

# Cannabis, esquizofrenia y cognición, aportes de la conectividad cerebral

## *Cannabis, schizophrenia and cognition: the contribution of brain connectivity*

CECILIA MARÍA DÍAZ-SOTO\*, GUILLERMO ALONSO CASTAÑO-PÉREZ\*\*,  
DAVID ANTONIO PINEDA-SALAZAR\*\*\*.

\* Escuela de graduados, Universidad CES, Medellín-Colombia.

\*\* Centro de Excelencia en Investigación en Salud Mental, Universidad CES, Medellín-Colombia.

\*\*\* Universidad de San Buenaventura Medellín - Colombia.

### Resumen

La falta de consenso sobre si el consumo de cannabis favorece la neurocognición en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia consumidores de esta sustancia, más los problemas metodológicos encontrados en la evidencia disponible y las limitaciones de los estudios, los cuales se centran en el diagnóstico y tratamiento de los síntomas positivos, son elementos suficientes para diseñar nuevas propuestas de investigación desde los modelos recientes de conectividad cerebral. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura disponible en las bases de datos seleccionadas sobre la neurocognición en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia consumidores de cannabis y los aportes de los estudios de conectividad funcional. Alteraciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia, se evidencian incluso antes de la aparición de los primeros síntomas psicóticos; técnicas como RMFI y EEG han encontrado alteraciones en los cerebros de los pacientes con esquizofrenia. En los pacientes con esquizofrenia consumidores de cannabis, algunos estudios evidencian menores deterioros en los diferentes dominios cognitivos, que al parecer podían estar relacionados con uno de sus componentes, el CBD. La medición de la conectividad cerebral, puede ser útil para aclarar los mecanismos neurofisiológicos de la cognición en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia consumidores de cannabis.

*Palabras clave:* Cannabis; Conectividad cerebral; EEG; Esquizofrenia; Neurocognición.

### Abstract

The lack of consensus on the issue of whether the consumption of cannabis favors neurocognition among schizophrenia-diagnosed patients or not, plus methodological problems found in available evidence and the limitations of studies focused on diagnosis and treatment for positive symptoms are sufficient reason for designing new research proposals based on recent brain connectivity models. The objective of this paper is to review available literature databases, selected for neurocognition in cannabis-using schizophrenia patients and to analyze contributions made by functional connectivity studies. Cognitive impairment among schizophrenia patients is found even before the appearance of the first psychotic symptoms. Measuring cognitive function in these patients, techniques such as fMRI and EEG have found brain impairment. Furthermore, regarding schizophrenia-diagnosed patients who use cannabis, some studies have shown less deterioration among cognitive domains, which may apparently be related with one of its components (CBD). Measuring brain connectivity can be useful for clarifying neurophysiological mechanisms of cognition in marijuana-using schizophrenia patients. Cognitive decline is generalized in schizophrenia patients and is considered fundamental for disease physiopathology.

*Keywords:* Cannabis; Brain connectivity; EEG; Schizophrenia; Neurocognition.

*Recibido: Marzo 2019; Aceptado: Septiembre 2019.*

#### Enviar correspondencia a:

Cecilia María Díaz Soto. Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES Calle 10 A No. 22 - 04, Medellín, Colombia 050015  
E-mail: diaz.cecilia@uces.edu.co

La esquizofrenia se ha definido como un trastorno mental grave, caracterizado por alteraciones esenciales y concretas en los procesos psicológicos básicos, como el pensamiento, las percepciones y las emociones con consecuencias en el comportamiento, la relación con el medio y con el otro (Arias, Szerman, Vega y Basurte, 2015) y bastante heterogéneo desde el punto de vista clínico, tanto en su etiología, como en su sintomatología y en sus características neuropsicológicas (Alonso Solís y Pérez Sola, 2016). Esta patología representa el 13% de la carga global de enfermedad a nivel mundial y es considerada como una de las principales causas de discapacidad, proyectándose para el 2020 como la responsable del 15% de la carga total de morbilidad (Suarez-Escudero, 2014). Conviene subrayar que los síntomas positivos de la esquizofrenia son los que representan ciertas distorsiones o aumento en algunas funciones como el pensamiento y la conducta; los síntomas negativos, que corresponden a un déficit o disminución de las mismas, está caracterizada también por un grupo de síntomas cognitivos. Estos síntomas de la esquizofrenia generan impacto directo en el funcionamiento ocupacional, familiar y social, así como en los hábitos de vida y en la salud general del paciente (Galderisi et al., 2013), lo que tiene además una fuerte asociación con el pronóstico clínico de la enfermedad.

Con respecto al tratamiento el foco de atención ha sido los síntomas positivos; sin embargo en los últimos años se ha evidenciado que estos no son los de mayor relevancia para el pronóstico de la enfermedad, pues se ha descrito que los síntomas negativos y cognitivos, tienen una elevada prevalencia (García-Portilla y Bobes, 2013), y están más relacionados con el funcionamiento diario y la calidad de vida de las personas que padecen este trastorno, dado que los síntomas negativos persisten a pesar de la remisión de los síntomas positivos, generando mayores obstáculos en la vida diaria y aún no se dispone de medicamentos con una eficacia demostrada para su tratamiento.

Así mismo, la disfunción cognitiva de los pacientes con esquizofrenia se considera una característica multifacética y compleja, independiente de los episodios psicóticos que se presenten. Estas alteraciones cognitivas se relacionan con cambios en la actividad cerebral, relacionada, con circuitos que sustentan los dominios cognitivos, como atención, memoria y lenguaje (Bagny Lifante, 2016). Se discute si las alteraciones son específicas o generalizadas y si comprometen la capacidad intelectual (Gaviria Gómez, Queralt Salvat, Martínez Nadal, Novillo Jiménez y Salcedo Oliver, 2017).

En particular, se ha encontrado que la principal comorbilidad de la esquizofrenia son los trastornos por consumo de sustancias (Torrens, Mestre-Pintó, Montanari, Vicente y Domingo-Salvany, 2017), siendo las sustancias legales más prevalentes, el tabaco y el alcohol, mientras que la sustancia ilegal más consumida es el cannabis con cifras entre el 22 % y el 40 %, consumo que se ha asociado a mayores

episodios psicóticos, a un aumento de síntomas positivos, menor adherencia a los programas de tratamiento y un peor pronóstico (McLoughlin et al., 2014).

Sin embargo, los efectos de esta sustancia sobre el funcionamiento neurocognitivo en esta población aún no están claros. Al respecto, algunos estudios han reportado un funcionamiento superior en memoria verbal, atención sostenida, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, funcionamiento cognitivo en general y capacidad intelectual (Bugra et al., 2013; de la Serna et al., 2010; Ferraro et al., 2013); otros han descrito rendimientos cognitivos por debajo del promedio en memoria y respuesta inhibitoria (González-Pinto et al., 2016; Lev-Ran, Segev, Braw y Levkovitz, 2012; Sánchez-Torres et al., 2013), e incluso algunos no han encontrado diferencias (Núñez et al., 2016; Rabin, Zakzanis, Daskalakis y George, 2012; Wobrock et al., 2013), esto podría sugerir que el consumo de cannabis puede influir en las funciones cognitivas y existir diferencias en el desempeño de dominios cognitivos entre pacientes con trastornos psicóticos que consumen cannabis (Bogaty, Lee, Hickie y Hermens, 2018).

Al respecto una de las hipótesis sugiere que la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, pueden ser el resultado de alteraciones tanto de tipo funcional como estructural en el cerebro, a causa del compromiso de redes neuronales, siendo foco de interés para clínicos e investigadores en las últimas décadas, la posibilidad de que este trastorno se deba a una patología de la corteza prefrontal (Lozano y Acosta, 2009).

En esta línea, la esquizofrenia se ha conceptualizado como un trastorno de la conectividad, que involucra varios circuitos cerebrales. La conexión alterada de redes neurales explicaría los síntomas de la esquizofrenia y su déficit cognitivo (Orellana, Slachevsky y Silva, 2006). De otro lado, Weinberger y Berman (1996) propusieron que el déficit del funcionamiento del lóbulo frontal, especialmente el déficit en memoria de trabajo y otros trastornos neuropsicológicos, se podría deber a una disfunción en el circuito que conecta la corteza prefrontal dorsolateral con el hipocampo. Estos aportes y la llegada de los métodos de la neurociencia cognitiva como la neuroimagen y la electroencefalografía, han despertado el interés para caracterizar la conectividad cerebral en pacientes con esquizofrenia, lo cual puede ayudar a dirimir las controversias de los hallazgos relacionados con el consumo de cannabis y la cognición en estos pacientes (Van Straaten y Stam, 2013).

Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura disponible sobre la neurocognición en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia consumidores de cannabis y los aportes de los estudios de conectividad funcional.

## Método

Se realizó una búsqueda en la literatura a través de Medline, Pub med y PsychInfo sin restricciones de fecha de

publicación. Los términos de búsqueda utilizados en inglés y español, fueron “cannabis”, “delta-9-tetrahidrocannabinol”, “THC”, “CBD” y “esquizofrenia” cruzados con “cognición”, “evaluación”, “neuropsicológico”, “funcionamiento cerebral” “redes neuronales”, “conectividad cerebral”, “neuroimágenes”, “EEG”. Los artículos que contienen estos términos de búsqueda se incluyeron en esta revisión basada en la evidencia. Se excluyeron los comentarios, las cartas al editor y los editoriales.

## Resultados

### **Perfil neurocognitivo de los pacientes con esquizofrenia**

La literatura revisada informa que hay alteraciones cognitivas en la mayoría de los pacientes con esquizofrenia, este deterioro se evidencia durante el desarrollo del trastorno, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas psicóticos, conformando así alteraciones cognitivas estables en la vida adulta, las cuales pueden ir desde disfunciones en los niveles básicos como la percepción y la atención, hasta deterioros complejos en el funcionamiento ejecutivo y la capacidad intelectual. Se ha encontrado que no parece existir un único perfil, existiendo una gran heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios, aunque coinciden que existe un deterioro generalizado (Rebolleda Gil, 2017).

En cuanto a las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia se han descrito, déficit generalizado y de atención, déficit en velocidad de procesamiento (Blanco, del Carmen Álvarez, Torres, Vázquez y Otero, 2018; Lahera, Ruiz, Brañas, Vicens y Orozco, 2017; Úbeda Cano et al., 2017; Toca, 2017); deterioro cognitivo moderado, alteraciones en atención selectiva y flexibilidad cognitiva (Blanco et al., 2018); en razonamiento perceptivo (Úbeda Cano et al., 2017); en atención sostenida (Blanco et al., 2018; Toca, 2017); deterioro cognitivo leve y alteraciones en memoria declarativa a largo plazo (Díaz Camargo, Delgado Sierra, Riano Garzon, Caballero Vargas y Moros Hernandez, 2017); de la atención alternante (Blanco et al., 2018; Díaz Camargo et al., 2017); de la memoria de trabajo (Díaz Camargo et al., 2017; Úbeda Cano et al., 2017); y alteraciones de la función ejecutiva (Bilder et al., 2000; Díaz Camargo et al., 2017).

Por otra parte, para medir la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia se ha estandarizado una batería neuropsicológica, la Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) del National Institute of Mental Health (NIMH) de Estados Unidos, la cual mide siete dominios neurocognitivos: velocidad de procesamiento, atención sostenida, memoria de trabajo, resolución de problemas, aprendizaje verbal, aprendizaje visual y cognición social (Green et al., 2004), ayudando a comprender mejor el perfil cognitivo de estos

pacientes (Kurebayashi y Otaki, 2018). Igualmente, autores han encontrado que los resultados de la MATRICS tiene fuertes asociaciones con la conectividad funcional, describiendo que el rendimiento cognitivo mejora con el aumento de la conectividad funcional y el deterioro se aumenta con la disminución de la conectividad, anotando que el área occipital es la más asociada con los dominios cognitivos propuestos por la batería (Wu, Caprihan, Bustillo, Mayer y Calhoun, 2018).

### **Cannabis y esquizofrenia – Modelo de la patología dual**

En los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, es común encontrar comorbilidad con consumo de sustancias psicoactivas, lo que dificulta su pronóstico, e incrementa el riesgo de recaídas y reingresos hospitalarios debido a la exacerbación de los síntomas psicóticos. Las estadísticas hablan de una comorbilidad entre esquizofrenia y consumo de sustancias con tasas entre el 30 y el 66%; entre las sustancias de mayor abuso en estos pacientes se encuentran el alcohol, el cannabis, el tabaco y la cocaína, siendo la más prevalente el cannabis (Torrens et al., 2017). Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia son más vulnerables a desarrollar dependencia de sustancias psicoactivas; el consumo de drogas en esta población es un fenómeno que se observa frecuentemente en el ejercicio clínico (Szerman et al., 2016).

Al respecto, se han propuesto como posibles explicaciones a la comorbilidad entre la enfermedad mental grave y los trastornos por uso de sustancias, la drogoinducción, que plantea que la interacción de las drogas con los sistemas neurobiológicos (Alamo, López-Muñoz y Cuenca, 1999) expresada en un déficit neuroquímico, influye en la etiología tanto del trastorno por consumo de drogas como del trastorno mental (Extein y Gold, 1993), en este déficit esta implicado el sistema de recompensa (Volkow y Fowler, 2000) y se ha descrito que esta asociado además con disfunciones dopaminérgicas, lo que se relaciona con la sintomatología negativa de la esquizofrenia (Juckel et al., 2006) y podría estar relacionado con una vulnerabilidad al consumo (San, Arranz, y Martínez-Raga, 2007).

Así mismo, la teoría de la automedicación, plantea que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, consumen sustancias psicoactivas como una forma de atenuar los síntomas de la enfermedad, específicamente los síntomas negativos, la disforia, síntomas depresivos y algunos de los efectos secundarios de la medicación, como los síntomas extrapiramidales y los problemas en el sueño (Extein y Gold, 1993).

En esta línea, en relación con el déficit neuroquímico y que podría estar relacionada con la conectividad cerebral, Chambers y colaboradores plantearon la hipótesis de que las anomalías en la función hipocampo-cortical en la esquizofrenia perjudican las proyecciones inhibitorias del hipoc-

campo al núcleo accumbens, lo que resulta en un control inhibitorio reducido sobre la hiperreactividad funcional mediada por dopamina (Chambers, Krystal y Self, 2001).

En cuanto a los tipos de sustancias consumidas por los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, se han descrito principalmente psicoestimulantes y sustancias depresoras. Por lo que se refiere a las sustancias depresoras, encontramos el alcohol, los opiáceos, algunos psicofármacos como las benzodiacepinas y el cannabis (Szerman et al., 2016); estas sustancias tienen la propiedad de disminuir la actividad cerebral, lo que podría reducir algunos síntomas como la ansiedad en estos pacientes.

Ahora bien, con respecto al consumo de cannabis en esta población, y más aun cuando se discriminan los efectos de los dos principales componentes del cannabis (el canabidiol -CBD- y el delta-9-THC), se define, que el CBD ha sido promocionado por sus beneficios clínicos, ha demostrado ser eficaz en la mitigación de los efectos cognitivos negativos del THC (Yücel et al., 2016) y parece ejercer efectos opuestos en la activación cerebral relacionada con el THC (Colizzi y Bhattacharyya, 2017). Al respecto se describe un efecto seguro y beneficioso del tratamiento con CBD en la prevención de los síntomas positivos y cognitivos de la esquizofrenia por medio de un modelo animal y sugieren la participación del sistema serotoninérgico en este efecto (Peres et al., 2018). En cambio, con relación al delta-9-THC, existe suficiente evidencia de sus propiedades psicomiméticas y su papel en el agravamiento de la sintomatología psicótica (McLoughlin et al., 2014).

### **Cannabis, cognición y conectividad cerebral**

En relación con la cognición, el consumo de cannabis a largo plazo produce alteraciones de tipo cognitivo que se pueden discriminar como efectos agudos, en los que se evidencian cambios inmediatos pero que son transitorios y efectos crónicos que dependen del hábito, la frecuencia, la cantidad y la capacidad cognitiva de base. Hallazgos de los metaanálisis sugieren una neurocognición más pobre en usuarios de cannabis que se exacerba con la edad, en funciones como velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, atención sostenida, aprendizaje y memoria verbal; cambios en el sistema conceptual, fluidez verbal; inhibición motora y memoria de trabajo verbal, en las que se describen peores desempeños (Bogaty et al., 2018; Rabin, Zakzanis y George, 2011; Murat Yücel et al., 2012).

Con respecto a los sujetos consumidores de cannabis, mas concretamente el THC, se han descrito diferentes efectos agudos generados por esta sustancia sobre el funcionamiento cerebral; estos efectos generan principalmente, una activación menor del estriado, estructura responsable de la recuperación de la información y una hiperactivación de zonas específicas como lo son las regiones hipocámpales, las cuales están implicadas en la codificación de la información y la activación (Verdejo-García, 2011). Otras

de las regiones implicadas son las frontales neocorticales, quienes serían las encargadas de las funciones ejecutivas – dirección y control de la conducta dirigida – además de la capacidad de orientar la conducta hacia objetivos específicos a corto y mediano plazo, es decir la motivación y la capacidad de inhibir acciones inapropiadas en función del contexto, la inhibición (Verdejo-García y Bechara, 2010).

Con respecto a la conectividad cerebral, utilizando la electroencefalografía (EEG), Böcker y sus colegas (2010) descubrieron que después de la administración de cannabis, los usuarios mostraron una disminución de la potencia relacionada con la dosis en la banda theta, las cuales se han asociado con la actividad en el lóbulo temporal mesial durante el rendimiento de la memoria de trabajo.

Igualmente mediante EEG, se ha encontrado que el consumo de cannabis puede interferir con la generación de oscilaciones neuronales de banda gamma, una disminución delta y mayor potencia theta, beta y gamma en comparación con los controles, lo que sugiere un aumento de la activación cortical en estado de reposo y una desactivación de las funciones inhibitorias que pueden interrumpir los procesos cognitivos, indicado que existen diferencias en la actividad cortical y en la conectividad entre los consumidores de cannabis y los controles, lo que puede estar relacionado con posibles trastornos cognitivos (Skosnik, Krishnan, D'Souza, Hetrick y O'Donnell, 2014).

De otro lado, en usuarios de cannabis, mediante estudios de resonancia magnética funcional (RMNF) se ha descrito una mayor conectividad dentro de la red en la corteza orbitofrontal (COF) en comparación con los controles, tanto en estudios en estado de reposo (Orr et al., 2013) como los estudios basados en tareas (Filbey y Yezhuvath, 2013). Por su lado Behan y sus colegas (2014) encontraron también una mayor conectividad en los usuarios de cannabis adolescentes que en los controles, entre las series de tiempo dependientes del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) en regiones específicas de interés (ROI), incluido el lóbulo parietal bilateral y el cerebelo.

Por su lado, Bhattacharyya y colaboradores (2015), en sus investigaciones diferenciando el Canabidiol (CBD) y el delta-9-THC, han encontrado que estos compuestos tienen efectos opuestos en la conectividad funcional entre el cuerpo estriado dorsal, la corteza prefrontal y el hipocampo, donde por un lado el delta-9-THC reduce la conectividad fronto-estriatal, que esta relacionada con el desempeño de la tarea, mientras que el CBD la mejora; efecto contrario en la conectividad mediotemporal-prefrontal que mejoró con delta-9-THC y se redujo con el CBD.

Así mismo, un estudio de RMNF encontró evidencia de atenuación de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) en la amígdala, la parte posterior y la corteza cingulada anterior (ACC) en respuesta a la presentación de rostros temerosos, combinada con una reducción en la ansiedad (Fusar-poli, 2014), en sujetos a quien

se les administro Cannabidiol (CBD), a partir de lo cual se ha supuesto que el impacto de esta sustancia en la actividad de ACC puede extenderse al dominio del rendimiento cognitivo, dado que se supone que la modulación de la actividad de ACC es el mecanismo a través del cual el CBD afecta la conectividad del cerebro durante el procesamiento emocional (Fusar-Poli et al., 2010), pudiéndose sospechar que la ACC también es el principal objetivo del CBD en términos de la cognición, entendiéndose la ACC como una importante estación de relevo para los procesos de control cognitivo y como una región que integra información cognitiva y emocional.

Por otro lado, autores señalan la importancia de analizar el impacto de la genética en el deterioro cognitivo debido al consumo de cannabis, ya que las variaciones genéticas pueden modular el daño causado por este consumo en el sistema nervioso central (Cosker et al., 2018), como es el caso de algunos polimorfismos en genes como el AKT1 o COMT, que se ha descrito además influyen en el riesgo de aparición posterior de psicosis en el consumo de cannabis (Radhakrishnan, Wilkinson y D'Souza, 2014).

Se debe agregar que, el impacto en la neurocognición puede estar modificado por el gen COMT, variando los efectos neurocognitivos agudos y regulares del cannabis, modulando por ejemplo funciones como la atención sostenida; este gen que se encuentra en el cromosoma 22q11.2 codifica la enzima COMT, implicada en la degradación de la dopamina y otras catecolaminas, regulando el nivel de dopamina en el cerebro, en particular en la corteza prefrontal. Como resultado del polimorfismo COMT, existen diferencias en la actividad de la enzima COMT, implicando tasas más bajas de dopamina en la corteza prefrontal (Cosker et al., 2018).

### ***Conectividad cerebral en pacientes esquizofrénicos consumidores de Cannabis***

La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas, cuya dependencia temporal se relaciona con la conectividad estructural, o sea, con las conexiones fasciculares directas que pueden estudiarse mediante métodos de RMf (Proal, Alvarez-Segura, de la Iglesia-Vayá, Martí-Bonmatí, Castellanos y Spanish Resting State Network, 2011), las cuales tienen como propósito mediar en el rendimiento cognitivo especializados. Por medio de técnicas de neuroimagen funcional se han detectado redes cerebrales funcionales intrínsecas; una de estas redes es la red por defecto (DMN), y comprende regiones cerebrales que suelen estar más activadas durante el reposo que durante el desempeño de tareas; En relación con esta red, se ha detectado una hipercectividad en pacientes que usan cannabis y tienen diagnóstico de esquizofrenia.

Por otra parte, se ha descrito que la DMN muestra relaciones negativas con otras regiones del cerebro, como es el caso de la red de control ejecutivo (ECN); como resultado de estas relaciones positivas o negativas entre diferentes redes, se habla de conectividad funcional, que para el caso de la relación entre estas dos redes, se ha mencionado que los efectos del cannabis en la conectividad funcional del DMN y su interacción con el ECN, puede dar luz sobre los efectos del consumo de cannabis en esquizofrenia.

En esta línea, una investigación, encontró que al comparar pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que consumían cannabis, con controles sanos antes y después de consumir THC, se revirtieron las diferencias encontradas en el estado basal con respecto a la conectividad de la DMN y la ECN, sugiriendo que el consumo de THC induce alteraciones en dicha conectividad, y que estas se correlacionan positivamente con una mejor memoria de trabajo (Whitfield-Gabrieli et al., 2018).

En cuanto a la conectividad funcional en estado de reposo, encontraron en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia consumidores de cannabis, un deterioro en la conectividad entre el núcleo accumbens (NAc) y regiones corticales prefrontales, que están involucradas en el procesamiento de la recompensa, hallando además una conectividad disminuida entre el NAc y la corteza prefrontal dorsolateral, involucradas en el ejercicio de la modulación del control ejecutivo (Liemburg et al., 2012).

Ahora bien, otros autores han encontrado que en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que fuman cannabis, mejoras significativas en la conectividad entre los componentes NAc y el circuito de recompensa, que se han descrito comúnmente hipo-conectados en pacientes en comparación a los controles, hallándose que esta conectividad es inducida por el cannabis y el THC (Oleson y Cheer, 2012).

Es así, entonces, como el consumo de cannabis se ha asociado con la activación sensorial alterada y las oscilaciones neurales, sin embargo, no está claro qué componente del cannabis es responsable de estos efectos, o si estos son mediados por los receptores CB1, aunque se ha encontrado que el sistema endocannabinoide media las oscilaciones theta relevantes para la percepción y la cognición (Skosnik et al., 2018); encontrándose además que existe una relación entre la interrupción de las oscilaciones neuronales de banda gamma y los fenómenos relevantes para la psicosis inducidos por los cannabinoides (Cortes-Briónes et al., 2015).

## **Discusión**

Si bien algunos estudios han demostrado que el cannabis puede tener efectos negativos en pacientes con esquizofrenia (Arias-Horcajadas, 2007; Large y Nielssen, 2013; Verdejo-García, 2011), otros han evidenciado que puede ser un factor de conservación de las funciones cognitivas

(Rabin et al., 2011; Suero-García, Martín-Banderas y Holgado, 2015), pudiéndose especular que los pacientes con esquizofrenia que se benefician del uso del cannabis pertenecen a un subgrupo de sujetos; con todo y esto, los efectos de esta sustancia sobre el funcionamiento neurocognitivo en esta población aún no están claros (Rabin et al., 2011).

Esta falta de claridad ha sido suscitada por los resultados inconsistentes que han reportado los estudios. Algunos han revelado deterioro cognitivo (Ringen et al., 2010) y déficits en la materia gris, así como agrandamiento del ventrículo lateral y anomalías cerebrales (Bugra et al., 2013; Rais et al., 2010) en usuarios de cannabis que presentaron un primer episodio psicótico; otros autores han sugerido que el consumo de cannabis en sujetos con primer episodio psicótico se asocia con una mejor capacidad cognitiva, un mejor funcionamiento y menos anomalías cerebrales (Ferraro et al., 2013). Además de estos resultados controvertidos, se ha demostrado un efecto perjudicial del cannabis en la cognición tanto en modelos animales (Zanettini, 2011) como en sujetos sanos (Meier et al., 2012). Así mismo, se ha encontrado una mayor vulnerabilidad al efecto perjudicial del cannabis en la cognición en pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles sanos, específicamente en los dominios de memoria y aprendizaje.

Para salvar estas divergencias, Rabin, Zakzanis y George, considerando las diferencias cognitivas en los pacientes esquizofrénicos consumidores de cannabis con respecto a los que no consumen, advierten que éstas se han suscitado por problemas metodológicos (Rabin et al., 2011), relacionados con las muestras, los grupos comparados, los criterios de inclusión y exclusión, factores asociados al consumo de cannabis como la frecuencia, dosis, edad de inicio, tiempo de la última ingesta; así como el momento en que se hace la medición de los dominios neurocognitivos (Bogaty et al., 2018). A esto debe sumarse la necesidad de contemplar también el componente genético de algunos polimorfismos en genes como COMT, tiene impacto en la neurocognición, modulando por ejemplo funciones como la atención sostenida (Cosker et al., 2018).

De igual modo, otros autores proponen tener en cuenta recoger datos a nivel genético y cerebral, ya que estos aspectos podrían estar modulando los resultados obtenidos, como lo probaron en sus investigaciones; así como también variables ambientales y psicológicas (Fonseca-Pedreiro, Lucas-Molina, Pérez-Albéniz, Inchausti y Ortuño-Sierra, 2019). Así mismo, para poder obtener conclusiones más sólidas, García y colaboradores, recomiendan mayor uniformidad en el tipo de pacientes con respecto al tipo de psicosis, así como la forma de evaluar y que variables se deben tener en cuenta en futuras investigaciones, que preferentemente debían ser longitudinales con el fin de observar cambios en el funcionamiento neurocognitivo en relación con los perfiles de consumo (García Álvarez, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019).

Con todo y esto y proponiéndose tener mayor rigurosidad metodológica, es muy probable que los datos sobre la relación entre el consumo de cannabis y la cognición sigan siendo controvertidos, pues los déficits cognitivos son síntomas centrales de la esquizofrenia. Ello implica que en las investigaciones se deban incluir variables como la genética, la epigenética y las redes neuronales. Con respecto a lo primero, se ha sugerido que los efectos compartidos entre esto y el entorno familiar son influyentes en el desarrollo de la estructura cerebral y el uso de cannabis. Pagliaccio y colaboradores, informaron que la exposición al cannabis se ha asociado con pequeñas estructuras subcorticales en una muestra grande de gemelos / hermanos normales discordantes por el abuso de cannabis (Pagliaccio et al., 2015).

## Conclusiones

En relación con la conectividad cerebral, la evidencia disponible indica que los trastornos mentales y más concretamente en esquizofrenia, están asociados con anomalías sutiles distribuidas en todo el cerebro (Bora, Fornito, Pantelis y Yücel, 2012; Fornito, Yoon, Zalesky, Bullmore y Carter, 2011) lo que implica que surjan de interacciones desordenadas entre la conexión neuronal conectada. En consecuencia, las esperanzas actuales para la comprensión de la psicopatología y el desarrollo de intervenciones más específicas en psiquiatría se están colocando en investigaciones que intentan mapear los determinantes moleculares y los correlatos clínicos de las anomalías del circuito neural en los trastornos mentales (Meyer-Lindenberg, 2010).

En este sentido, los estudios neurofisiológicos con electroencefalografía cuantitativa y la resonancia magnética funcional (IRMf), podrían ayudar a delinear los mecanismos cerebrales de la esquizofrenia, además de contribuir a la validación biológica en relación con los procesos funcionales asociados a las variaciones de la cognición en pacientes esquizofrénicos consumidores de cannabis. Sin embargo, se debe tener en cuenta para delinear estos mecanismos, el impacto de la genética en el deterioro cognitivo, esto podría ayudar a dilucidar los elementos que vinculan el cannabis, la psicosis y el deterioro cognitivo que está presente en la psicosis (Cosker et al., 2018).

## Reconocimientos

Trabajo derivado de la tesis Doctoral de la investigadora Cecilia Díaz, que cuenta con beca de COLCIENCIAS, convocatoria 757 de 2016.

## Conflicto de intereses

Los investigadores declaran inexistencia de conflictos de interés.

## Referencias

- Alamo, C., López-Muñoz, F. y Cuenca, E. (1999). Fundamentos neurobiológicos del trastorno dual: hipótesis etiopatogénicas. *De Avances en patología dual. Aspectos diagnósticos, clínicos, terapéuticos y asistenciales. Servicio de Publicaciones*. Universidad de Alcalá, Madrid, 143-162.
- Alonso Solís, A. y Pérez Sola, V. (2016). *Alteraciones en la conectividad funcional de la "Default mode Network" en pacientes con psicosis: estudio de neuroimagen funcional en estado de reposo* (Tesis doctoral). Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, España.
- Arias Horcajadas, F. (2007). Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia. *Adicciones*, 19, 191-204. doi:10.20882/adicciones.316.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B. y Basurte, I. (2015). Psicosis y drogas. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. *Revista de Patología Dual. [Internet]*, 2, 1-7. doi:10.17579/RevPatDual.02.4.
- Bagny Lifante, A. (2016). *Cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia* (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- Behan, B., Connolly, C. G., Datwani, S., Doucet, M., Ivanovic, J., Morioka, R., ... Garavan, H. (2014). Response inhibition and elevated parietal-cerebellar correlations in chronic adolescent cannabis users. *Neuropharmacology*, 84, 131-137. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.05.027.
- Bhattacharyya, S., Falkenberg, I., Martin-Santos, R., Atakan, Z., Crippa, J. A., Giampietro, V., ... McGuire, P. (2015). Cannabinoid modulation of functional connectivity within regions processing attentional salience. *Neuropsychopharmacology*, 40, 1343-1352. doi:10.1038/npp.2014.258.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., ... Geisler, S. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.549.
- Blanco, A. P., del Carmen Álvarez, M., Torres, T., Vázquez, P. y Otero, F. (2018). Perfil neuropsicológico de pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia. *Revista de Discapacidad, Clínica y Neurociencias*, 5, 1-14.
- Böcker, K. B., Hunault, C. C., Gerritsen, J., Kruidenier, M., Mensinga, T. T. y Kenemans, J. L. (2010). Cannabinoid modulations of resting state EEG theta power and working memory are correlated in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 1906-1916. doi:10.1162/jocn.2009.21355.
- Bogaty, S. E., Lee, R. S., Hickie, I. B. y Hermens, D. F. (2018). Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with current cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 99, 22-32. doi:S0022395617307331.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C. y Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138, 9-18. doi:10.1016/j.jad.2011.03.049.
- Bugra, H., Studerus, E., Rapp, C., Tamagni, C., Aston, J., Borgwardt, S. y Riecher-Rössler, A. (2013). Cannabis use and cognitive functions in at-risk mental state and first episode psychosis. *Psychopharmacology*, 230, 299-308. doi:10.1007/s00213-013-3157-y.
- Chambers, R. A., Krystal, J. H. y Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 71-83. doi:10.1016/S0006-3223(01)01134-9.
- Colizzi, M. y Bhattacharyya, S. (2017). Does cannabis composition matter? Differential effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human cognition. *Current Addiction Reports*, 4, 62-74. doi:10.1007/s40429-017-0142-2.
- Cortes-Briones, J., Skosnik, P. D., Mathalon, D., Cahill, J., Pittman, B., Williams, A., ... D'souza, D. C. (2015).  $\Delta$  9-THC disrupts gamma ( $\gamma$ )-band neural oscillations in humans. *Neuropsychopharmacology*, 40, 2124-2134. doi:10.1038/npp.2015.53.
- Cosker, E., Schwitzer, T., Ramoz, N., Ligier, F., Lalanne, L., Gorwood, P., ... Laprévote, V. (2018). The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 82, 95-106. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.11.024.
- de la Serna, E., Mayoral, M., Baeza, I., Arango, C., Andrés, P., Bombin, I., ... Zabala, A. (2010). Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis: differences between previous cannabis users and nonusers. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198, 159-162. doi:10.1097/NMD.0b013e3181cc0d41.
- Díaz Camargo, E. A., Delgado Sierra, G. A., Riano Garzon, M. E., Caballero Vargas, A. Y. y Moros Hernandez, J. P. (2017). Neuropsychological Profile in a Patient with Schizophrenia. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 12, 34-39. doi:10.5839/rcnp.2017.12.01.01.
- Extein, I. L. y Gold, M. S. (1993). Hypothesized neurochemical models for psychiatric syndromes in alcohol and drug dependence. *Journal of Addictive Diseases*, 12, 29-43. doi:10.1300/J069v12n03\_04.
- Ferraro, L., Russo, M., O'Connor, J., Wiffen, B. D., Falcone, M. A., Sideli, L., ... Mondelli, V. (2013). Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 150, 129-135. doi:10.1016/j.schres.2013.07.046.
- Filbey, F. y Yezhuvath, U. (2013). Functional connectivity in inhibitory control networks and severity of cannabis use disorder. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39, 382-391. doi:10.3109/00952990.2013.841710.
- Fonseca-Pedrero, E., Lucas-Molina, B., Pérez-Albéniz, A., Inchausti, F. y Ortuño-Sierra, J. (2019). Experiencias

- psicóticas atenuadas y consumo de cannabis en adolescentes de la población general. *Adicciones*. Avance de publicación on-line. doi:10.20882/adicciones.1149.
- Fornito, A., Yoon, J., Zalesky, A., Bullmore, E. T. y Carter, C. S. (2011). General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biological Psychiatry*, *70*, 64-72. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.019.
- Fusar-Poli, P., Allen, P., Bhattacharyya, S., Crippa, J. A., Mechelli, A., Borgwardt, S., ... Zuardi, A. W. (2010). Modulation of effective connectivity during emotional processing by  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*, 421-432.
- Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Allen, P., Martin-Santos, R., ... Zuardi, A. W. (2009). Distinct effects of  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of General Psychiatry*, *66*, 95-105. doi:10.1017/S1461145709990617.
- Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Fleischhacker, W. W., ... Eufest Study Group. (2013). Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *European Neuropsychopharmacology*, *23*, 196-204. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.04.019.
- García Álvarez, L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2019). Consumo de cannabis y alteraciones cognitivas en esquizofrenia y primeros episodios psicóticos. *Adicciones*, *31*, 89-94. doi:10.20882/adicciones.1328.
- García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2013). Ante el nuevo reto de identificar el síndrome negativo de la esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *6*, 141-143. doi:10.1016/j.rpsm.2013.09.002.
- Gaviria Gómez, A. M., Queralt Salvat, G., Martínez Nadal, M., Novillo Jiménez, L. y Salcedo Oliver, N. (2017). Alteraciones neurocognitivas en la esquizofrenia. Análisis factorial. *Medicina UPB*, *36*, 123-132. doi:10.18566/medupb.v36n2.a04.
- González-Pinto, A., González-Ortega, I., Alberich, S., de Azua, S. R., Bernardo, M., Bioque, M., ... y Sánchez-Torres, A. M. (2016). Opposite cannabis-cognition associations in psychotic patients depending on family history. *PLoS One*, *11*, e0160949. doi:10.1371/journal.pone.0160949.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., ... Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*, *56*, 301-307. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.023.
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., ... Heinz, A. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*, *29*, 409-416. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.051.
- Kurebayashi, Y. y Otaki, J. (2018). Neurocognitive differences between inpatients and outpatients with symptomatically nonremitted schizophrenia: A cross-sectional study. *Perspectives in Psychiatric Care*, *54*, 501-506. doi:10.1111/ppc.12257.
- Lahera, G., Ruiz, A., Brañas, A., Vicens, M. y Orozco, A. (2017). Tiempo de reacción, velocidad de procesamiento y atención sostenida en esquizofrenia: impacto sobre el funcionamiento social. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *10*, 197-205. doi:10.1016/j.rpsm.2017.04.001.
- Large, M. M. y Niessen, O. B. (2013). Cannabis and mental health. *Medicine Today*, *14*, 50-52. doi:10.1136/bmj.325.7374.1183.
- Lev-Ran, S., Segev, A., Braw, Y. y Levkovitz, Y. (2012). Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *European Psychiatry*, *27*, 365-368. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.04.010.
- Liemburg, E. J., Vercammen, A., Ter Horst, G. J., Curcio-Blake, B., Knegtering, H. y Aleman, A. (2012). Abnormal connectivity between attentional, language and auditory networks in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *135*, 15-22. doi:10.1016/j.schres.2011.12.003.
- Lozano, L. M. y Acosta, R. (2009). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Revista Med*, *17*, 87-94.
- McLoughlin, B. C., Pushpa-Rajah, J. A., Gillies, D., Rathbone, J., Variend, H., Kalakouti, E. y Kyprianou, K. (2014). Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*, CD004837. doi:10.1177/1098214005283748.
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., ... Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*, E2657-E2664. doi:10.1073/pnas.1206820109.
- Meyer-Lindenberg, A. (2010). From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, *468*, 194-202. doi:10.1038/nature09569.
- Núñez, C., Ochoa, S., Huerta-Ramos, E., Baños, I., Barajas, A., Dolz, M., ... GENIPE Group. (2016). Cannabis use and cognitive function in first episode psychosis: differential effect of heavy use. *Psychopharmacology*, *233*, 809-821. doi:10.1007/s00213-015-4160-2.
- Oleson, E. B. y Cheer, J. F. (2012). A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*, a012229. doi:10.1101/cshperspect.a012229.
- Orellana, G., Slachevsky Ch, A. y Silva, J. R. (2006). Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, *44*, 39-47. doi:10.4067/S0717-92272006000100005.
- Orr, C., Morioka, R., Behan, B., Datwani, S., Doucet, M., Ivanovic, J., ... Garavan, H. (2013). Altered resting-state

- connectivity in adolescent cannabis users. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39, 372-381. doi:10.3109/00952990.2013.848213.
- Pagliaccio, D., Barch, D. M., Bogdan, R., Wood, P. K., Lynskey, M. T., Heath, A. C. y Agrawal, A. (2015). Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry*, 72, 994-1001. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1054.
- Peres, F. F., Diana, M. C., Levin, R., Suiama, M. A., Almeida, V., Vendramini, A. M., ... Abílio, V. C. (2018). Cannabidiol administered during peri-adolescence prevents behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 901. doi:10.3389/fphar.2018.00901
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., Castellanos, F. X. y Spanish Resting State Network (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks]. *Revista de Neurología*, 52 Suppl 1, S3-S10.
- Rabin, R. A., Zakzanis, K. K. y George, T. P. (2011). The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 128, 111-116. doi:10.1016/j.schres.2011.02.017.
- Rabin, R. A., Zakzanis, K. K., Daskalakis, Z. J. y George, T. P. (2012). Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 206, 158-165. doi:10.1016/j.psychres.2012.11.019.
- Radhakrishnan, R., Wilkinson, S. T. y D'Souza, D. C. (2014). Gone to pot—a review of the association between cannabis and psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 54. doi:10.3389/fpsy.2014.00054.
- Rais, M., Van Haren, N. E., Cahn, W., Schnack, H. G., Lepage, C., Collins, L., ... Kahn, R. S. (2010). Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 20, 855-865. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.08.008.
- Rebolleda Gil, C. (2017). *Déficits neurocognitivos y en cognición social en pacientes esquizofrénicos con un nivel preservado de funcionamiento intelectual general* (Tesis Doctoral) Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- Ringen, P. A., Vaskinn, A., Sundet, K., Engh, J. A., Jonsdottir, H., Simonsen, C., ... Andreassen, O. A. (2010). Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 40, 1337-1347. doi:10.1017/S0033291709991620.
- Ruiz-Toca, A. (2018). Función reflexiva y neurocognición en psicosis: un estudio comparativo. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 7, 189-198. doi:10.30552/ejihpe.v7i3.206.
- San, L., Arranz, B., y Martínez-Raga, J. (2007). Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *European Addiction Research*, 13, 230-243. doi:10.1159/000104886.
- Sánchez-Torres, A. M., Basterra, V., Rosa, A., Fañanás, L., Zarzuela, A., Ibáñez, B., ... Cuesta, M. J. (2013). Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263, 643-653. doi:10.1007/s00406-013-0404-5.
- Skosnik, P. D., Hajós, M., Cortes-Briones, J. A., Edwards, C. R., Pittman, B. P., Hoffmann, W. E., ... Ranganathan, M. (2018). Cannabinoid receptor-mediated disruption of sensory gating and neural oscillations: A translational study in rats and humans. *Neuropharmacology*, 135, 412-423. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.03.036.
- Skosnik, P. D., Krishnan, G. P., D'souza, D. C., Hetrick, W. P. y O'donnell, B. F. (2014). Disrupted gamma-band neural oscillations during coherent motion perception in heavy cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, 39, 3087-3099. doi:10.1038/npp.2014.166.
- Suárez-Escudero, J. C. (2014). Discapacidad y neurociencias: la magnitud del déficit neurológico y neuropsiquiátrico. *Acta Neurologica Colombiana*, 30, 290-299.
- Suero-García, C., Martín-Banderas, L. y Holgado, M. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica*, 56, 77-87. doi:10.4321/S2340-98942015000200002.
- Szerman, N., Roncero, C. y Casas, M. (2016). *Protocolos de intervención en patología Dual*. Barcelona: Edikamed.
- Torrens, M., Mestre-Pintó, J. I., Montanari, L., Vicente, J. y Domingo-Salvany, A. (2017). Patología dual: una perspectiva europea. *Adicciones*, 29, 3-5. doi:10.20882/adicciones.933.
- Úbeda Cano, R., Tomás Martínez, P., Dasí Vivó, C., Ruiz Ruiz, J. C. y Fuentes Durá, I. (2017). WAIS-IV Short Form: A Pilot Study with Schizophrenia Patients. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 17, 77-86.
- Van Straaten, E. C. y Stam, C. J. (2013). Structure out of chaos: functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 7-18. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.10.010.
- Verdejo-García, A. (2011). Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis. *Trastornos Adictivos*, 13, 97-101.
- Verdejo-García, A. y Bechara, A. (2010). Neuropsychology of executive functions. *Psicothema*, 22, 227-235. doi:10.1016/S1575-0973(11)70021-6.
- Volkow, N. D. y Fowler, J. S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 318-325. doi:10.1093/cercor/10.3.318.
- Weinberger, D. R. y Berman, K. F. (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351, 1495-1503.

- Whitfield-Gabrieli, S., Fischer, A. S., Henricks, A. M., Khokhar, J. Y., Roth, R. M., Brunette, M. F. y Green, A. I. (2018). Understanding marijuana's effects on functional connectivity of the default mode network in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorder: A pilot investigation. *Schizophrenia Research*, 194, 70-77. doi:10.1016/j.schres.2017.07.029.
- Wobrock, T., Falkai, P., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., Galderisi, S., Davidson, M., ... Libiger, J. (2013). Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 147, 132-139. doi:10.1016/j.schres.2013.03.001.
- Wu, L., Caprihan, A., Bustillo, J., Mayer, A. y Calhoun, V. (2018). An approach to directly link ICA and seed-based functional connectivity: Application to schizophrenia. *NeuroImage*, 179, 448-470. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.06.024.
- Yücel, M., Bora, E., Lubman, D. I., Solowij, N., Brewer, W. J., Cotton, S. M., ... Pantelis, C. (2012). The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: A meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 316-330. doi:10.1093/schbul/sbq079.
- Yücel, M., Lorenzetti, V., Suo, C., Zalesky, A., Fornito, A., Takagi, M. J., ... Solowij, N. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Translational Psychiatry*, 6, e710. doi:10.1038/tp.2015.201.
- Zanettini, C., Panlilio, L. V., Aliczki, M., Goldberg, S. R., Haller, J. y Yasar, S. (2011). Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 57. doi:10.3389/fnbeh.2011.00057.