



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**MARIHUANA: EFECTOS CRÓNICOS EN LA  
ATENCIÓN Y EN LA MEMORIA EN ESTUDIANTES  
UNIVERSITARIOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**CASILDA INÉS SUÁREZ HESKETH**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLÍS**

REVISORA DE TESIS: MTRA. GABRIELA MARIANA RUÍZ TORRES

SINODAL: DRA. MA. ELENA MEDINA-MORA ICAZA

SINODAL: DRA. ALICIA VÉLEZ GARCÍA

SINODAL: LIC. AZUCENA LOZANO GUTIÉRREZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis fue realizada con el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, Secretaría de Desarrollo Institucional, Programa Transdisciplinario en Investigación y Desarrollo para facultades y escuelas, Unidad de Apoyo a la Investigación en facultades y escuelas, a través de su macroproyecto: SDEI-PTID-06-12.

## **DESARROLLO DE NUEVOS MODELOS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDUCTAS ADICTIVAS**



## DEDICATORIA

Para mi familia: Lynette, Manuel, Gaby y Pau

## **AGRADECIMIENTOS**

A la UNAM y a la Facultad de Psicología por todas las posibilidades y oportunidades.

Al Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología por darme la entrada al trabajo de investigación más interesante que he realizado hasta ahora.

A Feggy Ostrosky. Este trabajo no hubiera sido posible sin tu apoyo. Estos dos años de trabajo a tu lado han sido de enorme crecimiento cognitivo, social y emocional para mí. Gracias por tu aceptación, paciencia y enorme inspiración.

A Alicia y Azu por su constante apoyo.

A Gaby Ruiz por el tiempo y la invaluable ayuda.

A Ma. Elena Medina-Mora por su apoyo y sus sugerencias.

A la banda 'drogas': Lupis, Karla, Daniel, César, Andrea, Ana, Ceci, Atenea, Karina, J.C.

A los sujetos que participaron en esta investigación, por su cooperación y entusiasmo.

A Karina y Atenea, por estar ahí y hacer estos dos años de trabajo tan divertidos.

A Maura, siempre dispuesta a dar ayuda, y prestar su SPSS!

A Aldo por sus porras, entusiasmo e inteligencia, que han sido una gran motivación para este trabajo.

A Erika por su amistad y cariño.

## ÍNDICE

### Capítulo 1: La Marihuana

|   |    |
|---|----|
| 1.1 Historia del consumo de la marihuana..... | 1  |
| 1.2 Características de la marihuana.....      | 2  |
| 1.2.1 Farmacocinética                         |    |
| 1.2.2 Farmacodinamia                          |    |
| 1.3 Efectos agudos .....                      | 5  |
| 1.3.1 Efectos subjetivos                      |    |
| 1.3.2 Efectos psiquiátricos                   |    |
| 1.3.3 Efectos periféricos                     |    |
| 1.3.4 Efectos en funciones superiores         |    |
| 1.4 Adicción, abuso y dependencia.....        | 9  |
| 1.5 Epidemiología del consumo.....            | 11 |

### Capítulo 2: Neuropsicología

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Historia de la neuropsicología.....                                     | 13 |
| 2.2 La evaluación neuropsicológica.....                                     | 14 |
| 2.3 Neuropsicología vs. Psicometría.....                                    | 15 |
| 2.4 La evaluación neuropsicológica y el consumo de sustancias.....          | 16 |
| 2.5 Atención.....   | 18 |
| 2.5.1 Activación y concentración  |    |
| 2.5.2 Atención selectiva  |    |
| 2.5.3 Atención sostenida  |    |
| 2.6 Memoria.....  | 20 |
| 2.6.1 Memoria a corto plazo   |    |
| 2.6.2 Memoria a largo plazo   |    |
| 2.6.3 Memoria semántica   |    |
| 2.6.4 Memoria episódica   |    |
| 2.7 Funciones neuropsicológicas en consumidores de marihuana.....           | 23 |
| 2.8 Hallazgos estructurales y funcionales en consumidores de marihuana..... | 27 |

### Capítulo 3: Metodología

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 3.1 Justificación.....              | 30 |
| 3.2 Objetivos.....                  | 32 |
| 3.2.1 Generales                     |    |
| 3.2.2 Específicos                   |    |
| 3.3 Preguntas de investigación..... | 33 |
| 3.4 Hipótesis.....                  | 33 |
| 3.5 Variables.....                  | 34 |

|  |    |
|--|----|
| 3.5.1 Independientes                     |    |
| 3.5.2 Dependientes                       |    |
| 3.6 Tipo de estudio y diseño.....        | 35 |
| 3.7 Muestra.....                         | 35 |
| 3.7.1 Selección de la muestra            |    |
| 3.7.1 Criterios de inclusión y exclusión |    |
| 3.7.2 Consideraciones éticas             |    |
| 3.8 Escenario.....                       | 37 |
| 3.9 Instrumentos.....                    | 37 |
| 3.10 Procedimiento.....                  | 45 |
| 3.11 Análisis estadístico.....           | 46 |
| <br>                                     |    |
| Capítulo 4: Resultados.....              | 48 |
| <br>                                     |    |
| Capítulo 5: Discusión.....               | 55 |
| <br>                                     |    |
| Bibliografía.....                        | 64 |

## RESUMEN

La marihuana es la sustancia ilegal de mayor consumo en México y en el mundo (ENA 2002; World Drug Report 2006), donde el principal grupo de consumo en México es de 18 a 34 años. Ya que éste grupo es de gran productividad tanto estudiantil como laboral para el país, resulta importante conocer los efectos que produce el consumo de marihuana en sus funciones cognitivas.

El campo de estudio de los cannabinoides y sus efectos en el cerebro aún es joven. Aunque existe consenso con respecto a los efectos agudos de la marihuana, los efectos que perduran después de un consumo frecuente y prolongado son cuestión de debate. Por un lado, investigadores no han encontrado efectos negativos específicos relacionados al consumo de cannabis, mientras que otros investigadores han encontrado cambios en la cognición y funciones neuropsicológicas en consumidores, específicamente en atención, memoria y funciones ejecutivas.

La presente investigación estudió una muestra de 64 estudiantes universitarios. Los sujetos, 32 controles, 14 consumidores moderados y 18 consumidores frecuentes, divididos por cantidad de episodios de consumo de marihuana en vida, fueron evaluados con la prueba *NEUROPSI Atención y Memoria* a las 24 horas de abstinencia de la sustancia.

Los consumidores frecuentes de marihuana tuvieron un menor rendimiento comparado con controles en los tres totales de la prueba, y en subpruebas que miden atención sostenida y selectiva, codificación y evocación de memoria verbal auditiva, evocación de memoria visoespacial, evocación de nombres, y áreas de funciones ejecutivas, como son la formación de categorías y funciones motoras. Los consumidores moderados de marihuana mostraron un menor rendimiento en pruebas de memoria, específicamente en codificación y evocación de memoria verbal auditiva y en evocación de memoria visoespacial, al igual que en el total de memoria.

Los resultados de la presente investigación confirman que hay deficiencias cognitivas relacionadas al consumo de cannabis, las cuales empeoran con mayor consumo, aunque también se logran ver deficiencias con el consumo moderado.

A pesar de que el consumo de marihuana no parece causar dificultades académicas muy serias ni una marcada psicopatología, la disminución sutil de funciones atencionales y de memoria puede causar importantes dificultades en la adaptación a tareas intelectuales e interpersonales. La cantidad de tiempo que duren estas

deficiencias reportadas, o qué tanto pueda existir una recuperación después de abstinencia de la sustancia son preguntas importantes que deberán ser contestadas en futuras investigaciones.

# CAPÍTULO 1: LA MARIHUANA

## 1.1. Historia del consumo de la marihuana

El uso y abuso de las sustancias ha formado parte de la experiencia humana por miles de años, donde a través de estas sustancias el ser humano ha buscado enaltecer su percepción, alterar la consciencia, inducir el sueño, aumentar la energía para trabajar, o simplemente producir placer.

La marihuana, o cannabis, es una sustancia que se ha utilizado de una variedad de formas en diferentes culturas a lo largo de la historia. Ha sido materia prima para la elaboración de fibras, aceite industrial, frutos comestibles, medicina y de manera más importante, se ha utilizado como un intoxicante (Evans-Schultes & Hoffman, 2000).

La evidencia arqueológica data su existencia desde hace 10,000 años, cuando las fibras del tallo, llamadas cáñamo (o *hemp* en inglés) eran utilizadas en Taiwán. El primer uso registrado fue en 2700 a.C., cuando los médicos chinos describían las cualidades del cannabis para el tratamiento de diferentes condiciones. En India, los *Vedas*, escritos alrededor de 2000 a.C., describían el papel que jugaba el cannabis en la religión, mientras que el *hashish*, la resina del cannabis, era conocido en el mundo Árabe desde hace 1000 años.

Hasta hace relativamente poco, se conocía muy poco acerca de los compuestos y el mecanismo de acción del cannabis a pesar de la antigüedad de su uso alrededor del mundo. A mediados del siglo XIX, el doctor William Brooke O'Shaughnessy realizó investigaciones acerca de los posibles usos médicos del cannabis, pero tuvo que dar fin a sus ideas en el año 1906 por cuestiones legales. En 1937, el congreso de Estados Unidos pasó el *Marijuana Tax Act*, proyecto de ley en el cual se le puso un alto impuesto a la posesión y comercialización de la marihuana. Su penalización llevó a una mayor percepción de riesgo por parte de la sociedad Norteamericana, donde relacionaban el consumo del cannabis con

actos violentos, ya que ésta causaba en sus consumidores “homicidio, demencia y muerte” (Galliher & Walker, 1977).

No fue hasta 1964 que se identificó la estructura química de la sustancia activa de la marihuana (Gaoni & Mechoulam, 1964), y hasta 1990 se clonó el receptor cannabinoide. Es notorio que la investigación científica del cannabis tiene apenas alrededor de 50 años. En 1996 se legalizó su uso en Canadá y Australia para fines médicos, en Holanda su consumo recreativo es legal, mientras que otros países siguen abogando por su despenalización y legalización.

Dada la influencia que ha tenido el cannabis a nivel legal, cultural, social, económico y de salud en la historia del ser humano, resulta importante explicar cuál es la composición de la marihuana, y al mismo tiempo detallar los efectos y consecuencias de su consumo en el organismo.

## 1.2. Características de la marihuana: farmacocinética y farmacodinamia

*Cannabis sativa* o *cannabis indica*, comúnmente conocida como marihuana, es una planta que crece en todo el mundo y florece en una variedad de climas, tanto en regiones templadas como tropicales (World Drug Report, 2006).

El cannabis contiene más de 400 químicos, de los cuales más de 60 son cannabinoides, como el cannabidiol y el cannabinoil. El ingrediente psicoactivo más estudiado de la marihuana hasta ahora es el  $\Delta$ -9-3,4-*transtetrahidrocannabinol*, mejor conocido como THC. Este componente es también responsable por los efectos secundarios y terapéuticos asociados al uso del cannabis, la cual puede presentar diferentes cantidades de porcentaje de THC dependiendo de su origen y presentación (ver *Tabla 1*). Los demás compuestos, aunque normalmente inactivos, pueden interactuar con  $\Delta$ -9-THC para aumentar o disminuir su potencia (Ameri, 1999).

Tabla 1. Concentración de THC en diferentes presentaciones de marihuana

| <b>Nombre</b>             | <b>Origen</b>  | <b>Cantidad de THC</b> |
|---------------------------|--|------------------------|
| Aceite de cannabis        | Resina de las flores (prensada)                          | 15- 50 %               |
| <i>Hashish y charas</i>   | Resina de las flores femeninas de la planta              | 10 – 20 %              |
| <i>Ganja y sinsemilla</i> | Material seco en la parte superior de la planta femenina | 5 – 8 %                |
| <i>Marihuana</i>          | Material seco del resto de la planta                     | 2 – 5% *               |

\* Con el aumento de producción, crecimiento y procesamiento, hoy en día se puede producir marihuana con un mayor porcentaje de THC, a veces hasta más del 30%.

(Julien, 2005)

Si se considera que un cigarro o *joint* de marihuana contiene 1.5 gramos del material de la planta con un 5% de THC, el cigarro contiene alrededor de 75 mg de THC, del cual sólo 25 mg son disponibles en el humo. La mayoría del THC que se llega a absorber en el torrente sanguíneo fluctúa entre 5 y 10 mg. La farmacocinética, definida como la el movimiento de la sustancia en el organismo, muestra que la absorción de THC en el organismo es rápida y completa cuando se consume vía inhalada, y sus efectos conductuales se manifiestan casi inmediatamente, durando entre 2 y 3 horas. Ésta es la vía de administración más eficaz, además de que los consumidores pueden modular su dosis, ajustando la frecuencia y profundidad de inhalación. La marihuana también se puede consumir vía oral, donde su absorción es lenta e incompleta, su inicio de acción es de 30 a 60 minutos y los efectos máximos ocurren hasta 2 a 3 horas después de su ingesta (Julien, 2005).

Posterior a su consumo, la sustancia activa de la marihuana se distribuye en varios órganos, como el hígado, los pulmones, el bazo, y tejido graso (el THC es altamente lipofílico). Cruza la barrera hematoencefálica con facilidad, al igual que la barrera placentaria, llegando al feto. El THC, metabolizado por el citocroma hepático P450 (sistema que metaboliza drogas y otras sustancias por medio de enzimas), se transforma en un metabolito inactivo, que posteriormente

es eliminado por orina. El THC puede permanecer en el sistema desde varios días hasta dos semanas, aún más en personas con obesidad o en consumidores crónicos (Julien, 2005). Es difícil medir de manera precisa el nivel de THC en el organismo. Una de las formas más utilizadas es a través de análisis de orina donde se identifica el metabolito, *carboxi-THC*, el cual tiene una vida media en orina de 30 a 60 horas en no consumidores, sin embargo, consumidores crónicos presentan resultados positivos después de un mes de abstinencia de marihuana. El análisis de orina no parece ser un indicador preciso de consumo de marihuana, ya que un resultado positivo podría indicar tanto consumo reciente como abstinencia de semanas (Julien, 2005).

Definida como el estudio de la interacción que una sustancia tiene con su receptor, la farmacodinamia del cannabis explica la relación entre el THC y sus receptores, los cannabinoides (CB). El THC actúa a través de estos receptores-cannabinoide 1 (CB1) a nivel central principalmente y cannabinoide 2 (CB2) a nivel periférico. Ambos receptores son metabotrópicos (acoplados a proteínas G) y en su mayoría presinápticos. Los receptores CB1 se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, con altas concentraciones en regiones frontales y áreas de asociación, núcleos talámicos (anterior, medio dorsal, línea media, intralaminar), hipocampo (especialmente en el giro dentado), amígdala, corteza entorrinal, cíngulo anterior, ganglios basales (segmentos internos y externos del globo pálido), sustancia nigra pars reticulata y la capa molecular del cerebelo (Julien, 2005; Howlett, et al., 2004). Dada la amplia distribución de receptores cannabinoides, se puede encontrar una gama de diferentes efectos neuropsicológicos y cognitivos en personas que usan y abusan de la marihuana. El receptor CB consiste en una cadena continua de 473 aminoácidos. Cuando un cannabinoide exógeno como THC se adhiere al receptor, la activación de proteínas G llevan a la inhibición del segundo mensajero, la enzima *adenilato ciclasa*, la cual a su vez inhibe la liberación de GABA, neurotransmisor inhibitorio que influye en una gran variedad de funciones.

Se piensa que el receptor CB es el receptor de mayor abundancia en el sistema nervioso de los mamíferos (Julien, 2005), señalando la enorme importancia de los cannabinoides endógenos para la regulación de funciones en el organismo. Posteriormente, se planteó (Ameri, Wilhelm & Simmet, 1999; Shen & Thayer, 1999) que si existe un receptor cannabinoide, deben también existir cannabinoides endógenos que se adhieren a este receptor. Esto llevó al descubrimiento de una serie de derivados de ácidos aracnoideos que tienen acción en los receptores cannabinoides, como son la anandamida (N-aracidonil-etanolamina), 2-aracidonilglicerol (2-AG) y 2-aracidonilgliceril eter (Iversen, 2003). La anandamida, palabra que viene del Sánscrito *éxtasis*, no fue descubierta hasta 1992 y es el cannabinoide endógeno actualmente más estudiado. La anandamida se adhiere al receptor CB, produciendo efectos conductuales hipotérmicos y analgésicos paralelos a los cannabinoides exógenos. En 1999, Ameri, et al. corroboraron que la anandamida modula la excitación neuronal al reducir la neurotransmisión excitatoria presináptica. El mismo año, Shen y Thayer demostraron que el THC actúa como un agonista parcial en las neuronas glutamatérgicas para reducir, mas no bloquear, la transmisión excitatoria (Shen & Thayer, 1999). Ambos estudios muestran que tanto el THC como la anandamida funcionan como agonistas parciales, los cuales sí se adhieren a los receptores CB, sin embargo no los activan a concentraciones máximas y efectivas. La efectividad del THC probablemente no se deba a su eficacia inherente, sino a la enorme cantidad de receptores CB que existen en el cerebro (Childers & Breivogel, 1998). A nivel de sistema nervioso periférico, los receptores CB abundan en la médula, donde son expresados en células sensoriales nociceptivas localizadas en el ganglio de la raíz dorsal.

La localización de los receptores CB se encuentra directamente relacionada con los efectos que genera el consumo de cannabinoides a corto y a largo plazo en un organismo. Por ejemplo, grandes cantidades de receptores se encuentran en los ganglios basales y cerebelo, áreas involucradas en funciones de movimiento y

control de postura. Por esto es que cuando se consume cannabis, la coordinación motora disminuye, al igual que el equilibrio.

La revisión anterior sostiene la existencia de receptores cannabinoides y la forma en la que se distribuyen los cannabinoides endógenos y exógenos en el organismo. Una vez que la sustancia activa del cannabis, THC, interactúa con su receptor, es que inician los efectos agudos tanto a nivel periférico como central. A continuación se revisa esta información, junto con los posibles riesgos y beneficios que conlleva el consumo del cannabis.

### 1.3. Efectos agudos del consumo de marihuana

Antes de que ocurra un consumo ilegal o legal de la marihuana, ya sea para fines terapéuticos o recreativos, es importante saber cuáles son sus consecuencias fisiológicas, neuropsicológicas y psiquiátricas.

#### 1.3.1 Efectos subjetivos

Los efectos del THC a nivel de sistema nervioso central varían enormemente, dependiendo de la dosis, vía de administración, profundidad de inhalación, experiencia del usuario, vulnerabilidad a efectos psicoactivos y el contexto de consumo.

Los efectos típicos iniciales incluyen sensaciones de hormigueo en el cuerpo, seguido de mareo. Es una experiencia caracterizada por un enaltecimiento de asociaciones mentales, elevación del estado de ánimo o euforia, relajación y un estado de ensoñación. Bajo intoxicación, el consumidor de marihuana reporta tener una disociación de ideas al tener dificultades para llevar a cabo una conversación lineal y coherente, reporta alteraciones en la percepción, incremento del apetito y una distorsión de la percepción temporal (Iversen, 2003).

En una encuesta realizada a 1333 consumidores de marihuana británicos se reportaron los efectos positivos más comunes, donde el 25.6% reportaban relajación y alivio de estrés; el 8.7% reportaban insight o introspección; y 4.9% reportaban euforia. Dentro de los efectos negativos, 6.1% reportaron fallas en la memoria; 5.6% sintieron paranoia; y 4.8% sintieron flojera o falta de motivación (Atha & Blanchard, 1997).

### 1.3.2 Efectos psiquiátricos

Se han reportado síntomas similares los que se presentan en un brote psicótico, inducidos por el consumo excesivo de marihuana. En el DSM-IV, se le llama *Trastorno psicótico inducido por Cannabis* (DSM-IV, 1994), y se caracteriza por ideas delirantes y/o alucinaciones. Estos síntomas suelen desaparecer junto con los efectos agudos. De hecho, en personas que ya padecen de una trastorno psicótico, la marihuana resalta los síntomas (Iversen, 2003). Sin embargo, la relación entre el consumo de marihuana y la precipitación de enfermedades psiquiátricas a largo plazo, sigue en cuestión. Una investigación longitudinal realizada en Suecia muestra que el riesgo de padecer esquizofrenia en consumidores de cannabis es 2.4 veces mayor que en no consumidores; sin embargo, no se ha encontrado una relación causa-efecto entre consumo de marihuana y la esquizofrenia (Andreasson, Allebeck, Engstrom, et al., 1987). Reportes de Nueva Zelanda y Francia señalan que el desarrollo de dependencia a la marihuana en jóvenes se encuentra asociada a un incremento en síntomas psiquiátricos, por ejemplo, depresión y ansiedad (Patton, Coffey, Carlin, et al., 2002).

### 1.3.3 Efectos periféricos

Los consumidores de cannabis reportan una asociación entre su consumo y un aumento en el apetito (Iversen, 2003). Investigaciones recientes muestran que el THC tiene efectos benéficos en pacientes que sufren de SIDA, pues ayuda a

contrarrestar síntomas como pérdida de apetito y disminución de peso (Timpone, Wright, Egorin, Enama, Mayers & Galetto 1997; Beal 1995). Estudios con ratas muestran que tanto el THC como la anandamida estimulan la ingesta de alimentos, especialmente aquellos con altas cantidades de lípidos o glucosa (Koch, 2001), sugiriendo que los cannabinoides juegan un papel en la regulación de ingesta de alimentos y control de peso corporal. Di Marzo et al. (2001) sugieren que los endocannabinoides hipotalámicos juegan un papel importante en la mediación de la leptina, hormona que inhibe el apetito.

También se ha explorado la capacidad del THC de controlar náuseas y vómito, síntomas asociados al tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer. Estudios experimentales con animales han confirmado los efectos antieméticos (que previenen o interrumpen náuseas y/o vómito) mediados a través de los receptores CB1 (Darmani, 2001).

Los receptores cannabinoides existen en las vías del dolor, corriendo desde las terminales nerviosas periféricas hasta la médula espinal y centros supraespinales. El sistema de los receptores CB es paralelo a los de endorfinas y receptores opioides (Iversen, 2003). Aunque los opioides y los cannabinoides son farmacológicamente distintos, existe evidencia de una interacción entre ambos mecanismos, donde los cannabinoides pueden producir analgesia a través de la activación de un circuito del tallo que también participa en la analgesia de opioides (Meng, Manning, Martin et al., 1998).

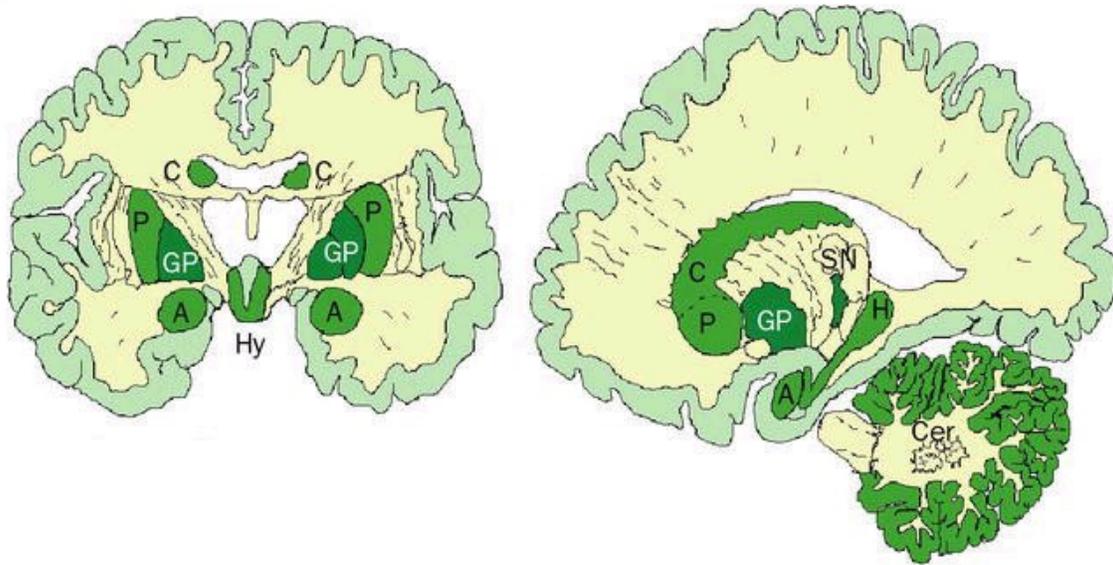
#### 1.3.4 Efectos en funciones superiores

La localización de los receptores CB a nivel central indica cuáles son los efectos conductuales en el consumidor. En la corteza prefrontal, los receptores modulan algunos de los efectos psicoactivos de la sustancia, como alteraciones en la capacidad de concentración. La alta concentración de receptores CB en el hipocampo puede ser la principal causa de alteraciones en la memoria, específicamente en almacenamiento y codificación de información. Diversas investigaciones han asociado cierta neurotoxicidad a nivel del hipocampo como

consecuencia del consumo de cannabinoides exógenos (Chan, Hinds, Impey & Storm, 1998; Lawston, Botella, Robinson & Whitaker-Azmitia, 2000).

Las drogas que causan dependencia funcionan a través de un sistema de recompensa, donde hay un aumento en la neurotransmisión de dopamina (Julien, 2005). Después de la administración de sustancias de abuso como la heroína, cocaína, anfetaminas o nicotina, hay una activación de neuronas dopaminérgicas (DA) en el área ventral tegmental (AVT), causando un incremento de DA en el núcleo accumbens, lo cual a su vez produce placer, estimulación y sensación de bienestar. Experimentos realizados por Tanda, Pontieri & Di Chiara (1997) han mostrado que no sólo las drogas señaladas anteriormente, sino también el THC activa las neuronas DA en el AVT, aunque de manera indirecta. El THC tiene repercusiones sobre GABA, que a su vez inhibe la recaptura de DA, permaneciendo DA en el espacio sináptico por más tiempo.

Dibujo 1: Distribución de receptores CB1 en el cerebro. Conforme oscurece el tono de verde indica mayor densidad de receptores CB1, principalmente en hipocampo, globo pálido, sustancia nigra, putamen, núcleo caudado, cerebelo, y a menor densidad en la corteza cerebral.



(Howlett, Barth, Bonner et al., 2002)

La falta de receptores CB en el tallo impide que la marihuana sea una sustancia que llegue a causar depresión respiratoria o muerte, a diferencia de otras sustancias (Julien, 2005). Debido a que la marihuana tampoco causa severas discapacidades en funciones físicas o mentales, como puede llegar a causar el alcohol, la heroína, la metanfetamina, el crack o la cocaína, no se solía considerar dentro de las categoría de drogas de abuso que amenazan a la integridad física. Antes de 1999, no se pensaba que la marihuana fuera una sustancia que causara adicción, comparada con otras drogas. Esto se relaciona con que, antes del DSM-III, la cannabis no se solía encontrar dentro de la clasificación de sustancias que causan 'adicción', ya que la abstinencia de la marihuana no parecía conducir a un síndrome de abstinencia notorio en animales o humanos. No fue hasta que se publicó el DSM-III-R y posteriormente el DSM-IV en 1994, cuando cambió la definición de *adicción* a *abuso* y *dependencia* a las sustancias.

Cabe aclarar las diferencias entre las palabras *uso*, *abuso*, *dependencia* y *adicción*.

#### 1.4. Adicción, abuso y dependencia

El término *adicción* se refiere a los patrones de dependencia de una droga, sin embargo su uso en la literatura científica actual es poco común, ya que se suele asociar con una pérdida de control o una debilidad moral del individuo (Lorenzo, 1998).

En tanto que el *uso* se puede referir al consumo de una sustancia, legal o ilegal, sin incurrir en ningún riesgo. Sin embargo, en el marco legal, el uso de una sustancia ilegal es considerado abuso, ya que con el simple consumo se está incurriendo en un riesgo. Instrumentos diagnósticos, como el *Diagnostic Interview Schedule*, utilizan más de 5 ocasiones de consumo como punto de corte entre uso experimental y abuso (Robins, 1981). Por otro lado, el DSM-IV caracteriza al abuso como una desadaptación del uso sin cumplir con criterios de dependencia.

Tanto el *uso* como el *abuso* se encuentran en función de la frecuencia, la cantidad y las consecuencias del consumo, factores medidos por medio de indicadores como encuestas, patrones de consumo y problemas asociados.

Por otro lado, la *dependencia*, definida por la OMS, ocurre cuando la administración de sustancias produce daños en el individuo y en la sociedad. De esta manera, se concibe a la dependencia como un continuo, donde por un lado se encuentran las personas dependientes y por otro los individuos que presentan un consumo perjudicial (aquel consumo que afecta la salud física o mental).

#### **CRITERIOS DE ABUSO Y DEPENDENCIA DE ACUERDO AL DSM-IV**

Se presenta **abuso** a una sustancia cuando no existe dependencia y se presentan uno o más de los siguientes síntomas en el último año:

1. Uso recurrente de la sustancia, resultando en fracaso para cumplir con obligaciones laborales, escolares o del hogar.

2. Uso recurrente de la sustancia en situaciones donde existe un peligro físico, como conducir un automóvil.
  3. Problemas legales recurrentes asociados a la sustancia.
  4. Uso continuo a pesar de consecuencias sociales o personales adversas.
- 

Para el caso de la marihuana, el DSM-IV especifica que su uso e intoxicación consistente puede interferir con el rendimiento laboral y puede presentar riesgo físico en ciertas situaciones como conducir un automóvil. Problemas legales pueden ocurrir como consecuencia de posesión de marihuana. Puede haber argumentos familiares acerca de la posesión de marihuana en casa o su uso en presencia de niños. Cuando se dan problemas psicológicos o físicos asociados a la marihuana en el contexto de uso compulsivo, se debe considerar un diagnóstico de dependencia.

Se presenta **dependencia** a una sustancia cuando se presentan 3 ó más de los siguientes síntomas en el último año:

1. Tolerancia, definida como :
  - a. Un efecto menor al consumir la misma cantidad que anteriormente.
  - b. Necesitar mayores cantidades de la sustancia para obtener el mismo nivel de intoxicación que antes.
2. Síndrome de abstinencia (característico del tipo de sustancia).
3. El consumo persiste por periodos más largos de lo deseado o contemplado.
4. Deseo de controlar o reducir el consumo sin tener éxito.
5. Se gasta mucho tiempo en obtener, consumir o recuperarse de la sustancia.
6. Reducción o abandono de actividades sociales, laborales o recreativas importantes por el uso de la sustancia.
7. Continúa el uso a pesar de las consecuencias adversas.

Personas que presentan dependencia al cannabis tienen problemas asociados al uso compulsivo. Se ha reportado tolerancia a los efectos en personas que consumen marihuana de manera crónica, mientras que la importancia clínica de los síntomas de abstinencia es incierta. Las personas con dependencia pueden consumir varias veces en un día durante un periodo de meses o años, invirtiendo

varias horas en adquirir y consumir la sustancia. Esto suele interferir con actividades familiares, educativas, laborales o recreativas. Personas con dependencia al cannabis pueden continuar su uso a pesar de tener conocimiento de sus consecuencias, como problemas físicos o psicológicos.

(DSM-IV, 1994)

Al aplicar los nuevos criterios a una población de usuarios regulares de marihuana, una alta proporción reportaron síntomas de abstinencia y otras medidas para determinar abuso y dependencia (Budney, Hughes, Brent et al., 2001).

Al mismo tiempo, se comenzaron a reportar casos de consumidores de marihuana que presentaban síndrome de abstinencia al dejar la sustancia (Budney et al., 2001).

Estudios más cuidadosos y controlados han mostrado que sí existe un síndrome de abstinencia en consumidores frecuentes de marihuana cuando se retira la sustancia (Aceto, Scates, Lowe, et al., 1996; Kouri & Pope, 2000). Los síntomas que lo caracterizan incluyen una conducta de búsqueda o *craving*, disminución del apetito, sueño interrumpido, sueños anormales, pérdida de peso, agresión e irritabilidad (Budney, et al., 2001). De acuerdo al mismo autor, el inicio de la mayoría de los síntomas de abstinencia ocurre después de 48 horas.

Las investigaciones anteriores señalan que la administración crónica de cannabinoides exógenos produce un síndrome de abstinencia y cambios adaptativos en el cerebro, algunos similares a aquellos vistos con otras drogas que causan dependencia. Estos hallazgos indican que, a diferencia de lo que se pensaba anteriormente, la marihuana sí puede llegar a causar dependencia fisiológica en sus consumidores.

A partir de la distinción entre uso, abuso y dependencia, es importante entender la forma en la cual el consumo de cannabis se ha presentado tanto en el mundo como en nuestro país.

## 1.5. Epidemiología del consumo de marihuana

La marihuana se ha considerado la sustancia de mayor consumo en el hemisferio occidental. De acuerdo al World Drug Report, es la droga ilegal más popular a nivel mundial, donde alrededor del 4% de la población adulta mundial la consume cada año, más que todas las drogas ilícitas combinadas (OMS Reporte Mundial de Drogas, 2006).

La demanda por consumo de marihuana también va en aumento en nuestro país, donde alrededor de 3.5 millones de mexicanos la han probado al menos una vez. De ésta población, más del 20% han consumido marihuana de manera esporádica, entre 11 y 49 ocasiones, o de manera crónica, 50 ocasiones o más (ENA, 2002; CONADIC; INP; DGE; INEGI).

El consumo de marihuana trae consigo importantes consecuencias en varias áreas. Una de ellas es los posibles efectos duraderos en la cognición, los cuales se discutirán a detalle enseguida. Hasta la fecha no se sabe con certeza cuáles son los efectos del consumo de marihuana en el SNC, y si éstos efectos persisten después de varios años de consumo. Se han presentado resultados contradictorios, donde por un lado se ha visto que el abuso prolongado de la marihuana causa problemas cognitivos a corto plazo, mientras que otras investigaciones reportan que no se presentan deficiencias cognitivas a corto o a largo plazo. Existe también discusión acerca de cuáles son las áreas específicas del cerebro afectadas por el consumo de marihuana. A continuación se revisan las investigaciones acerca de las alteraciones a nivel cognitivo que se han encontrado como consecuencia del consumo de cannabis.

## CAPITULO 2: NEUROPSICOLOGÍA

### 2.1. Historia de la neuropsicología

El término *neuropsicología* es relativamente reciente, apareciendo por primera vez en 1949 como subtítulo en el libro de Donald Hebb, *La organización de la conducta: una teoría neuropsicológica*. Aunque Hebb no define la palabra neuropsicología

como tal, ni la utiliza en el texto, el término tenía como objetivo representar un estudio que combinaba los intereses comunes del neurólogo en las funciones cerebrales (Kolb & Whishaw, 1998). En 1951, conforme se iba formalizando la neuropsicología como disciplina, se creó el Simposio Internacional de Neuropsicología. Posteriormente, se lanzó la revista *Neuropsychologia* en 1963, y cinco años después se formó la Sociedad Internacional de Neuropsicología.

La palabra *neuropsicología* surge a partir del griego *neuro*= nervio, *psique*=mente, *logos*=estudio, dando el estudio científico de la relación cerebro-conducta y su aplicación clínica al conocimiento de los problemas humanos.

Existen diferentes enfoques en torno al cerebro y la conducta, como el localizacionismo, donde cada función cerebral es localizada en partes específicas del cerebro, o, el debate anti-localizacionista, donde una función se encuentra mediada por más de un área del cerebro. Fue hace apenas 200 años que el pionero del localizacionismo, Franz Joseph Gall, introdujo la frenología. Ésta fue rechazada como pseudociencia y charlatanería, sin embargo contribuyó de manera importante al estudio del cerebro y la conducta, sugiriendo que el cerebro se divide en 27 áreas, cada una correspondiendo a diferentes funciones. Poco después, Marie-Jean-Pierre Flourens, un experimentalista francés, desarrolló la técnica de remover o lesionar partes de cerebros animales para estudiar cambios conductuales, concluyendo que funciones menos complejas, como la coordinación motora y funciones vitales, sí tienen una localización específica. Por otro lado, nunca encontró regiones específicas para la memoria y la cognición, concluyendo que las funciones más complejas como éstas se encuentran representadas de manera difusa en el cerebro (Kolb & Whishaw, 1998).

En 1861, Pierre-Paul Broca cambió la conceptualización de Flourens, donde a través de observaciones clínicas de pacientes con lesiones prefrontales, describe las afasias, correlacionando un síndrome del lenguaje y del habla con una parte específica del cerebro (región ventroposterior frontal conocida como *área de Broca*). Broca concluye que algunas funciones cerebrales sí tienen

localización específica, y describe los efectos del daño cerebral de manera clínica y neuroanatómica (Kolb & Whishaw, 1998).

Alexander Romanovich Luria, fisiólogo Ruso, realizó también importantes investigaciones en pacientes con lesiones locales del cerebro en los años 70, brindando un modelo teórico de la organización cerebral donde rompió con las ideas localizacionistas, aportando un enfoque sistémico al funcionamiento del cerebro. Estableció el concepto del *sistema funcional* del cerebro, donde las funciones superiores existen gracias a la interacción de estructuras específicas y diferenciadas.

El debate cerebro-conducta continúa hasta la fecha, aunque a partir de las aportaciones anteriores se ha planteado que las funciones complejas no tienen una sola ubicación anatómica, sino que las diferentes áreas del cerebro, junto con su interacción, dan origen a la memoria, la atención y el lenguaje (Kolb & Whishaw, 1998).

## 2.2. La evaluación neuropsicológica

Debido a que el cerebro es un sistema altamente complejo y específico, el daño a sus diferentes partes produce síntomas particulares, relacionados a diferentes regiones cerebrales. El daño cerebral puede ser causado por accidentes súbitos, como un traumatismo craneoencefálico por un golpe fuerte o un balazo; por procesos progresivos, como tumores o enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer o de Pick; o por toxicidad, como cuando hay un abuso excesivo de alcohol o de drogas. A través del análisis de las alteraciones conductuales causadas, la neuropsicología estudia la relación entre el cerebro y la conducta por medio de la evaluación neuropsicológica y con apoyo en técnicas de EEG y neuroimagen.

La evaluación neuropsicológica tiene varios objetivos:

1. la detección y el diagnóstico de trastornos o deficiencias observadas
2. la identificación de causas o factores de riesgo
3. la detección de cambios en el funcionamiento cognitivo a través del tiempo y el análisis cualitativo del síndrome
4. la identificación de fortalezas y debilidades neurocognitivas, importantes para diseñar un programa de rehabilitación adecuado a las necesidades de cada paciente

(Ardila & Ostrosky-Solís, 1991)

La evaluación neuropsicológica consiste en una batería de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, específicamente formuladas para evaluar la capacidad funcional de diferentes áreas corticales y subcorticales de manera comprensiva, particularmente áreas de asociación.

Las baterías o pruebas de diagnóstico neuropsicológico deben contar con una serie de características:

- a) medir la ejecución del paciente en diferentes modalidades (visual, auditiva, motora)
- b) ser cualitativos (el cómo y el porqué de la deficiencia)
- c) medir tanto habilidades verbales como no verbales
- d) minimizar efectos de educación e inteligencia
- f) tener confiabilidad y validez estadística
- g) incluir pruebas con dificultad graduada
- h) aportar información que permita predecir el curso y extensión de la recuperación del paciente

(Ardila & Ostrosky-Solís, 1991)

### 2.3. Neuropsicología vs Psicometría

A simple vista, la neuropsicología podría asemejar a la psicometría, ya que ambas son disciplinas importantes para la valoración y el diagnóstico de funciones cognitivas, además de que pueden compartir baterías estandarizadas, como las escalas de Weschler. Sin embargo, tienen enfoques diferentes. La psicometría presupone que cualquier lesión altera la conducta de forma similar, viendo la organicidad de una forma unitaria y analizando desviaciones en la ejecución, sin estudiar las causas de éstas desviaciones de manera cualitativa. Las pruebas terminan siendo generales y poco detalladas para las especificidades y complejidades de las alteraciones cerebrales. Esta diferencia se puede observar en la evaluación de pacientes con síndrome de Sperry (hemisferios cerebrales se encuentran divididos por sección del cuerpo caloso), donde no se observan deficiencias en la inteligencia psicométrica, sin embargo pruebas neuropsicológicas específicas muestran una incapacidad de realizar operaciones simples, ya que involucran la comunicación de ambos hemisferios. Como se puede ver, la neuropsicología se enfoca en el examen evaluativo de signos y síntomas específicos de cada paciente (Ardila & Ostrosky-Solís, 1991).

La evaluación neuropsicológica es el método actual más efectivo para determinar el estado cognitivo de una persona que tiene un posible trastorno cerebral. A pesar de que avances científicos y tecnológicos como la neuroimagen estructural y funcional han incrementado nuestro entendimiento del cerebro y sus trastornos de manera dramática, sólo a través de la valoración neuropsicológica podemos asegurar el impacto que tiene el daño o disfunción sobre la conducta (Heaton & Marcotte, 2000).

El enfoque sistémico aportado por Luria señala que cada parte contribuye al todo con algo específico, por lo cual un daño en cualquier parte del sistema produce un cambio en la función correspondiente y posiblemente en otras que interactúan con ella. El daño en un área primaria, implicada en la recepción sensorial y control motor, lleva a pérdida en estas funciones, mientras que el daño en las áreas de asociación, relacionadas con la organización de actividad cognitiva, puede llevar a pérdida de funciones más complejas como memoria,

lenguaje y pensamiento. Por ejemplo, una alteración de la memoria caracterizada por una amnesia anterógrada masiva, amnesia retrógrada parcial, pero memoria inmediata y funciones intelectuales conservadas, podría estar hablando de una amnesia del hipocampo, donde se encuentran afectados la amígdala, el hipocampo y el giro parahipocampal. Por otro lado, una amnesia anterógrada y retrógrada con síntomas de confusión y confabulación estaría indicando una amnesia tipo Korsakoff, asociada a lesiones de los cuerpos mamilares y núcleos talámicos por consecuencia de desnutrición por consumo crónico de alcohol (Ardila & Ostrosky-Solís, 1991).

Aunque el síndrome de Korsakoff es un ejemplo extremo de la toxicidad causada por el abuso de sustancias, se ha encontrado que patrones de consumo de alcohol menos crónicos producen un rendimiento disminuído en pruebas neuropsicológicas, particularmente en tareas de memoria y abstracción (Ardila & Ostrosky-Solís, 1991).

#### 2.4. La evaluación neuropsicológica y el consumo de sustancias

La detección de alteraciones neuropsicológicas como consecuencia del consumo de drogas es un tema complejo, dada la gran cantidad de variables a considerar. Existen diferencias significativas en cuanto a los efectos neurotóxicos y las consecuencias conductuales que presenta el abuso de diferentes sustancias, complicando la comparación entre los efectos cognitivos causados por alcohol, cocaína, opiáceos, anfetaminas o marihuana. Aunque los efectos provocados por el consumo de diferentes sustancias tienen características distintivas, el **cómo** producen alteraciones neuropsicológicas puede ser por mecanismos de acción similares (Verdejo-García, López-Torrecillas, Orozco et al., 2004).

El consumo de sustancias puede producir alteraciones morfológicas en la estructura del cerebro, como la pérdida de volumen cerebral, disminución en el porcentaje de materia gris, aumento en el volumen del fluído cerebro-espinal, ensanchamiento de los ventrículos, disminución en el tamaño de neuronas o

neurotoxicidad. Las alteraciones pueden ser de carácter metabólico, donde las drogas producen tolerancia, abstinencia y habituación, procesos que a su vez provocan adaptaciones bioquímicas en los sistemas de proyección de dopamina, serotonina y noradrenalina, interactuando con receptores de glutamato, o bloqueando mecanismos de activación y depresión en el hipocampo y núcleo accumbens (Goldstein & Volkow, 2002). Finalmente, el consumo de sustancias puede producir alteraciones en la vascularización cerebral, como vasoconstricción, hemorragia cerebral o isquemia (Verdejo-García et al., 2004). Se han visto alteraciones en la morfología cerebral en consumidores de cocaína, anfetaminas y opiáceos, en áreas prefrontales, temporales y periventriculares (Verdejo-García et al., 2004), sin embargo los hallazgos estructurales en consumidores de marihuana no son claros (Loeber & Yurgelun-Todd, 1999). Los hallazgos relacionados a los efectos neuropsicológicos del consumo de marihuana tampoco son claros (Grant, 2003; Solowij, 1998; Solowij, 2002; Solowij, 1995; Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Pope et al., 2001; Fletcher et al., 1996; Bolla et al., 2002; Messinis et al., 2006). Como se verá más adelante en la revisión de estas investigaciones, existen diferencias específicas en los resultados de las investigaciones revisadas. Sin embargo, varias de ellas concuerdan en que las funciones de mayor alteración son la atención y/o la memoria, dos procesos indispensables para el aprendizaje y la vida cotidiana, y necesarios para el funcionamiento de otros procesos cognitivos. Según Ehrenreich y colaboradores (1999) son procesos que se ven más afectados en personas que inician su consumo de cannabis desde la adolescencia joven. Los problemas de atención y de memoria suelen ser de los trastornos cognitivos presentados con mayor frecuencia, presentándose tanto en niños y adultos como en población geriátrica (Ostrosky-Solís, Gómez, Matute, Rosselli, Ardila & Pineda, 2003).

## 2.5. Atención

Hace más de cien años, William James definió la atención como *“la toma de posesión por la mente, en forma clara y vívida, de un solo objeto entre los numerosos objetos o cursos de pensamiento simultáneamente posibles. A su esencia pertenecen la localización y la concentración de la conciencia. Implica retirarse respecto de algunas cosas para manejar otras de manera eficiente”* (citado por Kolb & Whishaw, 2001), es decir, de la enorme cantidad de información que nos bombardea constantemente, la atención permite la selección de información más relevante o adaptativa para un dado momento.

Coloquialmente, la atención se utiliza al implicar la percepción dirigida y selectiva, como cuando uno *pone atención* a un estímulo en particular. En 1958, Broadbent describe la atención como un cuello de botella que filtra o selecciona grandes cantidades de información para que sólo lo importante llegue a la conciencia. Más recientemente, Treisman & Gelade proponen que la atención guía la asignación de recursos de procesamiento- si ésta es eficiente, hay una rápida disponibilidad de información para funciones cognitivas más complejas. La atención es un sistema vital para el procesamiento de tareas que requieren de coordinación de diferentes operaciones cognitivas, como la memoria y el aprendizaje. Por ejemplo, la atención selectiva determina qué información es de suficiente importancia para ser trasladada de la memoria sensorial a la memoria a corto plazo (Pribram & McGuinness, 1975).

Ya que el concepto de atención refiere a un conjunto de estados, procesos y habilidades, es imposible relacionar todos sus aspectos a estructuras cerebrales separadas, aunque algunas regiones juegan un papel más importante que otras. En 1990, Mesulam propone un modelo de redes neuronales, donde las conductas complejas, como la atención y memoria, se pueden mapear en sistemas neurales multifocales, dando lugar a relaciones cerebro-conducta que son localizadas y distribuidas. Divide los procesos atencionales en dos clases: aquellos mecanismos que regulan la activación y concentración, relacionados con la formación reticular, y otros mecanismos que regulan la atención selectiva, relacionados con la corteza cerebral (Ostrosky-Solís et al., 2003).

### ★ Activación y concentración

El nivel de alerta es el estado general de recepción de estímulos y preparación para responder (Posner, 1975; Posner & Rafal, 1987). Cambios en el estado de alerta se pueden observar en animales como peces y pájaros, indicando que son fenómenos cuyo sustrato neuroanatómico se encuentra en las partes del cerebro más antiguas filogenéticamente. La formación reticular, parte del mesencéfalo (Luria, 1973), tiene una influencia excitatoria en todo el cerebro por medio de un sistema de proyección: el sistema de activación reticular ascendente. Un incremento en el nivel de alerta, también llamado reacción de orientación, activación o *arousal*, se describe como una preparación sensorial para el análisis perceptual de estímulos y es controlado por dos sistemas recíprocos que convergen en la amígdala (Pribram & McGuinness, 1975). Ambos sistemas se originan en la corteza frontal, el primero en la dorsolateral (facilitando el efecto de orientación) y el segundo en la orbitofrontal (inhibiendo estímulos irrelevantes). En éste modelo, el hipocampo juega un papel importante en la reacción de orientación, ya que distingue entre estímulos novedosos y estímulos ya vistos. Si la información no es nueva, el hipocampo inhibe la formación reticular, mientras que si la información es nueva, el hipocampo la libera, resultando en activación.

Deficiencias en el estado de activación son evidentes desde la entrevista en la evaluación neuropsicológica, donde el sujeto manifiesta aletargamiento y pide que se repitan las preguntas o estímulos con frecuencia (Ostrosky-Solís et al., 2003).

### ★ Atención selectiva

La atención selectiva determina la dirección de la atención, implicando la habilidad de dirigir y mantener el foco atencional hacia una tarea, función necesaria para realizar cualquier función cognitiva coherente, especialmente cuando puede haber interferencia de distractores irrelevantes (Lavie, 2005).

Investigaciones realizadas con PET en sujetos normales muestran activaciones en corteza parietal posterior y corteza prefrontal cuando dirigen su foco atencional hacia un estímulo en su campo visual, mientras que pacientes con una lesión parietal posterior presentan el síndrome de negligencia, donde pueden perder reconocimiento de un lado de su cuerpo y del mundo. Al copiar figuras como una flor, el paciente con este síndrome suele dibujar los pétalos sólo del lado derecho (Kandel, 1995).

En la evaluación neuropsicológica, se evalúa el proceso de atención selectiva a través de pruebas como detección visual, donde el sujeto tiene un minuto para marcar todas las estrellas de cinco picos, evitando marcar cualquier figura diferente a éstas (Ostrosky-Solís et al., 2003).

#### ★ Atención sostenida

La atención sostenida, la habilidad para mantener la atención por largos periodos de tiempo, se puede evaluar con pruebas de detección de dígitos, donde se lee una serie de dígitos al sujeto, quien deberá dar una respuesta cada vez que escucha un dos e inmediatamente después u cinco. De esta manera se puede ver la capacidad de la persona de sostener su foco atencional en el estímulo necesario (Ostrosky-Solís et al., 2003).

#### ★ Control atencional

El control atencional incluye funciones más complejas para realizar conductas dirigidas a meta, como la planeación, la organización, la inhibición de estímulos y el mantenimiento de pensamiento flexible. Éstas áreas se evalúan con pruebas de fluidez verbal y no verbal, funciones motoras y el efecto Stroop (Ostrosky-Solís et al., 2003).

## 2.6. Memoria

La memoria es la capacidad de retener información para utilizarla con propósitos adaptativos (Fuster, 1995). Es aquella función psicológica que comprende de procesos de codificación, almacenamiento y evocación (Colman, 2001). La memoria, al guardar información acerca de quiénes somos, también refleja nuestras experiencias pasadas, permitiendo adaptarnos a situaciones presentes y futuras (Sohlberg & Mateer, 1989). Es una de las funciones cognitivas más complejas, pues se encuentra relacionada con otras funciones importantes, como la adquisición del lenguaje (Gómez y cols, 2003).

Existe gran variabilidad en la terminología relacionada con la memoria, al igual que las teorías y modelos que explican sus procesos subyacentes. Para simplificar, se revisan los tres tipos de memoria considerados como clásicos de acuerdo al modelo de procesamiento de información: memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo.

La memoria sensorial es aquella que acepta información de los sentidos, la cual se retiene por fracciones de segundo, posteriormente desapareciendo o transfiriéndose a la memoria a corto plazo. (Baddeley, 1992).

La memoria a corto plazo es el proceso de almacenamiento de una cantidad limitada de información por una cantidad limitada de tiempo (normalmente un minuto o menos). Para facilitar la retención de información, ésta debe ser evocada constantemente. Por otro lado, la memoria a largo plazo es aquel proceso donde cantidades ilimitadas de información se pueden almacenar por un período de tiempo ilimitado (Baddeley, 1992).

Para un clínico, distinguir entre la memoria a corto plazo y a largo plazo de un paciente puede guiarlo hacia el problema: si la persona tiene dificultades con la retención de información a corto plazo, pero logra retener esa información después de 30 minutos, el problema puede estar relacionado con la atención o procesos de lenguaje. Si el problema es al revés, la persona puede presentar problemas en la recuperación de información o en la organización de la evocación (Sohlberg & Mateer, 1989).

Se considera que los dos tipos de memoria mencionados anteriormente se encuentran difusos en diferentes áreas del cerebro, dependiendo si la información a aprender es de origen verbal (lóbulo temporal izquierdo); visual o referente a memoria icónica (hemisferio derecho), o auditiva (lóbulo temporal izquierdo), también considerada memoria acústica (Ranganathan & Cyril D'Souza, 2006).

Se ha planteado que la memoria a corto plazo no depende de un solo sistema, sino de un grupo de sistemas. Para explicar cómo funciona, Baddeley y Hitch desarrollaron un modelo de memoria de trabajo en 1974, el cual implica el proceso activo de retener información para que sea utilizada. De acuerdo a éste modelo, la memoria se encuentra compuesta de tres unidades: el sistema ejecutivo central, que opera en conjunto con dos sistemas esclavos: el bucle fonológico, relacionado con información auditiva y del habla; y el boceto visoespacial, que mantiene y manipula información visual y espacial. El ejecutivo central maneja tanto el control atencional de ambos sistemas subordinados, como la coordinación del flujo de información entrante y la recuperación de información de memoria a largo plazo (Baddeley, 1992; Baddeley, 1998). De acuerdo al modelo de Baddeley y Hitch, el sistema ejecutivo central se encarga de establecer cómo se combina la información de varios sistemas subordinados y cómo se seleccionan y operan las estrategias, funcionando más como un sistema de atención que como un almacén de información (Baddeley, 1998). Éste tipo de memoria es de gran importancia para el funcionamiento cognitivo, de tal manera que una afectación puede llevar a un procesamiento defectuoso en diferentes áreas cognitivas. Existen diferentes circuitos relacionados a la memoria de trabajo, donde la manipulación de información se relaciona a la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral, mientras que el mantenimiento de información corresponde a actividad de la corteza prefrontal medial (Fletcher & Henson, 2001). La memoria de trabajo se evalúa mediante pruebas donde la persona debe retener información, como una serie de dígitos o una secuencia visual, y manipularla, ejecutando la información en orden inverso al dado.

La memoria a largo plazo se divide en implícita, o de procedimiento, relacionada con el aprendizaje de ejecución; y la memoria explícita o declarativa, relacionada con recuerdos o experiencias del pasado, suele medirse a través de la evocación o reconocimiento. A su vez, la memoria explícita se divide en episódica y semántica.

La memoria semántica es el significado de palabras, hechos, reglas o conceptos abstractos, información que carece de ubicación temporal y espacial. Se evalúa a través de la denominación de objetos, definición de palabras, apareamiento, palabra-fotografía, ejemplos a partir de la categoría semántica, completar oraciones, juicios de pertenencia categorial y ejercicios de decisión léxica, y se encuentra relacionada a los lóbulos temporales (izquierdo anterior, inferior y lateral), mediales y laterales (Balthazar, Martinelli, Cendes & Damasceno, 2007).

Por otro lado, la memoria episódica o autobiográfica incluye eventos o experiencias que forman a la persona, como tiempo, espacio y emociones asociadas (Ranganathan & Cyril D'Souza 2006). Éste sistema de memoria es diferente de otros, ya que su evolución es reciente, su desarrollo es tardío, su deterioro es temprano y es el sistema de memoria más vulnerable al deterioro cognitivo. Probablemente sea un sistema particular a los humanos. La memoria episódica no se puede aislar a una sola área cerebral, ya que, al intentar contestar el qué, el dónde y el cuándo de la información, requiere de apoyo de áreas corticales y subcorticales, como el lóbulo medial temporal, el hipocampo, la corteza prefrontal izquierda en la codificación de información a memoria episódica y la corteza prefrontal derecha en su evocación (Tulving, 2002).

## 2.7. Funciones neuropsicológicas en consumidores de marihuana

Dado que el tema principal de este trabajo trata de las consecuencias en atención y memoria del consumo de marihuana, a continuación se hará una revisión de investigaciones realizadas en consumidores de marihuana, primero revisando aquellos estudios donde se evalúan funciones cognitivas a través de pruebas neuropsicológicas, seguida de investigaciones con EEG y neuroimagen.

La relación entre la atención y memoria y el consumo de marihuana ha sido un foco de investigación neurocientífica en los últimos 30 años, sin embargo, como se verá a continuación, los resultados de muchas de estas investigaciones no son uniformes.

Existen diferencias en los hallazgos de los efectos neuropsicológicos por consumo de marihuana, donde por un lado investigadores han encontrado pocos o nulos efectos negativos específicos relacionados al consumo de cannabis (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Grant, 2003), mientras que otros investigadores han encontrado cambios en la cognición y funciones neuropsicológicas en consumidores, específicamente en atención, memoria y funciones ejecutivas (Solowij, 1998; Solowij, et al., 2002; Solowij, Michie & Fox, 1995; Pope, Gruber, Hudson, Huestis, Yurgelun-Todd, 2001; Fletcher, et al., 1996; Bolla, Brown, Eldreth, Tate, Cadet, 2002; Messinis, Kyprianidou, Malefaki, Papathanasopoulos, 2006). Sin embargo, no hay un consenso de cuáles funciones son las afectadas con el consumo de marihuana. Existen diferencias en los factores de consumo relacionados con el deterioro neuropsicológico, donde algunos autores encuentran una relación significativa con años de consumo de cannabis (Fletcher, et al., 1996; Solowij, et al., 2002; Messinis, et al., 2006), edad de inicio de consumo (Ehrenreich, et al., 1999) frecuencia de consumo (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Bolla, et al., 2002) o cantidad de consumo (Pope, et al., 2001).

Evaluando funciones ejecutivas, atención y memoria con pruebas de fluidez verbal, atención e inhibición, memoria verbal y memoria visoespacial a las 24 horas de abstinencia, Pope & Yurgelun-Todd (1996) compararon dos muestras de estudiantes universitarios con >2 años de consumo de marihuana,

divididos en 65 consumidores crónicos (x de edad= 20 años, rango 18-24; frecuencia de consumo= 27 días del último mes) y 64 consumidores infrecuentes (x de edad= 21 años, rango 18-28; frecuencia de consumo= 3 días del último mes). Los consumidores crónicos mostraron deficiencias en atención sostenida y cambio atencional y memoria verbal, presentando mayores perseveraciones (definidas como la repetición persistente de una categoría cuando la tarea pide que haya un cambio en la misma) en una prueba de funciones ejecutivas (*Wisconsin Card Sorting Test*), junto con una reducción en el aprendizaje de listas de palabras. Se controlaron factores de comorbilidad psiquiátrica, variables demográficas y C.I. verbal, historia de abuso y dependencia al alcohol u otras sustancias.

De forma similar, Fletcher, et al. (1996) compararon la atención y memoria en cuatro grupos, 17 consumidores crónicos de cannabis de mayor edad (x de edad= 45.31 años) con una frecuencia de consumo de 2 a 7 veces por semana y un promedio de 34 años de consumo, pareados con 30 controles; 37 consumidores crónicos de cannabis de edad menor al grupo anterior (x de edad= 29.29 años) con un promedio de 8 años de consumo de 2 a 7 veces por semana, pareados con 49 controles; ambos grupos de consumidores fueron pareados con no consumidores de marihuana en edad, escolaridad, características sociodemográficas y consumo de alcohol y tabaco. Todos los grupos realizaron tareas de evocación de palabras y de historias, tiempo de reacción, discriminación de estímulos, tareas de atención selectiva y dividida y de flexibilidad mental después de 72 horas de abstinencia, controlada con pruebas de orina. Los consumidores de mayor edad mostraron un rendimiento menor en pruebas de atención selectiva y dividida y en memoria a corto plazo, indicando que el consumo de cannabis altera la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo, y funciones atencionales en consumidores de mayor edad, mas no en consumidores más jóvenes (x=28), donde no encontraron diferencias con respecto al grupo control. Los autores concluyen que las principales dificultades de los consumidores mayores son aquellas tareas atencionales donde hay límite

de tiempo de respuesta y tareas no contextualizadas. La disminución en la atención y memoria a corto plazo observada en esta investigación, concuerda con la anterior (Pope & Yurgelun-Todd, 1996).

Un estudio longitudinal realizado por Pope, et al. (2001) evaluó la ejecución neuropsicológica de un grupo de 45 ex consumidores crónicos de marihuana (>5000 episodios en vida y <12 episodios en los últimos 3 meses) con 63 consumidores (>5000 episodios en vida con consumo actual diario) con un período de abstinencia de 0, 1, 7 y 28 días, comparado con un grupo control (consumo entre 1 y 50 episodios en vida) de 72 sujetos. Se le aplicó a los sujetos una batería neuropsicológica para evaluar atención, memoria y funciones ejecutivas. A los días 0, 1 y 7 de abstinencia los consumidores mostraron un rendimiento significativamente menor que controles y ex consumidores en la evocación de listas de palabras (a los 28 días ya no había diferencias significativas entre los grupos, señalando una posible recuperación de funciones después de más tiempo de abstinencia).

Solowij, et al. (2002) evaluaron la relación entre años de consumo y deterioro cognitivo en consumidores con dependencia a la marihuana, 51 consumidores (x de edad= 28.7 años) de corta duración (x de años de consumo= 10.2 años) y 51 consumidores (x de edad= 42.1 años) de larga duración (x de años de consumo= 23.9 años), comparados con 33 controles (x de edad= 34.8 años). Se utilizaron 9 subpruebas neuropsicológicas, que miden velocidad de procesamiento verbal, aprendizaje verbal, inhibición de respuesta, flexibilidad mental, memoria de trabajo, estimación temporal, memoria a corto plazo, y atención selectiva y sostenida. Se controlaron variables de comorbilidad psiquiátrica, traumatismos craneoencefálicos, dependencia a drogas o alcohol. Solowij y colaboradores reportan que los consumidores de marihuana de larga duración tenían un rendimiento significativamente menor que consumidores de corta duración y controles en pruebas de memoria y atención, específicamente en retención y evocación de información verbal auditiva. También notó que ambos grupos consumidores tomaban más tiempo en las pruebas que el grupo control.

Sin embargo, evaluaron a los sujetos con menos de 12 horas de abstinencia, posiblemente midiendo los efectos agudos del consumo de marihuana (Budney, Hughes, Brent & Novy, 2004).

Bolla, et al. (2002) realizaron una investigación para determinar si el menor rendimiento neurocognitivo en consumidores crónicos de marihuana sigue presente después de 28 días, y si éste rendimiento se relaciona con la frecuencia de consumo semanal. Se les dio una batería de pruebas neurocognitivas a tres grupos, 7 fumadores esporádicos (x de edad= 24.6 años), 8 moderados (x de edad= 21.9 años) y 7 crónicos (x de edad= 20.7), divididos por frecuencia de consumo de *joints* por semana. Las pruebas incluyeron C.I., fluidez verbal, memoria visual y verbal, aprendizaje verbal, atención y concentración, funciones ejecutivas, percepción visual, velocidad psicomotora y destreza manual. El grupo de consumo crónico mostró un rendimiento significativamente menor relacionado a la dosis de consumo, en pruebas de memoria verbal (evocación) y visual, funciones ejecutivas (WCST), visopercepción, velocidad psicomotora y destreza manual, mientras que el grupo de consumo moderado tuvo un rendimiento menor en pruebas de memoria, funciones ejecutivas y destreza manual. Los autores concluyen que los consumidores de marihuana no parecen tener problemas con la adquisición o retención de información, pero sí con la evocación, patrón de memoria relacionado con áreas subcorticales y prefrontales y el envejecimiento normal. Las funciones afectadas en los consumidores crónicos se relacionan con el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo, áreas que tienen una alta densidad de receptores CB (Herkenham, et al., 1990).

En un meta-análisis del 2003 (Grant, González, Carey, Natarajan & Wolfson) se realizó una síntesis cuantitativa de los efectos del cannabis en el rendimiento neurocognitivo de sujetos adultos a partir de 15 estudios que cumplieron con dos criterios de inclusión: utilizar un grupo control apropiado (sin consumo de otras sustancias y consumo leve o nulo de cannabis) y reportar detalles estadísticos para poder corroborar tamaños del efecto. Se agruparon las pruebas

neuropsicológicas en 8 dominios cognitivos: tiempo de reacción simple, atención, fluidez verbal y vocabulario, abstracción/ funciones ejecutivas, percepción y funciones motoras, funciones motoras simples, aprendizaje y evocación. Resultados de una meta-regresión indicó que ninguna de las variables examinadas (los 8 dominios cognitivos, educación, sexo, inteligencia, abstinencia y años de consumo) moderaba el tamaño del efecto de manera significativa. Los resultados del análisis no mostraron efectos importantes en las funciones cognitivas de consumidores frecuentes de cannabis en abstinencia, con la excepción de pequeñas significancias en los dominios de aprendizaje y evocación. Existen varias limitantes a los estudios analizados en este trabajo, pues no en todos se controló el consumo de otras drogas de abuso, presencia de trastornos psiquiátricos o neurológicos, además de que los tamaños de algunas muestras eran muy pequeños.

Una investigación reciente de Messinis, et al. (2006) evaluó el funcionamiento neuropsicológico en 20 consumidores crónicos frecuentes con > 10 años de consumo ( $\geq 4$  joints por semana), 20 consumidores crónicos infrecuentes con < 10 años de consumo ( $\geq 4$  joints por semana), y 24 sujetos con frecuencia de consumo de cannabis entre 1 y 20 veces en vida, pero no en los últimos 2 años. Se controlaron factores como uso y abuso de otras sustancias, comorbilidad psiquiátrica, uso de medicamentos psicoactivos y cualquier condición médica que pudiera afectar el rendimiento neuropsicológico. Evaluados a las 24 horas de abstinencia con una batería estandarizada de pruebas para medir atención, fluidez verbal, memoria verbal, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas, los consumidores crónicos frecuentes tuvieron un rendimiento significativamente menor que los otros dos grupos en velocidad psicomotora y memoria verbal (aprendizaje, retención y evocación de palabras). Los consumidores crónicos infrecuentes presentaron un rendimiento significativamente menor a las normas publicadas en casi todas las subpruebas de RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test). Ambos grupos de consumidores mostraron una mayor proporción de errores en fluidez verbal

(fonética y semántica), memoria verbal, atención y velocidad psicomotora, comparados con controles. Los autores concluyen que con más años de consumo crónico y frecuente, ciertas áreas cognitivas parecen sufrir un deterioro, especialmente aquellas relacionadas con memoria verbal (Messinis, et al., 2006), concordando con Solowij, et al. (2002) y Bolla, et al. (2002).

El menor rendimiento por parte de consumidores en la evocación de información verbal concuerda con otras investigaciones señaladas anteriormente (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Solowij, et al., 2002; Pope, et al., 2001; Bolla, et al., 2002; Messinis, et al., 2006), indicando que probablemente sea un sistema comprometido en consumidores de marihuana.

Corroborando algunas investigaciones neuropsicológicas (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Fletcher, et al., 1996; Messinis, et al., 2006), Solowij, Michie & Fox (1995) encontraron problemas atencionales persistentes en 16 consumidores crónicos de cannabis, comparados con 16 consumidores moderados y 16 controles. A través de potenciales relacionados a eventos (PRE) durante una tarea auditiva de atención selectiva realizada a las 24 horas de abstinencia, los consumidores crónicos presentaron una disminución en velocidad de procesamiento, medido por la latencia de P300 parietal. También mostraron una disminución en atención selectiva y sostenida, medido por el procesamiento frontal a estímulos irrelevantes.

## 2.8. Hallazgos estructurales y funcionales en consumidores de marihuana

En cuanto a anormalidades metabólicas, Lundqvist, Jönsson & Warkentin (2001) compararon la circulación sanguínea cerebral en 14 fumadores crónicos de marihuana (x de edad= 29.8 años) (x de consumo diario= 2.4 g de *hashish*) a las 36 horas de abstinencia con 14 controles pareados por edad. Encontraron una reducción en el flujo sanguíneo en las regiones frontales de ambos hemisferios en sujetos consumidores, donde las regiones con menor circulación sanguínea

fueron las áreas centrales, prefrontal derecha y superior frontal. Este hallazgo concuerda con investigaciones previas (Mathew, Wilson & Tant, 1989), y de acuerdo a los autores, podría indicar una alteración prefrontal por consecuencia del consumo crónico de cannabis.

Utilizando PET durante una tarea de memoria verbal (aprendizaje de listas de palabras), Block, et al. (2002) encontraron que a las 26 horas de abstinencia, el flujo sanguíneo de consumidores frecuentes mostró disminución en áreas prefrontales e incremento en cerebelo e hipocampo. Comparados con 13 sujetos control, los 18 consumidores ( $x$  de consumo semanal= 18 ocasiones por >2 años) mostraron diferencias en actividad cerebral relacionada con la codificación de información episódica. Los autores sugieren que la hipoactividad prefrontal e hiperactividad en hipocampo y cerebelo podrían indicar una compensación funcional debida al daño causado por consumo de marihuana en estas áreas.

Otra investigación utilizó PET en reposo, encontrando una disminución en el metabolismo cerebelar de 8 consumidores crónicos de marihuana con 72 horas de abstinencia comparados con 8 sujetos control (Volkow, et al., 1996).

Jager, et al. (2007) encontraron activación reducida en áreas prefrontales (corteza prefrontal dorsolateral) y del hipocampo durante una tarea de aprendizaje asociativo en 20 consumidores frecuentes de cannabis (mediana= 1,900 joints en vida; rango 675- 10,150), comparados con 20 controles pareados por edad, género, y C.I., a la semana de abstinencia.

En cuanto a cambios estructurales, Matochik, London, Eldreth, Cadet y Bolla (2005) relacionaron años de consumo de marihuana con anomalías en el tejido neuronal en el giro parahipocámpico (menor densidad de materia gris y mayor densidad de materia blanca), giro precentral y tálamo derecho (mayor densidad de materia gris) y lóbulo parietal izquierdo (mayor densidad de materia blanca) de 11 consumidores crónicos ( $x$  de edad=  $25.4 \pm 5$  años;  $x$  de años de consumo=  $7.5 \pm 5.5$ ;  $x$  de joints/semana=  $34.7 \pm 17.6$ ;  $x$  de edad de inicio de consumo=  $15.7 \pm 2.5$  años) con 8 sujetos control ( $x$  de edad=  $29.7 \pm 4.7$  años) a los 20 días de abstinencia.

No existe un consenso en las investigaciones anteriores, en parte debido a diferencias metodológicas. Las muestras empleadas difieren en una variedad de factores que pueden afectar el rendimiento neuropsicológico y los hallazgos neurofuncionales, como la edad de los participantes, el tiempo de abstinencia, la severidad de consumo (cantidad, frecuencia, duración, grado de dependencia), y presencia de condiciones comórbidas (abuso de otras sustancias y/o presencia de trastornos psiquiátricos). Se reportan significancias en diferentes pruebas, por lo cual las regiones afectadas varían con respecto a la tarea evaluada a lo largo de diferentes estudios (González, 2007).

Se ha planteado que el inicio de consumo de marihuana en la adolescencia puede interrumpir la poda neuronal o afectar la mielinización de materia blanca (Block, et al., 2002; Egerton, Allison, Brett & Pratt, 2006; Lundqvist, et al., 2001). Dado que la mayoría de la muestra utilizada en la presente investigación inició su consumo en la adolescencia, la hipótesis anterior puede ayudar a explicar las posibles disfunciones en la población evaluada a través de una batería neuropsicológica.

La revisión anterior muestra que se requiere todavía más investigación en el tema, sin embargo, sí señala que el consumo prolongado de marihuana parece producir diversos cambios metabólicos en el cerebro, posiblemente indicando una disfunción frontal, hipocámpica y cerebelar, principalmente (Block, et al., 2002, Lundqvist, et al., 2001; Volkow, et al., 1996; Payer, et al., 2007).

Dada la importancia que tienen la tanto la atención como la memoria para el aprendizaje, y la alta prevalencia que tienen estas funciones de sufrir alteraciones, resulta necesario tener instrumentos que permitan la evaluación efectiva de estos procesos. En países angloparlantes, desde hace tiempo existen pruebas neuropsicológicas para atención y memoria. Países no angloparlantes han traducido los instrumentos desarrollados sin estandarizarlos a la población específica, invalidando la interpretación de sus resultados. Ya que los factores socioculturales han mostrado ser variables importantes en la ejecución de

pruebas neuropsicológicas, y dado que existe una alta tasa de analfabetismo en América Latina, las evaluaciones para esta población deben estar adaptadas a sus condiciones, contando con normas para diferentes años de escolaridad, incluyendo personas analfabetas. En nuestro país, NEUROPSI Atención y Memoria es el primer instrumento neuropsicológico desarrollado, estandarizado y validado en población mexicana para un rango de edad de 6 a 85 años, con 0 a x años de escolaridad, incluyendo normas para población analfabeta.

Para fines de este trabajo, el instrumento NEUROPSI Atención y Memoria es utilizado, con el fin de identificar las alteraciones en atención y memoria de consumidores de marihuana en población mexicana. Este instrumento evalúa tanto atención selectiva, sostenida y control atencional, como memoria a corto plazo, largo plazo y memoria de trabajo, tanto visoespacial como verbal auditiva.

## CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1 JUSTIFICACIÓN

La marihuana es la sustancia ilegal de mayor consumo a nivel nacional y mundial (World Drug Report, 2006; ENA, 2002; CONADIC; INP; DGE; INEGI). Alrededor del 4% de la población adulta mundial la consume cada año, más que todas las drogas ilícitas combinadas.

La marihuana se clasifica dentro del mismo nivel de severidad que la heroína y cocaína bajo la convención de narcóticos (Single Convention on Narcotic Drugs, 1961), pero la posesión y ofensas relacionadas al consumo del cannabis se tratan con menos severidad que casi cualquier otra droga. En comparación con la hoja de coca y la amapola, se sabe poco acerca la extensión de su cultivo a nivel mundial. Sí se sabe que es una planta fácil de crecer, altamente productiva, no requiere de procesamiento una vez cultivada, por lo cual es muy popular para producción y distribución. El World Drug Report indica que la producción de

cannabis aumentó desde 1994, al igual que la confiscación mundial. Actualmente en EUA, más personas reciben tratamiento para cannabis que para cualquier otra sustancia ilegal excluyendo heroína, se calcula casi 1 millón de personas.

Datos acerca de la producción, confiscación y consumo de la marihuana, al igual que el aumento en el tratamiento por el abuso de la misma nos permite señalar que la demanda global va en aumento.

En nuestro país, la demanda por consumo de marihuana también va en aumento, donde alrededor de 3.5 millones de mexicanos la han probado al menos una vez. De ésta población, más del 20% han consumido marihuana de manera esporádica, entre 11 y 49 ocasiones, o de manera crónica, 50 ocasiones o más (ENA, 2002; CONADIC; INP; DGE; INEGI).

El consumo de marihuana parece estar afectando poblaciones más jóvenes, donde existen cambios significativos en los patrones de consumo de drogas de esta población, particularmente en el consumo de marihuana se ha visto un aumento significativo. (Encuesta de Estudiantes de Nivel Medio y Medio Superior de la Ciudad de México, Villatoro, Medina-Mora, Hernández, Fleiz, Amador & Bermúdez; 2003).

El consumo de sustancias no es un factor aislado, se encuentra relacionado con otras conductas violentas y delictivas, las cuales han incrementado de manera importante en México, donde se han visto mayores incidencias de violencia y delitos, así como intentos de suicidio. Dados los hechos, es de vital importancia a nivel social, comunitario, individual, cultural, político, económico, familiar y de salud pública el poder crear programas de prevención eficientes y adaptados para niños y adolescentes, al igual que programas de tratamiento.

Gran parte de las investigaciones en los efectos cognitivos de sustancias se han enfocado ya sea en los efectos agudos de la sustancia, o en investigaciones realizadas con consumidores de sustancias mientras se encuentran en periodos

largos de abstinencia. Cabe mencionar que existen investigaciones relacionadas con los efectos neuropsicológicos en consumidores de marihuana, gran parte de ellas realizados en Estados Unidos y Holanda. En esta revisión no se reportaron publicaciones nacionales acerca de los efectos neuropsicológicos de la marihuana en estudiantes universitarios, probablemente debido a limitaciones en investigación neuropsicológica nacional, tanto en cantidad de investigadores y fondos, como una falta de instrumentos neuropsicológicos adaptados a población mexicana.

El consumo de sustancias es un problema de gran relevancia en la investigación, aunque en su mayoría se suele enfocar a la identificación de factores de riesgo y el desarrollo de estrategias de prevención, dejando de lado las consecuencias del consumo mismo. Uno de los factores protectores asociados al consumo de sustancias es el ser estudiante (Belcher & Shinitzky, 1998), sin embargo otras investigaciones muestran que es considerado un factor de riesgo, pues los jóvenes suelen iniciar o mantener su consumo en grupos de pares, establecidos en la escuela.

Dado que en la adolescencia el cerebro sigue en desarrollo, el inicio temprano de consumo de marihuana puede llevar a una reducción en materia gris, al igual que una disminución en tareas de atención (Lubman & Yucel, 2008; Bolla, et al., 2002). Las estadísticas en adicciones (ENA, 2002; CONADIC; INP; DGE; INEGI), muestran que los jóvenes de 18 a 34 años de edad son el grupo que más marihuana consume. En esta población, alteraciones cognitivas leves podrían afectar su salud mental y su rendimiento académico, aumentando la probabilidad de deserción escolar.

A partir de lo anterior, existen varias razones que resaltan la importancia de realizar esta investigación:

1. Realizar estudios que permitan explorar y definir los efectos cognitivos de la marihuana en la población universitaria mexicana.
2. Determinar los posibles daños cognoscitivos que puede causar el abuso moderado o frecuente de marihuana.
3. Obtener un perfil neuropsicológico del consumidor universitario de marihuana en México, país donde existen diferentes patrones de consumo del producto que en otros países.

Con el propósito de conocer si el consumo moderado y frecuente de la marihuana tiene efectos significativos sobre las funciones neuropsicológicas de estudiantes universitarios, con el fin de que los hallazgos puedan utilizarse en el desarrollo de tratamientos más efectivos para la dependencia a la marihuana.

## 3.2. OBJETIVOS

### 3.2.1 General

Determinar y comparar el efecto del consumo frecuente y moderado de marihuana sobre el perfil neuropsicológico en un grupo de jóvenes estudiantes universitarios.

### 3.2.2 Específicos

1. Evaluar y comparar el efecto del consumo frecuente y moderado de marihuana en los procesos atencionales en jóvenes universitarios.
2. Evaluar y comparar el efecto del consumo frecuente y moderado de marihuana en los procesos de memoria en jóvenes universitarios.
3. Determinar si existe una relación en el desempeño neuropsicológico y la frecuencia de episodios de consumo de marihuana en jóvenes universitarios.

4. Determinar si existe una relación en el desempeño neuropsicológico y la edad de inicio del consumo de marihuana en jóvenes universitarios.

### **3.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- 1). ¿Existen diferencias en el perfil neuropsicológico en la atención y memoria entre sujetos control y consumidores frecuentes y moderados de marihuana?
- 2). ¿Existen diferencias en el perfil neuropsicológico en la atención y memoria entre consumidores frecuentes y moderados de marihuana?
- 3). ¿Existe una relación en el perfil neuropsicológico en la atención y memoria y la frecuencia de episodios de consumo de marihuana en consumidores frecuentes y moderados?
- 4). ¿Existe una relación en el perfil neuropsicológico en la atención y memoria y la edad de inicio del consumo de marihuana en consumidores frecuentes y moderados?

### **3.4 HIPÓTESIS**

H1: Existen diferencias significativas en la atención y memoria de consumidores frecuentes de marihuana con sujetos control.

H1: Existen diferencias significativas en la atención y memoria de consumidores moderados de marihuana con sujetos control.

H1: Existen diferencias significativas en la atención y memoria de consumidores frecuentes y moderados de marihuana.

H1: Existe una relación entre los episodios de consumo de marihuana y el perfil neuropsicológico de los consumidores frecuentes y moderados.

H1: Existe una relación entre la edad de inicio de consumo de marihuana y el perfil neuropsicológico de los consumidores frecuentes y moderados.

### 3.5 VARIABLES

#### 3.5.1 Variables Independientes

1. Episodios de consumo de marihuana (sacado por cantidad de ocasiones de consumo en vida, donde consumidores *frecuentes* tienen >1150 episodios mientras que consumidores *moderados* tienen <1150 episodios)
2. Tiempo de consumo en años
3. Edad de inicio de consumo

#### 3.5.2 Variables Dependientes

El funcionamiento cognitivo evaluado a través del NEUROPSI Atención y Memoria.

Se considerará el parámetro de los puntajes normalizados de la prueba:

116 en adelante: Normal alto

85- 115: Normal

70- 84: Alteración leve a moderada

69 o menos: Alteración severa

### 3.6 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Tipo de estudio: Exploratorio quasi-experimental / descriptivo y comparativo sin intervención

Diseño del estudio: transversal comparativo

### 3.7 MUESTRA

#### 3.7.1 Selección de la muestra

Se estudió a una muestra de 64 estudiantes universitarios, los cuales fueron reclutados por medio de diversas fuentes (volantes colocados en diferentes facultades y contactos de los sujetos que iban llegando). Una vez cumplidos los criterios de selección, se les daba una cita posterior a los sujetos seleccionados para realizar la prueba neuropsicológica, donde los consumidores debían presentar mínimo 24 horas de abstinencia de la sustancia.

Para separar el grupo de consumidores en frecuentes y moderados, se realizó un cálculo de episodios de consumo en vida por sujeto, donde un episodio se definió como una sesión de consumo. Se le preguntaba al sujeto cuántas veces había consumido desde el inicio, tomando en cuenta variación de consumo en fines de semana y vacaciones. De los sujetos consumidores (N=32), se encontró la mediana de episodios (1150), los que estaban por debajo de esta cifra se clasificaron dentro del grupo *moderado* (N= 14), mientras que los que tenían mayor cantidad de episodios fueron clasificados dentro del grupo *frecuente* (N= 18). Existe gran variabilidad con respecto a los parámetros de consumo en diferentes investigaciones, donde algunos clasifican el consumo de marihuana por frecuencia (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Bolla, et al., 2002), otros por años de consumo (Fletcher, et al., 1996; Solowij, et al., 2002; Messinis, et al., 2006), o edad de inicio de consumo (Ehrenreich, et al., 1999). Nuestra muestra, similar a

investigaciones anteriores (Pope, et al., 2001; Jager, et al., 2007), clasificó la cantidad de consumo de sus sujetos por episodios, ya que se toma en cuenta tanto duración como frecuencia de consumo (Pope, Gruber & Yurgelun-Todd, 1995).

### 3.7.2 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión para el grupo de consumo frecuente:
  1. La marihuana como droga de preferencia con un consumo mínimo de dos años y una frecuencia >1150 episodios de consumo en vida.
  2. Consumo nulo o leve de alcohol (AUDIT < 8) (*Cuestionario de Identificación de los Trastornos debido al Consumo de Alcohol*).
  3. Consumo nulo o experimental (< 10 ocasiones) de otras sustancias (excluyendo cafeína, tabaco y alcohol), medido por una historia clínica detallada.
  
- Criterios de inclusión para el grupo de consumo moderado:
  - 1). La marihuana como droga de preferencia con un consumo mínimo de dos años y una frecuencia <1150 episodios de consumo en vida.
  - 2). Consumo nulo o leve de alcohol (AUDIT < 8).
  - 3). Consumo nulo o experimental (< 10 ocasiones) de otras sustancias (excluyendo cafeína, tabaco y alcohol), medido por una historia clínica detallada.
  
- Criterios de inclusión para el grupo control :

1). No presentar historia de abuso o dependencia de cualquier droga (incluyendo la droga de estudio) y excluyendo cafeína y tabaco (esto se corroboró con la historia clínica).

2). Consumo nulo o leve de alcohol (AUDIT < 8).

- Criterios de exclusión para todos los grupos: Presentar alguna alteración neurológica, psiquiátrica, alcoholismo, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia, alteraciones visuales no corregidas o estar tomando algún medicamento psicotrópico.

### 3.7.3 Consideraciones éticas

Todos los participantes obtuvieron información detallada acerca de la evaluación y sus respectivos resultados. La evaluación fue realizada por personas capacitadas para realizar valoraciones neuropsicológicas. A todos los participantes se les garantizó confidencialidad y firmaron un consentimiento informado antes de comenzar las evaluaciones.

## 3.8 ESCENARIO

Las evaluaciones neuropsicológicas se llevaron a cabo en el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología dentro de la Facultad de Psicología.

## 3.9 INSTRUMENTOS

1. *NEUROPSI Atención y Memoria* (Ostrosky-Solís, Gómez, Matute, Rosselli, Ardila & Pineda, 2003)

En esta batería se exploran dos grandes áreas que incluyen la atención y funciones ejecutivas y la memoria. Cada área es explorada por medio de subpruebas en las que se incluyen orientación (tiempo, persona y espacio), atención (selectiva y sostenida), memoria verbal y no verbal (codificación, almacenamiento y evocación) y funciones frontales (premotoras y conceptuales). La prueba está estandarizada con población mexicana de 6 a 85 años y cuenta con normas de acuerdo a edad y escolaridad. A través de las subpruebas se obtiene un puntaje crudo y un puntaje normalizado de acuerdo la edad y escolaridad para el área de atención y funciones ejecutivas, memoria y el total de atención y memoria. Los datos crudos pueden ser graficados en un perfil, permitiendo explorar de manera rápida y concisa las áreas del funcionamiento cognoscitivo que podrían estar afectadas, mientras que con el puntaje total de atención y memoria normalizado es posible clasificar la ejecución de una persona dentro de un rango normal alto, normal, alteraciones de leves a moderadas o alteraciones severas.

La evaluación de cada área cubre diferentes aspectos de ese dominio cognoscitivo en particular, donde la valoración de la memoria comprende el recuerdo inmediato y demorado de información de tipo verbal y visual no verbal. La evocación se evalúa a través del recuerdo libre y por dos tipos de claves (agrupación semántica y reconocimiento). La evaluación de la atención abarca el nivel de alerta, capacidad de retención, eficiencia de la vigilancia y concentración y atención selectiva. Las funciones ejecutivas incluyen la solución de problemas (abstracción y categorización) y tareas de programación motora. Potencialmente, el NEUROPSI proporciona datos relacionados con distintos síndromes neuroanatómicos.

En total, se obtienen 26 puntajes. El puntaje máximo total es 130. La administración de esta prueba toma aproximadamente 60 minutos. La confiabilidad test-retest es de 0.89.

Se distinguen cuatro niveles de desempeño en cada rango de edad y nivel de escolaridad: normal (dentro de una desviación estándar), leve (entre una y dos desviaciones estándar), moderado (entre dos y tres desviaciones estándar) y severo (más de tres desviaciones estándar en relación a las medias en cada grupo de edad y de escolaridad).

Las subpruebas son las siguientes: orientación, retención de dígitos en progresión y regresión, aprendizaje de listas de palabras, codificación y evocación de varias subpruebas: Figura del Rey-Osterreith, historias, nombres y caras, pares asociados; memoria espontánea, con claves, por reconocimiento, formación de categorías, detección visual, detección de dígitos, cubos de Corsi en progresión y regresión, series sucesivas, fluidez verbal semántica y fonológica, fluidez no verbal, funciones motoras, y efecto Stroop.

Tabla 2. Descripción de NEUROPSI Atención y Memoria

| Subprueba                          | Qué evalúa  | Indicación   |
|------------------------------------|---|--|
| <b>CODIFICACIÓN</b>                |   |  |
| Orientación                        | La conciencia en relación al entorno.<br>Atención, percepción y memoria   | Serie de preguntas relacionadas con la orientación personal y espacio-temporal   |
| Retención de dígitos en progresión | Atención auditiva, concentración, procesamiento de información, memoria inmediata   | “Le voy a leer una serie de dígitos que van aumentando en cantidad, y usted debe repetirlos en el mismo orden”   |
| Retención de dígitos en regresión  | Atención auditiva, concentración, memoria de trabajo verbal   | “Le voy a leer una serie de dígitos que van aumentando en cantidad, y usted debe repetirlos en orden inverso”  |
| Curva de memoria espontánea        | Codificación de información verbal auditiva entrante, aprendizaje progresivo, memoria inmediata   | “Le voy a leer una lista de palabras 3 veces, después de cada vez debe repetir las palabras sin importar el orden. En 20 minutos tendrá que recordar la lista”                       |
| Codificación Figura del Rey        | Codificación de información visoespacial entrante, organización perceptual. Funciones ejecutivas (planeación, organización, fragmentación, perseveración, atención) | “Dibuje la figura que está en la planilla tal y como la ve sobre la hoja en blanco, sin borrar ni usar regla. Tiene 5 minutos máximo, y en 20 minutos tendrá que recordar la figura” |
| Codificación. Memoria lógica       | Codificación de información verbal episódica, evocación libre inmediata, organización verbal y sintaxis   | “Voy a leer dos historias, cuando termine de leer cada una, me va a decir todo lo que pueda recordar. En 20 minutos tendrá que recordar ambas historias”                             |

|                                   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|
| Codificación. Caras               | Codificación de información relacionada a memoria verbal semántica, evocación inmediata                         | "Le voy a mostrar dos fotografías de personas con sus nombres. Después de quitar la planilla le preguntaré sus nombres"   |
| Formación de categorías           | Flexibilidad mental y capacidad de abstracción  | "Le voy a mostrar unas láminas con dibujos, usted debe agruparlos de todas las formas posibles en máximo 5 minutos"   |
| <b>Subprueba</b>                  | <b>Qué evalúa</b>   | <b>Indicación</b>   |
| <b>EVOCACIÓN</b>                  |   |   |
| Memoria verbal espontánea         | Almacenamiento y evocación de información verbal auditiva, aprendizaje verbal progresivo, memoria a corto plazo | "Dígame todas las palabras que recuerde de la primera lista que se aprendió"  |
| Memoria verbal por claves         | Evocación de información verbal auditiva con ayuda de claves  | "De la lista de palabras que se aprendió, cuáles eran frutas? Partes del cuerpo? Animales?"   |
| Memoria verbal por reconocimiento | Reconocimiento de información verbal auditiva, interferencia de distractores                                    | "Le voy a leer una lista de palabras, si alguna pertenece a la lista que se memorizó, me dice <i>SI</i> , de lo contrario, debe decir <i>NO</i> "               |
| Detección visual                  | Atención sostenida, escaneo visual y activación e inhibición de respuestas; velocidad de respuesta              | "Esta planilla tiene varios símbolos. En un minuto, marque con una cruz todas las figuras iguales a ésta (una estrella de cinco picos)"                         |
| Pares asociados                   | Codificación de palabras  | "Voy a leer una lista de pares de palabras. Al terminar, yo diré la primera palabra y ud la segunda. Repetiré la lista 3 veces y en 20 minutos debe recordarla" |
| Memoria visoespacial              | Memoria visoespacial a largo plazo  | "Dibuje la figura que copió hace 20 minutos, con todos los detalles que pueda recordar"   |

|                              |  |   |
|------------------------------|--|---|
| Memoria lógica verbal        | Evocación de información lógica-verbal                         | “Repita todo lo que recuerde de cada una de las dos historias que le leí anteriormente”                             |
| Evocación de nombres         | Evocación de información verbal espontánea y con claves        | “Dígame los nombres de las personas cuyas fotos vió hace 20 minutos” (si no recuerda espontáneamente se dan claves) |
| <b>Subprueba</b>             | <b>Qué evalúa</b>  | <b>Indicación</b>   |
| Reconocimiento de caras      | Evocación de información visoespacial y semántica              | “Le voy a mostrar unas fotos, usted debe identificar cuáles ya vió anteriormente”                                   |
| Cubos de Corsi en progresión | Atención visoespacial inmediata y secuenciación                | “Voy a señalar una serie de cubos, cuando termine debe señalarlos en el mismo orden”                                |
| Cubos de Corsi en regresión  | Atención y memoria de trabajo visoespacial                     | “Voy a señalar una serie de cubos, cuando termine debe señalarlos en el orden inverso”                              |
| Detección de dígitos         | Atención sostenida   | “Voy a leer una lista de números, y debe dar un pequeño golpe en la mesa cuando escuche un cinco seguido de un dos” |
| Series sucesivas             | Atención sostenida y automonitoreo de respuesta                | “Le voy a tomar el tiempo, porfavor cuente de tres en tres empezando con el uno hasta llegar al cuarenta”           |
| Fluidez verbal semántica     | Producción de lenguaje semántico, organización de pensamiento, | “En un minuto, dígame todos los nombres de animales que recuerde”   |

|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
|                           | agrupación de palabras en grupos, memoria a corto plazo   |  |
| Fluidez verbal fonológica | Producción de lenguaje fonológico, estrategias para guiar la búsqueda de palabras                   | “En un minuto, dígame todas las palabras que empiezen con <i>P</i> , que no sean palabras derivadas o nombres propios”   |
| Fluidez no verbal         | Inhibición de respuesta y procesos atencionales; fluidez de diseño, auto-monitoreo, auto-corrección | “En esta lámina, debe formar diferentes figuras trazando únicamente 4 líneas y uniendo los puntos que aparecen en cada cuadro, trazando la mayor cantidad de figuras en la menor cantidad de tiempo sin repetir” |
| Pares asociados           | Evocación. Aprendizaje de pares de palabras por asociación semántica, fonológica y no asociación    | “Voy a decir la primera palabra del par que se aprendió hace 20 minutos, y ud me dice la segunda”  |
| <b>Subprueba</b>          | <b>Qué evalúa</b>   | <b>Indicación</b>  |
| <b>FUNCIONES MOTORAS</b>  |   |  |
| Seguir un objeto          | Impersistencia motora   | “Siga este lápiz con sus ojos sin mover la cabeza”<br>(hacia izquierda y derecha)  |
| Reacciones opuestas       | Regulación motora, autorregulación  | “Cuando yo de un golpe sobre la mesa, ud debe dar dos, y cuando yo de dos, ud debe dar un golpe”   |
| Reacción de elección      | Regulación motora, autorregulación, inhibición  | “Cuando yo de un golpe sobre la mesa, ud debe dar dos golpes, y cuando yo de dos golpes, no  |

|                               |  |   |
|-------------------------------|--|---|
|                               |  | debe dar ningún golpe”  |
| Cambio de posición de la mano | Regulación motora, secuenciación de movimientos, secuenciación hemisférica   | “Observe mis movimientos con la mano y hágalos de la misma manera” (mano izquierda y derecha)   |
| Dibujos secuenciales          | Fluidez motora, continuidad y perseveración secuencial, control ejecutivo, perseveración de movimientos particulares | “copie la figura de la lámina en la hoja proporcionada, sin levantar el lápiz ni pausar”  |
| Stroop                        | Atención selectiva y respuesta de inhibición   | Lámina 19: “Lea las palabras lo más rápido que pueda”<br>Lámina 20: “Mencione en qué color están impresos los óvalos lo más rápido posible”<br>Lámina 21: “Mencione en qué color están impresas las palabras lo más rápido que pueda” |

2. AUDIT (Cuestionario de Identificación de los Trastornos debido al Consumo de Alcohol): Es un instrumento de tamizaje auto-administrable que consta de 10 preguntas, donde la puntuación máxima es de 40, y el punto de corte recomendado en México es de <8 puntos para un consumo seguro. >9 puntos implica un consumo riesgoso, mientras que >17 puntos implica un consumo de alcohol dañino. El AUDIT se utiliza frecuentemente para identificar el consumo problema de alcohol, ya que cuenta con una alta sensibilidad (92%) y especificidad (94%), (Morales et al., 2002).
4. Historia Clínica: desarrollada en el laboratorio, esta historia clínica semi-estructurada ve los patrones de consumo de marihuana y otras sustancias, incluyendo edad de inicio, años de consumo, frecuencia de consumo a través de los años, cantidad de consumo y periodos de abstinencia.
5. Índice de Depresión de Beck (BDI) (Beck & Steer, 1993): Se encuentra formado por 21 reactivos en un formato de opción múltiple, y tiene como objetivo medir la presencia y el grado de depresión en adolescentes y adultos. Cada uno de los reactivos del inventario corresponde a una categoría específica de un síntoma y/o actitud depresivo(a). Los reactivos

- se suman para obtener un puntaje total de 0 a 63, donde 0-9 es normal, de 10-16 corresponde a una depresión leve, de 17-29 a una depresión moderada, y de 30-36 a una depresión severa. La versión utilizada fue estandarizada en población mexicana (Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988).
6. Índice de Ansiedad de Beck (BAI) (Beck, Epstein, Brown, 1988): Tiene como objetivo discriminar los síntomas derivados de la ansiedad y de la depresión, mostrando validez convergente. La escala consiste de 21 reactivos, cada uno describe un síntoma común de ansiedad. El sujeto califica el grado en que se ha sido afectado por cada síntoma durante la semana anterior a la evaluación, en una escala de 4 puntos que va de 0 a 3. Los reactivos se suman para obtener un resultado total entre 0 y 63, de acuerdo con la versión estandarizada en población mexicana (Robles, Varela, Jurado, Pérez, 2001), un resultado entre 0-5 es normal, 6 a 15 ansiedad leve, 16-30 ansiedad moderada y 31 a 63 ansiedad severa.
  7. TDAH: Escala para evaluar sintomatología relacionada al Trastorno por Déficit de Atención, adaptada del DSM-IV. Mide síntomas relacionados con inatención, hiperactividad e impulsividad en una escala tipo Likert, donde 0= nunca y 3= casi siempre.

### 3.10 PROCEDIMIENTO

1. A las personas interesadas en participar en la investigación se les indicaba que se estaban estudiando los efectos de sustancias en el funcionamiento cognitivo, sin mencionar cuál era el perfil de sujetos que buscaban los investigadores. A los sujetos se les dieron cuestionarios de consumo de alcohol, depresión, ansiedad, déficit de atención; se les realizó una historia clínica detallada acerca de su consumo pasado y presente

tanto de marihuana como de otras sustancias, incluyendo edad de inicio de consumo, el cambio de consumo a través del tiempo, frecuencia de consumo, vía de administración, calidad del producto y un aproximado de la cantidad de episodios. En esta primera sesión se les dieron los cuestionarios de depresión, ansiedad, TDAH y AUDIT.

Una vez seleccionados los sujetos, se les explicó en qué consistiría la investigación y de estar de acuerdo, firmaron el consentimiento informado. Si los sujetos cumplían con los criterios de selección se les daba una fecha posterior para la evaluación neuropsicológica, donde debían presentar 24 horas mínimas de abstinencia de la marihuana.

2. Al inicio de la segunda sesión, se le preguntaba al sujeto cómo se sentía y si presentaba síntomas relacionados al síndrome de abstinencia (Budney, 2004), para controlar posibles efectos de éste. La segunda sesión duró alrededor de 75 minutos, donde se aplicó la evaluación neuropsicológica, llevada a cabo por medio del *NEUROPSI Atención y Memoria*. Para la aplicación de ésta, se consideraron 26 subpruebas (*Tabla 2*), siguiendo las instrucciones específicas para cada una de éstas. A partir de las respuestas, se realizó la calificación obteniendo un índice global de ejecución, una puntuación normalizada y un perfil neuropsicológico (*Tabla 3*).

*Tabla 3.* Calificación de la prueba *NEUROPSI Atención y Memoria*

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Índice Global de ejecución | a) Atención- Funciones Ejecutivas<br>b) Memoria<br>c) Atención y Memoria |
|----------------------------|--|

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Puntuaciones normalizadas | <p>116 en adelante = Normal alto</p> <p>85- 115= Normal</p> <p>70- 84= Alteración leve</p> <p>69 ó menos= Alteración severa</p>   |
| Perfil Neuropsicológico   | <p>Aquí se grafican los resultados en el perfil general de ejecución, un resumen de las puntuaciones naturales correspondientes a cada subprueba de manera visual. Permite señalar las fortalezas y debilidades del sujeto en cada área evaluada (ver <i>Perfil</i> en el capítulo de Resultados)</p> |

### 3.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron estadísticamente con un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con corrección post-hoc de Bonferroni y Games-Howell utilizando el programa SPSS 12.0 para Windows. Se realizó el ANOVA para cada una de las subpruebas y para los totales de la batería, de las calificaciones obtenidas de los sujetos controles y ambos grupos experimentales. Se realizó un análisis de covarianza para determinar si las variables de edad de los sujetos, AUDIT y síntomas de TDAH entre los grupos afectaban el desempeño en los totales del NEUROPSI Atención y Memoria. También se hizo una regresión lineal, con variables de consumo y los puntajes de las subpruebas y totales de la batería.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En la *Tabla 4* se muestran las características descriptivas de la muestra. Se encontraron diferencias significativas entre la edad del grupo control ( $X=21.7$  años  $\pm 2.2$ ) con respecto al grupo de consumo frecuente, el cual tuvo una media de edad mayor ( $X=23.8$  años  $\pm 2.8$ ). Para controlar los efectos de la edad, se realizó un análisis de covarianza. En cuanto a la escolaridad no se encontraron diferencias significativas, sin embargo el grupo de consumo moderado presentó

una media de escolaridad de 1 año mayor al grupo de controles y consumidores frecuentes ( $X_{mod} = 16.1 \text{ años} \pm 1.5$  vs.  $X_{control} = 14.9 \text{ años} \pm 1.3$  y  $X_{frec} = 15.7 \text{ años} \pm 2.3$ ). No se encontraron diferencias en la edad de inicio y años de consumo entre sujetos consumidores. Como era esperado, sí se encontraron diferencias significativas en los episodios totales de consumo de los consumidores, donde los frecuentes presentaron mayor cantidad de episodios de consumo ( $2694.6 \pm 1776.4$ ) que los moderados ( $478.3 \pm 234.9$ ).

Se encontraron diferencias en el puntaje del AUDIT del grupo control ( $1.8 \pm 1.7$ ) con respecto a ambos grupos consumidores (frecuente=  $5.3 \pm 3.1$ ; moderado=  $6.6 \pm 2.4$ ) ( $F_{(2, 55)} = 26.29$ ,  $p < 0.000$ ).

En la *Tabla 5*, se muestran los resultados de los cuestionarios de depresión, ansiedad y TDAH. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en estas áreas, aunque el grupo de consumo frecuente presentó niveles más elevados de depresión y ansiedad (BDI  $X = 7.5 \pm 5.9$ ; BAI  $X = 9 \pm 6.1$ ),

**Tabla 4. Características descriptivas de la muestra  
Consumidores moderados vs frecuentes y grupo control  
(N=64)**

|                                     | Controles   |       | Moderado     |       | Frecuente     |        | F/t    | p            |
|-------------------------------------|-------------|-------|--------------|-------|---------------|--------|--------|--------------|
|                                     | N=32        |       | N=14         |       | N=18          |        |        |              |
|                                     | M           | DE    | M            | DE    | M             | DE     |        |              |
| Edad (años)                         | <b>21.7</b> | 2.2   | 22.9         | 2.7   | <b>23.8</b>   | 2.8    | 4.35   | <b>0.017</b> |
| Escolaridad (años)                  | 14.9        | 1.3   | 16.1         | 1.5   | 15.7          | 2.3    | 2.9    | 0.058        |
| Sexo (H)                            | 16          | ----- | 8            | ----- | 12            | -----  | -----  | -----        |
| Edad de Inicio de consumo (años)    | -----       | ----- | 17.7         | 3.2   | 16.5          | 2.3    | 1.54   | 0.223        |
| Años de consumo de marihuana (años) | -----       | ----- | 5.3          | 3.1   | 7.3           | 3.6    | 2.67   | 0.112        |
| Episodios totales de consumo        | -----       | ----- | <b>478.3</b> | 234.9 | <b>2694.6</b> | 1776.4 | 21.454 | <b>0.000</b> |
| AUDIT                               | <b>1.8</b>  | 1.7   | <b>5.3</b>   | 3.1   | <b>6.6</b>    | 2.4    | 26.29  | <b>0.000</b> |

correspondiente a *normal* (sin síntomas de depresión) y ansiedad *leve*, seguido del

grupo de consumo moderado (BDI  $X= 6.1 \pm 3.4$ ; BAI  $X= 7 \pm 5.8$ ), *normal* (sin síntomas de depresión) y ansiedad *leve*, y las puntuaciones más bajas las presentó el grupo control (BDI  $X= 4.9 \pm 5.3$ ; BAI  $X= 5.6 \pm 5$ ), *normal* (sin síntomas de depresión y ansiedad), señalando una tendencia de mayor cantidad de síntomas de depresión y ansiedad con mayor consumo de marihuana.

Se encontraron diferencias significativas en el cuestionario de síntomas relacionados con TDAH, donde los consumidores moderados presentaron mayor número de síntomas, comparados con el grupo control ( $F_{(2, 56)} = 4.07, p < 0.022$ ).

**Tabla 5. Totales de cuestionarios de salud mental (N=64)**

|                             | Controles  |     | Moderado    |     | Frecuente |     | Diferencias entre los grupos |              |               |
|-----------------------------|------------|-----|-------------|-----|-----------|-----|------------------------------|--------------|---------------|
|                             | N=32       |     | N=14        |     | N=18      |     | F                            | P            | Diferencia    |
|                             | X          | DE  | X           | DE  | X         | DE  |                              |              |               |
| Índice de Ansiedad de Beck  | 5.6        | 5   | 7           | 5.8 | 9         | 6.1 | 2.44                         | 0.095        | -             |
| Índice de Depresión de Beck | 4.9        | 5.3 | 6.1         | 3.4 | 7.5       | 5.9 | 1.39                         | 0.257        | -             |
| Cuestionario de TDAH        | <b>9.2</b> | 6.7 | <b>14.8</b> | 6.8 | 12.8      | 5.3 | 4.07                         | <b>0.022</b> | <b>C vs M</b> |

Totales de NEUROPSI Atención y Memoria. Como se muestra en la *Tabla 6*, en los tres totales de la prueba se presentaron diferencias entre el grupo control con el grupo de consumo frecuente en el Total Atención y Funciones Ejecutivas ( $F_{(2, 61)} = 11.22, p < 0.000$ ), Total Memoria ( $F_{(2, 61)} = 12.05, p < 0.000$ ) y Total Atención y Memoria ( $F_{(2, 61)} = 7.38, p < 0.001$ ), donde el grupo de consumo frecuente obtuvo puntuaciones por debajo del grupo control en los tres totales. Entre los grupos control y consumo moderado se observaron diferencias significativas en el Total Memoria ( $F_{(2, 61)} = 12.05, p < 0.000$ ), donde las puntuaciones más bajas las presentó el grupo de consumo moderado. No se presentaron diferencias entre los totales de los grupos de consumidores.

| <b>Tabla 6. Resultados de Totales de NEUROPSI Atención y Memoria (N=64)</b> |                  |       |                         |       |                          |       |                                    |              |               |
|---|------------------|-------|-------------------------|-------|--------------------------|-------|------------------------------------|--------------|---------------|
|   | <b>Controles</b> |       | <b>Consumo Moderado</b> |       | <b>Consumo Frecuente</b> |       | <b>Diferencia entre los grupos</b> |              |               |
|   | N=32             |       | N=14                    |       | N=18                     |       |                                    |              | Difere        |
|   | X                | DE    | X                       | DE    | X                        | DE    | F                                  | P            | ncia          |
| <b>TOTALES</b>  |                  |       |                         |       |                          |       |                                    |              |               |
| Total Atención y Funciones Ejecutivas                                       | <b>119.9</b>     | 9.22  | 112.6                   | 14.15 | <b>104.72</b>            | 11.03 | 11.22                              | <b>0.000</b> | <b>C vs F</b> |
| Total Memoria   | <b>118.8</b>     | 14.5  | <b>104.57</b>           | 12.34 | <b>100.5</b>             | 13.08 | 12.05                              | <b>0.000</b> | <b>C vs M</b> |
|   |                  |       |                         |       |                          |       |                                    | <b>0.000</b> | <b>C vs F</b> |
| Total Atención y Memoria  | <b>127.43</b>    | 30.48 | 109.14                  | 12.89 | <b>102.61</b>            | 11.6  | 7.38                               | <b>0.001</b> | <b>C vs F</b> |

En la *Tabla 7* se presentan los resultados por subprueba del NEUROPSI Atención y Memoria, que se encuentran divididas en áreas de atención, memoria (codificación, evocación y de trabajo) y funciones ejecutivas.

Atención. En las subpruebas de atención se mostraron diferencias en el total de detección visual ( $F_{(2,61)} = 6.83, p < 0.002$ ) y detección de dígitos ( $F_{(2,61)} = 4.78, p < 0.012$ ). Con correcciones de Bonferroni y Games-Howell a posteriori se comprobó que para ambas subpruebas las diferencias se presentaron entre el grupo control con respecto al grupo de consumo frecuente ( $p < 0.03$ ), con un menor desempeño del grupo de consumo frecuente (*Tabla 4*).

Memoria. En la codificación se mostraron diferencias entre el grupo control con el grupo de consumo frecuente en las historias de memoria lógica ( $F_{(2,61)} = 6.25, p < 0.003$ ), igualmente se presentaron diferencias entre el grupo control con el grupo de consumo moderado en las historias de memoria lógica ( $F_{(2,61)} = 6.25, p < 0.003$ ), donde las puntuaciones más bajas las presentó el grupo de consumo

frecuente seguido del grupo de consumo moderado. No se mostraron diferencias entre los grupos de consumidores.

Con respecto a la evocación se mostraron diferencias entre el grupo control con el grupo de consumo frecuente en memoria verbal espontánea ( $F_{(2,61)} = 3.64, p < 0.032$ ), donde el grupo de consumo frecuente presentó las puntuaciones más bajas. También se mostraron diferencias entre el grupo control con el grupo de consumo frecuente en la Figura de Rey–Osterreith ( $F_{(2,61)} = 6.45, p < 0.003$ ), las historias de memoria lógica ( $F_{(2,61)} = 11.88, p < 0.000$ ) y nombres de caras ( $F_{(2,61)} = 4.96, p < 0.010$ ), donde el grupo de consumo frecuente puntuó por debajo del grupo control en cada una de estas subpruebas. Por otro lado, las diferencias entre el grupo control y el grupo de consumo moderado se mostraron en la Figura de Rey–Osterreith ( $F_{(2,61)} = 6.45, p < 0.003$ ) y las historias de memoria lógica ( $F_{(2,61)} = 11.88, p < 0.000$ ), donde el grupo de consumo moderado puntuó por debajo del grupo control. No se observaron diferencias entre los grupos control y consumo moderado en esta área.

En general el grupo control mantuvo una adecuada evocación mostrando las mejores puntuaciones, mientras que el grupo con más deficiencias fue el de consumo frecuente.

Funciones Ejecutivas. Se presentaron diferencias entre el grupo control con el grupo de consumo frecuente en el total de Funciones Motoras ( $F_{(2, 61)} = 9.42, p < 0.000$ ), en Formación de Categorías ( $F_{(2, 61)} = 8.04, p < 0.001$ ), en Fluidez verbal fonológica ( $F_{(2,61)} = 4.15, p < 0.020$ ), al igual que en aciertos de Stroop ( $F_{(2,61)} = 3.19, p < 0.048$ ), donde el grupo de consumidores frecuentes puntuó por debajo del grupo control.

Se encontraron diferencias entre el grupo de consumo moderado con el grupo de consumo frecuente en funciones motoras ( $F_{(2,61)} = 10.98, p < 0.000$ ).

**Tabla 7. Resultados de NEUROPSI Atención y Memoria por subpruebas (N=64)**

|                                 | Controles    |      | Moderado |      | Frecuente    |      | Diferencias<br>entre los grupos |              |               |
|---------------------------------|--------------|------|----------|------|--------------|------|---------------------------------|--------------|---------------|
|                                 | n=32         |      | n=14     |      | n=18         |      | F                               | p            | Diferencia    |
|                                 | X            | DE   | X        | DE   | X            | DE   |                                 |              |               |
| <b>ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN</b> |              |      |          |      |              |      |                                 |              |               |
| Digitos en progresión           | 6.5          | 1.1  | 5.86     | 0.77 | 6.11         | 0.99 | 2.16                            | 0.12         | -             |
| Cubos en progresión             | 6.41         | 1.1  | 6.21     | 1.1  | 6.22         | 0.94 | 0.24                            | 0.79         | -             |
| Detección de dígitos (total)    | <b>9.96</b>  | 0.17 | 9.78     | 0.42 | <b>9.61</b>  | 0.61 | 4.78                            | <b>0.012</b> | <b>C vs F</b> |
| Detección visual aciertos       | <b>21.41</b> | 2.24 | 20.71    | 2.5  | <b>18.72</b> | 2.82 | 6.83                            | <b>0.002</b> | <b>C vs F</b> |
| Series sucesivas                | 2.25         | 1.1  | 2        | 1.41 | 2            | 1.24 | 0.32                            | 0.72         | -             |
| <b>MEMORIA DE TRABAJO</b>       |              |      |          |      |              |      |                                 |              |               |
| Dígitos en regresión            | 5.19         | 1.35 | 4.36     | 0.75 | 4.39         | 0.78 | 4.33                            | 0.017        | -             |
| Cubos en regresión              | 6.16         | 1.3  | 5.71     | 1.14 | 5.89         | 0.76 | 0.76                            | 0.47         | -             |

| <b>CODIFICACIÓN</b>         |              |       |              |      |              |      |       |              |  |
|-----------------------------|--------------|-------|--------------|------|--------------|------|-------|--------------|--|
| Curva de memoria            | 8.44         | 1     | 8.21         | 1.31 | 7.89         | 1.37 | 1.17  | 0.31         | -  |
| Pares asociados             | 10.31        | 1.3   | 10.43        | 1.45 | 9.56         | 1.61 | 1.98  | 0.14         | -  |
| Promedio Historias          | <b>13.47</b> | 1.41  | <b>12.14</b> | 1.79 | <b>11.94</b> | 1.86 | 6.25  | <b>0.003</b> | <b>C vs F</b><br><b>C vs M</b>                 |
| Figura del Rey              | 34.4         | 2.73  | 34.07        | 2.05 | 33.05        | 2.98 | 1.42  | 0.25         | -  |
| Caras                       | 4            | 0     | 3.93         | 0.27 | 4            | 0    | 1.83  | 0.169        | -  |
| <b>EVOCACIÓN</b>            |              |       |              |      |              |      |       |              |  |
| Mem Verb espontánea (total) | <b>9.78</b>  | 1.4   | 8.93         | 2.2  | <b>8.44</b>  | 1.94 | 3.64  | <b>0.032</b> | <b>C vs F</b>                                  |
| Mem Verb por claves (total) | 9.81         | 1.5   | 9.14         | 1.6  | 8.83         | 1.98 | 2.14  | 0.126        | -  |
| Mem Verb x reconocimiento   | 11.16        | 0.88  | 10.71        | 1.38 | 11.29        | 1.7  | 2.26  | 0.113        | -  |
| Figura del Rey              | <b>27.06</b> | 4.13  | <b>23.28</b> | 2.8  | <b>23.52</b> | 4.66 | 6.45  | <b>0.003</b> | <b>C vs M</b><br><b>0.003</b><br><b>C vs F</b> |
| Promedio Historias          | <b>13.21</b> | 1.43  | <b>11.25</b> | 1.84 | <b>11.33</b> | 1.60 | 11.88 | <b>0.000</b> | <b>C vs M</b><br><b>0.000</b><br><b>C vs F</b> |
| Pares asociados             | 11.63        | 0.707 | 11.79        | 0.42 | 11.22        | 1.2  | 2.15  | 0.125        | -  |
| Nombres reconocimiento      | <b>6.31</b>  | 1.9   | 5.07         | 2.09 | <b>4.39</b>  | 2.5  | 4.96  | <b>0.010</b> | <b>C vs F</b>                                  |
| <b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b> |              |       |              |      |              |      |       |              |  |
| Formación de categorías     | <b>24.03</b> | 1.8   | 21.9         | 3.7  | <b>20.6</b>  | 3.8  | 8.04  | <b>0.001</b> | <b>C vs F</b>                                  |
| Fluidez verbal semántica    | 25.03        | 6.3   | 24.14        | 3.5  | 24.17        | 2.5  | 0.25  | 0.78         | -  |
| Fluidez verbal fonológica   | <b>19.7</b>  | 0.53  | 19.21        | 2.8  | <b>16.72</b> | 2.8  | 4.15  | <b>0.020</b> | <b>C vs F</b>                                  |
| Fluidez no verbal           | 20.22        | 5.9   | 19.07        | 4.6  | 18.78        | 5.9  | 0.44  | 0.65         | -  |
| Funciones motoras           | <b>19.7</b>  | 0.53  | <b>19.64</b> | 0.49 | <b>18.88</b> | 0.90 | 9.42  | <b>0.000</b> | <b>C vs F</b><br><b>0.000</b><br><b>M vs F</b> |
| Stroop (tiempo)             | 27.94        | 6     | 30           | 4.16 | 29.06        | 5.88 | 0.70  | 0.49         | -  |
| Stroop (aciertos)           | <b>35.71</b> | 0.52  | 35.4         | 1.15 | <b>35.2</b>  | 0.70 | 3.19  | <b>0.048</b> | <b>C vs F</b>                                  |

Se realizó un análisis de covarianza para determinar si las diferencias encontradas en los puntajes significativos de edad de los sujetos, AUDIT y TDAH entre los grupos afectaban el desempeño en los totales del NEUROPSI Atención y Memoria. Se encontró que ninguna de las variables mencionadas covariaban significativamente con los puntajes en la ejecución de dicha batería.

**Tabla 8. Análisis de Covarianza (ANCOVA)**

| Totales del NEUROPSI            | Edad de sujetos |       | AUDIT |       | TDAH  |       |
|---------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                 | F               | p     | F     | p     | F     | p     |
| Atención y Funciones Ejecutivas | 0.006           | 0.937 | 0.367 | 0.548 | 0.213 | 0.646 |
| Memoria                         | 0.019           | 0.891 | 0.206 | 0.652 | 0.075 | 0.786 |
| Atención y Memoria              | 0.446           | 0.508 | 3.58  | 0.064 | 0.546 | 0.464 |

# NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA

## PERFIL GENERAL DE EJECUCIÓN

Dr. Faggy Caspary-Solis, Mtro. Ma. Esther Gómez, Dra. Esmeralda Matute, Dra. Mirna Rossetti, Dr. Alfredo Acosta y Dr. David Prieta

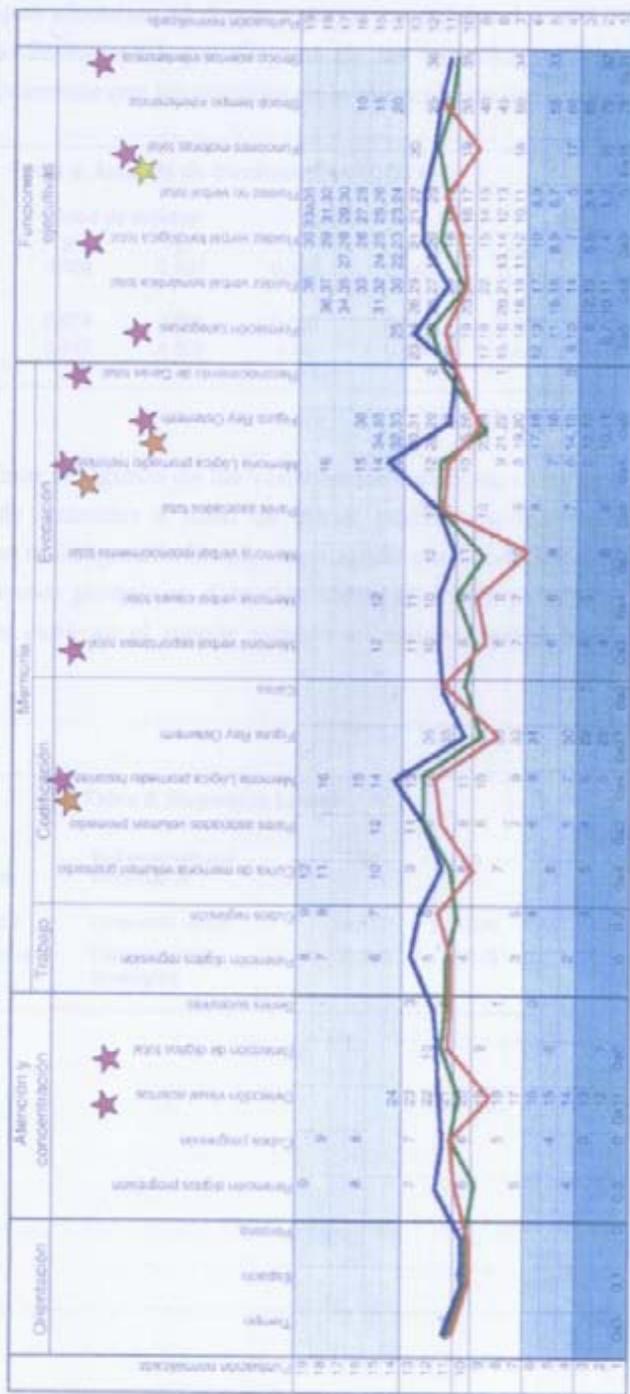
Rango de edad: 16 - 30 años

Rango de escolaridad: 10 - 22 años

Nombre:

Edad:

Género:



\*\* RECIBIR FOTOCOPIA DE ESTE PERFIL PUEDE INCLUIR DATOS ALTERADOS

Con el fin de determinar si algunas de las variables de consumo, como cantidad de episodios, años de consumo o edad de inicio, podían explicar los datos encontrados, se realizó una regresión lineal, encontrando que la edad de inicio de consumo explica el menor puntaje en detección visual ( $F=5.185$ ,  $p=0.032$ ) y que los años de consumo explican el menor puntaje en fluidez verbal fonológica ( $F=6.37$ ,  $p < 0.018$ ).

**Tabla 9. Regresión Lineal**

| <b>Variable Dependiente</b> | <b>Subpruebas del NEUROPSI</b> | <b>R2</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Edad de Inicio              | Detección visual               | 0.172     | 0.032    |
| Años de consumo             | Fluidez verbal fonológica      | 0.203     | 0.018    |

## CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

De acuerdo con el objetivo general de la presente investigación, se determinó y se comparó el efecto del consumo frecuente y moderado de marihuana sobre el perfil neuropsicológico de un grupo de 64 jóvenes estudiantes universitarios. Se compararon los puntajes de 18 consumidores frecuentes, 14 moderados y 32 sujetos control en la prueba NEUROPSI Atención y Memoria. Con el fin de medir los efectos no agudos del consumo de

marihuana, ambos grupos de consumidores presentaban un mínimo de 24 horas de abstinencia al realizar la prueba.

Los objetivos específicos también se cumplieron, ya que se evaluó y se comparó el efecto del consumo frecuente y moderado de marihuana en los procesos atencionales y de memoria en jóvenes universitarios, en donde se mostró que ambos grupos de consumidores presentaban un menor rendimiento comparado con el grupo de controles en los tres totales de la prueba y en áreas de atención sostenida y selectiva, codificación y evocación de información verbal auditiva, evocación en tareas visoespaciales, evocación de nombres y áreas de funciones ejecutivas- fluidez verbal, flexibilidad mental y funciones motoras.

Estos resultados son consistentes con la hipótesis propuesta, en donde se plantea que existen diferencias significativas en la atención y memoria de consumidores frecuentes y moderados de marihuana con sujetos control. A pesar de que se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los dos grupos de consumidores, y que los puntajes del grupo de consumo frecuente fueron los más bajos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar entre los grupos consumidores. Tampoco se encontraron diferencias al comparar grupos clasificados por edad de inicio de consumo.

El consumo de marihuana se encuentra relacionado con un rendimiento menor en los tres totales de la prueba NEUROPSI Atención y Memoria, donde los consumidores frecuentes presentaron un puntaje más bajo que los moderados, mientras que éstos puntuaron por debajo del grupo control. Si bien los consumidores de marihuana no presentaron alteraciones clínicamente significativas, sus puntuaciones fueron menores a lo esperado para su edad y su escolaridad. Esto es, a pesar de presentar un rendimiento menor, las puntuaciones de ambos grupos consumidores se encontraron dentro del rango *normal* en los tres totales. Los sujetos control puntuaron *normal alto* en el total de Atención y Funciones Ejecutivas, y en el rango *normal* en los otros dos totales.

Los resultados de la presente investigación concuerdan parcialmente con los hallazgos de Fletcher, et al., (1996) quienes compararon la atención y memoria de cuatro grupos, 17 consumidores crónicos de cannabis de mayor edad ( $x$  de edad= 45.31 años) con una frecuencia de consumo de 2 a 7 veces por semana y un promedio de 34 años de consumo, pareados con 30 controles; 37 consumidores crónicos de cannabis de edad menor al grupo anterior ( $x$  de edad= 29.29 años) con un promedio de 8 años de consumo de 2 a 7 veces por semana, pareados con 49 controles. Los consumidores de mayor edad ( $x$ = 45.3 años) mostraron un menor rendimiento en pruebas de atención selectiva, resultado que concuerda con la presente investigación.

Otros hallazgos que concuerdan con los resultados de esta investigación son los de Solowij, et al., (2002), quienes compararon 51 consumidores ( $x$  de edad= 28.7 años) de corta duración ( $x$  de años de consumo= 10.2 años; mediana días/mes consumo= 28.3) y 51 consumidores ( $x$  de edad= 42.1 años) de larga duración ( $x$  de años de consumo= 23.9 años; mediana días/mes consumo= 27.4), comparados con 33 controles ( $x$  de edad= 34.8 años), encontrando un rendimiento menor en retención y evocación de información verbal auditiva en consumidores de larga duración, seguido de consumidores de menor duración y controles. A pesar de que los consumidores de menor duración se asemejan más a esta muestra en edad y años de consumo, son los resultados de aquellos con mayor tiempo de consumo los que coinciden con esta investigación.

Un dato relevante es que a mayor consumo de marihuana, se encontró un mayor número de pruebas afectadas. El consumo moderado de marihuana, definido en esta investigación como un consumo regular de al menos dos años con una frecuencia total de <1150 episodios, se encuentra relacionado con un menor rendimiento en pruebas de memoria y funciones motoras, específicamente en la codificación y evocación de memoria verbal auditiva, evocación de

memoria visoespacial, total de memoria y funciones motoras, con respecto al grupo control.

Por otro lado, el consumo frecuente de marihuana, definido como un consumo regular de al menos dos años con una frecuencia total de >1150 episodios, se encuentra relacionado con un menor desempeño en pruebas que evalúan atención sostenida y selectiva, memoria visoespacial, codificación y evocación de información verbal, almacenamiento y evocación libre de listas de palabras, aprendizaje verbal, flexibilidad mental, producción de lenguaje fonológico, regulación motora y secuenciación de movimientos, y respuesta de inhibición.

Los resultados anteriores concuerdan con Bolla, et al., (2002) quienes compararon tres grupos a los 28 días de abstinencia: 7 fumadores esporádicos (x de edad= 24.6 años), 8 moderados (x de edad= 21.9 años) y 7 crónicos (x de edad= 20.7), divididos por frecuencia de consumo de *joints* por semana, encontrando que los consumidores crónicos tienen un menor desempeño en evocación de memoria verbal y visual, visopercepción y destreza manual, mientras que los consumidores moderados mostraron menor ejecución en memoria, funciones ejecutivas y destreza manual. Bolla et al. no encontraron diferencias en atención y concentración, sin embargo sólo evaluaron estas funciones con una subprueba de cancelación, mientras que nuestra batería consiste de 5 subpruebas que evalúan diferentes áreas de la atención y la concentración. Igualmente, el criterio de clasificación de Bolla et al. fue por consumo de *joints* por semana, mientras que el nuestro fue por episodios de consumo totales.

Messinis, et al. (2006) también reportaron afectaciones en memoria verbal (retención y evocación), fluidez verbal (fonológica y semántica), tareas de atención y velocidad psicomotora en 20 consumidores frecuentes con > 10 años de consumo. Reportaron afectaciones en evocación de memoria verbal de 20 consumidores crónicos infrecuentes con < 10 años de consumo, comparados con

24 sujetos control. Estos resultados coinciden con los encontrados en la presente investigación, exepctuando significancias en funciones motoras y formación de categorías, áreas no evaluadas por Messinis, et al.

El menor rendimiento por parte del grupo de consumo frecuente en evocación de información verbal auditiva, coincide con las investigaciones de Solowij, et al. (2002) y Bolla, et al. (2002). El menor desempeño en atención sostenida coincide con Pope & Yurgelun-Todd (1996) y en atención selectiva con Fletcher, et al. (1996).

Los resultados de la presente investigación, así como de estudios previamente realizados, señalan que la memoria parece ser el proceso más afectado en consumidores de marihuana. Así por ejemplo, las dificultades en la evocación de información verbal son uno de los hallazgos más constantes en los estudios neuropsicológicos relacionados con la marihuana (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Solowij, et al., 2002; Pope et al., 2001; Bolla, et al., 2002; Messinis, et al., 2006). De manera similar, los hallazgos de la presente investigación reflejan una disminución de la memoria episódica en consumidores moderados y frecuentes. Parece ser que las afectaciones en la memoria bajo efectos agudos de consumo de marihuana (Ranganathan & Cyril D'Souza, 2006), particularmente en la evocación libre de información, persisten más allá de la intoxicación aguda, y se encuentran relacionadas a una variedad de parámetros de consumo como: frecuencia (Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Bolla, et al., 2002), años de consumo (Fletcher, et al., 1996; Solowij, et al., 2002; Messinis, et al., 2006), edad de inicio de consumo (Ehrenreich, et al., 1999) o cantidad de consumo (Pope, et al., 2001). Aunque los parámetros precisos de consumo de cannabis que resultan en un menor rendimiento de memoria no han sido determinados, esta investigación encontró una relación con la cantidad de episodios de consumo, donde a mayor cantidad de episodios de consumo (frecuencia), se encontró un menor rendimiento en pruebas de memoria. Los años de consumo no correlacionaron con los resultados neuropsicológicos, probablemente debido al poco tiempo de

consumo de nuestra población (moderados  $5.3 \pm 3.1$  años; frecuentes  $7.3 \pm 3.6$  años) comparado con las investigaciones revisadas anteriormente, que incluyen sujetos con más de 10 años de consumo (Fletcher et al., 1996, Solowij et al., 2002). La cantidad consumida no fue calculada, pues es el parámetro menos exacto para calcular por autorreporte, ya que existe variabilidad en cuanto a la forma de consumo (pipa, bong, churro compartido) y en el porcentaje de THC de la marihuana que se consume (hashish, skunk, etc).

Diversas investigaciones han reportado que el inicio de consumo en la adolescencia es más dañino que en la etapa adulta (Bolla, et al., 2002; Pope, et al., 2003; Solowij, et al., 2002; Medina, Hanson, Schewinsburger, Cohen-Zion, Nagel & Tapert, 2007). En el aspecto neurobiológico, se ha planteado que el inicio de consumo de la marihuana antes de los 17 años puede llevar a una disminución en el tamaño total del cerebro y en el porcentaje de materia gris (Wilson, et al., 2000). Estos hallazgos son consistentes con la teoría de que la exposición crónica a la marihuana durante periodos críticos de neurodesarrollo en la adolescencia, puede afectar el desarrollo cerebral. El inicio temprano de consumo de marihuana en la presente investigación se relacionó con un menor desempeño en la tarea de detección visual, la cual mide atención selectiva. Esto también se encontró en una investigación donde se evaluaban los efectos de la edad de inicio de consumo con diferentes tareas de atención (Ehrenreich, et al., 1999), observándose diferencias en detección visual en personas que iniciaron su consumo de marihuana entre los 12 y 15 años. Neurofisiológicamente, éste es un periodo vulnerable, donde las redes atencionales en desarrollo pueden ser afectadas a nivel molecular por cannabinoides exógenos. Aunado a esto, hay una receptividad específica del sistema visual a los cannabinoides, los cuales pueden afectar el procesamiento de información visual (Medina, et al., 2007). Dado que la mayoría de la muestra estudiada inició su consumo en la adolescencia, la evidencia anterior apoya los resultados encontrados.

A pesar de que algunas investigaciones no reportan alteraciones en la población de consumidores jóvenes de marihuana (Fletcher, et al., 1996; Pope & Yurgelun-Todd, 1996), esto podría estar relacionado con que en el estudio de Pope & Yurgelun-Todd (1996) se compararon consumidores crónicos con infrecuentes, no con un grupo control. Sus sujetos podrían haber tenido poco tiempo consumiendo, ya que no mencionan este dato con detalle, y el único requisito fue que sólo que debían presentar un mínimo de 2 años de consumo para participar.

Otra explicación apoyando los resultados significativos en la presente investigación, es que en ésta se empleó una batería de 35 subpruebas que miden diferentes tipos de atención, memoria y funciones ejecutivas, a diferencia de las investigaciones revisadas, las cuales miden a consumidores con baterías neuropsicológicas que contienen en promedio 8 subpruebas, no suficientes para abarcar dichos procesos de manera completa.

En el aspecto neurobiológico es importante señalar que las funciones cognitivas afectadas en consumidores de marihuana en la presente investigación, incluyendo la atención selectiva y sostenida, cambio atencional, codificación y evocación de memoria visual, verbal y episódica, reconocimiento de caras, funciones motoras, funciones ejecutivas e inhibición, dependen de un funcionamiento intacto del hipocampo, de la corteza prefrontal y del cerebelo (Kandel, 1995; Ardila & Ostrosky-Solís, 1991), procesos que se llevan a cabo en áreas con alta densidad de receptores cannabinoides (Herkenham, 1990). De hecho, estudios de neuroimagen han encontrado anormalidades en áreas prefrontales, cerebelares e hipocámpicas en consumidores de marihuana (Block, et al., 2002; Eldreth, et al., 2004; Loeber & Yurgelun-Todd, 1999; Lundqvist, et al., 2001).

Matochik, et al. (2005) proponen que las alteraciones de activación metabólica en áreas relacionadas a la memoria por parte de consumidores de marihuana encontradas en investigaciones anteriores (Block, et al., 2002; Jager, et al., 2007) podrían ser un fenómeno secundario a otros efectos globales o focales

de la marihuana en el cerebro, como cambios estructurales en el tejido neuronal de áreas hipocámpicas. El hipocampo es la estructura que ha recibido la mayor cantidad de atención en la investigación de marihuana y cerebro, debido a la alta densidad de receptores CB1 en el cerebro humano. Investigaciones en animales señalan que sí hay daño neuronal en regiones del hipocampo y corteza relacionadas a la administración crónica de THC (Chan, et al., 1998; Lawston, et al., 2000). Scallet, Uemura & Andrews (1987) encontraron una disminución en el volumen de neuronas de la región CA3 del hipocampo, mientras que Lanfield, et al., (1988) encontraron afectaciones en la región CA1.

Aunque continúa el debate acerca de la neurotoxicidad de la marihuana y si ésta causa daños permanentes a nivel estructural (Iversen, 2003), la revisión de la literatura señala una asociación entre afectaciones de memoria relacionadas al hipocampo y el consumo de marihuana (Solowij, 1998).

El cerebelo es un área responsable de coordinación motora (Julien, 2005), aunque también se ha visto que juega un papel en la atención selectiva y el cambio atencional (Block, 2000). El globo pálido y el cíngulo anterior, áreas también con alta cantidad de receptores CB1, se encuentran relacionadas a atención selectiva y dividida. La afectación en estas áreas tiene consecuencias importantes, ya que para algunas tareas es necesario enfocar la atención y concentrarse sólo en la tarea requerida, sin embargo hay otros momentos donde uno debe cambiar su atención entre varios estímulos de información. La presencia de cannabinoides exógenos en el organismo por largos periodos de tiempo puede llegar a modificar el trabajo normal de estas funciones atencionales, resultando en una posible alteración en la modulación del cambio atencional y en una amplia distribución de recursos sobre estímulos irrelevantes.

La corteza prefrontal, la cual también tiene alta densidad de receptores CB1, aunque en un menor grado que áreas subcorticales (Herkenham, 1990), se encuentra relacionada con conductas dirigidas a meta, como la planeación, la organización, la inhibición de estímulos y el mantenimiento de pensamiento

flexible, funciones afectadas en los consumidores frecuentes de la presente investigación (Ostrosky-Solís et al., 2003).

Los efectos que ejercen los cannabinoides exógenos sobre el sistema canabinoide endógeno, después de varios años de consumo crónico de cannabis, conllevan a cambios que podrían resultar en deficiencias cognitivas. Lundqvist (2005) sugiere que los cannabinoides exógenos probablemente interfieren en el procesamiento de información sensorial, interrumpiendo la transmisión de actividad neuronal entre hipocampo y corteza, lo cual a su vez lleva a una fragmentación de redes neuronales.

El presente trabajo corrobora investigaciones anteriores, las cuales concluyen que el consumo frecuente y prolongado de marihuana sí afecta el rendimiento cognitivo de aquellas personas que la consumen. Principalmente, disminuye el rendimiento en tareas de memoria verbal.

Los hallazgos encontrados tienen implicaciones importantes para toda la población: para los jóvenes de 18 a 30 años, el principal grupo de consumidores en México, que incluye a estudiantes universitarios; para profesionistas en las áreas de salud, ya que existe literatura médica la cual señala los posibles beneficios terapéuticos del consumo de marihuana para tratar ciertas condiciones; para la población en general, ya que es la sustancia ilegal de mayor consumo en el país y existe una campaña para su despenalización y futura legalización. Por estas razones, la marihuana debe dejar de verse como una droga que 'no causa adicción o dependencia', que 'no hace daño', que 'no tiene afectaciones como otras drogas'. Contrario a lo que muchos jóvenes piensan, el consumo de marihuana no tiene que ser cotidiano para que tenga un impacto en sus funciones cognitivas. La evidencia disponible hasta ahora sugiere que aunque el consumo de marihuana no produce disfunciones severas ni clínicamente significativas en las funciones cognitivas, las afectaciones sutiles en funciones superiores de memoria y atención tienen un impacto en el

funcionamiento cotidiano, especialmente en personas que requieren altos niveles de capacidad cognitiva, como estudiantes universitarios.

Futuras investigaciones deberán esclarecer si existe una recuperación parcial o total de las funciones afectadas después de un periodo de abstinencia más prolongado, y cuáles factores contribuyen a diferencias individuales en esta recuperación.

Al mismo tiempo, los resultados de esta investigación señalan que, aunque no se saben los mecanismos específicos de los efectos de cannabinoides en el cerebro, sí juegan un papel importante en la atención y memoria. Investigaciones futuras que exploren el rol de los endocannabinoides en el cerebro, junto con sus agonistas y antagonistas, podrían brindar interesantes contribuciones a las áreas de adicciones, cognición y aprendizaje.

### Limitaciones

A pesar de los hallazgos obtenidos en esta investigación, es importante mencionar que a lo largo de su desarrollo se presentaron algunas limitaciones:

1. La cuantificación de consumo por autorreporte probó ser difícil dada la cantidad de variables a considerar- frecuencia de consumo, duración, cantidad consumida, la cual varía dependiendo del implemento que se usa (joint, bong, pipa, etc) y variedad de marihuana (puede variar desde 2% a 35% de THC).
2. Es difícil generalizar los resultados encontrados a todo consumidor de marihuana, ya que el criterio de selección utilizado fue estricto. Comorbilidad psiquiátrica (trastornos de ansiedad, depresión) y consumo de alcohol son características comunes en consumidores de sustancias, sin

embargo se excluyeron individuos con estos trastornos para evitar los efectos cognitivos que pueden causar estos factores.

### Sugerencias

Por otro lado, resulta esencial considerar algunos elementos para mejorar la presente investigación, entre los que se encuentran:

1. Aumentar la muestra a estudiar considerablemente, agrupándola en consumidores con y sin trastornos psiquiátricos y consumo de alcohol, para así poder generalizar los resultados a la población real de consumidores.
2. Aumentar los días de abstinencia de la muestra para ver los efectos persistentes del consumo crónico de marihuana. Los efectos cognitivos vistos podrían ser atribuidos al síndrome de abstinencia agudo o sub-agudo, o a efectos residuales.

### CONCLUSIÓN

Aunque el consumo crónico de marihuana se encuentra asociado a un rendimiento neurocognitivo reducido, el rendimiento neuropsicológico de los estudiantes evaluados no mostró anormalidades clínicas de acuerdo a los puntos de corte de la prueba NEUROPSI Atención y Memoria. Sin embargo, si se considera que la edad promedio de los grupos evaluados fue sólo 22.8 años, es posible que si continúan su consumo frecuente de marihuana por un periodo de tiempo más prolongado, éstos puedan llegar a tener una reducción progresiva de rendimiento cognitivo, la cual afecte sus funciones de una manera más significativa. El tipo de deficiencias observadas en esta investigación,

particularmente en la disminución sutil en capacidad de memoria, puede tener un impacto en logros académicos, eficacia laboral, relaciones interpersonales y en el funcionamiento cognitivo cotidiano.

Los resultados encontrados tienen implicaciones importantes tanto para las áreas de prevención y tratamiento, como para investigaciones futuras en la línea básica de investigación. El patrón de rendimiento de consumidores en las pruebas de aprendizaje y memoria encuentra que el consumo crónico y prolongado de marihuana puede llegar a resultar en un deterioro cognitivo prematuro. Sin embargo, la cantidad de tiempo que persistan las deficiencias reportadas, o qué tanto pueda existir una recuperación después de abstinencia de la sustancia, son preguntas importantes que deberán ser contestadas en futuras investigaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aceto, M. D., Scates, S. M., Lowe, J. A. & Martin, B. R. (1996). Dependence on delta 9-tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278, 1290-5.

2. Ameri, A. (1999). The Effects of Cannabinoids on the Brain. *Progress in Neurobiology*, 58, 315- 348.
3. Ameri, A., Wilhelm, A. & Simmet, T. (1999) Effects of the endogenous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *British Journal of Pharmacology*, 126, 1831-1839
4. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed). Washington, DC: Author
5. Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A, et al. Cannabis and Schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts, *Lancet*, 1987, 2, 1483-5.
6. Ardila & Ostrosky-Solis (1991). *Diagnóstico del Daño Cerebral*. México: Trillas
7. Atha, M. J. & Blanchard, S. (1997) Regular users, self-reported drug consumption patterns and attitudes towards drugs among 1333 regular cannabis users. UK: *Independent Drug Monitoring Unit*
8. Baddeley, A. D. (1992). *Working memory*. *Science*, 255, 556- 559.
9. Baddeley, A. D. (1998). Recent developments in working memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 234-238.
10. Balthazar, M. L., Martinelli, J. E., Cendes, F. & Damasceno, B. P. (2007). Lexical semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65, 3.

11. Beal, J. A., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T. F. & Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10, 89-97.
12. Beck & Steer. (1993). Inventario de depresión de beck. Estandarizada en población mexicana: Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela (1988).
13. Beck, Epstein & Brown (1988). Inventario de ansiedad de beck. Estandarización en México : Robles, Varela, Jurado, Pérez (2001).
14. Belcher, H. M. & Shinitzky, H. E. (1998). Substance Abuse in Children: Prediction, Protection and Prevention. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 152, 952-960.
15. Block R., O'Leary D., Koepfel, J. A., Flaum, M., Schultz, S. K., Andreasen, N. C., Boles Ponto, L., Watkins, G. L., Hurtig, R. R. & Hichwa, R. D. (2002). Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 237-250.
16. Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59, 1337-1343.
17. Breivogel, C. S. & Childers, S, R. (1998). The Functional Neuroanatomy of Brain Cannabinoid Receptors. *Neurobiology of Disease*, 5, 417-431.

18. Budney, A. J., Hughes, J. R., Brent, A. M., Novy, P. L. (2001). Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Archives of General Psychiatry*, 58, 917-24.
19. Budney, A. J., Hughes, J. R., Moore, B. A., Vandrey, R. (2004). Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1967-77
20. Chan, G. C., Hinds, T. R., Impey, S. & Storm, D. R. (1998). Hippocampal Neurotoxicity of delta-9-Tetrahydrocannabinol. *Journal of Neuroscience*, 18, 5322-5332.
21. Colman, A. (2001). *Oxford Dictionary of Psychology*. UK: Oxford University Press, pp. 438.
22. Darmani, N. A. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB1 receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Neuropsychopharmacology*, 24, 198-203.
23. Di Marzo, V., Goparaju, S. K., Wang, L., Liu, J., Bátkai, S., Járjai, Z., Fezza, F., Miura, G. I., Palmiter, R. D., Sugiura, T. & Kunos, G. (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 410, 822-5.
24. Egerton, A., Allison, C., Brett, R. B., & Pratt, J. A. (2006) Cannabinoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 680- 695.

25. Ehrenreich H., Rinn T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., Hoehe, M. R. (1999) Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142, 295–301
26. *Encuesta Nacional de Adicciones (2002)* Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría, Dirección General de Epidemiología & Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
27. Evans-Schultes, R., Hoffman, A. (2000) *Las Plantas de los Dioses: Orígenes del Uso de los Alucinógenos*. México: Fondo de Cultura Económica
28. Fletcher, P. C. & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849-881.
29. Fletcher, J. M., Page, B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., Morris, R., Krauskopf, D., Satz, P. (1996) Cognitive correlates of long term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1051-7.
30. Fuster, J. M. (1995). *Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate*. Cambridge, MA: MIT Press.
31. Galliher, J. F. & Walker, A. (1977) The Puzzle of the Social Origins of the Marihuana Tax Act of 1937. *Social Problems*, 24, 3, pp. 367-376

32. Gaoni, Y. & Mechoulam, R. (1964) Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish, *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646- 1647.
33. Goldstein & Volkow (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652
34. Gómez-Pérez, E., Ostrosky-Solís, F. & Prospero-García, O. (2003) Desarrollo cognoscitivo, procesos inhibitorios, y su relación temporal con la maduración de la estructura y función cerebral: Una revisión. *Revista de Neurología*, 37, 561-567.
35. González, R. (2007). Acute and Non-Acute Effects of Cannabis on Brain Functioning and Neuropsychological Performance. *Neuropsychology Review*, 17, 347-361.
36. Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., Wolfson, T. (2003) Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 679-689
37. Heaton, R. K. & Marcotte, T. D. (2000). Clinical neuropsychological tests and assessment techniques. *Handbook of Neuropsychology*, 2nd ed, 1, pp 27-52
38. Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R. & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 1932-1936.

39. Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R. & Pertwee R. G. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 54, 161-202.
40. Howlett, A. C., Breivogel, C. S., Childers, S. R., Deadwyler, S. A., Hampson, R. E., Porrino, L. J. (2004) Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress, *Neuropharmacology*, 47, 345-358.
41. Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
42. Jager, G., Van Hell, H., De Win, M., Kahn, R., Van Den Brink, W., Van Ree, J. & Ramsey, N. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 289-297.
43. Julien, R. M. (2005) *A Primer on Drug Action*. 10a ed. NY: Worth Publishers
44. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (1995). *Essentials of Neural Science and Behavior*. EUA: McGraw-Hill
45. Koch, J. E. (2001). Delta 9-THC stimulates food intake in Lewis rats. Effects on chow, high-fat and sweet high-fat diets. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 68, 539-43
46. Kolb, B. & Wishaw, I. Q. (1998). *Fundamentals of human neuropsychology*. 4a ed. NY: WH Freeman & Company, pp 3- 19

47. Kouri, E. M. & Pope, H. G. (2000). Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 483-92.
48. Landfield, P. W., Cadwallader, L. B., Umsant, S. (1988) Qualitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems, *Brain Research*, 443, 47-62.
49. Lawston, J., Borella, A., Robinson, J. K. & Whitaker-Azmitia, P. M. (2000). Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Research*, 877, 407-410.
50. Loeber, R. T. & Yurgelun-Todd, D. A. (1999) Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: Implications for frontocerebellar dysfunction, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 14, 291-304.
51. Lorenzo, P. (1998) *Drogo dependencias: farmacología, patología, psicología y legislación*. Madrid: Médica Panamericana
52. Lubman, D. I. & Yucel, M. (2008). Adolescent substance use and the developing brain. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50, 76-7.
53. Lundqvist, T., Jönsson, S., Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 437- 443.
54. Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81, 319-330.

55. Luria, A. R. (1973) *The working brain*. London: Penguin Press
56. Mathew, R. J., Wilson, W. H., Tant, S. R. (1989). Acute changes in cerebral blood flow associated with marijuana smoking. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79, 118- 128.
57. Matochik, J.A., London, E.L., Eldreth, D.A., Cadet, J.L., Bolla, K.I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and Alcohol Dependence*, 77, 23-30.
58. Medina, K. L., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J. & Tapert, S. F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 807-820.
59. Meng, I. D., Manning, B. H., Martin, W. J. & Fields, H. L. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, 395, 381-3
60. Messinis, L., Kyprianidou, A., Malefaki, S., Papathanasopoulos, P. (2006). Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology*, 66, 737-739
61. Ostrosky-Solís, F., Gómez, M. E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. & Pineda, D. (2003) *Neuropsi Atención y Memoria*.
62. Patton, G. C., Coffey, C. Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M. & Hall, W. (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study, *BMJ*, 325, 1195-8

63. Pope, H. G. Jr, Gruber, A. J., Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 25-34.
64. Pope, H. G., Yurgelun-Todd, D. (1996) The Residual Cognitive Effects of Heavy Marijuana Use in College Students, *Journal of the American Medical Association*, 275, 521-527
65. Pope H. G., Gruber A., Hudson, J. I., Huestis, M. A., Yurgelun-Todd, D. (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909-915.
66. Pope H. G, Gruber A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A. & Yurgelun-Todd, D. (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69, 303-310.
67. Posner, M. I. (1975) The psychobiology of attention. IN: Gazzaniga MS, Blakemore C, *Handbook of Psychobiology* (pp. 441-480). NY: Academic Press
68. Posner, M. I. & Rafal, R. D. (1987) Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In: meier MJ, Benton A, Diller L, *Neuropsychological Rehabilitation*, NY: Churchill Livingstone
69. Pribram, K. H. & McGuinness, D. (1975) Arousal, activation and effort in the control of attention, *Psychological Review*, 82, 116- 149

70. Ranganathan, M. & Cyril D'Souza, D. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology*, 188, 425-444.
71. Robins, L. N., Helzer, J. E., Croughan, J. & Ratcliff, K. S. (1981) National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its History, Characteristics and Validity, *Archives of General Psychiatry*, 38, 381- 389.
72. Scallet, A. C., Uemura, E., Andrews, A., Ali, S. F., McMillan, D. E., Paule, M. G., Brown, R. M., Slikker, W. Jr. (1987) Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol, *Brain Research*, 436, 193-198.
73. Shen, M. & Thayer, S. A. (1999) Delta-9-Tetrahydrocannabinol Acts as a Partial Agonist to Modulate Glutamatergic Synaptic Transmission between Rat Hippocampal Neurons in Culture, *Molecular Pharmacology*, 55, 8-13
74. Sohlberg, M. M. & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to Cognitive Rehabilitation: Theory and Practice*. New York: The Guilford Press.
75. Solowij, N., Michie, P. T. & Fox, A. M. (1995) Differential Impairments of Selective Attention Due to Frequency and Duration of Cannabis Use, *Biological Psychiatry*, 37, 731-739
76. Solowij, N. (1998). *Cannabis and Cognitive Functioning*. Cambridge: Cambridge University Press
77. Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R.A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning

- of Long-Term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment, *Journal of the American Medical Association*, 287(9), 123-139
78. Tanda, G., Pontieri, F. E. & Di Chiara, G. (1997) Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common mu1 Opioid Receptor Mechanism, *Science*, 276, 2048-2050
79. Timpone, J. G., Wright, D. J., Li, N., Egorin, M. J., Enama, M. E., Mayers, J., Galetto, G. (1997) The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 13, 305- 315
80. Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.
81. United Nations International Narcotics Control Board (1961) *Single Convention on Drug Narcotics*. New York, NY: United Nations Publications
82. United Nations Office on Drugs and Crime. (2006). *World Drug Report*. New York, NY: United Nations Publications
83. Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Orozco, C., Pérez-García, M. (2004) Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant and opioid abuse, *Neuropsychology Review*, 14, 1-41
84. Villatoro, J. A., Medina-Mora, M. E., Hernández, M., Fleiz, C. M., Amador, N. G., Bermúdez, P. (2003). La Encuesta de Estudiantes de Nivel Medio y

Medio Superior de la Ciudad de México. Prevalencias y evolución del consumo de drogas, *Salud Mental*, 28, 38-51.

85. Volkow N., Gillespie H., Mullani, N., Tancredi, L., Grant, C., Valentine, A. & Hollister, L. (1996) Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 67, 29-38.

86. Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R. E., Provenzale, J. (2000) Brain Morphological Changes and Early Marijuana Use: A Magnetic Resonance and Positron Emisión Tomography Study, *Journal of Addictive Diseases*, 19, 1-22