

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

GRADO EN PSICOLOGÍA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**EL CONSUMO DE CANNABIS EN
ADOLESCENTES: REPERCUSIÓN CEREBRAL**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTOR: IVÁN SANTAMARÍA FERNÁNDEZ
TUTORA: M^a VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ

SALAMANCA, JUNIO 2023

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que he redactado el trabajo “El consumo de cannabis en adolescentes: repercusión cerebral” para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en el curso académico 2022/2023 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

Firmado:

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and strokes, positioned below the word 'Firmado:'.

Iván Santamaría Fernández

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	01
ABSTRACT.....	02
1. INTRODUCCIÓN.....	03
1.1. Justificación de la revisión bibliográfica.....	03
1.2. Fundamentación teórica.....	04
1.3. Objetivo general y objetivos específicos.....	11
2. METODOLOGÍA.....	12
2.1. Materiales.....	12
2.2. Procedimiento.....	12
3. RESULTADOS.....	14
4. DISCUSIÓN.....	20
5. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA.....	24
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
7. ANEXOS.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1 Características de los artículos.....	36
2. Tabla 2 Alteraciones estructurales y de conectividad derivadas del consumo de cannabis en adolescentes.....	39
3. Tabla 3 Factores que pueden influir sobre la aparición de alteraciones cognitivas encontradas en adolescentes que consumen cannabis.....	46
4. Tabla 4 Alteraciones en los diferentes dominios cognitivos derivadas del consumo de cannabis en adolescentes.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1. Diagrama de Flujo del proceso de selección de los artículos científicos.....	14
2. Figura 2. Edad de inicio de consumo de cannabis en adolescentes.....	18

RESUMEN

La investigación sobre el cannabis y su repercusión cerebral ha sido ampliamente estudiada. Por otra parte, el consumo de esta sustancia en la adolescencia es un ámbito que cuenta con menos evidencia científica. Conviene explorar más esta problemática dada la implicación y gravedad de diferentes afectaciones cerebrales a una edad temprana.

Mediante esta revisión sistemática se pretende estudiar las posibles alteraciones estructurales y de conectividad en el Sistema Nervioso (SN) derivadas del consumo de cannabis en adolescentes, así como su repercusión en los diferentes dominios cognitivos y su relación con otro tipo de factores, como el tipo de consumo o su duración. Los resultados de la revisión sugieren alteraciones en los sistemas de conectividad cerebral, así como mayor impacto a nivel cerebral en áreas con mayor densidad de receptores CB1, es decir, el hipocampo, la corteza prefrontal, ganglios basales y amígdala. En cuanto a los dominios cognitivos afectados por el consumo, se encuentran alteraciones en el control inhibitorio, la memoria de trabajo y el control ejecutivo. Por otra parte, una edad de inicio de consumo temprana, tiene mayor probabilidad de déficits cognitivos y cronicidad de los mismos. Además, está asociado a peor memoria verbal, un desarrollo neuronal alterado y menor espesor cortical. En cuanto al tipo y tiempo de consumo, la dificultad para controlar y medir de estas variables hace difícil sacar conclusiones de la repercusión funcional de estos factores sobre las alteraciones cerebrales, anatomofuncionales, y sobre rendimientos cognitivos.

Debido a la limitada evidencia de los resultados se sugieren varias vías de investigación, incluyendo estudios acerca de la reversibilidad o irreversibilidad de los efectos cerebrales y la exploración mediante estudios longitudinales de estos últimos.

Palabras clave: hierba, marihuana, cannabis, neuroimagen, imagen cerebral, rmf, rm, pet, eeg, adolescentes, adultos jóvenes, juventud, alteraciones cerebrales estructurales, cambios cerebrales estructurales, estructura cerebral, cognición, función cognitiva.

ABSTRACT

Research on cannabis and its impact on the brain has been extensively studied. However, there is less scientific evidence regarding its consumption during adolescence. It is important to further explore this issue given the implications and severity of different brain impairments at an early age.

This systematic review aims to study the potential structural and connectivity alterations in the Nervous System (NS) resulting from cannabis consumption in adolescents, as well as its repercussion on different cognitive domains and its relationship with other factors such as the type and duration of consumption. The review's findings suggest alterations in brain connectivity systems, with a greater impact at the cerebral level in areas with a higher density of CB1 receptors, namely the hippocampus, prefrontal cortex, basal ganglia, and amygdala. Regarding the cognitive domains affected by consumption, alterations are found in inhibitory control, working memory, and executive control. Moreover, an early onset of consumption is more likely to lead to cognitive deficits and their chronicity. It is also associated with poorer verbal memory, altered neuronal development, and reduced cortical thickness. As for the type and duration of consumption, the difficulty in controlling and measuring these variables makes it challenging to draw conclusions about the functional impact of these factors on brain and anatomofunctional alterations, as well as cognitive performance.

Due to the limited evidence from the results, several research avenues are suggested, including studies on the reversibility or irreversibility of brain effects and the exploration through longitudinal studies of these effects.

Key Words: weed, marijuana, cannabis, neuroimaging, brain imaging, fmri, mr, pet, eeg, adolescents, teenagers, young adults, teen, youth, brain structural alterations, brain structural changes, brain structure, cognition, cognitive function.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El uso del cannabis se remonta al 4000 a.C, donde ya en China se le daba multitud de usos. A lo largo de la historia ha ido evolucionando la forma de utilizar esta planta, desde el hachís utilizado como incienso en ceremonias religiosas, el propio cultivo, fines medicinales, etc, hasta la fabricación de material textil. Obviando que su uso más frecuente a lo largo de la historia ha sido su propio consumo, o, mejor dicho, el de sus derivados. Esto se debe a que es una sustancia psicoactiva, más concretamente, según la RAE el cannabis es una preparación a base de ciertas partes del cañamo índico que, consumida de muchas maneras, tiene propiedades estupefacientes o terapéuticas (Molina, 2008; Dos Santos et al., 2023).

Es innegable la preocupación ante el ascenso del consumo de esta droga en adolescentes, más aún por sus consecuencias. Esto no es novedad, ya que según la National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) en 2021 en EE. UU., el 13% de personas mayores de 12 años declararon consumir cannabis el último mes. El porcentaje correspondiente a los adolescentes (entre 12 y 17 años) es un 5,8% (1.5 millones). Por otro lado, en España se estima que un 14.9% de adolescentes entre 14 y 18 años han consumido cannabis en el último mes, según la encuesta Estudes 2021 del Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD).

Durante esta edad ocurren muchos cambios a nivel neuronal. Concretamente, en esta etapa se produce una reorganización neuronal, fruto de la evolución de las demandas. Se produce gran parte del proceso de debilitamiento y poda de muchas uniones sinápticas (Blest-Hopley et al., 2020), así como diversos cambios en la matriz extracelular y la expansión de la sustancia blanca (Lees et al., 2021). Factores por los cuales se reduce sustancia gris, en favor de otras conexiones de mayor funcionalidad, muchas de ellas situadas en la corteza prefrontal, encargada de la toma de decisiones, la inhibición de conductas, etc. El cerebro en la adolescencia se encuentra en continuo cambio lo que hace que aumente la vulnerabilidad a conductas de riesgo o la toma de drogas. Además, el propio consumo durante esta edad provoca cambios en algunos circuitos neuronales, entre ellos a nivel del circuito de recompensa mesolímbico, modulado en gran parte por el sistema endocannabinoide, lo que hace que aumente esta vulnerabilidad a la adicción (Hurd et al., 2019).

Por tanto, nos encontramos ante un problema acuciante, cuyas repercusiones se manifiestan en muchos ámbitos que disponen de mucha investigación, como por ejemplo las psicosis, las consecuencias en la edad adulta o el propio trastorno de consumo.

En este trabajo, nos centraremos en las posibles alteraciones estructurales y de conectividad derivadas del consumo de cannabis en esta población, los adolescentes.

Hay estudios que sugieren que el consumo de cannabis en la adolescencia está relacionado con diversas alteraciones estructurales a nivel cerebral como un adelgazamiento acelerado del córtex prefrontal dorsomedial derecho e izquierdo (Albaugh et al., 2021) y de la corteza frontoparietal (Lees et al., 2021). Sobre todo en regiones con mayor disponibilidad de receptores CB1, es decir, el receptor cannabinoide tipo 1 (Albaugh et al., 2021). Otros trabajos nos describen la relación con la impulsividad atencional y con alteraciones en el control inhibitorio (Blest-Hopley et al., 2020).

Sin embargo, otros autores, no han encontrado evidencias acerca del consumo de cannabis en la adolescencia y la afectación de la sustancia blanca (Lees et al., 2021) ni de la sustancia gris (Lichenstein et al., 2022), señalando alteraciones estructurales como la disminución de la expansión del hipocampo y el parahipocampo, disminución en el volumen subcortical frontocerebeloso y límbico (Lichenstein et al., 2022; Lees et al., 2021). Muestran también su relación con problemas de control inhibitorio, toma de decisiones o déficits en la memoria de trabajo (Lees et al., 2021).

Es un área que cuenta con una investigación bastante limitada por lo que las evidencias halladas no son concluyentes. La revisión bibliográfica puede esclarecer indicios de determinados cambios en la estructura cerebral, lo que colaboraría a un mayor conocimiento de esta área para poder aplicar sus resultados a la elaboración de diferentes enfoques terapéuticos o programas a personas con una adicción o incluso en su respectiva recuperación.

1.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

El término cannabis hace referencia tanto a los derivados de las plantas, es decir, sus preparados (hachís, marihuana, resina, etc), como a las plantas en sí mismas: Sativa, Indica y Ruderalis (Hall et al., 2018; Iria et al., 2018), las cuales son variedades de una

única planta, *Cannabis Sativa*, de la familia de las Cannabaceas (Dos Santos et al., 2023; Iria et al., 2018; Vázquez, 2021; Molina, 2008; Kumar et al., 2021).

Pero antes de indagar en sus compuestos me gustaría aclarar un concepto elemental a la hora de entender todo lo que sobreviene: el sistema endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide es una red de comunicación intercelular formada por los principales receptores cannabinoides, CB1 Y CB2. Los receptores CB1 se extienden por el cerebelo, el cuerpo estriado, el hipocampo, la corteza cingulada prefrontal/medial anterior, la amígdala y el área tegmental ventral, y son los responsables de los efectos psicotrópicos y moduladores de la ansiedad, debido a que modulan la neurotransmisión de dopamina, GABA y glutamato, mientras que los receptores CB2 se extienden por la zona periférica del SNC y están relacionados con efectos antiinflamatorios, analgésicos y moduladores del sistema inmune (Rachel & Dale, 2022; Dos Santos et al., 2023; Maioli et al., 2022; Maroon et al., 2018; Poudel et al., 2021). También lo componen endocannabinoides, entre los que se encuentran la anandamida y el 2-araquidonilglicerol, con gran afinidad por unirse al receptor CB1, y enzimas que se encargan de destruir y sintetizar estos cannabinoides endógenos (Lu et al., 2021; Zarranz et al., 2018; Fraguas et al., 2018). Este sistema es fundamental en el correcto funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC) debido a que cumple una serie de funciones como son mantener la homeostasis, encargarse de ciertos procesos cognitivos como la memoria, el aprendizaje o la emoción, o incluso está involucrado en aspectos como la alimentación, el dolor o la neuroprotección, siendo fundamental también en actividades como el metabolismo.

Ahora sí, esta planta cuenta con una multitud de compuestos que se dividen en cannabinoides y no cannabinoides, los cuales constan de 5 grupos: flavonoides, terpenos, alcaloides, esteroides y espiroindanos fenólicos (Radwan et al., 2021; Bobes & Calafat, 2000). La mayoría de estos compuestos se sintetizan en los tricomas de la planta. Los tricomas son pequeñas glándulas que biosintetizan determinadas moléculas, como por ejemplo los cannabinoides y los terpenos, de forma que modulan la temperatura de la hoja e incluso intervienen en la fotosíntesis, aunque también repelen a los depredadores (Tanney et al., 2021). Por otra parte, cabe destacar que cada vez que mencione los efectos anticancerígenos del cannabis debo distinguir según las vías de consumo, ya que fumar y vapear aumentan el riesgo de padecerlo (Booth & Bohlmann, 2019).

En lo referente a los cannabinoides, más conocidos como fitocannabinoides, encontramos el tetrahidrocannabinol (THC). Esta molécula se une al receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) y al receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), con el cual tiene mayor afinidad. Tras esto, actúa en el sistema endocannabinoide, produciendo efectos psicotrópicos (debido al CB1) como euforia, incoordinación motora, pérdida de concentración, aumento de apetito, ansiedad, síntomas psicóticos o alteración de la percepción, entre otros. Además, hay estudios que sugieren la relevancia que tiene este compuesto en la adicción debido a su acción sobre los circuitos de recompensa, así como su neurotoxicidad en las zonas donde se encuentra el receptor CB1 (Zehra et al., 2018; Lafaye et al., 2017; Lorenzetti et al., 2016). Un estudio de Gunasekera et al. (2021) evidencia que los consumidores de cannabis muestran alterada la función dopaminérgica presináptica y estriatal, con relación a los síntomas psicóticos del THC. Esto se debe a que una vez que esta molécula activa el receptor CB1, se libera en zonas como el núcleo accumbens y el área tegmental ventral, zonas directamente involucradas en el circuito de recompensa. Por otra parte, y debido a la gran densidad de receptores CB1 en el hipocampo, se observan atrofia y alteraciones de volumen y de forma en este. También se relaciona con un elevado consumo de cannabis (Burggren et al., 2019). Otros estudios han encontrado indicios de reducción del metabolito del glutamato en consumidores de cannabis, debido a la función moduladora de esta sustancia por parte del receptor CB1. Asimismo, se han encontrado evidencias de la reducción de la actividad neuronal en la amígdala relacionado con el procesamiento emocional por una posible hipoconectividad entre la amígdala y el cortex (Bloomfield et al., 2019). Un estudio de Lorenzetti et al. (2016) señala indicios de alteraciones en el córtex prefrontal en relación con una temprana edad de inicio de consumo. También se están investigando sus posibles efectos terapéuticos, por ejemplo, ante trastornos neurodegenerativos (Maroon et al., 2018; Kumar et al., 2020; Maroon et al., 2018), ante la anorexia debido a su propiedad orexigénica, ante la epilepsia, por su propiedad antiepiléptica y neuroprotectora, o ante el cáncer, debido a que induce la apoptosis y por su propiedad antiemética que ayuda a combatir las náuseas y vómitos que acacecen a estos pacientes tras el tratamiento de quimioterapia, y a la propiedad analgésica que disminuye el dolor (Zarranz et al., 2018; Kumar et al., 2020; Tomko et al., 2020). Los niveles de esta molécula en la planta se están manipulando constantemente para dar un nivel muy elevado, y de esta forma intensificar todos los efectos psicotrópicos, lo que aumenta directamente el riesgo y las consecuencias derivadas del consumo (Freeman et al., 2021).

En segundo lugar, encontramos el cannabidiol (CBD), compuesto psicoactivo, pero no psicotrópico, es decir, no produce los efectos de intoxicación por el consumo de cannabis. Este se une principalmente al receptor CB2, con el que tiene mayor afinidad, aunque también con el CB1 (Burststein, 2015). Hay estudios que sugieren que afecta al vermis cerebeloso y al giro fusiforme derecho (Pretzsch et al., 2019), y mejora la conectividad de las zonas fronto-estriatal, fronto-temporal, fronto-límbico-estriatal y fronto-occipital (Batalla et al., 2021). Además de modular el sistema límbico y el nivel de metabolitos, es un compuesto que modula los efectos negativos del THC debido a que actúa como antagonista alostérico del receptor CB1. Esta molécula produce los siguientes efectos sobre el sistema endocannabinoide: ansiolítico, antiinflamatorio, neuroprotector, antiemético, antipsicótico, analgésico, anticonvulsionante, etc, aunque se necesita más investigación acerca de estos ya que muchos estudios se han realizado con ratas y ratones. Por otro lado, esto hace que sea un compuesto muy valorado por sus fines terapéuticos, ya que hay indicios de que podría tener beneficios en enfermedades como el Parkinson, los trastornos de ansiedad o depresivos, incluso en trastornos psicóticos. Un estudio de Martínez-Orgado et al. (2021) evidencia los beneficios del CBD en la lesión cerebral neonatal hipóxico-isquémica, debido a que contribuye al mantenimiento óptimo de la mielogénesis y protege las células gliales y neuronales. Así como en enfermedades que conllevan un dolor crónico, debido a que este compuesto inhibe el dolor. Pero estos beneficios varían mucho dependiendo del género, la edad, la vía de administración, etc (Chesney et al., 2022; Ferreira-Junior et al., 2020; Seeman, 2016; Lafaye et al., 2017; Lu y Mackie, 2021; De Vita et al., 2021; García-Gutiérrez et al., 2020). Por otra parte, según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el CBD puede causar lesiones hepáticas, somnolencia, malestar gastrointestinal, cambios en el estado de ánimo, así como interaccionar con otros medicamentos o afectar a la fertilidad masculina de forma negativa, según estudios con animales de laboratorio.

En tercer lugar, tenemos el cannabigerol (CBG), compuesto no psicotrópico muy utilizado para el tratamiento contra el dolor, contra la psoriasis, contra el glaucoma y con propiedades antibacterianas y antitumorales (Rock et al., 2011). Además, hay estudios con ratas que señalan indicios de inducción del apetito, así como propiedades anti-naúseas (Brierley et al., 2016; Rock et al., 2011).

En cuarto lugar, un fitocannabinoide con menos investigación es el cannabinol (CBN), cuya afinidad por el CB1 y el CB2 es menor que la del THC. Este resulta del almacenaje

de forma incorrecta de la resina o de los brotes florecidos, principalmente. Es otro compuesto no psicotrópico cuya propiedad más estudiada en ratas es el aumento del apetito, como el CBG, así como propiedades menos estudiadas como analgésica y antiinflamatoria o antibacterianas. Cuenta con menos evidencia su capacidad de inducir el sueño (Farrimond et al., 2012; Maioli et al., 2022).

Finalmente, un fitocannabinoides con apenas estudios acerca de su utilidad es el cannabicromeno (CBC). Su función, aparte de modular los efectos del THC, es activar unos receptores específicos que tienen efectos antiinflamatorios y analgésicos (Swift et al., 2013).

Existen más fitocannabinoides que apenas tienen relevancia, pero cabe mencionar el hexahidrocannabinol (HHC), ya que últimamente está dando mucho de que hablar. Este se encuentra en bajas proporciones en el polen y en las semillas de la planta, pero se lleva a cabo la hidrogenación para su óptimo aprovechamiento. Debido a esto, se ha introducido en el mercado causando revuelo por sus efectos y estructura similares al THC. Además, se han descubierto, en moléculas análogas al HHC, propiedades anticancerígenas y antiangiogénicas (Casati et al., 2022; Thapa et al., 2012). Por otro lado, existen cannabinoides precursores de los ya mencionados, por ejemplo, el ácido cannabidiólico (CBDA) o el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) (Moore et al., 2007). Pero no nos detendremos más en este grupo de compuestos.

En lo que respecta a compuestos no cannabinoides, encontramos los flavonoides, clasificados dentro del grupo de polifenoles, conocidos por sus importantes propiedades antioxidantes. Se han encontrado más de 30 moléculas, pero la mayoría son flavonas, agliconas flavonoides y glucósidos de flavonol. A pesar de necesitar más investigación, hay evidencias que sugieren que estas moléculas poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas, neuroprotectoras, antiparasitarias y antivirales. Aunque su función principal es la pigmentación, es decir, dotar a la planta de su color. Los compuestos más conocidos dentro de este grupo son el kaempferol, la quercetina y las canflavinas, únicas en esta planta (Bautista et al., 2021; Radwan et al., 2021; Tomko et al., 2020).

En segundo lugar, tenemos los terpenos. Se tratan de los compuestos encargados de aportar los diferentes aromas a la planta, dependiendo de la variedad o cepa, además de ser los principales componentes de los aceites esenciales. Su función es proteger a la

planta de las plagas y atraer a agentes polinizadores. Incluso puede potenciar diversos efectos terapéuticos (neuroprotector, antiinflamatorio, anticancerígeno, etc) al combinarse con otros metabolitos secundarios, incluso con cannabinoides, lo que es denominado “efecto séquito”. Por otra parte, se sintetizan y acumulan en las mismas zonas que los cannabinoides, es decir, en los tricomas de la planta (Sommano et al., 2020; Booth et al., 2019; Jin et al., 2020).

En este grupo se encuentran terpenos, más concretamente triterpenos, con cierta relevancia, como son la friedelina y el epifriedelanol. Estos se encuentran en mayor proporción en las raíces de las plantas, al igual que numerosos compuestos no cannabinoides, como ciertos alcaloides y esteroides. La friedelina ha sido investigada en numerosos estudios con ratones. Estos han señalado indicios de sus beneficios en el tratamiento del Alzheimer. Así como para la Colitis Ulcerosa, debido a sus propiedades gastroprotectoras y antiinflamatorias. También induce la apoptosis por lo que podría aportar beneficios a los enfermos de Leucemia (Sandhu et al., 2022; Shi et al., 2021; Chang et al., 2020). Por otra parte, el epifriedelanol posee propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes (Wen et al., 2022; Gashu, 2022).

En tercer lugar, los alcaloides. Encontramos la cannabicitavina y la anhidrocannabicitavina, lo cuales son derivados de la espermidina, una sustancia que mantiene estable la estructura celular, entre otras funciones (Radwan et al., 2021). Además, un estudio de Fasakin et al. (2022) pone de manifiesto el potencial antidepresivo y ansiolíticos de los alcaloides cannábicos aislados.

En cuarto lugar, tenemos los esteroides. Los más relevantes son el campesterol, el ergosterol, el b-sistosterol y el estigmasterol. Un estudio de Zhao et al. (2022) señala que un alto consumo de estos esteroides aumenta la posibilidad de sobrevivir ante un cáncer de ovario. En la misma línea, se ha demostrado la propiedad anticancerígena del campesterol en el cáncer de ovario (Bae et al., 2021). Por otro lado, hay estudios que sugieren que ciertos esteroides cannábicos podrían reducir el nivel de colesterol en sangre (Gylling et al., 2014; Nunes et al., 2022).

Finalmente, encontramos los espiroindanos fenólicos. Los más relevantes son la cannabispirona, la cannabispiperona y cannabisperol (Bobes & Calafat, 2000). Las investigaciones acerca de este grupo son escasas.

Los demás compuestos carecen de importancia ya que son minoritarios, por ejemplo, las xantinas, los aminoácidos, los compuestos nitrogenados, etc.

En lo que respecta al desarrollo cerebral durante la adolescencia, como he mencionado anteriormente, tiene lugar la reorganización y poda sináptica en la corteza prefrontal, complementaria con el aumento de conexiones neuronales, lo cual produce un mejor control de las funciones ejecutivas, sobretodo en la velocidad de procesamiento, en la memoria de trabajo, en la toma de decisiones y en la atención selectiva y sostenida (Blakemore & Choudhury, 2006). Este hecho hace que sea mucho más perjudicial el consumo de cannabis en esta etapa. Asimismo, aumenta la velocidad de transmisión del impulso nervioso. Además se produce el aumento de densidad de la materia blanca, debido a una continua mielinización axónica, en la región prefrontal y en la región parietal está relacionada con la memoria de trabajo, mientras que en la región fronto-estriatal está implicado el control inhibitorio (Khundrakpam et al., 2016). Por otra parte tiene lugar la reducción de densidad de materia gris en la corteza frontal y parietal. Así como una mayor actividad en la corteza prefrontal dorsomedial y una menor actividad en el giro posterior superior temporal izquierdo, relacionado con el cambio de estrategias mentales acerca de pensar en la intencionalidad. Aunque las funciones se van intercambiando con la edad en diversas zonas del cerebro (Flores, 2017).

Por otra parte, la corteza cerebral sufre un leve engrosamiento debido al desarrollo de conexiones neuronales. Se engrosa de la misma forma el cuerpo calloso, y aumenta la conexión entre el hipocampo y las áreas frontales, lo que favorece el proceso de integrar la información mnésica.

En términos de procesamiento emocional, se da un desarrollo de la amígdala y el núcleo estriado ventral. En general se da un proceso madurativo del sistema límbico. Su interacción con el control cognitivo se da en mayor parte en la corteza prefrontal, siendo la región ventrolateral la encargada de la regulación emocional y un aumento en su activación está relacionado con la toma de decisiones seguras. En cambio, la región ventromedial experimenta un decremento en su activación. Esta zona se encarga de la respuesta a estímulos emocionales (Kilford et al., 2016).

Hay indicios de que el cannabis, más concretamente el THC, a edades tempranas, puede ralentizar e incluso cesar el desarrollo madurativo cerebral. Además, en lo relativo al patrón de consumo, los adolescentes sienten menos saciedad tras el consumo, esto hace

que muestren mayor número de síntomas negativos y que consuman de forma más compulsiva que los adultos. Cuando el consumo a estas edades se cronifica y resulta abusivo puede que sus consecuencias y efectos en los diferentes dominios resulte irreversible, pero hay estudios que sugieren que el daño efectuado por el consumo ocasional puede ser remediable (Venero et al., 2022).

Finalmente, el cannabis puede afectar de forma negativa a estos procesos de maduración cerebral, generando diferentes daños cognitivos, estructurales y de conectividad. Afecta de forma directa a la cognición social y al procesamiento emocional, lo que puede llegar a provocar diferentes problemáticas durante este período, sin nombrar las consecuencias manifestadas de forma más indirecta como el fracaso escolar o el comportamiento antisocial. Los adolescentes son más proclives a tener un consumo abusivo debido a una mayor vulnerabilidad hacia factores exógenos y a los cambios antes mencionados. Esto hace necesario la conciencia y la prevención de forma más tajante frente al uso de drogas como el cannabis en la adolescencia.

1.3 OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica sobre el consumo de cannabis en adolescentes y su repercusión estructural sobre el Sistema Nervioso (SN).

Objetivos específicos:

- 1- Estudiar las posibles alteraciones estructurales y de conectividad en el SN derivadas del consumo de cannabis en adolescentes.
- 2- Conocer otros factores (tiempo de consumo, tipo de consumo, edad de comienzo en el consumo...) que pueden influir sobre la aparición de alteraciones cognitivas encontradas en adolescentes que consumen cannabis.
- 3- Estudiar las alteraciones más frecuentes, en los diferentes dominios cognitivos, derivadas del consumo de cannabis en adolescentes sobre el SN.

2.- METODOLOGÍA

2.1 MATERIALES

Para la realización de la presente revisión sistemática se utilizaron un total de 91 referencias científicas. De los cuales, 34 corresponden a estudios empíricos originales, 32 a artículos de revisión y 25 a textos expositivos.

2.2 PROCEDIMIENTO

La estrategia de búsqueda realizada en esta revisión está basada en la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses) (Urrútia y Bonfill, 2010). Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed, Web of Science (WOS) y PsycINFO, y en las referencias de cada uno de los artículos identificados de idoneidad para la inclusión en la revisión.

La búsqueda de artículos se ha realizado durante el periodo 2018 - 2023, en inglés y en castellano.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de la revisión han sido las siguientes: “weed”, “marijuana”, “cannabis”, “neuroimaging”, “brain imaging”, “fmri”, “mrs”, “pet”, “eeg”, “adolescents”, “teenagers”, “young adults”, “teen”, “youth”, “brain” “structural alterations”, “brain structural changes”, “brain structure”, “cognition”, “cognitive function”.

Los operadores booleanos utilizados han sido: “AND”, “OR”. Se han combinado las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos válidos para el objetivo de trabajo. Se activó el término de búsqueda medical “MeSH” (Medical Subject Headings), en las palabras que podían crear confusión en el buscador.

Criterios de inclusión

- El diseño de los artículos son las revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios de cohorte, estudios longitudinales y ensayos clínicos aleatorizados, publicados posteriormente al año 2018, hecho en humanos, escritas en castellano o inglés.

- Artículos que abordaran la relación entre el consumo de cannabis y las alteraciones estructurales y de conectividad en el SN cuya población de estudio se encontrara comprendida entre los 12 y los 26 años de ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Están publicados con anterioridad de la fecha al año 2018.
- Artículos que no abordaran la relación entre el consumo de cannabis y alteraciones estructurales y de conectividad.
- Artículos que abordaran la relación entre las alteraciones estructurales del SN y el consumo abusivo de otras sustancias diferentes al cannabis.
- Artículos que incluyesen personas con trastornos psicopatológicos independientes del consumo de cannabis.

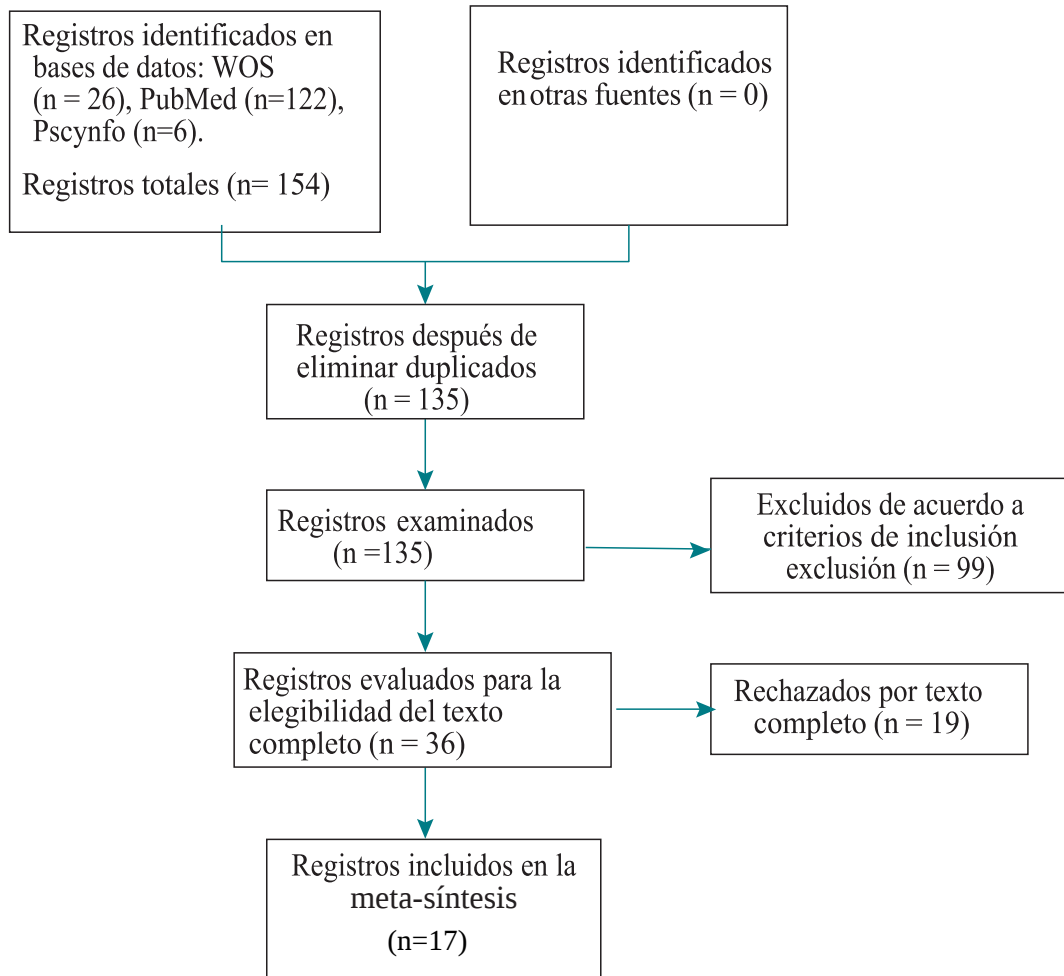
Metodología de búsqueda

Tras incluir las palabras claves en el buscador de las siguientes bases de datos, WOS, PubMed y Pscynfo, se han filtrado los resultados por tiempo, incluyendo los publicados entre 2018 y 2023. Tras esto se han obtenido 154 resultados en total, de los cuales 26 corresponden a WOS, 122 a PubMed y 6 a Pscynfo. Después de eliminar duplicados la cifra se reduce a 135. Tras la lectura del título y el resumen, se han descartado 53 debido a que no se ajustaban al objetivo de esta revisión. Por otra parte, se han descartado 28 porque no contaban con la edad requerida. Así como 15 incluían otras drogas aparte del cannabis, por lo que también han sido descartados. Además, un artículo se centraba en la investigación en animales, motivo por el cual he prescindido de él. Los últimos 2 han sido descartados por no poder acceder a ellos. Finalmente, se han obtenido 36 tras esta criba.

En cuanto a la lectura del texto completo, se han descartado 10 artículos porque tenían otros objetivos. Así como se ha prescindido de 6 artículos por no cumplir el criterio de la edad y de 3 por problemas de accesibilidad. Por lo que son 17 los artículos seleccionados para realizar esta revisión sistemática (ver Figura 1).

Figura 1.

Diagrama de Flujo del proceso de selección de los artículos científicos.



En la Tabla 1, que puede verse en el Anexo, se muestran las características de las revistas seleccionadas para la realización de este trabajo.

3.- RESULTADOS

Tras la revisión sistemática realizada, se han obtenido los siguientes resultados:

Alteraciones estructurales y de conectividad derivadas del consumo de cannabis en adolescentes (ver Tabla 2 en Anexo)

Lorenzetti et al. (2020) encuentran alteraciones en el espesor y volumen del cerebelo superior, en línea con resultados semejantes que ponen de manifiesto el aumento del volumen del cerebelo anterior y la vermis posterior e inferior (Subramaniam & Yurgelun-

Todd, 2020; Wang et al., 2020). Wang et al. (2020) encuentran un aumento de la tasa de crecimiento en el lóbulo VI y en Crus I.

Scott (2023), al igual que, Subramaniam y Yurgelun-Todd (2020) señalan la disminución del volumen del hipocampo. Este resultado se ve respaldado por Lorenzetti et al. (2020). Además, Wang et al. (2021) descubren que el hipocampo dorsal anterior derecho (CA1 y subículo en mayor medida) tienen una tasa de crecimiento menor. Por otro lado, Garimella et al. (2020) han encontrado un aumento de volumen del parasubículo, de las fimbrias, de CA1, CA3 Y CA4.

Se ha hallado atrofia y reducción en el volumen de la sustancia blanca (Wang et al., 2020; Jacobus et al., 2019), así como alteración en los procesos de mielinización (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020). Evidencia contraria encuentran Scott et al. (2023), quienes no han hallado alteraciones en esta.

Jacobus et al. (2019) señalan una reducción en el volumen de la sustancia gris, mientras que Orr et al. (2019) y Lorenzetti et al. (2020) encuentran un aumento de esta desde la amígdala, el hipocampo y el cuerpo estriado, hasta la CPF izquierda, el giro lingual, el giro cingulado posterior y el cerebelo. Las cuales son zonas ricas en receptores CB1. Por otra parte, Scott (2023) no halla ninguna alteración en la sustancia gris.

Subramaniam y Yurgelun-Todd (2020) encuentran alteraciones en el fascículo arqueado, al igual que Lorenzetti et al. (2020), quienes evidencian alteraciones en el grosor y volumen de la ínsula. Además, se hallan alteraciones en el cuerpo calloso, en la cápsula interna, en el núcleo accumbens, en el núcleo estriado y en el área tegmental ventral (Subramaniam y Yurgelun-Todd, 2020). Así como atrofia en la forma y tasa de crecimiento mayor en el putamen ventromedial izquierdo (Wang et al., 2020).

Se ha hallado una disminución del volumen y grosor de la corteza occipital (Lorenzetti et al., 2020; Subramaniam y Yurgelun-Todd, 2020; Scott, 2023), así como de la corteza parietal, corteza entorrinal (Lorenzetti et al., 2020) corteza temporal superior izquierda (Scott, 2023) y CPF dorsomedial izquierda y derecha (Owens et al., 2022; Albaugh et al., 2021), y orbitomedial (Subramaniam & Yurgelun-Todd., 2020). Además, Cabeen et al. (2020) encuentran alteraciones en la organización de la microestructura de la corteza frontoinsular, y alteraciones en las tres divisiones de la amígdala lateral (núcleo basolateral lateral, amígdala combinada y áreas de transición amigdalostriatal, y núcleo intercalado). También han hallado alteraciones en la superficie de la región cortical

ventromedial. Se han hallado evidencias del estrechamiento de la corteza cerebral (Lorenzetti et al., 2020), mientras que Scott et al. (2023) señalan que no se da la disminución del grosor de esta.

Se ha encontrado una disminución en la conectividad funcional de la corteza cingulada anterior (CCA) caudal con la corteza occipital y la CPF dorsolateral (Camchong et al., 2017), así como de la CCA con la región límbica (Subramaniam y Yurgelun-Todd, 2020). Además, Camchong et al. (2017) han hallado disminución de conectividad funcional en reposo de la CCA caudal con el giro frontal superior, que, junto con el giro occipital medial derecho, se han señalado como zonas que sufren un aumento de activación (Blest-Hopley et al., 2019).

Se ha evidenciado una disminución de la conectividad entre la corteza cingulada posterior (CCP) izquierda y el giro lingual y el precúneo, así como con el opérculo de Rolando, la circunvolución de Heschl y el giro parietal izquierdo. Incluso se ha hallado un aumento de conectividad entre la CCP izquierda y Crus I, Crus II, el cerebelo VII derecho, el cerebelo VIII izquierdo y el giro superior izquierdo (Ritchay et al., 2021). Zonas con gran densidad de receptores CB1.

Por otra parte, Subramaniam y Yurgelun-Todd (2020) han descubierto un aumento de conectividad entre la corteza orbitofrontal (COF) y las regiones occipital, parietal y temporal.

Scott et al. (2023) han encontrado evidencias contradictorias de un aumento de actividad de la red ejecutiva central (REC) frontoparietal.

Por su parte, Best-Hopley et al. (2018) han obtenido datos coherentes con un aumento de actividad en el putamen derecho y la CP inferior derecha. De hecho, la CP, en concreto la anterior, aumenta su conectividad con la corteza occipital ante un anticipo de recompensa (Nestor et al., 2019).

Finalmente, Hammond et al. (2022) muestran que se da un aumento de activación de la CPF ventromedial, así como una alteración en la conectividad entre esta zona y la CPF rostromedial, la ínsula, el caudado y el tálamo. También se dan alteraciones de conectividad entre la CPF dorsomedial y la CCA dorsal y el giro parietal.

Factores que pueden influir sobre la aparición de alteraciones cognitivas encontradas en adolescentes que consumen cannabis (ver Tabla 3 en Anexo)

En primer lugar, hay que destacar la edad de inicio de consumo, determinada en años.

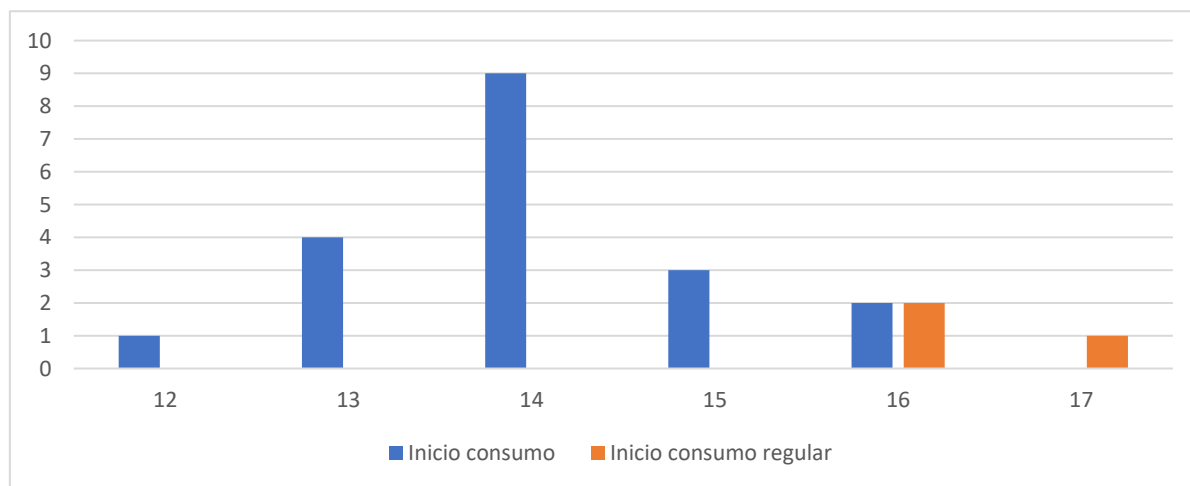
En estudios revisados por Best-Hopley et al. (2018, 2019) la edad de comienzo más tardía se establece en 16'3, 16'1, 15'6 o 15'3. En línea con Ritchay et al. (2021), quien encontró una edad de 15,75. Por otro lado, se encontraron edades menores de 15 años (Lorenzetti et al., 2020; Albaugh et al., 2021; Owens et al., 2022). De hecho desde los 14 a los 15 se evidencia mayor frecuencia, siendo las edades obtenidas 14,97 (Orr et al., 2019), 14,9 (Best-Hopley et al., 2019), 14,5 (Wang et al., 2019; Best-Hopley et al., 2019), 14,4 (Garimella et al., 2020) y 14 (Best-Hopley et al., 2019). También se encontraron edades de inicio en el consumo menores, como 13,83 (Orr et al., 2019), 13 (Camchong et al., 2017; Jacobus et al., 2019; Best-Hopley et al., 2019) o menos de 13 (Nestor et al., 2019).

En cuanto al consumo regular, se encontraron datos que establecían la edad de inicio en 17,47 (Ritchay et al., 2021), 16,29 (Wang et al., 2021) y 16,15 (Garimella et al., 2020) (ver Figura 2).

Además, el primer consumo de personas no consumidoras de cannabis se encontraba en edades comprendidas en los 18 años: 18, 92 (Ritchay et al., 2021), 18,46 (Wang et al., 2021) y 18,21 (Garimella et al., 2020).

Figura 2.

Edad de inicio de consumo de cannabis en adolescentes.



En segundo lugar, hay que señalar el tipo de consumo. Debo matizar la diferencia de número de consumos entre unos estudios y otros. Esto ocurre debido a que muchos estudios están realizados con personas de 13-14 años recién iniciados en el consumo, mientras que otros cuentan con adolescentes de 17-26 años, los cuales tienen un consumo más regular, pudiendo clasificarlo de forma más exacta.

Lorenzetti et al. (2020), mediante un autoinforme, establecen distintas clasificaciones. Consumo pequeño, es decir, menos de 5 porros por semana, el cual lo realizaban 71 personas; ex-consumo pequeño, es decir, personas con 3 meses de abstinencia, que son 231; consumo compulsivo, es decir, más de 5 porros por semana (Best-Hopley et al., 2019), el cual le daban uso 60 personas; ex-consumo compulsivo, personas con 3 meses de abstinencia que eran 60; y, finalmente, la abstinencia, que conformaban 657 personas. Una clasificación semejante realiza Scott (2023), mediante autoinformes, estableciendo un consumo pequeño 1 o 2 consumos por semana (940 personas), y el consumo moderado-compulsivo por más de 2 consumos por semana (227 personas). Otro estudio establece el consumo compulsivo con una media de 10,3 porros por semana (Best-Hopley et al., 2019).

En cambio, Wang et al. (2021, 2020) y Garimella et al. (2020), establecen al consumidor compulsivo como una persona que lleva consumiendo más de 2 años, más de 10 días al mes. Así como al no consumidor como persona que ha consumido menos de 30 veces o menos de 50 veces (Garimella et al., 2020), siendo 0 el consumo el año del estudio. Además, la dependencia al cannabis se midió mediante el Test de identificación del Trastorno por uso de cannabis (CUDIT).

Ritchay et al. (2021) establecen al consumidor de cannabis abstinentes por encima de los 40 consumos el año anterior o más de 500 consumos en total. Mientras que define a los no consumidores por debajo de 20 consumos en total, o menos de 5 el año anterior.

Camchong et al. (2017), por su parte, establecieron, mediante un autoinforme, al consumidor de cannabis por encima de los 50 consumos. A diferencia de los más de 200 usos que determinaron mediante autoinforme también Jacobus et al. (2019), quienes definieron a los no consumidores por debajo de los 10 consumos.

Por otro lado, Albaugh et al. (2021) y Owens et al. (2022) establecen el consumo pequeño, utilizado por 208 adolescentes, entre 1 y 9 usos; el consumo moderado, entre 10 y 19 consumos; y, el consumo compulsivo, entre 20 y más de 40 consumos. Estos dos últimos

utilizados por 161 adolescentes. Esta clasificación sigue las directrices de la Encuesta europea sobre alcohol y otras drogas (ESPAD). En esta línea, Orr et al. (2019) definen a los consumidores adolescentes en un estudio longitudinal por debajo de los 3 consumos, siendo a los dos años mayor de 10 consumos.

Finalmente, un factor relevante es el tiempo de consumo.

Hay autores que lo establecen en gramaje consumido. Garimella et al. (2020) han encontrado un consumo de menos de 351g en 8 adolescentes de 21 años. También encuentran 9 personas de la misma edad que han consumido más de 351g. De forma semejante, Hammond et al. (2022) encuentran un consumo de 1538g en consumidores compulsivos, y de 985g en consumidores moderados. Ambos con una edad aproximada de 22,5 años.

Por otra parte, Nestor et al. (2019) encuentran un consumo de 3830 porros a los 16 años aproximadamente. Así como Ritchy et al. (2021) obtienen en jóvenes de 21 años un consumo de 1135,37 porros.

Otros autores lo clasifican por el tiempo en años y días. Obteniendo un total de entre 1,5 y 9,6 años de consumo en edades comprendidas entre 16 y 25 años (Best-Hopley et al., 2018 y 2019), entre 3 y 6 años (Jacobus et al., 2019), 5 años (Owens et al., 2022), más de 1 año y medio (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020) y entre 1049,86 y 1202,45 días de consumo a los 17/18 años (Camchong et al., 2017).

Muchos otros estudios revisados por Hammond et al. (2022) y Blest-Hopley et al. (2018, 2019) miden el tiempo en consumos. De esta forma se han obtenido 467,9 consumos en adolescentes de 16,6 años; 342 consumos en adolescentes de 17,5 años; y, 477, 480'7 y 500 consumos en jóvenes de 18 años.

Alteraciones en los diferentes dominios cognitivos derivadas del consumo de cannabis en adolescentes (ver Tabla 4 en Anexo)

En lo respectivo a alteraciones de la memoria, se han descubierto alteraciones en la consolidación y recuperación (Hipocampo-CA1) de esta (Lorenzetti et al., 2020; Wang et al., 2021). Jacobus et al. (2019) también encontraron alteraciones en la memoria, así como también se encontraron alteraciones y disminución en la memoria de trabajo

(Cabeen et al., 2020; Hammond et al., 2022; Ritchay et al., 2021; Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020).

Lorenzetti et al. (2020) y Jacobus et al. (2019) hallaron alteraciones en la atención. Además, se encontraron alteraciones en la atención sostenida (Ritchay et al., 2021) e impulsividad atencional, debido al estrechamiento de la CPF dorsomedial derecha (Albaugh et al., 2021).

Por otra parte se han encontrado alteraciones y disminución del control inhibitorio (Lorenzetti et al., 2020; Wang et al., 2020; Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020; Scott, 2023; Blest-Hopley et al., 2019). Así como alteraciones en las funciones ejecutivas y en la toma de decisiones (Wang et al., 2020), más concretamente en el control ejecutivo (CPF dorsolateral) (Lorenzetti et al., 2020; Blest-Hopley et al., 2019; Hammond et al., 2022; Wang et al., 2020).

Por su parte, Lorenzetti et al. (2020) y Camchong et al. (2017) han observado un decremento del cociente intelectual, es decir, de la inteligencia.

Incluso se han encontrado alteraciones del procesamiento de la recompensa (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020; Orr et al., 2019; Nestor et al., 2019), en el procesamiento (CPF dorsal) y aprendizaje asociativo (cerebelo) (Wang et al., 2020), en la velocidad psicomotora (Orr et al., 2019), en el aprendizaje (Lorenzetti et al., 2020), en el lenguaje verbal (Ritchay et al., 2021) y en la cognición social (Hammond et al., 2022).

Finalmente, se ha detectado la disminución de la visualización espacial (Lorenzetti et al., 2020) y la disminución de la velocidad de procesamiento (Jacobus et al., 2019).

4.- DISCUSIÓN

Con la revisión sistemática se examinaron múltiples estudios que investigaron la relación entre el consumo de cannabis en adolescentes y su repercusión cerebral. Los resultados revelaron varios hallazgos significativos en términos de cambios estructurales y de conectividad en el cerebro de los consumidores adolescentes de cannabis.

Destacar las alteraciones en el volumen del cerebelo. Diversos autores hallaron aumento del volumen del cerebelo anterior, posterior y mayor tasa de crecimiento en zonas determinadas. Así como un aumento de la vermis posterior. Estos resultados son, en parte,

respaldados por revisiones sistemáticas que encuentran un aumento en el volumen de la vermis posterior (Batalla et al., 2013).

Muchos autores también encontraron alteraciones de volumen en el hipocampo, donde un resultado comúnmente encontrado es la reducción del volumen de este, pero hay evidencia contradictoria ya que hay estudios y revisiones sistemáticas, como la de Lorenzetti et al. (2023) que niega que haya alteraciones volumétricas, lo contrario a Batalla et al. (2013), que encontraron reducciones de volumen en este.

En relación a la sustancia blanca, muchos autores encontraron alteraciones en el volumen y densidad de esta, en línea con estudios que ponen de relieve una reducción en la integridad de la sustancia blanca en consumidores compulsivos (Jacobus & Tapert, 2014; Gruber et al., 2013). Así como mayor densidad en el giro precentral izquierdo dependiendo del tipo de consumo (Batalla et al., 2013) y menor madurez de esta en el cíngulo (Lichenstein et al., 2022). Además, Miguez et al. (2019) sugieren la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Además, también se encontraron anomalías en el volumen y densidad de la sustancia gris, especialmente en zonas de abundancia de receptores CB1, como el cerebelo, el hipocampo, la amígdala, etc. Estos resultados son semejantes a los encontrados por Filbey et al. (2014), Gilman et al. (2014) o Lopez-Larsson et al (2011), quienes encontraron alteraciones de la densidad, forma y volumen de la sustancia gris en la CPF, la corteza insular, el núcleo accumbens, la amígdala y una reducción de volumen en la corteza orbitofrontal.

Por otra parte, se han hallado numerosos resultados que ponían de manifiesto una disminución del grosor de la corteza cerebral, sobretodo en la región prefrontal, insular y occipital. Del mismo modo, hay estudios que respaldan estos resultados. Batalla et al. (2013) encontraron una disminución en el grosor de la CPF, mientras que Lopez-Larsson et al. (2011) encontraron alteraciones en la corteza insular. A diferencia de estos estudios, Scott et al. (2019) encuentran que no hay diferencias volúmetricas a nivel cortical entre consumidores y no consumidores.

En lo respectivo a la amígdala, se encontraron alteraciones en la amígdala lateral. En consonancia con este resultado, un estudio evidenció una disminución de su volumen indirectamente proporcional a la cantidad de consumo (Batalla et al., 2013).

En cuanto a la conectividad, los autores encontraron alteraciones, sobretudo, en la corteza cingulada, la corteza prefrontal, corteza occipital, corteza parietal, cerebelo, ínsula y amígdala. Resultados semejantes obtuvieron Shollenbarger et al. (2019), quienes encontraron un aumento de conectividad intrínseca en el CCA rostral. Así como alteraciones en la conexión fronto-temporal (Ashtari et al., 2009). Además, hay estudios que evidencian la conectividad entre la corteza orbitofrontal izquierda y la región temporal derecha y entre la corteza orbitofrontal derecha y la región occipital derecha. Esto se relaciona con síntomas depresivos y ansiosos (Subramaniam et al., 2018).

Es decir, hay mayor afectación en zonas con mayor densidad de receptores CB1. Esto repercute a procesos mentales superiores. Aunque debido a la limitada evidencia de la que se dispone se necesita más investigación.

En cuanto a los dominios cognitivos afectados por el consumo, la mayor parte de autores encuentran alteraciones en el control inhibitorio, la memoria de trabajo y el control ejecutivo. Numerosos estudios ponen de manifiesto un peor control cognitivo, ejecutivo y en la toma de decisiones, así como afectaciones en la memoria de trabajo (Batalla et al., 2013 ; Jacobus & Tapert, 2014; Urits et al., 2021; Scott et al., 2018; Cyrus et al., 2021).

En relación a la memoria, los resultados obtenidos fueron alteraciones en la recuperación y en la consolidación. Otros autores sugieren alteraciones en la memoria demorada y de aprendizaje, así como en la inmediata. También niegan la existencia de estos déficits a largo plazo y una mejoría en este dominio de adolescentes abstinentes de cannabis (Urits et al., 2021; Scott et al., 2018; Venero et al., 2022; Cyrus et al., 2021).

En cuanto a las funciones cognitivas relacionadas con la atención y el procesamiento de información, se ha encontrado una disminución de la velocidad de procesamiento y déficits en el aprendizaje verbal, así como alteraciones en la atención, sobretudo en la atención sostenida. Hay indicios de que alteraciones en este dominio no se recuperan en adolescentes abstinentes (Urits et al., 2021; Scott et al., 2018; Venero et al., 2022; Cyrus et al., 2021). Lo cual es coherente con los resultados obtenidos en la revisión, donde se encontraron alteraciones en la atención sostenida, impulsividad atencional y disminución de la velocidad del procesamiento, además de alteraciones en el aprendizaje asociativo.

Por otro lado, en lo respectivo a la edad de inicio de consumo de cannabis en adolescentes, hay evidencia suficiente para afirmar que la mayor parte de consumidores de cannabis comienzan entre los 13 y 15 años, aproximadamente. Así lo confirman diversos

metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, antes mencionados. Esto tiene consecuencias muy graves. Una edad de inicio de consumo tan temprana está asociado a peor memoria verbal, un desarrollo neuronal alterado, menor espesor cortical en regiones mnésicas, déficits cognitivos y emocionales, disminución del control ejecutivo y del control inhibitorio. Estas alteraciones tienen más probabilidades de permanencia que un inicio de consumo en la edad adulta, así como efectos residuales de mayor duración, teniendo en cuenta el tipo y tiempo de consumo. Sin contar con el aumento de posibilidades de desarrollar un trastorno psiquiátrico. Es decir, cuanto antes se inicie el consumo de cannabis, en este caso en la adolescencia, mayor posibilidad de déficits graves y de cronicidad habrá. (Levar et al., 2018; Jacobus et al., 2019; Bourque & Potvin, 2021; Jacobus & Tapert, 2014; Lopez-Larsson et al., 2011). Además, tiene consecuencias en otros ámbitos, ya que cuanto antes se de el inicio de consumo, hay más posibilidades de fracaso escolar.

En lo respectivo al tipo de consumo, la mayor parte de participantes de los diferentes estudios así como los metaanálisis mostraban un consumo ligero-moderado. Por otra parte hay indicios de una mayor afectación en adolescentes con un consumo compulsivo de cannabis, pero se necesita más investigación ya que hay mucha variabilidad en cuanto al instrumento de medida o autoinforme en los que se basan los estudios, esto hace que sea muy complicado concluir algo.

Lo mismo ocurre con el tiempo de consumo. Hay indicios de mayor afectación en personas que llevan más tiempo consumiendo, pero la evidencia es muy limitada y hay mucha variedad en los instrumentos de medida de esta variable, por lo que resulta difícil sacar conclusiones.

LIMITACIONES

Las limitaciones de esta revisión son:

- 1- Pocos estudios longitudinales. Esto limita mucho el estudio ya que en seguimientos a corto plazo no podremos obtener información concluyente. Se deberían de realizar más para arrojar evidencia sobre este tema, ya que son idóneos debido a su largo seguimiento que permite, en este caso, observar como evoluciona un adolescente consumidor de cannabis a lo largo de los años.

- 2- Acceso a muestras representativas. Muchos de los estudios incluyen participantes que beben alcohol, no de forma compulsiva, pero esto puede limitar o afectar de cierta manera a los resultados obtenidos. Además, pueden intervenir otros factores (socioeconómicos, etc).
- 3- Variabilidad en el consumo y mediciones precisas. Hay mucha variabilidad en cuanto a los instrumentos o herramientas para medir el tipo de consumo o el tiempo de consumo de una persona, lo que hace muy difícil establecer causalidad entre el consumo y las alteraciones cerebrales. Así como variabilidad en el propio consumo, ya que hay personas que tienen un consumo menor, otras un consumo moderado, y, finalmente, los que tienen un consumo compulsivo.
- 4- Limitaciones en las mediciones de las alteraciones cerebrales estructurales y de conectividad. Métodos como la resonancia magnética pueden tener ciertas limitaciones técnicas o depender de criterios subjetivos a la hora de la interpretación de los resultados, lo que puede sesgar el estudio.

5.- CONCLUSIONES Y PROSPECTIVAS

Esta revisión sistemática ha examinado la relación entre el consumo de cannabis en adolescentes y alteraciones cerebrales estructurales y de conectividad. Los estudios revisados sugieren que hay mayor afectación en zonas con gran densidad de receptores CB1, es decir, el hipocampo, la CPF, ganglios basales y amígdala. Aunque también resultan dañadas otras áreas como el cerebelo y sugieren alteraciones en el grosor de la corteza cerebral y alteraciones en la sustancia gris y sustancia blanca. Los estudios muestran alteraciones en los sistemas de conectividad cerebral. En cuanto a los dominios cognitivos afectados por el consumo, la mayor parte de autores encuentran alteraciones en el control inhibitorio, la memoria de trabajo y el control ejecutivo. Numerosos estudios ponen de manifiesto alteraciones en la toma de decisiones, en atención sostenida, impulsividad atencional, velocidad del procesamiento, y alteraciones en el aprendizaje asociativo. Por otra parte, una edad de inicio de consumo temprana, tiene mayor posibilidad de déficits cognitivos y cronicidad de los mismos. Está asociado a peor memoria verbal, un desarrollo neuronal alterado y menor espesor cortical. En cuanto al tipo y tiempo de consumo, la dificultad para controlar y medir estas variables hace muy

difícil sacar conclusiones de la repercusión funcional de estos factores sobre las alteraciones cerebrales, anatomofuncionales, y sobre rendimientos cognitivos.

A partir de los hallazgos de este estudio, se concluye que la evidencia es limitada y se necesitan más vías de investigación en los que se controlen con precisión las variables influyentes. Son también necesarios estudios longitudinales, con el fin de observar de forma óptima la reversibilidad o irreversibilidad de la repercusión cerebral estructural y de conectividad, así como sobre los rendimientos cognitivos.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albaugh, M. D., Ottino-Gonzalez, J., Sidwell, A., Lepage, C., Juliano, A., Owens, M. M., Chaarani, B., Spechler, P., Fontaine, N., Rioux, P., Lewis, L., Jeon, S., Evans, A., D'Souza, D., Radhakrishnan, R., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Quinlan, E. B., Conrod, P., Garavan, H. (2021). Association of cannabis use during adolescence with neurodevelopment. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 1031–1040. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1258>

Ashtari, M., Cervellione, K., Cottone, J., Ardekani, B. A., & Kumra, S. (2009). Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.12.002>

Bae, H., Park, S., Yang, C., Song, G., & Lim, W. (2021). Disruption of endoplasmic reticulum and ros production in human ovarian cancer by campesterol. *Antioxidants*, 10(3), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antiox10030379>

Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yücel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Nogué, S., Torrens, M., Pujol, J., Farré, M., & Martin-Santos, R. (2013). Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055821>

Batalla, A., Bos, J., Postma, A., & Bossong, M. G. (2021). The impact of cannabidiol on human brain function: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 11, article 618184. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.618184>

Bautista, J. L., Yu, S., & Tian, L. (2021). Flavonoids in Cannabis sativa: biosynthesis, bioactivities, and biotechnology. *ACS Omega*, 6(8), 5119–5123. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00318>

Blakemore, S. J. (2012). Imaging brain development: The adolescent brain. *NeuroImage*, 61(2), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.080>

Blakemore, S. J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(3–4), 296–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>

Blest-Hopley, G., Colizzi, M., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2020). Is the adolescent brain at greater vulnerability to the effects of cannabis? A narrative review of the evidence. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00859>

Blest-Hopley, G., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2018). Residual effects of cannabis use in adolescent and adult brains — A meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 88, 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.008>

Blest-Hopley, G., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2019). Regular cannabis use is associated with altered activation of central executive and default mode networks even after prolonged abstinence in adolescent users: Results from a complementary meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 96, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.026>

Blest-Hopley, G., O'Neill, A., Wilson, R., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2021). Disrupted parahippocampal and midbrain function underlie slower verbal learning in adolescent-onset regular cannabis use. *Psychopharmacology*, 238(5), 1315–1331. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05407-9>

Bloomfield, M. A. P., Hindocha, C., Green, S. F., Wall, M. B., Lees, R., Petrilli, K., Costello, H., Ogunbiyi, M. O., Bossong, M. G., & Freeman, T. P. (2019). The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies. *Pharmacology and Therapeutics*, 195, 132–161. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.006>

Bobes, J., & Calafat, A. (2000). *Monografía cannabis*. *Adicciones*, 12(2).

Booth, J. K., & Bohlmann, J. (2019). Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. *Plant Science*, 284, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022>

Bourque, J., & Potvin, S. (2021). Cannabis and Cognitive Functioning: From Acute to Residual Effects, From Randomized Controlled Trials to Prospective Designs. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.596601>

- Burggren, A. C., Shirazi, A., Ginder, N., & London, E. D. (2019). Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 45(6), 563–579. <https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1634086>
- Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(7), 1377–1385. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>
- Cabeen, R. P., Allman, J. M., & Toga, A. W. (2020). The exposure is reflected in the microstructure of the cerebral cortex and amygdala of young adults. *Cerebral Cortex*, 30(9), 4949–4963. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa087>
- Camchong, J., Lim, K. O., & Kumra, S. (2017). Adverse effects of cannabis on adolescent brain development: A longitudinal study. *Cerebral Cortex*, 27(3), 1922–1930. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw015>
- Chesney, E., Oliver, D., & McGuire, P. (2022). Cannabidiol (CBD) as a novel treatment in the early phases of psychosis. *Psychopharmacology*, 239(5), 1179–1190. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05905-9>
- Cyrus, E., Coudray, M. S., Kiplagat, S., Mariano, Y., Noel, I., Galea, J. T., Hadley, D., Dévieux, J. G., & Wagner, E. (2021). A review investigating the relationship between cannabis use and adolescent cognitive functioning. *Current Opinion in Psychology*, 38, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.006>
- De Vita, M. J., Maisto, S. A., Gilmour, C. E., McGuire, L., Tarvin, E., Moskal, D., & Vita, D. (2021). The effects of cannabidiol and analgesic expectancies on experimental pain reactivity in healthy adults: a balanced placebo design trial experimental and clinical psychopharmacology. *Association*, 30(5), 536–546. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/5UN2D>
- Dos Santos, N. A., & Romão, W. (2023). Cannabis – A state of the art about the millenary plant: Part I. *Forensic chemistry*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.forc.2023.100470>
- Fasakin, O. W., Oboh, G., Ademosun, A. O., & Lawal, A. O. (2022). The modulatory effects of alkaloid extracts of Cannabis sativa, datura stramonium, Nicotiana tabacum and male carica papaya on neurotransmitter, neurotrophic and neuroinflammatory systems linked to anxiety and depression. *Inflammopharmacology*, 30(6), 2447–2476. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01006-x>
- Ferreira-Junior, N. C., Campos, A. C., Guimarães, F. S., Del-Bel, E., Patrícia, P., Da, M., Zimmermann, R., Brum Junior, L., Hallak, J. E., Crippa, J. A., & Zuardi, A. W. (2020). Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(2), 218–224. <https://doi.org/10.1590/1516>

- Filbey, F. M., Aslan, S., Calhoun, V. D., Spence, J. S., Damaraju, E., Caprihan, A., & Segall, J. (2014). Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(47), 16913–16918. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415297111>
- Flores, J. (2017). Cómo funciona el cerebro adolescente. National Geographic. https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/grandes-reportajes/como-funciona-cerebro-adolescente_4955
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical use of cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665–1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
- Freeman, T. P., Craft, S., Wilson, J., Stylianou, S., ElSohly, M., di Forti, M., & Lynskey, M. T. (2021). Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 116(5), 1000–1010. <https://doi.org/10.1111/add.15253>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Sala, F., & Manzanares, J. (2020). Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, 10(11), 1–34. <https://doi.org/10.3390/biom10111575>
- Garimella, A., Rajguru, S., Singla, U. K., & Alluri, V. (2020). Marijuana and the hippocampus: A longitudinal study on the effects of marijuana on hippocampal subfields. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109897>
- Gashu, M. (2022). Epifriedelanol and dammara-20,24-dien-3-yl acetate from ethiopian inula confertiflora root extract. *Journal of Chemistry*, 2022, article 2114595. <https://doi.org/10.1155/2022/2114595>
- Gilman, J. M., Kuster, J. K., Lee, S., Lee, M. J., Kim, B. W., Makris, N., van der Kouwe, A., Blood, A. J., & Breiter, H. C. (2014). Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *Journal of Neuroscience*, 34(16), 5529–5538. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4745-13.2014>
- Gruber, S. A., Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Gönenç, A., & Lukas, S. E. (2013). Worth the wait: Effects of age of onset of marijuana use on white matter and impulsivity. *Psychopharmacology*, 231(8), 1455–1465. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3326-z>
- Gunasekera, B., Diederer, K., & Bhattacharyya, S. (2021). Cannabinoids, reward processing, and psychosis. *Psychopharmacology*, 239, 1157–1177. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05801-2/Published>

Gylling, H., Plat, J., Turley, S., Ginsberg, H. N., Ellegård, L., Jessup, W., Jones, P. J., Lütjohann, D., Maerz, W., Masana, L., Silbernagel, G., Staels, B., Borén, J., Catapano, A. L., de Backer, G., Deanfield, J., Descamps, O. S., Kovanen, P. T., Riccardi, G., Chapman, M. J. (2014). Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 232(2), 346–360. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043>

Hall, W., Renström, M., Poznyak, V., & World Health Organization. Management of Substance Abuse Team. (2016). The health and social effects of nonmedical cannabis use. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245792>

Hammond, C. J., Allick, A., Park, G., Rizwan, B., Kim, K., Lebo, R., Nanavati, J., Parvaz, M. A., & Ivanov, I. (2022). A Meta-Analysis of fMRI Studies of Youth Cannabis Use: Alterations in Executive Control, Social Cognition/Emotion Processing, and Reward Processing in Cannabis Using Youth. *Brain Sciences*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/brainsci12101281>

Hurd, Y. L., Manzoni, O. J., Pletnikov, M. v., Lee, F. S., Bhattacharyya, S., & Melis, M. (2019). Cannabis and the developing brain: Insights into its long-lasting effects. *Journal of Neuroscience*, 39(42), 8250–8258. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019>

Iria Suárez Daroca, P., Reyes Abreu, G., & Quintero Febles, J.M. (2018). Cannabis: desde sus orígenes hasta la actualidad. *Egle*, 12.

Ivan Urits, B., Charipova, K., Gress, K., Li, N., Berger, A. A., Cornett, E. M., Kassem, H., Ngo, A. L., Kaye, A. D., Viswanath, O., & Israel, B. (2021). Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *PsychoPharmacology Bulletin*, 51(1).

Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2014). Effects of Cannabis on the Adolescent Brain. *Current Pharmaceutical Design*, 20(13), 2186–2193.

Jacobus, J., Courtney, K. E., Hodgdon, E. A., & Baca, R. (2019). Cannabis and the developing brain: What does the evidence say? *Birth Defects Research*, 111(17), 1302–1307. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1572>

Jin, D., Dai, K., Xie, Z., & Chen, J. (2020). Secondary metabolites profiled in cannabis inflorescences, leaves, stem barks, and roots for medicinal purposes. *Scientific Reports*, 10(1), article 3309. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6>

Jongrungraungchok, S., Madaka, F., Wunnakup, T., Sudsai, T., Pongphaew, C., Songsak, T., & Pradubayat, N. (2023). In vitro antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer activities of mixture Thai medicinal plants. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), article 43. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03862-8>

Jose Miguez, M., Chan, W., Espinoza, L., Tarter, R., & Perez, C. (2019). Marijuana use among adolescents is associated with deleterious alterations in mature BDNF. *AIMS Public Health*, 6(1), 4–14. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2019.1.4>

José Zarranz-Imirizaldu, J., Franco-Gay, L., López-Vivanco, G., Ogando-Rodríguez, J., & del Arco-Ortiz De Zárate, J. (2018). Aportación del uso medicinal de los derivados del cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos. *Gaceta médica de Bilbao*, 15(2), 83-95.

Khundrakpam, B. S., Lewis, J. D., Zhao, L., Chouinard-Decorte, F., & Evans, A. C. (2016). Brain connectivity in normally developing children and adolescents. *NeuroImage*, 134, 192–203. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.062>

Kilford, E. J., Garrett, E., & Blakemore, S. J. (2016). The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 106–120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.016>

Kumar, P., Mahato, D. K., Kamle, M., Borah, R., Sharma, B., Pandhi, S., Tripathi, V., Yadav, H. S., Devi, S., Patil, U., Xiao, J., & Mishra, A. K. (2021). Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of Cannabis sativa L.: An overview. *Phytotherapy Research*, 35(11), 6010–6029. <https://doi.org/10.1002/ptr.7213>

Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(3).

Lees, B., Debenham, J., & Squeglia, L. M. (2021). Alcohol and cannabis use and the developing brain. *Alcohol research: current reviews*, 41(1). <https://doi.org/10.35946/arcr.v41.1.11>

Levar, N., Francis, A. N., Smith, M. J., Ho, W. C., & Gilman, J. M. (2018). Verbal Memory Performance and Reduced Cortical Thickness of Brain Regions Along the Uncinate Fasciculus in Young Adult Cannabis Users. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 56–65. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0030>

Lichenstein, S. D., Manco, N., Cope, L. M., Egbo, L., Garrison, K. A., Jillian, H., Hillmer, A. T., Reeder, K., Stern, E. F., Worhunsky, P., & Yip, S. W. (2022). Systematic review of structural and functional neuroimaging studies of cannabis use in adolescence and emerging adulthood: evidence from 90 studies and 9441 participants. *Neuropsychopharmacology*, 47, 1000–1028. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01226-9>

Lichenstein, S. D., Shaw, D. S., & Forbes, E. E. (2022). Cannabis, connectivity, and coming of age: Associations between cannabis use and anterior cingulate cortex connectivity during the transition to adulthood. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.951204>

- Lopez-Larson, M. P., Bogorodzki, P., Rogowska, J., McGlade, E., King, J. B., Terry, J., & Yurgelun-Todd, D. (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behavioural Brain Research*, 220(1), 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.02.001>
- Lorenzetti, V., Hoch, E., & Hall, W. (2020). Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *European Neuropsychopharmacology*, 36, 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.012>
- Lorenzetti, V., Kowalczyk, M., Duehlmeier, L., Greenwood, L. M., Chye, Y., Yücel, M., Whittle, S., & Roberts, C. A. (2023). Brain Anatomical Alterations in Young Cannabis Users: Is it All Hype? A Meta-Analysis of Structural Neuroimaging Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 8(1), 184–196. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0099>
- Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yücel, M. (2016). The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users. *Biological Psychiatry*, 79(7), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.013>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the endocannabinoid system. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*, 6(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Maioli, C., Mattoteia, D., Amin, H. I. M., Minassi, A., & Caprioglio, D. (2022). Cannabinol: history, syntheses, and biological profile of the greatest “minor” cannabinoid. *Plants*, 11(21), article 2896. <https://doi.org/10.3390/plants11212896>
- Maroon, J., & Bost, J. (2018). Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical Neurology International*, 9(1), article 91. https://doi.org/10.4103/SNI.SNI_45_18
- Martínez-Orgado, J., Villa, M., & del Pozo, A. (2021). Cannabidiol for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Frontiers in Pharmacology*, 11, article 584533. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.584533>
- Molina H., M. M. (2008). El cannabis en la historia: Pasado y presente . *Cultura Y Droga*, 13(15), 95–110.
- Moore, C., Rana, S., & Coulter, C. (2007). Simultaneous identification of 2-carboxy-tetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in oral fluid. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 852(1–2), 459–464. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.02.016>
- Nestor, L. J., Behan, B., Suckling, J., & Garavan, H. (2020). Cannabis-dependent adolescents show differences in global reward-associated network topology: A functional connectomics approach. *Addiction Biology*, 25(2). <https://doi.org/10.1111/adb.12752>

Nunes, V. S., de Campos, E. V. S., Baracat, J., França, V., Gomes, É. I. L., Coelho, R. P., Nakandakare, E. R., Zago, V. H. S., de Faria, E. C., & Quintão, E. C. R. (2022). Plasma campesterol is positively associated with carotid plaques in asymptomatic subjects. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), article 11997. <https://doi.org/10.3390/ijms231911997>

Orr, C., Spechler, P., Cao, Z., Albaugh, M., Chaarani, B., Mackey, S., D'Souza, D., Allgaier, N., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Bromberg, U., Büchel, C., Quinlan, E. B., Conrod, P., Desrivieres, S., Flor, H., Frouin, V., Gowland, P., Heinz, A., & Garavan, H. (2019). Grey matter volume differences associated with extremely low levels of cannabis use in adolescence. *Journal of Neuroscience*, 39(10), 1817–1827. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3375-17.2018>

Owens, M. M., Albaugh, M. D., Allgaier, N., Yuan, D., Robert, G., Cupertino, R. B., Spechler, P. A., Juliano, A., Hahn, S., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Desrivieres, S., Flor, H., Grigis, A., Gowland, P., Heinz, A., Brühl, R., Martinot, J. L., Martinot, M. L. P., & Schumann, G. (2022). Bayesian causal network modeling suggests adolescent cannabis use accelerates prefrontal cortical thinning. *Translational Psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01956-4>

Poudel, S., Quinonez, J., Choudhari, J., Au, Z. T., Paesani, S., Thiess, A. K., Ruxmohan, S., Hosameddin, M., Ferrer, G. F., & Michel, J. (2021). Medical cannabis, headaches, and migraines: a review of the current literature. *Cureus*, 3(8), article 17407. <https://doi.org/10.7759/cureus.17407>

Pretzsch, C. M., Voinescu, B., Mendez, M. A., Wichers, R., Ajram, L., Ivin, G., Heasman, M., Williams, S., Murphy, D. G. M., Daly, E., & McAlonan, G. M. (2019). The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Psychopharmacology*, 33(9), 1141–1148. <https://doi.org/10.1177/0269881119858306>

Rachel, M.A., & Dale, M.D. (2022). A Cannabinoid Hypothesis of Schizophrenia: Pathways to Psychosis. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 19(7–9), 38–43.

Radwan, M. M., Chandra, S., Gul, S., & Elsohly, M. A. (2021). Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. *Molecules*, 26(9), article 2774. <https://doi.org/10.3390/molecules26092774>

Ritchay, M. M., Huggins, A. A., Wallace, A. L., Larson, C. L., & Lisdahl, K. M. (2021). Resting state functional connectivity in the default mode network: Relationships between cannabis use, gender, and cognition in adolescents and young adults. *NeuroImage: Clinical*, 30. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102664>

- Rock, E. M., Goodwin, J. M., Limebeer, C. L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2011). Interaction between non-psychotropic cannabinoids in marihuana: Effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology*, 215(3), 505–512. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2157-4>
- Sandhu, M., Irfan, H. M., Shah, S. A., Ahmed, M., Naz, I., Akram, M., Fatima, H., & Farooq, A. S. (2022). Friedelin attenuates neuronal dysfunction and memory impairment by inhibition of the activated JNK/NF- κ B signalling pathway in scopolamine-induced mice model of neurodegeneration. *Molecules*, 27(14), article 4513. <https://doi.org/10.3390/molecules27144513>
- Scott, J. C. (2023). Impact of Adolescent Cannabis Use on Neurocognitive and Brain Development. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 32(1), 21–42. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2022.06.002>
- Scott, J. C., Rosen, A. F. G., Moore, T. M., Roalf, D. R., Satterthwaite, T. D., Calkins, M. E., Ruparel, K., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2019). Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. *Neuropsychopharmacology*, 44(8), 1362–1369. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0347-2>
- Scott, J. C., Slomiak, S. T., Jones, J. D., Rosen, A. F. G., Moore, T. M., & Gur, R. C. (2018). Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 585–595. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0335>
- Seeman, P. (2016). Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Translational Psychiatry*, 6(10), article 920. <https://doi.org/10.1038/TP.2016.195>
- Shi, B., Liu, S., Huang, A., Zhou, M., Sun, B., Cao, H., Shan, J., Sun, B., & Lin, J. (2021). Revealing the mechanism of friedelin in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology and experimental verification. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, article 4451779. <https://doi.org/10.1155/2021/4451779>
- Shollenbarger, S., Thomas, A. M., Wade, N. E., Gruber, S. A., Tapert, S. F., Filbey, F. M., & Lisdahl, K. M. (2019). Intrinsic Frontolimbic Connectivity and Mood Symptoms in Young Adult Cannabis Users. *Frontiers in Public Health*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00311>
- Sommano, S. R., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., & Jantrawut, P. (2020). The cannabis terpenes. *Molecules*, 25(24), article 5792.

Subramaniam, P., & Yurgelun-Todd, D. (2020). Neural and Behavioral Correlates Associated with Adolescent Marijuana Use. *Current Addiction Reports*, 7(4), 475–485. <https://doi.org/10.1007/s40429-020-00335-7>

Subramaniam, P., Rogowska, J., DiMuzio, J., Lopez-Larson, M., McGlade, E., & Yurgelun-Todd, D. (2018). Orbitofrontal connectivity is associated with depression and anxiety in marijuana-using adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 239, 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.002>

Swift, W., Wong, A., Li, K. M., Arnold, J. C., & McGregor, I. S. (2013). Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS ONE*, 8(7), article 70052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070052>

Tanney, C. A. S., Backer, R., Geitmann, A., & Smith, D. L. (2021). Cannabis glandular trichomes: a cellular metabolite factory. In *Frontiers in Plant Science*, 12, article 721986. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.721986>

Tomko, A. M., Whynot, E. G., Ellis, L. D., & Dupré, D. J. (2020). Anti-cancer potential of cannabinoids, terpenes, and flavonoids present in cannabis. *Cancers*, 12(7), 1–81. <https://doi.org/10.3390/cancers12071985>

Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clinica*, 135(11), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

Vazquez, F. (2021). Una breve historia del cannabis en tres partes. *Desde el herbario*, 13, 189–194.

Venero Hidalgo, L. , Vázquez-Martínez, A. , Aliño, M. , Cano-López, I. , Villanueva-Blasco, V.J. (2022). Efectos del consumo de cannabis en la atención y la memoria en población adolescente: una revisión sistemática. *Revista Española de Salud Pública*, 96, e1-14.

Wang, Y., Zuo, C., Wang, W., Xu, Q., & Hao, L. (2021). Reduction in hippocampal volumes subsequent to heavy cannabis use: a 3-year longitudinal study. *Psychiatry Research*, 295. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113588>

Wang, Y., Zuo, C., Xu, Q., & Hao, L. (2020). Cerebellar thickness changes associated with heavy cannabis use: A 3-year longitudinal study. *Addiction Biology*, 26(3). <https://doi.org/10.1111/adb.12931>

Wen, J., Liu, C., & Deng, C. (2022). Research progress on the mechanism of aging of vascular endothelial cells and the intervention of traditional Chinese medicine: A review. *Medicine (United States)*, 101(49), article 32248. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032248>

Xiao, Y., Chang, W., & Wang, J. (2020). Friedelin inhibits the growth and metastasis of human leukemia cells via modulation of MEK/ERK and PI3K/AKT signalling pathways. *JBUON*, 25(3), 1594–1599.

Zehra, A., Burns, J., Liu, C. K., Manza, P., Wiers, C. E., Volkow, N. D., & Wang, G. J. (2018). Cannabis addiction and the brain: a review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13(4), 438–452. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9782-9>

Zhao, J. Q., Hao, Y. Y., Gong, T. T., Wei, Y. F., Zheng, G., Du, Z. da, Zou, B. J., Yan, S., Liu, F. H., Gao, S., Wu, Q. J., & Zhao, Y. H. (2022). Phytosterol intake and overall survival in newly diagnosed ovarian cancer patients: An ambispective cohort study. *Frontiers in Nutrition*, 9, article 974367. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.974367>

7.- ANEXOS

Tabla 1.

Características de los artículos.

Título artículos	Autores	Año	Tipo de estudio	Nº Citas	Nombre revista	JCR	Q
Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence	Lorenzetti et al.	2020	Revisión de estudios longitudinales y transversales	71	European Neuropsychopharmacology	Sí	Q1/Q2
Reduction in hippocampal volumes subsequent to heavy cannabis use: a 3-year longitudinal study	Wang et al.	2021	Estudio longitudinal	7	Psychiatry Research	Sí	Q1
Marijuana and the hippocampus: A longitudinal study on the effects of marijuana on hippocampal subfields	Garimella et al.	2020	Ensayo clínico	6	Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry	Sí	Q2
Cerebellar thickness changes associated with heavy cannabis use: A 3-year longitudinal study	Wang et al.	2020	Estudio longitudinal	6	Addiction Biology	Sí	Q3
Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development: A Longitudinal Study	Camchong et al.	2017	Estudio longitudinal	139	Cerebral Cortex	Sí	Q2
Association of Cannabis Use During Adolescence With Neurodevelopment	Albaugh et al.	2021	Estudio de cohorte	61	JAMA Psychiatry	Sí	Q1
Neural and behavioral correlates associated with adolescent marijuana use	Subramaniam & Yurgelun-Todd	2020	Revisión de estudios longitudinales y transversales	1	Current Addiction Reports	Sí	Q2
Cannabis and the Developing Brain: What Does the Evidence Say?	Jacobus et al.	2019	Revisión de estudios longitudinales y transversales	24	Birth Defects Research	Sí	Q3/Q4

Tabla 1. *Cont.*

Título artículos	Autores	Año	Tipo de estudio	Nº Citas	Nombre revista	JCR	Q
Bayesian causal network modeling suggests adolescent cannabis use accelerates prefrontal cortical thinning	Owens et al.	2022	Estudio longitudinal	3	Translational Psychiatry	Sí	Q1
Grey Matter Volume Differences Associated with Extremely Low Levels of Cannabis Use in Adolescence	Orr et al.	2019	Estudio de cohorte	94	Journal of Neuroscience	Sí	Q1
Impact of Adolescent Cannabis Use on Neurocognitive and Brain Development	Scott	2023	Revisión de estudios transversales y longitudinales	0	Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America	Sí	Q3
Resting state functional connectivity in the default mode network: Relationships between cannabis use, gender, and cognition in adolescents and young adults	Ritchay et al.	2021	Ensayo clínico	10	NeuroImage: Clinical	Sí	Q2
Cannabis-dependent adolescents show differences in global reward-associated network topology: A functional connectomics approach	Nestor et al.	2019	Ensayo clínico	14	Addiction Biology	Sí	Q3
A Meta-Analysis of fMRI Studies of Youth Cannabis Use: Alterations in Executive Control, Social Cognition/Emotion Processing, and Reward Processing in Cannabis Using Youth	Hammond et al.	2022	Metaanálisis	2	Brain Sciences	Sí	Q3
THC Exposure is Reflected in the Microstructure of the Cerebral Cortex and Amygdala of Young Adults	Cabeen et al.	2020	Ensayo clínico	10	Cerebral Cortex	Sí	Q2

Tabla 1. *Cont.*

Título artículos	Autores	Año	Tipo de estudio	Nº Citas	Nombre revista	JCR	Q
Regular cannabis use is associated with altered activation of central executive and default mode networks even after prolonged abstinence in adolescent users: Results from a complementary meta-analysis.	Blest-Hopley et al.	2019	Revisión sistemática	42	Neuroscience and Biobehavioral Reviews	Sí	Q1
Residual effects of cannabis use in adolescent and adult brains-A metaanalysis of fMRI studies.	Blest-Hopley et al.	2018	Revisión sistemática	71	Neuroscience and Biobehavioral Reviews	Sí	Q1

Tabla 2.*Alteraciones estructurales y de conectividad derivadas del consumo de cannabis en adolescentes.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Alteraciones estructurales y de conectividad
Lorenzetti et al. (2020)	Revisión de estudios longitudinales y transversales	CC NC	19,5	N/D	RMf	Disminución del volumen del hipocampo y del CO y CPF. Alteraciones en el fascículo arqueado, mayor volumen de SG en el cerebelo. Alteraciones en el grosor, el volumen y el área de la ínsula, el cerebelo superior, la corteza frontal, parietal y entorrinal. Estrechamiento de la corteza cerebral.
Wang et al. (2021)	Estudio longitudinal	CCC (N= 20) NC (N= 22)	Momento inicial. CCC=20,53 NC=21,56 Momento final. CCC=24 NC=24,80	CCC. H= 16 (75%) M=4 (25%) NC. H=13 (60%) M=9 (40%)	RM	Atrofia de la forma y tasa de crecimiento menor del hipocampo dorsal anterior derecho, particularmente del área CA1 y del subículo. Atrofia de la forma y tasa de crecimiento mayor del putamen ventral medial izquierdo.
Garimella et al. (2020)	Ensayo clínico	CC (N= 17) NC (N= 17)	CC= 20,7 NC=21,5	CC. H= 13 (75,57%) M=4 (24,43%) NC. H=11 (64,7%) M=6 (35,3%)	RM	Mayor aumento en el volumen del parasubículo, de las fimbrias, de CA1, CA3 y CA4 en el HD.

Tabla 2. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Alteraciones estructurales y de conectividad
Wang et al. (2020)	Estudio longitudinal	CCC	Momento inicial.	CCC. H= 16	RM	Mayor aumento en la tasa de crecimiento en el lóbulo VI y Crus I del cerebelo. Aumento de volumen en el cerebelo anterior y el vermis posterior inferior. Atrofia en el volumen de SB.
		(N= 20)	CCC=20,53	(75%)		
		NC	NC=21,56	M=4 (25%)		
		(N= 22)	Momento final. CCC=24 NC=24,80	NC. H=13 (60%) M=9 (40%)		
Camchong et al. (2017)	Estudio longitudinal	CAC (1 semana)	CAC= 17	CAC. H= 14	RMf	Disminuye la conectividad funcional entre el CCA caudal y dos regiones: el CO y CPF dorsolateral. Disminución del aumento de conectividad funcional en reposo del CCA caudal con el GF superior a lo largo del tiempo.
		(N=22)	NC=15,9	(63,6%) M=8 (36,4%)		
		NC		NC. H=23		
		(N= 43)		(53,5%) M=20 (46,5%)		
Albaugh et al. (2021)	Estudio de cohorte	CC	Momento 1. 14,4	H=349 (43,7%)	RM PET	Disminución acelerada del grosor de la CPF dorsomedial izquierda y derecha, áreas que muestran gran densidad de receptores CB1.
		(N= 369)		M=450 (56,3%)		
		NC	Momento 2. 19			
		(N= 430)				

Tabla 2. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Alteraciones estructurales y de conectividad
Subramaniam & Yurgelun-Todd. (2020)	Revisión de estudios Longitudinales y transversales	CC NC	20	N/D	RMf	Disminución del volumen del hipocampo, del CO y del CPF orbital medial. Aumento del volumen cerebelar. Alteraciones en el cuerpo calloso, en el fascículo arqueado y en la cápsula interna. Alteración en procesos de mielinización. Alteraciones del NAcc, del NE y del ATV. Alteraciones en el circuito mesocorticolímbico de recompensa. Aumento de conectividad entre la COF y la región occipital, parietal y temporal. Aumento de conectividad entre la CCA y la región límbica.
Jacobus et al. (2019)	Revisión de estudios longitudinales y transversales	CC y NC Estudio 1. (N=175) Estudio 2. (N=296)	M1= 17 M2=13	N/D	RM ITD	Disminución del grosor de la corteza en regiones frontales y parietales. Disminución acelerada de la integridad de la SB. Reducción de la SG.
Owens et al. (2022)	Estudio longitudinal	CC NC N=637	Momento 1. 14,4 Momento 2. 19	N/D	RM	Disminución del grosor de la CPF dorsal.

Tabla 2. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Alteraciones estructurales y de conectividad
Orr et al. (2019)	Estudio de cohorte	Estudio 1.	E1.CC= 14,60	E1. CC.	RMf	Personas que han consumido 1 o 2 veces tienen mayor volumen de SG desde la amígdala, el hipocampo y el cuerpo estriado, hasta el CPF izquierdo. Así como en el giro lingual, el GC posterior y el cerebelo. Es decir, en áreas con mucha densidad de receptores CB1.
		CC (N=46)	NC=14,51	H=30 (65%)		
		NC		M=16 (35%)		
		(N=46)		NC. H=22 (48%)		
				M=24 (52%)		
		Estudio 2.		E2. CC.		
Scott (2023)	Revisión de estudios transversales y longitudinales	CC (N=69)	E2.CC= 14, 43	H=51 (74%)	RM	Disminución del volumen del hipocampo y CO. No se estrecha la corteza cerebral, según 5 estudios. Disminuye el grosor de la corteza cerebral, según 2 estudios. Disminución del volumen del CTS izquierdo. No hay alteraciones de SB ni de SG. Aumenta la actividad de la REC frontoparietal. Otros dicen que no.
		NC		M=18 (26%)		
		1. N=50		NC. H=48 (70%)		
		2.N=439	NC=14,50	M=21 (30%)		
		3.N=1539				

Tabla 2. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Alteraciones estructurales y de conectividad
Ritchay et al. (2021)	Ensayo clínico	CAC (3 semanas) (N=37) NC (N=40)	CC=21,66 NC= 20,99	CAC. H=24 (64,9%) M=13 (35,1%) NC. H=18 (45%) M=22 (55%)	RM RMf	Conectividad más débil entre el CCP izquierdo y el giro lingual/precúneo derecho, CCP izquierdo/precúneo, opérculo de Rolando derecho/circunvolución de Heschl, y GP izquierdo. Son zonas ricas en receptores CB1. Conectividad más fuerte entre CCP izquierdo y el cerebelo VII derecho/Crus II, cerebelo Crus I izquierdo y Crus II, cerebelo VIII izquierdo, y GS izquierdo. Son zonas ricas en receptores CB1. Desequilibrios neurotransmisores GABA y glutamato.
Nestor et al. (2019)	Ensayo clínico	CC (N=18) NC (N=18)	CC=16,50 NC=16,11	CC. H= 17 (94,44%) M=1 (5,56%) NC. H=17 (94,44%) M=1 (5,56%)	RMf	Durante la anticipación de ganancia, mayor activación en la amígdala, el NAcc, el hipocampo, la ínsula, el CO temporal y lateral, y regiones CPF mediales. Pero sobretodo entre la CP anterior y la CO.
Blest-Hopley et al. (2019)	Revisión sistemática	20 artículos CC/CAC (12-24h) NC	16-25	N/D	RMf	CAC frente NC, aumenta la activación en el GF inferior derecha, en el precúneo derecho y en el GO medio derecho, en el GF media, en la CP inferior y en el GA derecho. En CC frente NC, aumenta la activación en el GF medial derecho y en el GO medial derecho. No diferencias entre CAC y NC.

Tabla 2. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Alteraciones estructurales y de conectividad
Hammond et al. (2022)	Metaanálisis	CC	E1. CC=18,94	E1. H= 555 (67%)	RMf	Mayor activación del CPF ventromedial en dominios de control ejecutivo y emociones. Alteraciones en la activación cerebral del CPF rostromedial/CPF ventromedial, ínsula y caudado, y en el tálamo, la ínsula, CPF dorsomedial/CCA dorsal, y circunvoluciones precentral y poscentral.
		NC	NC=19,06	M= 274 (33%)		
		1. 36 estudios (N=829)	E2=16,24	E2. H=600 (62%)		
		2. 9 estudios (N= 967)		M= 367 (38%)		
Cabeen et al. (2020)	Ensayo clínico	CC	12-22	N/D	RM	Alteraciones en la organización diferencial de la microestructura en la corteza frontoinsular y tres divisiones de la amígdala lateral: el NBL, la amígdala combinada y ATA, y el núcleo intercalado.
		NC			potenciada en T1	
		N=781			RM difusión.	
Blest-Hopley et al. (2018)	Metaanálisis	20 artículos CC/CAC (12-24h) NC	16-25	N/D	RMf	Mayor activación en la CP inferior derecha (hacia la CP superior y el GA) y en el putamen derecho (hacia el cuerpo estriado y la ínsula).

Nota. CC=consumidor de cannabis, CCC=consumidor compulsivo de cannabis, CAC=consumidor abstinente de cannabis, RM(f)= resonancia magnética (funcional), ITD=imágenes por tensor de difusión, PET=tomografía de emisión de positrones, N/D= no datos, E1= estudio 1, E2= estudio 2, CO=corteza orbitofrontal, CPF=corteza prefrontal, SG=sustancia gris, SB=sustancia blanca, HD=hemisferio derecho, CCA=corteza cingulada anterior,

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

GF=giro frontal, NAcc=núcleo accumbens, ATV= área tegmental ventral, CTS=corteza temporal superior, CP=circunvolución parietal, CCP= cortex cingulado posterior, GO= giro occipital, GP=giro parahipocampal, GS=giro supramarginal, NBL=núcleo basolateral lateral, ATA= áreas de transición amigdalostriatal, GTS=giro temporal superior, LP=lóbulo parietal, GA=giro angular, GC=giro cingulado, NE=núcleo estriado, REC= red ejecutiva central, H=hombres, M=mujeres. En la columna edad, hay alguna fila que contiene Momento 1 y Momento 2. Esto hace referencia a estudios longitudinales, por lo que el Momento 1 es la edad al inicio del estudio, y el momento 2, la edad al final de este.

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

Tabla 3.

Factores que pueden influir sobre la aparición de alteraciones cognitivas encontradas en adolescentes que consumen cannabis.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Edad inicio consumo (años)	Tipo de consumo	Tiempo de consumo
Lorenzetti et al. (2020)	Revisión de estudios longitudinales y transversales	CC NC (1 estudio N=2404)	19,5 (22)	N/D	<15	Nunca (N=420) pequeño, <5 porros/semana (N=71) Antiguo C. pequeño, 3 meses abs. (N=231) C. compulsivo, > 5 porros/semana (N=60) Antiguo C. compulsivo, 3 meses abs. (N=60) Abstinencia C. (N=657) (autoinforme)	C. N/D
Wang et al. (2021)	Estudio longitudinal	CCC (N= 20) NC (N= 22)	CCC=20,53 NC=21,56	CCC. H= 16 (75%) M=4 (25%) NC. H=13 (60%) M=9 (40%)	CCC=14,5 (CR=16,29) NC=18,46	CCC >2 años +10 días/mes (CUDIT= 12,70-13,25) NC <30 u., 0 este año (CUDIT=0,05-0,18)	N/D
Garimella et al. (2020)	Estudio transversal	CC (N= 17) NC (N= 17)	CC= 20,7 NC=21,5	CC. H= 13 (75,57%) M=4 (24,43%) NC. H=11 (64,7%) M=6 (35,3%)	CCC=14,4 (CR=16,15) NC=18,21	CCC >2 años +10 días/mes (CUDIT=13,3) NC <50 u., 0 este año (CUDIT=0,04)	655 g N=8 (<351g) N=9 (>351g)

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

Tabla 3. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Edad inicio consumo (años)	Tipo de consumo	Tiempo de consumo
Wang et al. (2020)	Estudio longitudinal	CCC (N= 20) NC (N= 22)	CCC=20,53 NC=21,56	CCC. H= 16 (75%) M=4 (25%) NC. H=13 (60%) M=9 (40%)	CCC=14,5 (CR=16,29) NC=18,46	CCC >2 años +10 días/mes (CUDIT= 12,70-13,25) NC <30 u., 0 este año (CUDIT=0,05-0,18)	N/D
Camchong et al. (2017)	Estudio longitudinal	CAC (1 semana) (N=22) NC (N= 43)	Momento 1 CAC= 17 NC=15,9 Momento 2. CAC=18,6 NC=17,4	CAC. H= 14 (63,6%) M=8 (36,4%) NC. H=23 (53,5%) M=20 (46,5%)	CAC=13	CC >50 u. (autoinforme)	Momento 1. CCC=1049,86 días NC=0 días Momento 2. CCC=1202,45 días NC=12,32 días
Albaugh et al. (2021)	Estudio de cohorte	CC (N= 369) NC (N= 430) (5 años)	Momento 1. 14,4 Momento 2. 19	H=349 (43,7%) M=450 (56,3%)	<15	C. pequeño= 1-9 u. moderado=10-19 u. compulsivo= 20-40+u. (ESPAD)	C. C. C. Pequeño (N=208) C. Moderado-Compulsivo (N=161)

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

Tabla 3. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Edad inicio consumo (años)	Tipo de consumo	Tiempo de consumo
Subramaniam & Yurgelun-Todd. (2020)	Revisión de estudios Longitudinales y transversales	CC NC	20	N/D	N/D	N/D	+1 año y medio
Jacobus et al. (2019)	Revisión de estudios longitudinales y transversales	CC y NC Estudio 1. (N=175) Estudio 2. (N=296)	M1= 17-20 M2=13-19	N/D	13	CC >200 u. <10 u.	NC 3 y 6 años, respectivamente
Owens et al. (2022)	Estudio longitudinal	CC NC (N=637)	Momento 1. 14,4 Momento 2. 19	N/D	<15	Consumo pequeño= 1-9 u. moderado=10-19 u. compulsivo= 20-40+u. (ESPAD)	Consumo Consumo 5 años

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

Tabla 3. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Edad inicio consumo (años)	Tipo de consumo	Tiempo de consumo
Orr et al. (2019)	Estudio de cohorte	Estudio 1.	1.CC= 14,60	E1. CC.	13,83	(10% Abs. 7 días) (6% Abs. 10 días)	2 años, > 10 u.
		CC (N=46)	NC=14,51	H=30 (65%)	14,97	CC < 3 u.	
		NC (N=46)		M=16 (35%)		(ESPAD)	
				NC. H=22 (48%)			
		Estudio 2.	2.CC= 14, 43	M=24 (52%)			
		CC (N=69)	NC=14,50	E2. CC.		CC = 0 u.	
Scott (2023)	Revisión de estudios transversales y longitudinales	NC		H=51 (74%)		(ESPAD)	N/D
				M=18 (26%)			
				NC. H=48 (70%)			
				M=21 (30%)			
		CC	12-21	N/D	N/D	>3 u./ semana (N=227)	
			(14-21)			u./semana (N=940)	
						(autoinforme)	
		1. N=50					
		2.N=439					
		3.N=1539					
		(1 estudio)					

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

Tabla 3. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Edad inicio consumo (años)	Tipo de consumo	Tiempo de consumo
Ritchay et al. (2021)	Ensayo clínico	CAC (3 semanas) (N=37) NC (N=40)	CAC=21,66 NC=20,99	CAC. H=24 (64,9%) M=13 (35,1%) NC. H=18 (45%) M=22 (55%)	CAC= 15,75 (CR= 17,47) NC=18,92	CAC >40 usos el año pasado o + 500 usos en total NC <20 usos o <5 usos el año pasado (autoinforme)	CAC= 1135,37 porros NC= 2,4 porros
Nestor et al. (2019)	Ensayo clínico	CC (N=18) NC (N=18)	CC=16,50 NC=16,11	CC. H= 17 (94,44%) M=1 (5,56%) NC. H=17 (94,44%) M=1 (5,56%)	<13	(WHO CIDI-SF)	3830 porros
Hammond et al. (2022)	Metaanálisis	CC NC 1. 36 estudios (N=829) 2. 9 estudios (N= 967)	CC1=18,94 NC1=19,06 M2=16,24	E1. H= 555 (67%) M= 274 (33%) E2. H=600 (62%) M= 367 (38%)	N/D	N/D	342/477/480,7 u. 500 u. >100/200 u. 1538g (compulsivos) 985g (moderados) 660 días

Tabla 3. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Edad inicio consumo (años)	Tipo de consumo	Tiempo de consumo
Cabeen et al. (2020)	Ensayo clínico	CC NC N=781	12-22	N/D	N/D	0-1000+u. (autoinforme)	N/D
Blest-Hopley et al. (2019)	Revisión sistemática	20 artículos CC/CAC (12-24h) NC	16-25	N/D	12-16 13 14/14,5/14,9 15,3 16,3	71-196 días por año > 1 porro/semana 5días a la semana porros/semana	78 meses > 10,3 4/4,55 años 9,6 años 480,7 u.
Blest-Hopley et al. (2018)	Metaanálisis	20 artículos CC/CAC (12-24h) NC	16-25	N/D	12-16 13 14/14,5/14,9 15,3/15,6 16,3/16,1	71-196 días por año > 1 porro/semana 5días a la semana porros/semana mes	78 meses > 10,3 29,4 días al 9,6 años 480,7 u.

Nota. CC=consumidor de cannabis, CCC=consumidor compulsivo de cannabis, CAC=consumidor abstinente de cannabis, CUDIT= prueba de identificación del trastorno por uso de cannabis, CR=consumo regular, N/D= no datos, ESPAD=encuesta europea sobre alcohol y otras drogas, WHO CIDI-SF= entrevista de diagnóstico internacional compuesta de la Organización Mundial de la Salud, g=gramos, C.=consumo, u=uso/s, Abs.=abstinencia, E1= estudio 1, E2= estudio 2, H=hombres, M=mujeres. En la columna edad, hay alguna fila que contiene Momento 1 y Momento 2. Esto hace referencia a estudios longitudinales, por lo que el Momento 1 es la edad al inicio del estudio, y el momento 2, la edad al final de este.

Tabla 4.

Alteraciones en los diferentes dominios cognitivos derivadas del consumo de cannabis en adolescentes.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/ test	Alteraciones dominios cognitivos	
Lorenzetti et al. (2020)	Revisión de estudios longitudinales y transversales	CC	19,5	N/D	RMf	GNG	Menos control inhibitorio (GPI).	Alt.
		NC				MID	Memoria (menos inmediata y de recuperación).	
						TRS	Menos puntuación CI.	
						GVT	Menos visualización espacial.	
						WAIS	Alt. Funciones ejecutivas.	Alt.
						WISC	Aprendizaje.	Alt.
		Atención.						
Wang et al. (2021)	Estudio longitudinal	CCC	Momento inicial.	CCC. H= 16 (75%) M=4 (25%) NC. H=13 (60%) M=9 (40%)	RM	Memory task	Alt. Consolidación y recuperación de la memoria (Hipocampo-CA1)	
		(N= 20)	CCC=20,53					
		NC	NC=21,56					
		(N= 22)	Momento final.					
			CCC=24 NC=24,80					

Tabla 4. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/ test	Alteraciones dominios cognitivos
Garimella et al. (2020)	Ensayo clínico	CC	CC= 20,7	CC. H= 13	RM	N/D	N/D
		(N= 17)	NC=21,5	(75,57%)			
		NC		M=4 (24,43%)			
		(N= 17)		NC. H=11			
Wang et al. (2020)	Estudio longitudinal	CCC	Momento inicial. CCC=20,53	CCC. H= 16	RMf	TP	Alt. Toma de decisiones, memoria, aprendizaje
		(N= 20)	NC=21,56	(75%)		TIR	asociativo (cerebelo).
		NC	Momento final. CCC=24	M=4 (25%)		TC	Alt. Control inhibitorio.
		(N= 22)	NC=24,80	NC. H=13 (60%)			Alt. Control ejecutivo y procesamiento asociativo (CPF dorsal).
Camchong et al. (2017)	Estudio longitudinal	CAC (1	CAC= 17	CAC. H= 14	RMf	WAIS	Disminuye la inteligencia.
		semana)		(63,6%)		ANT	Alt. Control ejecutivo (CPF dorsolateral).
		(N=22)	NC=15,9	M=8 (36,4%)			
		NC		NC. H=23			
		(N= 43)		(53,5%)			
				M=20 (46,5%)			

Tabla 4. *Cont.*

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/ test	Alteraciones dominios cognitivos
Albaugh et al. (2021)	Estudio de cohorte	CC	Momento 1. 14,4	H=349 (43,7%)	RM	Informe	Impulsividad atencional (Estrechamiento CPF dorsomedial derecha).
		(N= 369)	Momento 2. 19	M=450 (56,3%)	PET	síntomas TDAH	
		NC					
		(N= 430)				BIS	
Subramaniam & Yurgelun-Todd (2020)	Revisión de estudios	CC	20	N/D	RMf	MID	Alt. Control inhibitorio.
	Longitudinales y transversales	NC				MRT	Procesamiento recompensa.
						IMT	Disminución MT.
						ICT GNG	
Jacobus et al. (2019)	Revisión de estudios	CC y NC	E1= 17	N/D	RM	TA	Alt. Memoria y atención.
	longitudinales y transversales	E1.	E2=13		ITD	TM	Disminuye velocidad de procesamiento.
		(N=175)					
		E2.					
		(N=296)					

Tabla 4. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/test	Alteraciones dominios cognitivos
Owens et al. (2022)	Estudio longitudinal	CC	Momento 1. 14,4	N/D	RM	N/D	N/D
		NC	Momento 2. 19				
		N=637					
Orr et al. (2019)	Estudio de cohorte	Estudio	E1.CC= 14,60	E1. CC.	RMf	PP	Alt. Velocidad psicomotora.
		1.CC	NC=14,51	H=30 (65%)		CANTAB	Alt. Procesamiento recompensa.
		(N=46) NC		M=16 (35%)		MCQ	
		(N=46)		NC. H=22 (48%)			
		Estudio 2.		M=24 (52%)			
		CC (N=69)	E2.CC= 14, 43	E2. CC.			
		NC (N=69)	NC=14,50	H=51 (74%)			
				M=18 (26%)			
				NC. H=48 (70%)			
				M=21 (30%)			

Tabla 4. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/test	Alteraciones dominios cognitivos
Scott (2023)	Revisión de estudios transversales y longitudinales	CC	12-21	N/D	RM	TIR	Alt. Control inhibitorio.
		NC					
		1. N=50					
		2.N=439					
		3.N=1539					
Ritchay et al. (2021)	Ensayo clínico	CAC (3	CC=21,66	CAC. H=24	RMf	PASAT	Alt. MT.
		semanas)	NC= 20,99	(64,9%)		CVLT-II	Alt. Atención sostenida.
		(N=37)		M=13 (35,1%)		LDTR	Alt. Lenguaje verbal.
		NC		NC. H=18 (45%)			
		(N=40)		M=22 (55%)			
Nestor et al. (2019)	Ensayo clínico	CC (N=18)	CC=16,50	CC. H= 17	RMf	MID	Alt. Procesamiento recompensa.
		NC (N=18)	NC=16,11	(94,44%)			
				M=1 (5,56%)			
				NC. H=17			
				(94,44%) M=1			
				(5,56%)			

Tabla 4. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/test	Alteraciones dominios cognitivos
Blest-Hopley et al. (2019)	Revisión sistemática	20	16-25	N/D	RMf	FTT	Alt. Control inhibitorio.
		artículos				ANT	Alt. Control ejecutivo.
		CC/CAC					
		(12-24h)					
		NC					
Hammond et al. (2022)	Metaanálisis	CC	CC1=18,94	E1. H= 555 (67%) M= 274 (33%) E2. H=600 (62%) M= 367 (38%)	RMf	TCE	Alt. Control ejecutivo.
		NC	NC1=19,06			TMT	Alt. Cognición social.
		1. 36					Alt. MT.
		estudios					
		(N=829)					
		2. 9	M2=16,24				
		estudios					
		(N= 967)					

CANNABIS, ADOLESCENTES Y REPERCUSIÓN CEREBRAL

Tabla 4. Cont.

Artículos	Diseño	Muestra	Edad (años)	Género	Técnica	Tarea/test	Alteraciones dominios cognitivos
Cabeen et al. (2020)	Ensayo clínico	CC	12-22	N/D	RM	NIH Toolbox	Alt. MT.
		NC			potencia da en T1		
		N=781			RM difusión		
Blest-Hopley et al. (2018)	Metaanálisis	20 artículos CC/CAC (12-24h) NC	16-25	N/D	RMf	N/D	N/D

Nota. CC=consumidor de cannabis, CCC=consumidor compulsivo de cannabis, CAC=consumidor abstinente de cannabis, RM(f)= resonancia magnética (funcional), ITD=imágenes por tensor de difusión, PET=tomografía de emisión de positrones, N/D= no datos, GNG=go/no go, MID= monetary incentive delay, TRS= test de reactividad de señal, GVT= gordon visual test, WAIS= escala de inteligencia Weschler para adultos, WISC= escala de inteligencia Weschler para niños, GPI= giro parietal inferior, CI= cociente intelectual, MT=memoria de trabajo, TMT=test de memoria de trabajo, TCE=test de control ejecutivo, Alt.=alteración, ANT=attention network task, FTT= finger-tapping test, PASAT=paced auditory serial addition test, CVLT-II= california verbal learning test, LDTR= long delay free recall, TIR=tarea de inhibición de respuesta, MCQ= monetary choice questionnaire, PP= perdue pegboard, CANTAB= Cambridge neuropsychological test automated battery, TA= tareas de atención, TM= tareas de memoria, MRT=monetary reward task, IMT= immediate memory task, ICT= inhibitory control test, BIS=, CPF= corteza prefrontal, TP= tareas psicomotoras, TC=tareas cognitivas, NIH Tolbox=batería de test cognitivos, M=mujeres, H=hombres, E1= estudio 1, E2= estudio 2. En la columna edad, hay alguna fila que contiene Momento 1 y Momento 2. Esto hace referencia a estudios longitudinales, por lo que el Momento 1 es la edad al inicio del estudio, y el momento 2, la edad al final de este.