

**ATROFIA DEL COMPLEJO AMIGDALINO  
Y EXPRESIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA  
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**Resumen.** Introducción. En la enfermedad de Alzheimer, junto con las alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, desorientación temporoespacial, disecjecución, etc.), aparecen una serie de manifestaciones 'no cognitivas' que afectan gravemente al ajuste conductual y emocional del paciente. Depresión, ideas delirantes, alucinaciones o cambios conductuales (hábitos sexuales, alimenticios, motrices) son algunas de las manifestaciones más frecuentes en esta enfermedad ya desde sus primeros estadios. Diversos estudios han descrito cómo, inicialmente, las alteraciones histopatológicas involucran de forma selectiva a diversas estructuras del lóbulo temporal medial (corteza entorrinal, formación del hipocampo, amígdala) y su acción se amplía paulatinamente hasta áreas asociativas neocorticales. Así, el complejo amigdalino, una estructura relacionada con los procesos mnésicos y de control emocional, se encuentra gravemente afectado en esta enfermedad desde sus fases iniciales. Pacientes y métodos. A fin de contrastar las posibles relaciones entre la afectación de la amígdala y la expresión psiquiátrica de la enfermedad de Alzheimer, se realizó un estudio radiológico, mediante resonancia magnética, y neuropsicológico en un grupo de 24 sujetos con demencia de tipo Alzheimer y deterioro leve-moderado. El análisis del área de la amígdala y las puntuaciones en el subtest Alzheimer's Disease Assessment Scale-Non Cognitive fueron las variables que se seleccionaron para medir los aspectos anatómicos y psiquiátricos en los sujetos a estudio. Resultados y conclusiones. Los resultados procedentes de nuestro trabajo evidencian la existencia de una fuerte relación entre la afectación de la amígdala (atrofia) y la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas en sujetos con enfermedad de Alzheimer. [REV NEUROL 2001; 33: 477-82]

**Palabras clave.** Amígdala. Atrofia. Enfermedad de Alzheimer. Morfometría. Resonancia magnética. Síntomas psiquiátricos.

**ATROFIA DO COMPLEXO AMIGDALINO  
E EXPRESSÃO NEUROPSIQUIÁTRICA  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**Resumo.** Introdução. Na doença de Alzheimer, juntamente com as alterações cognitivas (perda de memória, desorientação temporoespacial, disexecução, etc.), aparecem uma série de manifestações 'não cognitivas' as quais afetam gravemente o ajuste comportamental e emocional do doente. Depressão, ideias delirantes, alucinações ou alterações comportamentais (hábitos sexuais, alimentares, motores) são algumas das manifestações mais frequentes nesta doença, desde os seus primeiros estádios. Diversos estudos descreveram como, inicialmente, as alterações histopatológicas envolveram de forma selectiva diversas estrutura do lobo temporal medial (córtex entorrinal, formação do hipocampo, amígdala) e a sua acção amplia-se pouco a pouco até áreas de associação neocorticais. Assim, o complexo amigdalino, uma estrutura relacionada com os processos mnésicos e de controlo emocional, encontra-se gravemente afectado nesta doença desde as suas fases iniciais. Doentes e métodos. A fim de contrastar as possíveis relações entre a afectação da amígdala e a expressão psiquiátrica da doença de Alzheimer, efectuou-se um estudo radiológico, por ressonância magnética, e neuropsicológico num grupo de 24 indivíduos com demência tipo Alzheimer e deterioração ligeira-moderada. A análise da área da amígdala e as pontuações no Subtest Alzheimer's Disease Assessment Scale-Non Cognitive foram as variáveis seleccionadas para medir os aspectos anatómicos e psiquiátricos nos indivíduos em estudo. Resultados e conclusões. Os resultados procedentes do nosso trabalho evidenciam a existência de uma forte relação entre a afectação da amígdala (atrofia) e a presença de alterações neuropsiquiátricas em indivíduos com doença de Alzheimer. [REV NEUROL 2001; 33: 477-82]

**Palavras chave.** Amígdala. Atrofia. Doença de Alzheimer. Morfometria. Ressonância magnética. Sintomas psiquiátricos.

## Deterioro cognitivo tras consumo de cannabis

L.A. Núñez-Domínguez

### COGNITIVE DETERIORATION AFTER CONSUMPTION OF CANNABIS

**Summary.** Objectives. The use of cannabis in humans causes several malfunctions in the cognitive performance, but it remains unclear if these alterations are reversible after the abstinence. Development. The author carries out a wide bibliographical review from the first studies including a large number of subjects, which results are not reliable due to methodological defects. Recent researches, using more strict criteria and modern techniques of neuroimaging, show a subtle and permanent fail in several cognitive functions. Conclusions. We consider that long-term cannabis use (more than 15 years) would lead to a subtle and permanent impairment in cognitive performance, mainly in the capacity of retain new information (probably due to inability to filter tangential information). [REV NEUROL 2001; 33: 482-6]

**Key words.** Cannabis. Long-term use. Permanent cognitive impairment.

### INTRODUCCIÓN

Una de las consecuencias agudas del consumo de cannabis es la aparición de trastornos en la esfera cognitiva, en forma de alteraciones en la memoria reciente, trastornos en la concentración y en

la percepción, etc. Dichas alteraciones suelen remitir de manera espontánea tras el abandono del consumo. La cuestión que aún no está completamente aclarada se refiere a si dichas alteraciones son reversibles en caso de consumo continuado y en dosis moderadas-altas. Esta polémica se remonta a muchos años atrás y en ella, con oscilaciones en su interés, han intervenido diversos autores, cuyos estudios muestran resultados contradictorios.

Tras el descubrimiento de los receptores cannabinoicos y la identificación de los ligandos endógenos para los mismos, hemos asistido a una nueva etapa en la que la aplicación de nuevas técnicas de estudio más sofisticadas ha aportado nuevos datos. Estos

Recibido: 31.01.00. Recibido en versión revisada: 28.11.00. Aceptado: 07.12.00.  
Clínica San Francisco Javier. Pamplona, España.

Correspondencia: Dr. Luis Alfonso Núñez Domínguez. Clínica San Francisco Javier. Avda. Baja Navarra, 52. E-31002 Pamplona, Navarra. E-mail: land@abc.iberet.com

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

datos han ido clarificando diversos aspectos de la polémica, con una tendencia a considerar que las alteraciones cognitivas presentes entre los consumidores crónicos no son del todo reversibles tras un prolongado período de abstinencia; ello equivale a afirmar que dichas alteraciones no se deben a un efecto mantenido por la presencia de la sustancia, sino que son una muestra de una alteración más profunda en el normal funcionamiento de las estructuras que soportan las capacidades cognitivas.

Una vez realizada la revisión se observa que uno de los principales problemas para investigar este asunto radica en determinar cuál es el criterio de tiempo utilizado para determinar si el consumo es agudo o crónico. Numerosos estudios, realizados tanto en animales (con márgenes de 21 días) como en humanos (muchos de ellos estudian poblaciones con tres o cinco años de consumo), concluyen que no existen datos que apoyen la hipótesis de deterioro cognitivo, pero los estudios que incluyen sujetos con 20 o 30 años de consumo diario sí obtienen indicios de deterioro. Otro problema añadido es la fiabilidad de las respuestas dadas por los consumidores acerca de la duración y/o frecuencia del consumo. Las medidas para verificar el consumo que se emplean hoy en día sólo permiten determinar un consumo reciente.

### CONSECUENCIAS AGUDAS DEL CONSUMO DE CANNABIS

Existe un amplio consenso entre los diversos autores que han estudiado el cannabis acerca de que el consumo de esta sustancia provoca en la mayoría de los usuarios alteraciones diversas tanto en el aspecto físico (boca seca, alteraciones en la pupila y en el ritmo cardíaco, etc.), como en el psíquico. En este último destacan la sensación de euforia, aumento de la relajación, logorrea vacía de contenido, distorsión en la percepción del tiempo y del espacio, así como alteraciones en la memoria y en la concentración, entre otras. En ocasiones, entre sujetos predispuestos y por diversos motivos (dosis consumida, efecto del ambiente, expectativas ante el consumo), pueden aparecer crisis de angustia, fenómenos de despersonalización, ideas de referencia no delirantes y síntomas depresivos [2]. En general, la duración de dichos efectos es breve (suelen remitir en un plazo inferior a 24 horas) y suelen reaparecer si se reanuda el consumo. Tras usos repetidos acostumbra a aparecer con bastante rapidez el fenómeno de la tolerancia para muchos de los citados efectos, lo que provoca un mayor consumo con el fin de conseguir los efectos deseados y, a su vez, puede originar la aparición de efectos indeseados.

En ocasiones, y en sujetos con determinados rasgos de personalidad o con antecedentes familiares de psicosis, el cannabis puede provocar la aparición de episodios psicóticos, con sintomatología similar a la de la esquizofrenia, de breve duración y con remisión completa tras la abstinencia [3], en los que la anandamida está implicada como mediador [4]; algunos autores [5] han planteado la posibilidad de que el cannabis pueda provocar la aparición de esquizofrenias.

Centrándonos en los aspectos cognitivos, 'el efecto conductual provocado por el cannabis en humanos citado con más consistencia es la alteración en el funcionamiento de la memoria' [6]. Entre estos aspectos se encuentran la alteración en la memoria reciente, en la memoria de reconocimiento (en forma de una frecuencia elevada de errores por intrusión), en el cálculo aritmético y en funciones relacionadas con el lóbulo frontal (estrategias de planificación y organización). La explicación más sólida para este deterioro sería el déficit de atención provocado por el

aumento en la competición de intrusiones de asociaciones irrelevantes. Dichas alteraciones son reversibles, incluso tras consumos moderados en cantidad y tiempo [7]. El debate se centra en si realmente son reversibles y en qué aspectos podemos esperar una total recuperación.

### SISTEMA ENDOCANNABINOICO Y ASPECTOS COGNITIVOS

Se han descrito por el momento dos tipos de receptores para los cannabinoides en el organismo humano: los denominados CB1, que se encuentran repartidos de manera desigual por el sistema nervioso central, con una mayor concentración en zonas como el cerebelo o el córtex pre-frontal, y en el organismo y los denominados CB2 también presentes en el resto del organismo (p. ej., testículos).

Asimismo, se han identificado dos sustancias que actuarían como ligandos endógenos para dichos receptores: 1. La anandamida, con efectos y mecanismo de acción similares al tetrahidrocannabinol, el cannabinoide que se halla en mayor cantidad en la planta y el más utilizado en los estudios clínicos de laboratorio, y 2. El 2-araquidonoglicerol.

Estas sustancias junto al sistema de receptores forman el sistema endocannabinico, el cual interacciona con otros sistemas cerebrales y sus neurotransmisores (dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, ácido gamma-aminobutírico-GABA-, péptidos opioides) [8]. Los cannabinoides pueden provocar cambios en dichos sistemas y alterar las concentraciones sinápticas a través de efectos en su síntesis, recaptación o metabolismo. Algunos resultados de dichas interacciones son conocidos (p. ej., el aumento de dopamina y de opioides endógenos tras el consumo de marihuana que justificarían la euforia y/o la relajación), aunque aún nos encontramos en una fase inicial. Se han atribuido los trastornos de memoria al aumento de acetilcolina presente en cerebelo tras consumo de tetrahidrocannabinol [9].

La existencia de trastornos cognitivos podría vincularse a las numerosas interrelaciones entre los diversos sistemas, pero para que dichos trastornos sean permanentes los cannabinoides deberían provocar una disregulación en el normal funcionamiento de algunos sistemas, o bien lesiones en algunos circuitos o zonas del cerebro.

Estudios en animales—aunque no son del todo extrapolables a los humanos—han mostrado signos de neurotoxicidad en ratas [10-12] que presentaban signos de alteraciones cognitivas. Otros investigadores [13] han demostrado que el consumo de cannabis en madres embarazadas provoca déficit cognitivos en los fetos, en forma de trastornos en la atención y concentración, que se mantienen al menos hasta la adolescencia. También se han encontrado alteraciones irreversibles en el sistema dopaminérgico de fetos de ratas embarazadas expuestas a cannabinoides [14].

Estos estudios no son más que algunos ejemplos de la interconexión entre los cannabinoides y las funciones cerebrales; sin embargo, a excepción de un estudio [13], no son concluyentes a la hora de aclarar si el deterioro es definitivo, pues muchos estudios llevados a cabo en animales pecan de un período de exposición breve, lo cual los invalida como muestras de consecuencias tras consumo prolongado.

### ESTUDIOS CLÍNICOS EN HUMANOS

El estudio de las consecuencias en consumidores de larga

duración ha evolucionado en cuanto a la utilización de baterías de test neuropsicológicos más amplias y orientadas a la investigación de ciertas zonas cerebrales (p. ej., el uso de tests de detección de alteraciones frontales), la aplicación de las nuevas técnicas de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones –PET–) y otras técnicas de evaluación (potenciales evocados), así como en una mejor planificación en el desarrollo de los estudios. Todo ello ha conducido a la aparición de nuevos datos, más sólidos y concluyentes, en torno a este debate.

Algunos estudios clínicos [15,16] describen las consecuencias del consumo de cannabis como un cuadro caracterizado por apatía, ajuste psicosocial pobre, déficit de memoria y atención, así como indiferencia, entre los consumidores de larga duración. Estos autores relacionan la intensidad del cuadro con la duración e intensidad del consumo: a mayor consumo, mayor déficit y mayor tiempo de abstinencia para la reversión completa del trastorno. Pero ambos trabajos carecen de grupos control para comparar sus datos. Las investigaciones llevadas a cabo más recientemente se focalizan más hacia áreas específicas de disfunciones cognitivas, como el estudio de las habilidades verbales y lógico-analíticas, la capacidad de abstracción, la psicomotricidad y la memoria [17,18].

Dado que en ciertas zonas del orbe existen poblaciones entre las que el consumo de marihuana es un hábito muy extendido, lo lógico es llevar a cabo estudios de campo con poblaciones pertenecientes a dichos estados. En este sentido, en los años 70 se realizaron varios trabajos, uno de ellos con población reclusa masculina [19]. El autor concluye que el consumo continuado de marihuana conduce a déficit en la velocidad de rendimiento psicomotor, estimación de distancia y tiempo, así como de coordinación memorística, sobre todo en jóvenes urbanos. Dichos resultados han sido criticados dada la escasa validez de los tests utilizados.

En 1973, en dos estudios realizados en Jamaica con muestras pequeñas y grupos control no se hallaron diferencias entre ambos grupos [20]. En 1975 se realizó otro estudio en Jamaica con muestras mayores y una batería de tests más amplia, con resultados similares al anterior, aunque este trabajo presenta deficiencias en la metodología y en la selección de pacientes [21]. En Grecia, el estudio Nida [22] encontró diferencias en algunas secciones de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (similitudes, comprensión).

En un estudio clásico llevado a cabo en Costa Rica con una metodología más adecuada, los autores encuentran déficit en atención y memoria reciente, aunque las diferencias son sutiles [23]. Los estudios efectuados en la India [24-28] muestran resultados similares en muestras pequeñas, aunque ponen especial énfasis en que el deterioro es más aparente en el apartado perceptivo motor que en la memoria.

En las décadas de los 80 y los 90 podremos encontrar diversos estudios con humanos en los que las alteraciones cognitivas son reversibles tras la abstinencia, si bien en estos trabajos la duración del consumo no es demasiado larga (entre seis meses y tres años) [29,30].

## ESTUDIOS CON TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

También en la década de los años 70 se llevaron a cabo estudios

que empleaban técnicas de radioimagen, en concreto, la encefalografía con aire. En uno de ellos se encontraron señales de atrofia cerebral (alargamiento de los ventrículos) junto a diversas alteraciones neurológicas [30]; aunque la muestra no era homogénea, sus resultados no fueron replicados hasta que diversos estudios con tomografía computarizada (TC) [31,32] no hallaron alteraciones en la morfología cerebral.

Los estudios que han utilizado la electroencefalografía como marcador de alteración cerebral tras consumo de cannabis muestran resultados contradictorios: en un primer momento, en los citados estudios de Jamaica, Costa Rica o Grecia, no se observaron anomalías en los potenciales, que sí fueron descubiertas en estudios con animales. Pero en estudios bien controlados en humanos con más de 15 años de consumo [33-37] se ha observado el aumento de la actividad theta frontal junto a hiperfrontalidad alfa, como posibles indicadores de cambio orgánico y no achacable a un mero efecto causado por el efecto acumulativo de la sustancia tras un largo período.

El flujo sanguíneo cerebral es un buen indicador de la actividad cerebral y, aunque son escasos los estudios llevados a cabo con esta técnica entre consumidores, los resultados [38,39] muestran niveles basales de flujo cerebral menores en consumidores en comparación con grupos control.

También se ha utilizado la PET en época reciente. Algunos estudios han mostrado una actividad cerebelosa basal menor entre los consumidores crónicos (interpretada por los autores como alteración de los receptores cannabinoicos por el uso prolongado), con mayor aumento de la misma tras consumo de tetrahidrocannabinol en diversas áreas cerebrales, que en un grupo control [40,41]. La alteración de los receptores se ha observado en estudios en animales [42], congruentes con alteraciones en la memoria reciente [43].

Por último, los estudios efectuados con potenciales evocados, sobre todo los llevados a cabo por Solowji [44-46], muestran una sutil pero claramente medible alteración en los consumidores crónicos, sin que la abstinencia consiga la completa normalización de las pruebas.

## COMENTARIO

Aunque puede observarse gran discrepancia entre los estudios llevados a cabo en la década de los años 70 y los más recientes, podríamos considerar que el consumo prolongado de cannabis (superior a 15 años) provocaría una sutil alteración en las funciones cognitivas entre los consumidores, principalmente en la capacidad de fijación de conceptos, probablemente debida a una menor capacidad de filtrar información tangencial.

Dicha alteración es el resultado de una anomalía en el funcionamiento normal de los receptores del sistema cannabinoico endógeno, sin que pueda hablarse del mecanismo por el cual este trastorno se refleja en los tests neuropsicológicos, dadas las numerosas interacciones entre los distintos neurotransmisores cerebrales.

En muchos de los estudios realizados en este campo hemos observado importantes defectos metodológicos (inadecuada selección de muestras, empleo de tests poco contrastados, etc.) que limitan la validez de los resultados. No obstante, estos defectos han permitido que las investigaciones más recientes –aunque a veces criticables– muestren mejores condiciones para considerar sus datos como válidos en esta polémica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychol* 1993; 163: 141-9.
2. Núñez Domínguez LA. Cannabis y psicosis. Relaciones etiopatogénicas. *Adicciones* 1997; 9: 129-43.
3. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 803-7.
4. Andreasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-6.
5. Miller LL. Marijuana: acute effects on human memory. In Augurel S, Dewey WL, Willette RE, eds. *The cannabinoid: chemical, pharmacologic and therapeutic aspects*. Orlando: Academic Press; 1984. p. 21-46.
6. Musty R. Individual differences as predictors of marijuana phenomenology. In Chesher G, Conroe P, Musty R, eds. *Marijuana: an international research report*. National Campaign Against Drug Abuse. Monograph Series N.º 7. Canberra: Australian Government Printing Service; 1998. p. 201-6.
7. Petwee RG. In vivo interactions between psychotropic cannabinoids and others drugs involving central and peripheral neurochemical mechanisms. In Murphy L, Bartke A, eds. *Marijuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology*. Boca Raton: CRC Press; 1992. p. 165-218.
8. Terranova JP, Storme JJ, Lafon N, Perio A, Rinaldi-Carmona M, et al. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716. *Psychopharmacology* 1996; 126: 165-72.
9. Fried PA, Charlebois AT. Cannabis administered during pregnancy: first and second generation effects in rats. *Physiologist* 1979; 7: 307-10.
10. Rosenkrantz H. Cannabis, marijuana and cannabinoid toxicological manifestations in man and animals. In Fehr KO, Kalant H, eds. *Cannabis and health hazards*. Proceedings of an ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioral Consequences of Cannabis Use, 75. Toronto: Addiction Research Foundation; 1983. p. 91-175.
11. Nakamura EM, Da Silva EA, Concilio GV, Wilkinson DA, Masur W. Reversible effects of acute and long-term administration of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in rats. *Drug Alcohol Depend* 1991; 28: 167-75.
12. Fried P. Behavioral outcomes in preschool and school-age children exposed prenatally to marijuana: a review and speculative interpretation. In Wetherington CL, Smeriglio VL, Finnegan LP, eds. *Behavioral studies of drug exposed offspring: methodological issues in human and animal research*. Washington: United States Government Printing Office; 1996. p. 242-60.
13. Fernández Ruiz JJ, Romero J, Gracia L, García Palomer E, Ramos JJ. Dopaminergic neurons as neurochemical substrates of neurobehavioral effects of marijuana: developmental and adult studies. In Beninger RJ, Palomo T, Archer T, eds. *Dopamine disease states*. Madrid: CYM; 1996. p. 359-89.
14. Kolansky H, Moore RT. Toxic effects of chronic marijuana use. *JAMA* 1972; 222: 35-41.
15. Tennant FS, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 133-6.
16. Tunving K, Lundqvist T, Eriksson D. A way out of the fog: an outpatient program for cannabis users. In Chesher G, Conroe P, Musty R, eds. *Marijuana: an international research report*. National Campaign Against Drug Abuse. Monograph Series N.º 7. Canberra: Australian Government Printing Service; 1998. p. 207-12.
17. Lundqvist T. Cognitive dysfunctions in chronic cannabis users observed during treatment: an integrative approach. University of Lund and Stockholm: Aalmqvist & Wiksell International; 1995.
18. Soueif MI. Chronic cannabis users: Further analysis of objective test results. *Bull Narc* 1975; 27: 1-26.
19. Bowman M, Phil RO. Cannabis: psychological effects of chronic heavy use. A controlled study of intellectual functioning in chronic users of high potency cannabis. *Psychopharmacology* 1973; 29: 159-70.
20. Rubin V, Comitas L. *Ganja in Jamaica: a medical anthropological study of chronic marijuana use*. The Hague: Mouton Publishers; 1975.
21. Stefanis C, Dornbush R, Fink M. Hashish studies of long-term use. New York: Raven Press; 1977.
22. Page JB, Fletcher J, True WR. Psychosocial perspectives on chronic cannabis use: the Costa Rican follow-up. *J Psychoactive Drugs* 1988; 20: 57-65.
23. Agarwall AK, Sethi BB, Gupta SC. Psychical and cognitive effects of chronic bhang (cannabis) intake. *Indian J Psychol* 1975; 17: 1-7.
24. Wig NN, Varma VK. Patterns of long-term heavy cannabis use in North India and its effects on cognitive functions: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend* 1977; 2: 211-9.
25. Mendhiratta SS, Wig NN, Verma SK. Some psychological correlates of long-term heavy cannabis users. *Br J Psychol* 1978; 132: 482-6.
26. Ray R, Prabhu GG, Mohan D, Nath LM, Nekki JS. The association between chronic cannabis use and cognitive functions. *Drug Alcohol Depend* 1978; 3: 365-8.
27. Varma VJ, Malhotra AK, Dang R, Nehra R. Cannabis and cognitive functions: a prospective study. *Drug Alcohol Depend* 1988, 21: 147-52.
28. Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, Fedio P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1214-9.
29. Millsaps CL, Azrin RL, Mittenbarg W. Neuropsychological effects of chronic cannabis use on the memory and intelligence of adolescents. *J Child Adolesc Subst Abuse* 1994; 3: 47-55.
30. Campbell AMG, Evans M, Thompson JLG, Williams MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 1971; 2: 1219-24.
31. Co BT, Goodwin DW, Gado M, Mikhael M, Hill SY. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users: evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMA* 1977; 237: 1229-30.
32. Kuehnle J, Mendelson JH, Davis KR. Computed tomographic examination of heavy marijuana users. *JAMA* 1977; 237: 1231-2.
33. Struve F, Straumanis J, Patrick G, Norris G, Leavitt J, Webb P. Topographic quantitative EEG findings in subjects with 15+ years of cumulative daily THC exposure. In Harris L, eds. *Problems of drug dependence*. National Institute on Drug Abuse Research, Monograph N.º 119. Washington: United States Government Printing Office; 1991. p. 451.
34. Struve F, Straumanis J, Patrick G, Norris G, Nixon F, Fitzgerald M, et al. Altered quantitative EEG topography as sequelae of chronic THC exposure: A replication using normal Ss. In Harris L, eds. *Problems of drug dependence*. National Institute on Drug Abuse Research, Monograph N.º 132. Washington: United States Government Printing Office; 1992. p. 178.
35. Sturve F, Straumanis JJ, Patrick G. Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication study and initial discrimination function analysis. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25: 63-75.
36. Struve F, Patrick G, Leavitt J. Development of a 'composite' measure of alpha hyperfrontality for use in THC research. In Harris L, eds. *Problems of drug dependence*. National Institute on Drug Abuse Research, Monograph N.º 153. Washington: United States Government Printing Office; 1994. p. 505.
37. Struve F, Manno BR, Straumanis JJ. Theta hyperfrontality: an additional quantitative EEG sequela of acute and chronic marijuana (THC) exposure. *Symposium on the Cannabinoids*. Burlington: International Cannabinoid Research Society; 1988. p. 84.
38. Tunving K, Thulin O, Risberg J, Warkentin S. Regional cerebral blood flow in long-term cannabis heavy cannabis use. *Psychol Res* 1986; 17: 15-21.
39. Mathew RJ, Wilson WH. The effects of marijuana on cerebral blood and metabolism. In Murphy L, Bartke A, eds. *Marijuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology*. Boca Raton: CRC Press; 1992. p. 337-86.
40. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, et al. Use of positron emission tomography to investigate the action of marijuana in the human brain. In Nahas G, Latour C, eds. *Physiopathology of illicit drugs: cannabis, cocaine, opiates*. Oxford: Pergamon Press; 1991. p. 3-11.
41. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Vanetine A, et al. Brain glucose-metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatr Res Neuroimaging* 1996; 67: 29-38.
42. Rodríguez de Fonseca F, Gorriti M, Fernández Ruiz JJ, Palomo T, Ramos JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47: 33-40.
43. Heysler CJ, Hampson RE, Deadwyler SA. Effects of 9-delta-tetrahydrocannabinol on delayed match-to-sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampus cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 294-307.
44. Solowji N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci* 1995; 56: 2119-26.
45. Solowji N, Michie, PT, Fox AM. ERP indices of selective attention in ex-cannabis users. *Biol Psychol* 1995; 23: 17-28.
46. Solowji N. Cannabis and cognitive functioning. *International Research Monographs in the Addictions*. Cambridge: University Press; 1998. p. 170-91.

*DETERIORO COGNITIVO TRAS CONSUMO DE CANNABIS*

**Resumen.** *Objetivo. Es conocido que el consumo de cannabis en humanos provoca alteraciones en las funciones cognitivas, aunque no ha quedado claro si dichas alteraciones son reversibles tras la abstinencia, sobre todo en sujetos con consumo prolongado. Desarrollo. El autor lleva a cabo una amplia revisión bibliográfica que comienza con los primeros estudios de series grandes llevados a cabo en los años 70, los cuales mostraban resultados poco fiables debido a los defectos metodológicos que presentaban. En los últimos años, con criterios metodológicos más estrictos y el uso de técnicas de neurorradiografía, se ha observado una alteración sutil pero permanente en algunas funciones cognitivas. Conclusiones. Podríamos considerar que el consumo prolongado de cannabis (superior a 15 años de duración) provocaría una sutil alteración en las funciones cognitivas entre los consumidores, principalmente en la capacidad de fijación de conceptos, probablemente debida a una menor capacidad para filtrar información tangencial. [REV NEUROL 2001; 33: 482-6]*

**Palabras clave.** *Cannabis. Deterioro cognitivo permanente. Uso prolongado.*

*DETERIORAÇÃO COGNITIVA APÓS CONSUMO DE CANNABIS*

**Resumo.** *Objetivo. É conhecido que o consumo de cannabis em humanos provoca alterações das funções cognitivas, embora não esteja esclarecido se as referidas alterações são reversíveis após a abstinência, sobre tudo em indivíduos com consumo prolongado. Desenvolvimento. O autor realizou uma ampla revisão bibliográfica que começa com os primeiros estudos de grandes séries realizados nos anos 70, os quais mostravam resultados pouco fiáveis devido aos defeitos metodológicos que apresentavam. Nos últimos anos, com critérios metodológicos mais estritos e o uso de técnicas de neurorradiografia, observou-se uma alteração sutil mas permanente nalgumas funções cognitivas. Conclusões. Poderíamos considerar que o consumo prolongado de cannabis (superior a 15 anos de duração) provocaria, entre os consumidores, uma sutil alteração das funções cognitivas, principalmente da capacidade de fixação de conceitos, provavelmente debida a uma menor capacidade para filtrar informação tangencial. [REV NEUROL 2001; 33: 482-6]*

**Palavras chave.** *Cannabis. Deterioração cognitiva permanente. Uso prolongado.*