toma de decisiones, que dependen del funcionamiento de distintos sistemas funcionales que emergen en la corteza prefrontal (Stuss y Alexander, 2007; Verdejo-García y Pérez-

García, 2007). Actualmente, existen diversos paradigmas neurocognitivos que permiten medir de manera específica cada uno de estos subcomponentes. La evidencia neuropsicológica disponible indica que los consumidores crónicos de cannabis presentan deterioros más robustos y duraderos en los subcomponentes de actualización de información en la memoria de trabajo y toma de decisiones (Bolla et al., 2000; Verdejo-García et al., 2007; Fernández-Serrano et al., 2009). Ambos déficits pueden estar interrelacionados, ya que se ha demostrado que los déficits de toma de decisiones de los consumidores de cannabis se asocian con una actualización inadecuada de la información relativa a cada una de las opciones de decisión (Busemeyer y Stout, 2002). No obstante, de manera general, la existencia de deterioros de las funciones ejecutivas en consumidores de cannabis depende en gran medida de variables relacionadas con la severidad del consumo de la sustancia o la edad de inicio del mismo, apreciándose mayores déficits ejecutivos en consumidores más severos y con edades de inicio más tempranas (Verdejo-García et al., 2005; Fernández-Serrano et al., 2009). Existen importantes efectos de género en el rendimiento en toma de decisiones (las mujeres emplean regiones del cerebro más relacionadas con el control cognitivo y lateralizadas en el hemisferio izquierdo) (Bolla et al., 2004) pero no existen estudios que hayan analizado efectos diferenciales del consumo de cannabis sobre estos procesos. No obstante, un estudio reciente demostró efectos sutiles del género sobre el volumen cerebral de consumidores de cannabis, presentando las mujeres consumidoras un mayor volumen prefrontal, que en cambio correlacionaba negativamente con el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas (el efecto inverso al observado en los hombres) (Medina et al., 2009). Las implicaciones de estas diferencias de género son aún desconocidas.

#### **4. Cannabis, cerebro y neurodesarrollo.**

Uno de los aspectos claves de los problemas de salud asociados al consumo de cannabis son sus posibles efectos sobre el cerebro en desarrollo. Hoy día, a partir de los estudios cooperativos del NIH en neurodesarrollo cerebral, sabemos que el cerebro sigue madurando hasta aproximadamente los 21 años y que algunas de las regiones cerebrales y procesos neuropsicológicos claves para el control cognitivo y las funciones ejecutivas experimentan picos de maduración entre los 14 y los 18 años, y entre los 18 y los 21 años (Lenroot y Giedd, 2006; Waber et al., 2007). Estos hallazgos pueden contribuir a explicar por qué la mayoría de los trastornos psicopatológicos emergen durante la adolescencia y la joven adultez (Paus et al., 2008) y por qué el papel del consumo severo de cannabis puede ser particularmente nocivo cuando se inicia a edades tempranas. En este sentido, es interesante destacar que algunas de las funciones ejecutivas que experimentan picos de desarrollo en la adolescencia presentan evoluciones dimórficas en función del sexo. Por ejemplo, las habilidades de flexibilidad cognitiva se desarrollan más tarde en mujeres que en hombres (Waber et al., 2007), un fenómeno que puede contribuir a explicar hallazgos recientes que demuestran que la progresión en el consumo de cannabis en la adolescencia está más relacionada con la emergencia de esquizofrenia en mujeres que en hombres (Compton et al., 2009).

#### **5. Conclusiones**

El consumo severo de cannabis produce alteraciones estables en procesos de aprendizaje, memoria episódica, memoria de trabajo y toma de decisiones. El consumo de cannabis también produce efectos deletéreos agudos y dependientes de dosis en habilidades de flexibilidad cognitiva e inhibición. No existe evidencia concluyente sobre diferencias de género en los efectos neuropsicológicos del cannabis. No obstante,

estos déficits pueden ser más marcados si el consumo de cannabis se intensifica durante periodos críticos del neurodesarrollo, contribuyendo a explicar diferencias individuales (incluyendo diferencias de género) en la susceptibilidad a trastornos como la esquizofrenia o la adicción.

## Referencias

Banich MT, Mackiewicz KL, Depue BE, Whitmer AJ, Miller GA, Heller W. Cognitive control mechanisms, emotion and memory: a neural perspective with implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 May;33(5):613-30.

Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1337-43.

Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cereb Cortex*. 2004 Nov;14(11):1226-32.

Burns HD, Van Laere K, Sanabria-Bohórquez S, Hamill TG, Bormans G, Eng WS, Gibson R, Ryan C, Connolly B, Patel S, Krause S, Vanko A, Van Hecken A, Dupont P, De Lepeleire I, Rothenberg P, Stoch SA, Cote J, Haggmann WK, Jewell JP, Lin LS, Liu P, Goulet MT, Gottesdiener K, Wagner JA, de Hoon J, Mortelmans L, Fong TM, Hargreaves RJ. [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 5;104(23):9800-5.

Busemeyer JR, Stout JC. A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychol Assess*. 2002 Sep;14(3):253-62.

Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):975-86.

Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, Stewart T, Walker EF. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry*. 2009 Nov;166(11):1251-7.

Corlett PR, Honey GD, Aitken MR, Dickinson A, Shanks DR, Absalom AR, Lee M, Pomarol-Clotet E, Murray GK, McKenna PJ, Robbins TW, Bullmore ET, Fletcher PC. Frontal responses during learning predict vulnerability to the psychotogenic effects of ketamine: linking cognition, brain activity, and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jun;63(6):611-21.

Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 2004

Nov;23(3):914-20.

Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Río-Valle J, Verdejo-García A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *Journal of Psychopharmacology* (en prensa).

Fletcher PC, Honey GD. Schizophrenia, ketamine and cannabis: evidence of overlapping memory deficits. *Trends Cogn Sci*. 2006 Apr;10(4):167-74.

Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci*. 2007 May;30(5):220-7.

Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Jul;9(5):679-89.

Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananás L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Dec;31(12):2748-57.

Herkenham M. Cannabinoid receptor localization in brain: relationship to motor and reward systems. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 Jun 28;654:19-32.

Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):718-29.

Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn*. 2009 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19913969.

Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Yang TT, Tapert SF. Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addict Biol*. 2009 Sep;14(4):457-68.

Murray GK, Clark L, Corlett PR, Blackwell AD, Cools R, Jones PB, Robbins TW, Poustka L. Incentive motivation in first-episode psychosis: a behavioural study. *BMC Psychiatry*. 2008 May 8;8:34.

Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester R. Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *Neuroimage*. 2008 Apr 15;40(3):1328-39.

Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):947-57.

Sevy S, Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Kingsley PB, Kumra S, Abdelmessih S, Eidelberg D. Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography.

Psychopharmacology (Berl). 2008 May;197(4):549-56.

Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2007 May 29;362(1481):901-15.

Verdejo-García A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet JL, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. Drug Alcohol Depend. 2007 Sep 6;90(1):2-11.

Verdejo-García AJ, López-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Pérez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. Addict Behav. 2005 Jan;30(1):89-101.

Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. Psychopharmacology (Berl). 2007 Mar;190(4):517-30.

Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, López-Torrecillas F, Pérez-García M. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. Addict Behav. 2006 Aug;31(8):1373-82.

Waber DP, De Moor C, Forbes PW, Almli CR, Botteron KN, Leonard G, Milovan D, Paus T, Rumsey J; Brain Development Cooperative Group. The NIH MRI study of normal brain development: performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. J Int Neuropsychol Soc. 2007 Sep;13(5):729-46.