



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

“EFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS REGISTRADOS EN UN GRUPO DE
UNIVERSITARIOS CONSUMIDORES DE CANNABIS”.

Tesis que para obtener el título de licenciado en psicología presenta:

JUAN CARLOS SALGADO SOTELO

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

REVISORA:

MTRA GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODALES:

DRA. ALICIA ELVIRA VELÉZ GARCÍA

LIC. ASUCENA LOZANO GUTIÉRREZ

LIC. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES

CIUDAD UNIVERSITARIA ABRIL- 2010.



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.

ÍNDICE

| | Página |
|---|--------|
| RESUMEN | 8 |
| INTRODUCCIÓN | 9 |
| CAPITULO 1 | |
| EL CANNABIS | 10 |
| 1.1 Generalidades..... | 10 |
| 1.1.1 Descripción..... | 10 |
| 1.1.2 Clasificación taxonómica..... | 11 |
| 1.1.3 Historia. | 11 |
| 1.1.4 Origen..... | 12 |
| 1.1.5 Usos y dispersión a través del tiempo..... | 12 |
| 1.1.6 Usos y desarrollos a nivel internacional..... | 13 |
| 1.2 Cannabis y su acción en el cerebro..... | 13 |
| 1.2.1 Composición química..... | 13 |
| 1.2.2 Principales componentes psicoactivos..... | 14 |
| 1.2.3 Sistema endocannabinoide..... | 16 |
| 1.2.4 Áreas con mayor concentración de receptores CB y sus funciones... | 16 |
| 1.2.5 Circuito cerebral de la recompensa..... | 17 |
| 1.2.6 Endocannabinoides..... | 18 |
| 1.2.7 Farmacocinética..... | 19 |
| 1.2.8 Farmacodinamia..... | 21 |
| 1.2.9 Efectos agudos..... | 21 |
| 1.2.10 Efectos Crónicos..... | 23 |
| 1.2.11 Abuso, Dependencia y adicción. | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 1.3 Efectos en la salud derivados del consumo de cannabis..... | 27 |
| 1.3.1 Daños físicos..... | 27 |
| 1.3.2 Comorbilidad psiquiátrica..... | 28 |
| 1.3.3 Régimen legal actual..... | 29 |
| 1.3.4 Epidemiología..... | 30 |
| | |
| CAPITULO 2 | |
| NEUROPSICOLOGIA Y TIEMPOS DE REACCIÓN..... | 32 |
| 2.1 Neuropsicología..... | 31 |
| 2.1.1 Definición..... | 32 |
| 2.1.2 Métodos de apoyo..... | 33 |
| 2.2 Tiempos de reacción..... | 34 |
| 2.3 Evaluación Neuropsicológica Computarizada..... | 36 |
| 2.3.1 Antecedentes..... | 35 |
| 2.3.2 Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC)..... | 36 |
| 2.3.3 Descripción y características..... | 36 |
| 2.3.4 Subpruebas Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC)..... | 37 |
| | |
| CAPITULO 3 | |
| EFFECTOS COGNITIVOS POR CONSUMO DE CANNABIS..... | 42 |
| 3.1 Efectos en el funcionamiento cerebral..... | 42 |
| 3.2 Efectos en el desempeño neuropsicológico..... | 43 |
| 3.3 Efectos en los tiempos de reacción..... | 45 |
| 3.4 Áreas de interés..... | 48 |

| | |
|------------------------------|-----------|
| CAPITULO 4 | |
| METODOLOGÍA..... | 52 |
| Justificación..... | 52 |
| Instrumentos y Material..... | 58 |
| Consideraciones éticas..... | 61 |
| Procedimiento..... | 61 |
| Análisis estadístico..... | 62 |
| | |
| CAPITULO 5 | |
| RESULTADOS | 63 |
| | |
| CAPITULO 6 | |
| DISCUSIÓN..... | 72 |
| | |
| REFERENCIAS..... | 79 |

RESUMEN

Actualmente el cannabis es la droga ilegal más usada para fines principalmente recreativos, tanto en México como a nivel mundial, uno de los grupos que más la consumen, es el del rango de edad que oscila entre los 18 y los 34 años, tanto hombres como mujeres. La etapa en la que se presenta este consumo, coincide con el periodo en que dicho grupo tiene la edad para cursar una carrera universitaria o desempeñar alguna actividad productiva, por lo que es importante conocer que efectos pueden identificarse y que variables en los patrones de consumo pueden explicar su aparición, para poder establecer estrategias encaminadas a la prevención y tratamiento en materia de adicciones.

Tanto el desempeño neuropsicológico como los tiempos de reacción han sido previamente estudiados entre consumidores de cannabis, utilizando diferentes métodos como la neuropsicología y los estudios de neuroimagen, para tratar de caracterizar y comprender los efectos del consumo de cannabis en el funcionamiento del cerebro. En el presente trabajo de investigación, se describen los efectos del consumo de cannabis en un grupo de estudiantes universitarios, abordando el fenómeno desde la perspectiva de la neuropsicología, mediante la aplicación de una Batería Neuropsicológica Computarizada (BNC) con la que se evaluaron diferentes aspectos como: atención, memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de información mediante el registro de los tiempos de reacción.

Participaron 82 estudiantes universitarios divididos en tres grupos: 18 con abuso y 14 con dependencia al cannabis y 50 controles. El desempeño neuropsicológico y los tiempos simples y complejos de reacción se evaluaron mediante la BNC y se encontraron diferencias significativas tanto en aciertos como en los tiempos de reacción, en el desempeño de algunas tareas; en los puntajes totales por área (Memoria, Atención y funciones ejecutivas y Tiempos de reacción) y en el total general de la batería. Los tiempos promedio de reacción de los consumidores con dependencia fueron significativamente mayores. Otras variables, como la edad de inicio y los años de consumo, también resultaron con diferencias significativas y fueron determinantes para que los estudiantes universitarios con dependencia al cannabis obtuvieran puntajes más bajos y una demora en los tiempos de reacción comparados con el grupo control. Por lo que se puede asumir que el consumo prolongado de cannabis produce una demora en la velocidad de procesamiento de información de tareas neuropsicológicas.

INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas ha existido desde hace mucho tiempo con diferentes fines, actualmente es un fenómeno que afecta en varios niveles, en lo individual, se puede observar un deterioro en la salud física y mental, y en lo colectivo provoca diversos fenómenos en la sociedad, el uso de drogas ilícitas representa hoy día, un problema de salud pública y de descomposición social debido a los fenómenos derivados de la producción distribución y consumo. La droga ilícita de mayor consumo en México y el mundo, es el cannabis, esta, es utilizada generalmente para uso recreativo y los principales consumidores son los jóvenes. En algunos Países o Estados se ha aceptado su uso terapéutico, por lo que es de suma importancia conocer que efectos cognitivos se derivan de su consumo. Previamente se han desarrollado investigaciones para conocer los efectos del cannabis en las funciones cerebrales, empleando principalmente las técnicas de neuroimagen y la neuropsicología, los estudios realizados analizan los efectos agudos (o inmediatos) y los efectos crónicos (los que se observan después de una exposición prolongada) a la sustancia. En algunos casos se han obtenido resultados contradictorios particularmente en los efectos crónicos en el desempeño neuropsicológico, encontrando que las deficiencias registradas en los consumidores son reversibles o corregibles tras la suspensión del uso de la sustancia y otros muestran alteraciones persistentes incluso tiempo después de haber cesado el consumo (Gonzalez, 2007).

La presente investigación se centra en la perspectiva neuropsicológica, utilizando la BNC una herramienta que esta disciplina ofrece, que además de obtener un perfil del desempeño en la prueba registra los tiempos de reacción que tradicionalmente ha sido un indicador del funcionamiento cerebral en psicología.

Esta tesis se compone de cinco capítulos, el primero está dedicado a el cannabis donde se abordan: generalidades relacionadas al uso, su acción en el cerebro y conceptos relacionados con el consumo como: abuso, dependencia y adicción. En el segundo capítulo se presentan conceptos importantes relacionados con la neuropsicología y los tiempos de reacción, y se describe la BNC y las pruebas que conforman dicho instrumento utilizado en la investigación. El tercer capítulo está conformado por algunos hallazgos importantes referentes a los efectos en el funcionamiento cerebral, el desempeño neuropsicológico y en los tiempos de reacción derivados del consumo de cannabis. La metodología realizada en la presente investigación es descrita en el cuarto capítulo, Los resultados son presentados en el quinto capítulo y finalmente en el sexto, se plantea la discusión de los resultados obtenidos.

CAPITULO 1

EL CANNABIS

En el presente capítulo se hace una descripción de la planta objeto del estudio, su relación con el ser humano a lo largo de la historia y otros factores que permiten contextualizar el fenómeno estudiado.

La aparición y la evolución de la vida en la tierra se dieron a partir de cuatro elementos químicos básicos que en un principio dieron lugar a formas de vida de tipo vegetal, las cuales fueron la base para el desarrollo de organismos superiores y finalmente del ser humano.

A partir de sus componentes las plantas entran en contacto con el sol para sintetizar compuestos orgánicos que son los materiales básicos de organismos vegetales y animales, de esta forma la energía solar fluye a la tierra y es transformada en energía química, que es almacenada y posteriormente utilizada en procesos vitales como la obtención de los nutrientes y elementos necesarios para cubrir necesidades energéticas, y de regulación del metabolismo. En otros casos las plantas producen tóxicos, que son los principios activos de los medicamentos usados para tratar deficiencias en el estado de salud y como estimulantes o depresores del sistema nervioso (Shultes, Hofmann 2000).

1.1 Generalidades

1.1.1 Descripción

El cannabis, también conocido como marihuana, cáñamo, mota, maría, bhang, ganja, y otros nombres, es una planta muy polimorfa pero generalmente es herbácea y anual, robusta, erecta, libremente ramificada, que algunas veces alcanza una altura de 5.4 m. Los sexos están en plantas separadas: la planta estaminada es débil y muere después de la liberación del polen; la pistilada es más resistente y más foliosa. Sus hojas pueden tener entre 3 y 10 folíolos dependiendo la variedad y el momento de crecimiento, Las flores son simples y nacen en ramas terminales o axilares; son de color verde oscuro y a veces verde-amarillo o café-púrpura. El fruto conocido comúnmente como "coco" es un aquenio ovoide, ligeramente comprimido, a menudo de color café amarillento, cubierto por un cáliz persistente y envuelto por una bráctea muy amplia; se encuentra bien adherido al tallo sin ninguna articulación definida. Las semillas son ovoides (Shultes, Hofmann 2000).

1.1.2 Clasificación taxonómica

De acuerdo a su clasificación taxonómica, el cannabis, es una planta espermatofita, dicotiledónea, archiclamidea, perteneciente a la familia: Cannabaceae en la cual existen tres especies clasificadas: Cannabis indica, Cannabis ruderalis y Cannabis sativa, cada una se distingue por su forma de crecimiento, las características de sus aquenios y por la estructura de sus fibras (Shultes, Hofmann 2000).



Figura 1 Imágenes de la planta de Cannabis sativa, a la izquierda se muestra la planta (verde limón) con su aquenio (o fruto), bráctea (o cascarilla) y semillas (o cocos). A la derecha se observa otra variedad de Cannabis (pelirroja).

1.1.3 Historia

Es interesante conocer la procedencia de esta planta que actualmente es tan popular en prácticamente todo el mundo, su relación con el hombre existe probablemente desde hace unos 10000 años, es decir desde el descubrimiento de la agricultura en el continente Euroasiaticoafriano. El cannabis es un cultivo de los más antiguos quizá por su versatilidad, ya que es una fuente de fibras naturales de cáñamo muy resistentes, sus semillas tienen valor nutricional y se puede elaborar aceite con ellas, por sus propiedades narcóticas ha sido usado tanto en la medicina tradicional como en la farmacología moderna. Por lo tanto es difícil asegurar cual fue el primer uso que se le dio a la planta (Shultes, Hofmann 2000). Existen muchas leyendas, historias, usos y creencias relacionados por lo que solo algunos serán mencionados.

1.1.4 Origen

Para conocer el origen del cannabis es necesario recurrir a los hallazgos arqueológicos relacionados con su utilización, de acuerdo a lo que se ha encontrado se puede inferir que es procedente de Asia central, sin embargo, hay informes sobre el cultivo ininterrumpido de cáñamo en China desde tiempos neolíticos por lo que se sugiere que sea originaria de ese país.

1.1.5 Usos y dispersión a través del tiempo.

En China se han encontrado fibras, hilos y cuerdas de cáñamo con una antigüedad de 4000 años, también se halla registrada por sus propiedades medicinales en una compilación de la farmacopea de la época que data del año 2737 a.C., también se describe su uso en combinación con ginseng con fines adivinatorios por lo que se le asocia con el chamanismo. Igualmente en sitios como: Turkestán, Taiwan y Turquía fueron hallados vestigios de fibras con una antigüedad cercana a los 3000 años a. C. Para los hindúes se consideraba una planta sagrada y era empleada en rituales religiosos, prácticas tántricas, y en la medicina popular; los tibetanos también le dieron un gran valor religioso, los árabes la prohibieron y establecieron castigos a los que consumían principalmente en su presentación de hashís debido a las normas islámicas. Su uso se extendió a África donde llegó a ocupar un lugar en la vida social y religiosa de las culturas nativas, los nómadas escitas también la utilizaban de forma recreativa y ellos fueron quienes llevaron la planta hacia Europa, donde se fue ampliando su uso en todo el continente, aunque no es seguro que los griegos y romanos la hayan utilizado para intoxicarse, conocían bien sus efectos psicoactivos. En Alemania se utilizaron las semillas como alimento, en Inglaterra se fomentó su uso industrial, y fue llevado por ellos a sus colonias en América. Existen datos que indican que el cannabis fue introducido al continente por los colonizadores españoles en Chile en 1545, Los indígenas mexicanos la utilizaron en rituales religiosos cuando no conseguían otras plantas sagradas regionales, posteriormente los trabajadores mexicanos introdujeron su consumo en Estados Unidos, ahí fue ampliamente consumida como sustituto del alcohol cuando este era prohibido siendo una alternativa económica y legal (Shultes, Hofmann 2000), posteriormente cuando la industria del cáñamo estaba en uno de sus mejores momentos, los intereses económicos y las sociedades que algunos políticos mantenían con empresarios de la nueva industria del papel obtenido de la pulpa de madera tratada con químicos, en su afán de monopolizar esta industria, terminan por prohibir en 1937 su consumo y cualquier otro uso industrial en medio de una campaña de desinformación donde fue satanizada incluso con un documental llamado: "Reefer Madness" (1936), ahora de culto, donde se exhibe a los consumidores como personas indeseables (Alonso, 2006). Curiosamente E.U. despenalizó su cultivo

para uso industrial con fines bélicos durante su participación en la segunda guerra mundial. (Hemp For Victory filme producido por el Departamento de agricultura de los E.U. 1942).

1.1.6 Usos y desarrollos a nivel internacional.

Desde tiempos remotos se le dio un uso medicinal en diferentes lugares del mundo como en China donde la recomendaban contra el paludismo, el beriberi (carencia crónica o avanzada de tiamina que afecta el aparato cardiovascular o el sistema nervioso), las constipaciones, dolores reumáticos, distracción continua, y padecimientos femeninos, también como analgésico en la cirugía; en India y en África también se utilizó de manera medicinal para diferentes padecimientos. (Shultes, Hofmann 2000).

Los estudios recientes sobre el mecanismo de acción del cannabis en el Sistema Nervioso (específicamente en el sistema endocannabinoide que se abordará más adelante), tienen como objeto la utilización de cannabis de forma natural o sintética para uso terapéutico principalmente para tratar el dolor, las nauseas y la falta de apetito en pacientes con SIDA o cáncer, la esclerosis múltiple, o el glaucoma, además de continuar en desarrollo su aplicación como agente neuroprotector o antitumoral. Por otro lado se trabaja con agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoideos buscando modular los sistemas nervioso, inmune, cardiovascular y reproductivo, relacionados con estos receptores. Por ejemplo se trabaja en fármacos dirigidos a estos receptores que inhiban el apetito para combatir la obesidad o incluso la ingesta de alcohol, en tratamiento contra la adicción; de igual forma se están desarrollando nuevas vías de administración como la rectal, sublingual o transdérmica para evitar los efectos perjudiciales ocasionados por el humo de cannabis al ser fumado, que es la forma más común de utilización (Duran y col, 2004; Rodríguez y cols, 2004).

1.2 Cannabis y su acción en el cerebro

1.2.1 Composición química

El cannabis contiene alrededor de 498 componentes representativos casi de todas las clases de químicos incluyendo 70 cannabinoideos, que son moléculas liposolubles con una estructura carbocíclica de 21 carbonos formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno (Lorenzo, 1998; Lafuente, 2005), ElSohly y Slade 2005). Los efectos de la mayoría de los cannabinoideos presentes en la planta aun son desconocidos, sin embargo existen algunos que han sido aislados, sintetizados y ampliamente estudiados, los demás

componentes no cannabinoides de la planta son similares a los que se encuentran en el tabaco con la excepción de la nicotina presente en dicha planta (British Medical Association, 1997).

1.2.2 Principales componentes psicoactivos

Los principios psicoactivos de los ingredientes cannabinólicos se encuentran en grandes concentraciones en la resina que se produce en abundancia en los pistilos de las plantas hembra. La planta fresca contiene sobre todo ácidos cannabinólicos, antecedentes de los tetrahidrocannabinoles, e ingredientes emparentados como el cannabinoles y el cannabidiol. Los principales efectos psicoactivos se atribuyen al Δ^9 -3-4-tetrahidrocannabinol o THC que fue identificado en 1964 por Rafael Mechoulam (Brailowsky, 2002).

La cantidad de THC contenida en el cannabis depende de varios factores por ejemplo las hembras poseen una mayor cantidad, sobre todo en la resina de las inflorescencias pistiladas sin fertilizar, también la concentración ha variado con el tiempo por ejemplo en aquellas variedades que se fumaban en los 60's y 70's era de alrededor de 1-3% mientras que en la actualidad alguna variedad seleccionada y cuidadosamente cultivada, puede contener entre 6-20% otra presentación es el hachís también conocido como charas o hash que es la resina obtenida de las flores de la planta, y su concentración es de 10-20% y por último el aceite de hachís que contiene entre 15-30% y hasta 65% de THC estos últimos productos en ocasiones se mezclan con tabaco o cannabis para su consumo. Es así como la concentración de THC contenida en la planta y la presencia de otros componentes que aumentan o atenúan sus propiedades pueden modificar su actividad cuando el cannabis es fumado, lo que determina la intensidad de los efectos, incluso los metabolitos derivados de la degradación en el organismo pueden tener efectos similares o hasta mayores a los producidos por el THC (Heather, 2001).

Tabla 1. Cannabinoides y sus propiedades

| .Nombre | Disponibilidad | Propiedades |
|--|--|--|
| Δ^9 Tetrahidrocannabinol Δ^9 -THC | Cannabinoides naturales de la planta, disponible en forma sintética como Dronabinol (THC en aceite de ajonjolí). | Principal componente psicoactivo, responsable de los efectos físicos y psicológicos. |
| Δ^8 Tetrahidrocannabinol Δ^8 -THC | Cannabinoides naturales de la planta, también disponible en forma sintética. | Similar a el Δ^9 -THC, Ligeramente menos potente. Se encuentra en pequeñas cantidades en la planta, parece tener pocos efectos psicoactivos en niños. |
| Cannabinol | Cannabinoides naturales de la planta | Menos potente que el Δ^9 -THC. |
| Cannabidiol | Cannabinoides naturales de la planta | No interactúa con receptores cannabinoides, carece de los efectos del Δ^9 -THC pero tiene propiedades anticonvulsivas y puede atenuar efectos negativos del THC |
| Cannabicromo | Cannabinoides naturales de la planta | No interactúa con receptores cannabinoides, ni es psicoactivo pero puede intensificar los efectos del THC |
| 11-hidroxi Δ^9 -THC | Metabolito natural de Δ^9 -THC | Psicoactivo, podría ser responsable de algunos efectos psicológicos del cannabis. |
| (-) Δ^8 -THC-11-oic acid | Metabolito natural de Δ^8 -THC | Actividad analgésica. |
| Anandamida (Araquidonil ethanolamida) | Ligando endógeno para receptores cannabinoides en mamíferos. | Aparentemente mimetiza las acciones del THC y otros cannabinoides que interactúan con los receptores cannabinoides |

(Adaptación de: C. Heather Ashton 2001)

1.2.3 Sistema endocannabinoide

Para tener una mejor comprensión de los efectos del cannabis en el cerebro, es importante, conocer más acerca del sitio de acción de sus componentes cannabinoides.

Tipos de receptores y localización

Los trabajos experimentales con cannabinoides marcados con isótopos radioactivos, han permitido establecer mapas de sus receptores. En 1990 se describió por primera vez la estructura molecular del receptor CB1 y 3 años más tarde se aisló el receptor CB2, sin embargo parece ser que existen otros receptores de este tipo (Pertwee, 2006).

La distribución de los receptores CB1 está relacionada con los efectos farmacológicos de los cannabinoides, principalmente se encuentran en el SNC, en concentraciones elevadas en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo, y región posterior de la medula espinal. Los efectos de estas sustancias sobre la coordinación motora, función cognitiva, memoria, ansiedad, funciones endocrinas y dolor, se han relacionado con su acción en estas regiones (Iversen, 2003).

También se han localizado receptores CB1 en el Sistema Nervioso Periférico, retina, testículos, corazón intestino delgado, próstata, vejiga urinaria, y útero, pero se desconocen sus funciones precisas en la mayoría de estos órganos o tejidos (Pagotto y col, 2006)

La concentración de receptores CB1 en el organismo es muy superior a la de los receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos u opiáceos y su distribución orgánica difiere de la de otros receptores y es muy similar de una especie a otra por lo que se infiere que su función fisiológica se ha conservado durante la evolución (Fernández, 2000).

Los receptores CB2 se encuentran sobre todo en los macrófagos y en el bazo, y se han relacionado con el sistema inmune, atribuyéndoles propiedades antioxidantes, y neuroprotectoras (Di Marzo, 2004).

1.2.4 Áreas del cerebro con mayor concentración de receptores CB y sus funciones

En el hipocampo el cual participa en la LTP (potenciación a largo plazo por sus siglas en inglés) (Chevaleyre y Castillo 2004) y otros procesos críticos para la función de la memoria como la señalización retrograda (comunicación de célula posináptica a presináptica) del sistema GABAérgico o la Depolarización inducida

por supresión de inhibición o excitación (DSI y DSE por sus siglas en inglés) (Davies, 2002; Maejima, 2001).

En los ganglios basales juegan un papel importante en control motor, a través de la modulación tanto excitatoria como inhibitoria de vías glutamatergicas, dopaminergicas y GABAergicas (Glass, 1997).

Figura 2 Áreas del cerebro con mayor concentración de receptores CB y sus funciones (Nicoll & Alger, 2004).

1.2.5 Circuito cerebral de la recompensa.

También se han localizado receptores cannabinoides en el circuito cerebral de la recompensa (Maldonado, 2006), este sistema también conocido como: mesolímbico dopaminergico, ha sido relacionado con las propiedades reforzantes tanto de las funciones vitales (como comer, beber o el sexo) que satisfacen alguna necesidad y garantizan la supervivencia de una especie como con el efecto placentero de las drogas de abuso. Este circuito se forma por las proyecciones de las células dopaminergicas del Área tegmental ventral a estructuras del sistema límbico (Núcleo accumbens, amígdala e hipocampo) y a la corteza frontal (Corteza prefrontal, corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior). Dicho circuito funciona en

paralelo pero cada estructura juega un rol específico en el proceso de adicción (Maldonado, 2006).

El núcleo accumbens participa en los efectos reforzantes de las drogas, la amígdala y el hipocampo participan en el aprendizaje y condicionamiento, asociando alguna conducta, estímulo o contexto, con el efecto recompensante. Por otro lado la corteza prefrontal y orbitofrontal así como el cíngulo anterior, regulan la respuesta emocional, control cognitivo y funciones ejecutivas, con una exposición repetida a alguna droga se producen adaptaciones en esta vía y se modula la neurotransmisión, derivando en conductas características de la adicción como disminución de control inhibitorio, una reacción aumentada ante estímulos asociados a la droga, lo que a su vez provoca ansiedad y búsqueda de la sustancia (Feltenstein, 2008).

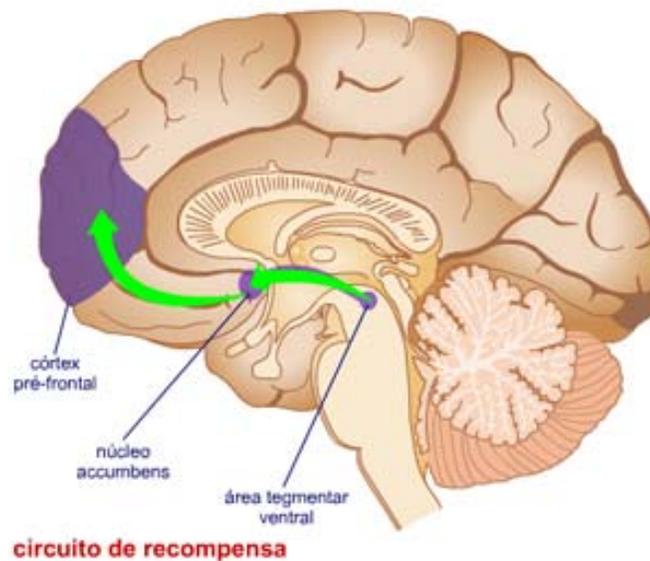


Figura 3 Circuito cerebral de la recompensa.

1.2.6 Endocannabinoides

Existen 3 familias identificadas de sustratos endógenos derivados del ácido araquidónico que se unen con mayor o menor afinidad a los receptores cannabinoides produciendo los mismos efectos de antinocicepción, inmovilidad, reducción de actividad espontánea e hipotermia, que el THC en modelos de experimentación animal (Mechoulam y cols 1996). En 1992 se descubre la arquidoniletanolamida o anandamida y en 1995 el 2-araquidonil-glicerol (2-AG). Recientemente se descubrió el éter de 2-araquidonil-gliceril o noladina un tercer tipo de -endocannabinoide (Hanus, 2001).

Estos cannabinoides endógenos son sintetizados a partir de precursores fosfolipídicos de las membranas de las neuronas y otras células, la FAAH (amida hidrolasa de ácidos grasos por sus siglas en inglés) degrada tanto la anandamida como el 2-AG y se distribuye en el cerebro de manera similar a los receptores CB (Giuffrida, 2001).

Por las características de su síntesis y degradación se les ha adjudicado la función de intermediarios metabólicos moduladores de diversas actividades biológicas, en el sistema nervioso actúan como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores (Giuffrida, 2001). Se relacionan con la dopamina en la modulación de la actividad motora y la secreción de hormonas adenohipofisarias, con la adrenalina, la serotonina, el glutamato y el GABA en la modulación de los mecanismos de aprendizaje y memoria, y con los péptidos opioides en la modulación del dolor y los mecanismos de recompensa (Ramos, 2000).

El descubrimiento de estos receptores provocó la búsqueda de algún ligando endógeno que interactuara con ellos de manera natural, la sustancia buscada fue aislada, y se encontraron diferencias químicas con los cannabinoides provenientes de la planta, dicha sustancia, Araquidonil ethanolamida, fue nombrada Anandamida, y se le considera un cannabinoide endógeno, posteriormente otros endocannabinoides han sido aislados el siguiente en importancia es el 2 Araquidonil Glicerol o (2 AG), ambos endocannabinoides, así como sus receptores, interactúan con receptores metabotrópicos asociados a proteínas G y a su vez interactúan con numerosos sistemas de neurotransmisión entre los que destacan acetilcolina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas péptidos opioides y otras monoaminas (Di Marzo, 2004). Particularmente el THC incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, este efecto es común a otras drogas de abuso, ya que actúa sobre el circuito de la recompensa, y se cree que ésta es la base de sus propiedades reforzantes y su uso recreativo (Lupica y col, 2004)

1.2.7 Farmacocinética

El cannabis tiene dos principales vías de administración: ingestión e inhalación, esta última es la más recurrida ya que al fumar se consiguen los efectos más rápidamente (Iversen, 2003). Una alternativa es el uso de vaporizadores que calientan la hierba a una temperatura en la cual se obtienen los ingredientes activos sin llegar a la combustión, que es lo que provoca los efectos adversos en el sistema respiratorio.

El cannabis también es ingerido en recetas que incluyan algún aceite o margarina donde previamente se absorbieron los componentes de la planta o mezclada con harinas en la preparación de repostería, de esta forma los efectos tardan más en aparecer y son más prolongados.

Al inhalar, cerca del 50 % de el THC y otros de los componentes del cannabis, son absorbidos por los pulmones y se integran a la circulación sanguínea y de esta manera son distribuidos en todo el cuerpo concentrándose primero en los tejidos de mayor flujo sanguíneo, cerebro (donde son distribuidos a las áreas con receptores cannabinoides), pulmones e hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre los 5 y 10 minutos, sin embargo los efectos subjetivos aparecen en minutos, la biodisponibilidad después de ingerirlo por vía oral es más lenta la concentración en sangre es menor a la obtenida al fumar en parte debido a que es metabolizado por el hígado y el efecto inicia de media a dos horas después de ingerido pero se prolongan debido a que continua lentamente su absorción (Ashton, 2001).

Una vez absorbidos y distribuidos a los diferentes tejidos por el torrente sanguíneo, los compuestos del cannabis, se almacenan en los tejidos grasos debido a que el THC es una molécula altamente soluble en lípidos, donde permanece y continua liberándose al organismo por lo que su vida media puede durar cerca de 7 días, para eliminar una dosis sencilla pueden ser necesarios hasta 30 días (Maykut, 1985) o más si el consumo ha sido por un periodo más prolongado. Los cannabinoides son metabolizados por el hígado el principal metabolito es el 11hydroxy-THC. Es posiblemente más potente que el THC en sí, y puede ser responsable de algunos de los efectos del cannabis. Además existen más de 20 metabolitos diferentes, algunos psicoactivos que permanecen en el cuerpo durante varios días, posteriormente son excretados a través de la orina y las heces, debido a la presencia de metabolitos y la permanencia en tejidos grasos en el organismo la relación entre las concentraciones en plasma u orina no tienen una relación directa con el grado de intoxicación (Ashton, 2001).

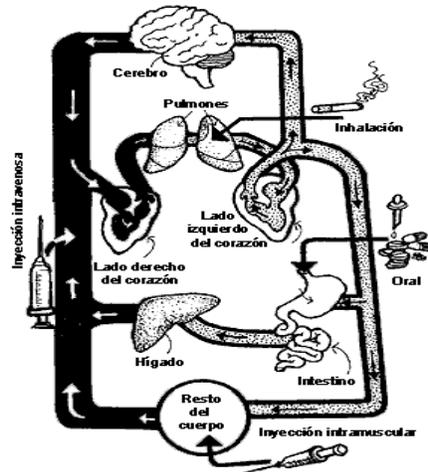


Figura 4 Ilustración de la Farmacocinética para el cannabis seguir vía oral e inhalación, imagen tomada de Brailowsky, 2002

1.2.8 Farmacodinamia

Los cannabinoides actúan sobre receptores cannabinoides específicos descubiertos por Devane y cols (1990) estos receptores fueron denominados CB1 y están presentes en el cerebro y sistema nervioso periférico tanto en animales de laboratorio como en humanos, posteriormente fue identificado el receptor CB2 (Munro y cols 1993) cuya presencia se ha observado principalmente en las células inmunes.

La distribución de los receptores CB1 en hipocampo, amígdala, ganglios basales, cerebelo, tálamo, y tronco cerebral descrita a detalle anteriormente produce los diversos efectos que se describen a continuación (Herkenham, 1995).

1.2.9 Efectos agudos

Existen criterios aceptados internacionalmente para el diagnóstico de los efectos agudos derivados del consumo de alcohol u otras sustancias, al respecto la Organización mundial de la salud establece en su Decima revisión de la clasificación de las enfermedades mentales CIE 10 F19.0 lo siguiente:

Intoxicación aguda

Estado transitorio consecutivo a la ingestión o asimilación de sustancias psicotropas o de alcohol que produce alteraciones del nivel de conciencia, de la cognición, de la percepción, del estado afectivo, del comportamiento o de otras funciones y respuestas fisiológicas o psicológicas.

Pautas para el diagnóstico

La intoxicación aguda suele estar en relación con la dosis de la sustancia, aunque hay excepciones en individuos con cierta patología orgánica subyacente (por ejemplo, con una insuficiencia renal o hepática) en los que dosis relativamente pequeñas pueden dar lugar a una intoxicación desproporcionadamente grave. La desinhibición relacionada con el contexto social (por ejemplo, en fiestas o carnavales) debe también ser tenida en cuenta. La intoxicación aguda es un fenómeno transitorio. La intensidad de la intoxicación disminuye con el tiempo, y sus efectos desaparecen si no se repite el consumo de la sustancia. La recuperación es completa excepto cuando el tejido cerebral está dañado o surge alguna otra complicación. Los síntomas de la intoxicación no tienen por qué reflejar siempre la acción primaria de la sustancia. Por ejemplo, las sustancias psicótropas depresoras del sistema nervioso central pueden producir síntomas de agitación o hiperreactividad o las sustancias psicótropas estimulantes, dar lugar a un estado de introversión y retraimiento social. Los efectos de algunas sustancias como el cannabis y los alucinógenos son particularmente imprevisibles. Por otra parte, muchas sustancias psicótropas pueden producir efectos de diferentes tipos en función de la dosis. Por ejemplo, el alcohol que a dosis bajas parece tener efectos estimulantes del comportamiento, produce agitación y agresividad al aumentar la dosis, y a niveles muy elevados da lugar a una clara sedación.

Incluye:

Embriaguez aguda en alcoholismo.

"Mal viaje" (debido a drogas alucinógenas).

Embriaguez sin especificación.

En otra clasificación internacional de trastornos mentales (DSM-IV-TR Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 2002) se establecen los criterios para el diagnóstico de intoxicación por cannabis:

- A) Consumo reciente de cannabis.
- B) Cambios psicológicos o conductuales desadaptativos clínicamente significativos (por ej.: deterioro de la coordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de que el tiempo transcurre lentamente, deterioro de la capacidad de juicio, retraimiento social) que aparecen durante o poco después del consumo de cannabis.
- C) Dos o más de los siguientes signos y síntomas, que aparecen a las dos horas del consumo de cannabis:
 - 1. Inyección conjuntival
 - 2. Aumento del apetito

3. Sequedad de boca

4. Taquicardia

D) Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explica la presencia de algún trastorno mental.

Esta última clasificación por referirse en particular a la sustancia objeto de este estudio, resulta ser más específica.

Para comprender un poco los efectos fisiológicos agudos del consumo de cannabis descritos es necesario tomar en cuenta la farmacodinamia de esta sustancia y los sitios de acción descritos anteriormente. Dichos efectos son muy variados y dependen en parte de la dosis, el entorno y la experiencia previa, los principales efectos neuropsiquiátricos reportados son: euforia o disforia, relajación o ansiedad, aumento de la percepción sensorial, alucinaciones, alteración de la percepción del tiempo, psicosis, fragmentación del pensamiento, aumento de la creatividad, alteración de la memoria a corto plazo, deterioro y enlentecimiento de coordinación motora. A nivel del SNC tiene efectos analgésicos, de relajación pulmonar, estimula el apetito, la temperatura corporal desciende y posee un efecto antiemético. Sobre el sistema cardiovascular, se manifiesta con taquicardia, aumento del gasto cardiaco y la demanda de oxígeno, vasodilatación, en los ojos se presenta inyección conjuntival y disminución de la presión intraocular, sobre el sistema respiratorio provoca broncodilatación, también actúa en el tracto gastrointestinal, provocando sequedad bucal, reducción del peristaltismo intestinal y retraso del vaciado gástrico. También aunque no sean perceptibles tiene efectos sobre el sistema endocrino disminuyendo concentraciones de algunas hormonas, sobre el Sistema inmune con un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, también sobre el material genético tiene actividad antineoplásica, e inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas (Duran, 2004).

1.2.10 Efectos Crónicos

Al igual que para los efectos agudos existen varias clasificaciones utilizadas para describir un consumo crónico al respecto la CIE 10 define:

F19.1 Consumo perjudicial

Forma de consumo que está afectando ya a la salud física (como en los casos de hepatitis por administración de sustancias psicotropas por vía parenteral) o mental, como por ejemplo, los episodios de trastornos depresivos secundarios al consumo excesivo de alcohol.

Pautas para el diagnóstico

El diagnóstico requiere que se haya afectado la salud mental o física del que consume la sustancia.

Las formas perjudiciales de consumo suelen dar lugar a consecuencias sociales adversas de varios tipos. El hecho de que una forma de consumo o una sustancia en particular sean reprobados por terceros o por el entorno en general, no es por sí mismo indicativo de un consumo perjudicial, como tampoco lo es sólo el hecho de haber podido derivar en alguna consecuencia social negativa tales como ruptura matrimonial.

F19.2 Síndrome de dependencia

Conjunto de manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognoscitivas en el cual el consumo de una droga, o de un tipo de ellas, adquiere la máxima prioridad para el individuo, mayor incluso que cualquier otro tipo de comportamiento de los que en el pasado tuvieron el valor más alto. La manifestación característica del síndrome de dependencia es el deseo (a menudo fuerte y a veces insuperable) de ingerir sustancias psicotropas (aun cuando hayan sido prescritas por un médico), alcohol o tabaco. La recaída en el consumo de una sustancia después de un período de abstinencia lleva a la instauración más rápida del resto de las características del síndrome de lo que sucede en individuos no dependientes.

Pautas para el diagnóstico

El diagnóstico de dependencia sólo debe hacerse si durante en algún momento en los doce meses previos o de un modo continuo han estado presentes tres o más de los rasgos siguientes:

- a) Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir una sustancia.
- b) Disminución de la capacidad para controlar el consumo de una sustancia o alcohol, unas veces para controlar el comienzo del consumo y otras para poder terminarlo para controlar la cantidad consumida.
- c) Síntomas somáticos de un síndrome de abstinencia cuando el consumo de la sustancia se reduzca o cese, cuando se confirme por: el síndrome de abstinencia característico de la sustancia; o el consumo de la misma sustancia (o de otra muy próxima) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

d) Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de la sustancia para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas (son ejemplos claros los de la dependencia al alcohol y a los opiáceos, en las que hay individuos que pueden llegar a ingerir dosis suficientes para incapacitar o provocar la muerte a personas en las que no está presente una tolerancia).

e) Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de la sustancia, aumento del tiempo necesario para obtener o ingerir la sustancia o para recuperarse de sus efectos.

f) Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, tal y como daños hepáticos por consumo excesivo de alcohol, estados de ánimo depresivos consecutivos a períodos de consumo elevado de una sustancia o deterioro cognitivo secundario al consumo de la sustancia.

Una característica esencial del síndrome de dependencia es que deben estar presentes el consumo de una sustancia o el deseo de consumirla. La conciencia subjetiva de la compulsión al consumo suele presentarse cuando se intenta frenar o controlar el consumo de la sustancia. Este requisito diagnóstico excluye a los enfermos quirúrgicos que reciben opiáceos para alivio del dolor y que pueden presentar síntomas de un estado de abstinencia a opiáceos cuando no se les proporciona la sustancia, pero que no tienen deseo de continuar tomando la misma.

El síndrome de dependencia puede presentarse a una sustancia específica (por ejemplo, tabaco y diazepam), para una clase de sustancias (por ejemplo, opiáceos) o para un espectro más amplio de sustancias diferentes (como en el caso de los individuos que sienten la compulsión a consumir por lo general cualquier tipo de sustancias disponibles y en los que se presentan inquietud, agitación o síntomas somáticos de un estado de abstinencia, al verse privados de las sustancias). Incluye: Alcoholismo crónico, Dipsomanía y Adición a fármacos.

El DSM-IV-TR ofrece criterios de diagnóstico para abuso y dependencia a el cannabis.

El Abuso ocurre si se presentan 1 ó + de los siguientes signos en 1 período no > 12 meses:

- Uso recurrente de la sustancia a pesar de tener consecuencias como el descuido o incumplimiento de actividades en el trabajo o en la escuela.

- Uso recurrente de la sustancia en actividades que supongan riesgo físico.
- Uso de la sustancia a pesar de haber tenido problemas legales.
- Uso persistente de la sustancia a pesar de los problemas interpersonales y sociales provocados por los efectos de la droga.

La Dependencia ocurre si se presentan 3 ó + síntomas en 1 período no > a 12 meses:

- Hay tolerancia a los efectos de la droga.
- Uso de la sustancia para aliviar los síntomas de la abstinencia.
- La sustancia se ingiere en mayores cantidades o por un tiempo mayor al que se tenía destinado.
- Existe un deseo persistente o intentos ineficaces para moderar o suspender el uso de la droga.
- Se emplea gran cantidad de tiempo para conseguir, ingerir o recuperarse de los efectos de la droga.
- Existe una reducción en actividades ocupacionales, sociales y recreativas debido al uso de la sustancia.
- Se continúa usando la droga a pesar de tener el conocimiento de la existencia o exacerbación de problemas físicos ocasionados por dicho consumo

Esta última clasificación considera algunos aspectos o consecuencias sociales, que el CIE 10 no contempla por lo que nos ofrece un diagnóstico más acertado sobre los aspectos afectados derivados del consumo regular.

1.2.11 Abuso, Dependencia y adicción

De acuerdo a los criterios de diagnóstico para abuso y dependencia revisados, se puede apreciar que en el diagnóstico de dependencia es necesaria la manifestación de síntomas físicos, como la tolerancia que es cuando se necesita mayor cantidad de la sustancia para conseguir el efecto deseado, o el síndrome de abstinencia que surge cuando después de un consumo prolongado y se suspende el uso de la sustancia transcurridas 48 horas aparecen alteraciones en algunos síntomas como: ira y agresión, disminución del apetito, pérdida de peso, irritabilidad, nerviosismo, dificultades para conciliar el sueño, desvelo, agitación cambios de humor (Jones, 1983).

Como otras drogas de abuso el cannabis tiene efectos en el circuito de recompensa del cerebro lo que puede provocar adicción, adicionalmente el

sistema de señalización cannabinoide ha sido implicado en la neurofisiología de la adicción a drogas (Maldonado y cols, 2006).

La adicción ha sido descrita como una enfermedad cerebral crónica que involucra el uso compulsivo de una sustancia a pesar de sus consecuencias negativas (Leshner, 1997).

De esta problemática pueden derivar consecuencias sociales, vocacionales y hasta funcionales, ya que el individuo con este padecimiento, generalmente descuida sus actividades en la casa, escuela o trabajo.

Los efectos adversos del consumo de cannabis, el funcionamiento del cerebro y el desempeño cognitivo, se revisan en el Capítulo III.

1.3 Efectos en la salud derivados del consumo de cannabis

Además de los efectos reportados, existen otras manifestaciones asociadas a un consumo prolongado de cannabis.

1.3.1 Daños Físicos

Generalmente el consumo de drogas se asocia con consecuencias negativas para la salud y la sociedad, por eso se crea un rechazo generalizado a estas sobre todo hacia aquellas que no están legal o socialmente aceptadas, sin embargo, debido a su origen natural y a algunas de sus aplicaciones terapéuticas, por algún tiempo se desestimaron algunos efectos negativos del consumo de cannabis. Estos efectos se pueden apreciar principalmente en el consumo crónico o prolongado, su acción en el sistema cardiovascular conlleva riesgos mayores en individuos con enfermedades cardíacas preexistentes. En el sistema respiratorio el humo de cannabis contiene (a excepción de la nicotina), los mismos constituyentes que el humo del tabaco incluyendo monóxido de carbono, benzopirenos y demás agentes irritantes y promotores de tumores cancerígenos, (Brithish Medical Association, 1997). Esto aunado a la manera de fumar cannabis cuya combustión produce mayores temperaturas, su aspiración es más profunda y la retención del humo es más prolongada que en el caso del tabaco, conlleva riesgos de contraer enfisema, bronquitis y otras enfermedades respiratorias; incluso mayores que al fumar tabaco (Wu y cols, 1988; Benson & Bentley, 1995).

1.3.2 Comorbilidad psiquiátrica

Tabla 3. Resumen de alteraciones psiquiátricas derivadas del consumo.

| Durante la intoxicación (Efectos Agudos) | A largo plazo (Efectos crónicos) |
|--|---|
| <p>Ansiedad, disforia, pánico, y paranoia. Especialmente en nuevos consumidores.</p> <p>Alteraciones de la atención y de la memoria y déficit psicomotor.</p> <p>Posibilidad o aumento de riesgo de accidente Ansiedad, disforia, pánico, y paranoia.</p> <p>(Gutiérrez y cols, 2006).</p> | <p>Síndrome de dependencia que se caracteriza por incapacidad de abstenerse o para controlar el consumo de droga.</p> <p>Formas sutiles de alteración cognitiva que afectan la atención y la memoria, que persisten mientras los consumidores permanecen crónicamente intoxicados.</p> <p>Alteración en la formación y educación de los adolescentes pues su aprendizaje puede estar limitado</p> <p>Entre los que comienzan a edades tempranas aumenta el riesgo de progresar a un uso duro de cannabis o de otras drogas ilegales.</p> <p>Aumento del riesgo de esquizofrenia y psicosis graves.</p> <p>Aumento del riesgo de trastornos depresivos y síndrome amotivacional.</p> |

El síndrome amotivacional, se define como un estado de pasividad e indiferencia caracterizado por disfunción generalizada de las capacidades cognitivas, interpersonales y sociales (Gold, 1991).

Este síndrome suele presentarse en consumidores crónicos y para la OMS no está suficientemente diferenciado de la intoxicación crónica, otros autores lo consideran un síntoma depresivo (Musty, 1995) o secundario al deterioro cognitivo (Manzanares 2004). También se ha propuesto la denominación de Síndrome motivacional aberrante (Millman, 1997) que es un cuadro de base orgánica y se ha intentado establecer una relación entre esta manifestación clínica y los hallazgos de alteraciones neurofisiológicas (con Electroencefalograma EEG y SPECT) o el menor rendimiento en pruebas atencionales verbales y visoespaciales que se pueden observar en consumidores crónicos, incluso tras abstinencias prolongadas (Pope, 1996).

Otro trastorno relacionado es la esquizofrenia, según la OMS el consumo prolongado precipita el inicio de su aparición, sobre todo en aquellos que lo

iniciaron antes de los 18 años, también aumenta el número y gravedad de recaídas, reconociendo que es más factible cuando existe una predisposición. La población esquizofrénica tiene un consumo mayor que la población general, debido a las propiedades ansiolíticas y activadoras del cannabis se sugiere que es una forma de automedicación (Gutiérrez y col, 2006).

Recientemente los trabajos de varios investigadores se han dirigido a estudiar la relación entre el consumo de cannabis y la aparición de síntomas psicóticos, resultando de algunos factores como la edad de inicio, el tiempo y regularidad de consumo, además de factores genéticos (Fergusson y Di Forti, 2007).

Ansiedad y Depresión.

El cannabis, dependiendo de la dosis y la experiencia del usuario, tiene efectos ansiolíticos o ansiogénicos, es por esto que los trastornos de ansiedad están relacionados durante el uso o la abstinencia a la sustancia.

Estudios transversales señalan una asociación frecuente entre los trastornos de ansiedad y depresión y el consumo de cannabis, tanto en adolescentes como en adultos sobre todo en mujeres jóvenes (Gutiérrez, 2006). Incluso hay trabajos donde se concluye que el uso diario aumenta el riesgo de sufrir síntomas de ansiedad y depresión en comparación con el uso semanal, además el tipo de consumo considerado es previo a la aparición de los síntomas por lo que no se debe a un efecto de automedicación ni a un sesgo de causalidad inversa (McGee R. y cols, 2000; Patton, 2002).

Por otro lado síntomas de ansiedad y depresión junto con otros de carácter cognitivo y conductuales han sido observados después de suspender el consumo. La intensidad y el tiempo que persisten parecen estar correlacionados con la frecuencia de uso, con los años de consumo e incluso con la potencia de la preparación ya que se ha reportado que estos son más marcados entre los fumadores de resina que entre los que fuman la hierba (Kolansky & Moore, 1971).

Estudios que analizan la relación entre la dependencia al cannabis y el desarrollo subsecuente de trastornos depresivos e intento de suicidio sugieren que es posible que el cannabis predisponga la aparición de estos (Lynskey y cols 2004).

1.3.3 Régimen legal actual

El cannabis, pertenece a la Lista I de sustancias prohibidas. Por lo que no hay autorización para comercializarla con fines recreativos, a excepción de lo que ocurre en Holanda, quien no firmó la ratificación del tratado internacional

correspondiente y en cuyo territorio es legal la cosecha, venta y consumo de Cannabis y sus derivados en lugares específicos para tal efecto (coffee-shops, smart shops y grow-shops).

En el resto de los países adscritos a la ONU, para utilizar esta planta o sus derivados con fines científicos hay que seguir una serie de trámites que, suelen ser tardados y complicados. En vista de que sus usos médicos todavía no están reconocidos por la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial aún no se autoriza su cultivo y comercialización con fines terapéuticos.

Sin embargo, cada día son más lugares donde comienzan a despenalizar su uso con fines terapéuticos. En noviembre de 1996 los estados norteamericanos de California y Arizona aprobaron su uso médico y esta política, se ha extendido a otros estados de la Unión Americana y Canadá. En el 2000 en Alemania también se aprobó su uso terapéutico en todo su territorio, aunque mantiene la prohibición del uso recreativo para el resto de la población. Lo mismo ocurrió ya en el Reino Unido y en España a partir de mediados del 2001.

En el caso de México, la legislación en materia de drogas, aún no reconoce que el cannabis tenga ningún valor terapéutico, en abril de 2009 se aprobó el dictamen de la iniciativa de ley para combatir el narcomenudeo, que permite la portación de dosis mínimas de drogas, entre ellas el cannabis, para uso personal, estableciendo la dosis máxima en 5 gr. Aun así su cultivo y comercio sigue penado (DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, del Código Penal Federal y del Código Federal de Procedimientos Penales, D.O.F. 20/08/2009).

1.3.4 Epidemiología

De acuerdo al informe mundial de drogas del 2009 presentado por la ONU, el cannabis sigue siendo la droga más consumida, con cifras de consumidores de entre 143 y 190 millones de personas, especialmente en América del Norte y Europa Occidental, aunque recientes estudios indican que su producción, y uso, especialmente entre los más jóvenes, está bajando.

En México, los resultados preliminares de la encuesta nacional de adicciones (ENA, 2008) informan que los adolescentes entre 12 y 17 años de edad tienen más riesgo de adquirir alguna adicción, que el cannabis se mantiene como la droga de preferencia, que la exposición a las drogas se considera como el factor de riesgo más importante para desarrollar una adicción y mientras más temprana es ésta, mayores posibilidades existen de iniciar el consumo, de esta manera los adolescentes entre 12 y 17 años tienen 68 veces más posibilidades de

fumar cannabis cuando están expuestos a la oportunidad, además de que se incrementa el riesgo de ser dependientes.

La encuesta revela que es 4.4 veces más probable que una persona use drogas si su padre las consume; 4.6 veces cuando el hermano es quien lo hace, y 10.4 veces si quien las usa es el mejor amigo. Señaló que entre 2002 y 2008, el uso de drogas en la población en general de 12 a 65 años registró un crecimiento menor, al pasar de 5.03 a 6% para cualquier sustancia, y del 4.6 a 5.5% en el caso de las ilegales; no obstante, hubo diferencias importantes por grupo poblacional y tipo de sustancia. El número de personas que probaron alguna vez una droga subió de 3.5 millones en 2002, a 4.5 millones en 2008, es decir, 28.9% más de lo que había en 2002.

El cannabis como la droga ilegal de mayor consumo entre la población mexicana, paso de 3.8% en 2002 a 4.4% en 2008. Considerando que la población actual en 2009 se estima en 107.6 millones de personas (INEGI, 2009), se calcula que 4.7 millones de mexicanos la consumen.

CAPITULO 2

NEUROPSICOLOGIA Y TIEMPOS DE REACCIÓN

2.1 Neuropsicología

A manera de presentación y para dignificar y comprender la labor de un neuropsicólogo y la importancia de este enfoque, la siguiente cita resume algunas características acerca de la preparación que es deseable en un profesionalista dedicado a esta rama de la psicología. “La naturaleza de la evaluación neuropsicológica, hace que un profesional competente deba poseer habilidades de entrevista, capacidad para la apreciación de variables sociales y culturales y el adiestramiento de un psicólogo clínico; la sofisticación estadística y familiaridad con los tests de un psicómetro; y un amplio entendimiento comprensivo del sistema nervioso humano y sus patologías, al menos a un nivel comparable al de un médico general” (Lezak, 1995).

Antecedentes Históricos.

A lo largo de la historia han existido diferentes intentos por comprender al cerebro, sus funciones, y su relación con la conducta. Existen, por ejemplo, vestigios prehistóricos de prácticas como la trepanación, documentos de diferentes civilizaciones, como, papiros egipcios donde se asocia el daño lateral del cerebro con la pérdida de capacidades, documentos griegos (S. VI, AC.) y romanos (S. II, AC.) en los que se plasman sus opiniones acerca del funcionamiento del cerebro. Todas estas hipótesis fueron evolucionando lentamente pasando por teorías como la de mente-cuerpo de Descartes (S. XVI), la hipótesis especulativa de la localización funcional desarrollada por Franz J Gall (S. XVIII) conocida como frenología, y los experimentos por lesión con animales desarrollados por Fourens y Lashey (Rains, 2003).

El inicio de la neuropsicología moderna nace a mediados del siglo XIX a partir de observaciones de médicos cirujanos como Paul Broca y Carl Wernicke, sobre los efectos en la conducta ocasionadas por lesiones cerebrales, de estos descubrimientos prevalecen conceptos como la dominancia hemisférica, la relación entre hemisferio izquierdo y lenguaje, etc. (Rains, 2003).

2.1.1 Definición

La neuropsicología es una disciplina de las neurociencias que estudia las relaciones entre el cerebro y la conducta y cómo es afectada en alguna patología cerebral, estudiando a individuos sanos y a los que han sufrido algún tipo de daño cerebral, se basa en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociadas a trastornos de la actividad cerebral, provocados por enfermedad, daño

o modificaciones experimentales. Se centra en el conocimiento de las bases neurales de los procesos mentales complejos, por ello, su objeto de estudio son casi exclusivamente seres humanos y las conductas estudiadas son más específicas de la especie, como por ejemplo: el pensamiento, la memoria, el lenguaje, las funciones ejecutivas, las formas más complejas de motricidad, y la percepción (Ardila y Ostrosky, 1991; Kolb y Whishaw, 2002; Rains, 2003; Portellano, 2005; Goldberg y Bougakov, 2005).

2.1.2 Métodos de apoyo

Para poder generar hipótesis y llegar a las conclusiones logradas sobre el funcionamiento cerebral y su correlato conductual, la neuropsicología se ha valido de diferentes herramientas y métodos que permiten identificar los mecanismos neuronales a diferentes niveles, a nivel molecular y celular por ejemplo, el descubrimiento de la neurona, sus componentes y el mecanismo electroquímico de la sinapsis acompañada de la liberación de neurotransmisores, han permitido una mayor comprensión del funcionamiento del sistema nervioso, representando en ocasiones modelos a escala de procesos cognitivos como el aprendizaje o la toma de decisiones.

Entre los métodos de apoyo más importantes destacan los siguientes:

- **Métodos anatómicos:**

Permiten la identificación de conexiones anatómicas y visualización de estructuras cerebrales, entre estos se encuentran las técnicas que emplean el transporte axo-plásmico, para la visualización de estructuras han sido utilizados métodos como la radiografía de cráneo, la angiografía cerebral y neumoencefalografía, y más recientemente la imagen por resonancia magnética (MRI) por sus siglas en inglés.

- **Métodos para medir funciones:**

Permiten visualizar la actividad metabólica o eléctrica del cerebro dentro de las que permiten medir el metabolismo cerebral también conocidos como métodos de neuroimagen están : el método de flujo sanguíneo cerebral (FSCr), la tomografía por emisión de positrones, (PET por sus siglas en inglés), la tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT por sus siglas en inglés) y la Resonancia magnética funcional (fMRI por sus siglas en inglés), y los métodos que miden la actividad eléctrica también conocidos como neurofisiológicos más utilizados son el registro unicelular, el electroencefalograma (EEG), los potenciales relacionados a eventos (PRE), la electrocorticografía (ECo) y la magnetoencefalografía MEG). Otra

forma de aproximarse a los efectos conductuales es el estudio de lesiones por enfermedad o trauma (Rains, 2004).

2.2 Tiempos de reacción

El tiempo de reacción (TR) o tiempo de inspección fue definido como el tiempo requerido por una persona para hacer una observación o inspección de estímulos sensoriales, cuya discriminación tenga una importancia relativa al responder (Vickers & Smith, 1986). Miden, en la etapa de ingreso de información, que tan rápido ésta es procesada por el cerebro (Deary & Stough, 1996), también se ha descrito que los tiempos de reacción son sensibles a agentes farmacológicos que alteren el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión y puede indicar si existen efectos por el uso de alguna sustancia (Thompson, Stough, Nathan, Ames & Ritchie, 2000).

Son considerados una medida de velocidad mental en etapas tempranas del procesamiento de información (Vickers, 1972). El procesamiento de información es la forma en que las personas seleccionan y atienden ciertos aspectos de una gama de estímulos captados por los sentidos, formando así, representaciones internas que pueden ser manipuladas mentalmente, transformadas, o almacenadas en la memoria (Warburton, 1987). Se cree que el procesamiento de información es la base de procesos cognitivos de mayor importancia (Doshier & Sperling, 1998).

Existen dos principios que todos los modelos de procesamiento de información tienen en común. Uno es que la información ocurre en etapas frecuentemente seriales pero también en paralelo, y dos, el procesamiento de información ocurre en tiempo real demorando una cierta cantidad de tiempo en cada paso del proceso (Jensen, 1998).

Las tareas de tiempos de reacción miden funciones cognitivas que normalmente no son evaluadas mediante procesos neuropsicológicos estándar. Un tiempo de reacción alterado suele ser indicativo de enlentecimiento motor o psíquico generalizado, si existen puntuaciones fuera de la norma en aciertos se sugiere atención fluctuante (Miller, 1992, 1995).

Los tiempos de reacción pueden clasificarse en simples y complejos donde los simples son: El tiempo que toma reaccionar a un estímulo; y los complejos se refieren a la latencia entre la aparición de un estímulo y la elección de la respuesta correcta.

Existen factores que pueden variar los tiempos de reacción como: la edad o la complejidad de la tarea, y otras patologías que pueden alterarlos como la epilepsia, esclerosis múltiple, demencia frontotemporal, depresión, o traumatismos craneoencefálicos (Chiaravalloti y col, 2003).

Otra alteración que se puede identificar con los tiempos de reacción es una Lesión lateralizada, se manifiesta cuando existe una gran discrepancia en el tiempo de reacción simple entre la mano dominante y la no dominante, esto puede sugerir este tipo de lesión (Peña-Casanova y col, 2004).

2.3 Evaluación Neuropsicológica Computarizada

2.3.1 Antecedentes

Sin duda, el uso de la tecnología en la investigación es un factor que ha logrado facilitar su quehacer y mejorado sus técnicas de análisis y manejo de información.

El uso de computadoras en la evaluación psicológica y neuropsicológica ha sido una herramienta importante para la administración, registro e interpretación de pruebas usadas habitualmente (Butcher, 2004; Luciana, 2003).

Los programas de evaluación computarizados han sido utilizados en investigaciones a gran escala y se han adherido al repertorio de la evaluación neuropsicológica (Lezak 2004).

Existen argumentos para afirmar que las baterías neuropsicológicas automatizadas ofrecen un diagnóstico equivalente al obtenido mediante pruebas de papel y lápiz, y en algunos casos complementar la información reportada (Butcher, 2004).

Otras ventajas del uso de este tipo de programas son: el registro automático de los tiempos de reacción con precisión de milisegundos y la facilidad para crear bases de datos exactas (Cernich, 2007; Elwood, 2001; Gualtieri, 2006).

Existen varios ejemplos de baterías de este tipo desarrolladas alrededor del mundo por ejemplo:

Batería Neuropsicológica Computarizada Sevilla. Madrid: (1995). Mediante una serie de pruebas informatizadas se evalúan aspectos tales como la atención en sus diferentes modalidades (alerta, vigilancia, atención dividida, hemiatención, etc), el funcionamiento ejecutivo y la resolución de problemas.

ANAM® (Automated Neuropsychological Assessment Metrics)

Desarrollada a principios de los 90 por el departamento de defensa de EU. es una colección de pruebas para evaluar diferentes funciones como: atención, tiempos de reacción, memoria y concentración, para evaluar si estos se encuentran afectados antes y/o después de una lesión. (Reeves y cols, 1995)

CalCAP (California Computerized Assessment Package) desarrollada en Los Angeles por Norland Software en 1990, registra tiempos de reacción simple y de elección (Gramunt y cols 2004).

CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) registra tareas cognitivas de atención, memoria y funciones ejecutivas así como tiempos de reacción altamente sensible en el desempeño específico de algunas regiones cerebrales como lóbulos frontales o ganglios basales, esta estandarizada y validada y ha mostrado sensibilidad a los efectos farmacológicos de medicamentos incluso en medicina basada en extractos de cannabis (Guy, 2000)

2.3.2 Batería Neuropsicológica Computarizada BNC (Ostrosky y Lozano, 2004)



2.3.3 Descripción y características

La (BNC), (Ostrosky y Lozano, 2004) es una batería desarrollada en el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la UNAM, fue diseñada para realizar evaluaciones neuropsicológicas de forma automatizada tanto en población normal como en pacientes con alguna patología

que comprometa su desempeño cognitivo. Para su integración se adaptaron tareas de atención, memoria y funciones ejecutivas, de pruebas neuropsicológicas usadas tradicionalmente en sus versiones de papel y lápiz, también incluye tareas de velocidad psicomotora, y tiempos de reacción, los estímulos fueron estandarizados y validados para población hispanoparlante.

A través de la aplicación de la BNC, es posible registrar de manera automática y precisa, los tiempos de ejecución en las tareas (el mejor, el peor, y el promedio) y el total de estímulos y de aciertos.

Se obtiene un perfil personal, el cual puede ser comparado con datos del mismo individuo en otras evaluaciones, con otros individuos o con los datos normativos.

La BNC fue normalizada en una muestra de 138 estudiantes universitarios, además cuenta con normas para niños y ancianos, las normas fueron calculadas sobre una media de 100 y una desviación estándar de 15, donde los puntajes menores a 70 indican alteración severa, entre 70 y 85 alteraciones leves, puntajes entre 85 y 115 corresponden a un desempeño normal, y puntajes superiores a 115 a un puntaje normal alto (Ostrosky y Lozano, 2007).

2.3.4 Subpruebas BNC

Pruebas que evalúan Atención y Funciones Ejecutivas.

Stroop.

Esta prueba fue desarrollada por Stroop en 1935 .La prueba consiste en mencionar el color con el que están iluminadas un grupo de palabras y no el texto, que en este caso es el nombre de un color. Este tipo de prueba requiere la habilidad para procesar un solo rasgo visual mientras que se bloquea continuamente el procesamiento de otros rasgos, la prueba stroop es considerada una medida de efectividad en procesos atencionales o de concentración (Ridley, 1935).

Estudios de neuroimagen funcional con pacientes con lesiones en lóbulos frontales, derecho e izquierdo, en particular la parte frontal medial superior, cometen más errores y demoran mas en responder comparados con pacientes sanos (Gualtieri y col, 2006; Lezak, 2004).

Actuar no actuar (Go no Go)

Esta prueba que en una traducción coloquial significa, “ir o no ir”, es un paradigma considerado una medida de inhibición conductual, consiste en la presentación de una serie de estímulos que pueden ser: estímulos “actuar” (los cuales son más frecuentes) en los que el participante debe de dar una respuesta lo más rápido posible y: estímulos “No actuar” (infrecuentes) en los que el participante no debe responder Esta prueba se asocia con la actividad de la corteza orbito frontal, que participa en el control de la conducta social y el procesamiento de estímulos emocionales (Shulz y cols, 2007). Y podría ser extrapolable a la conducta de acelerar o frenar al observar los colores del semáforo.

Identificación contingente (Contingency Naming Test, CNT)

Esta prueba es considerada un instrumento para medir las funciones ejecutivas, en particular la habilidad de cambiar el foco atencional, como medida de flexibilidad cognitiva, consta de 4 condiciones, cada una de estas, tiene ciertas reglas que van incrementando su complejidad en cada condición, consiste en la presentación de figuras (círculo, cuadrado o triángulo) que en su interior tienen otra figura (círculo, cuadrado o triángulo) y cada figura está iluminada de algún color. En la versión tradicional la primera condición consiste en nombrar el color de la figura, en la segunda condición se debe mencionar el nombre de la figura externa, en la tercera condición si coinciden las figuras interna y externa se dice el color de la figura, si no coinciden se nombra la figura externa, en la condición 4 se invierten las reglas de la condición 3 (Catroppa y cols, 2005; Kirk y col, en prensa)

Atención sostenida (Continuous performance test, CPT)

En esta prueba se mide la capacidad de vigilancia o atención sostenida, a través del tiempo, una ejecución pobre se relaciona con problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención, esquizofrenia, etc.

La interacción entre la región temporoparietal derecha y el lóbulo frontal derecho cuando se realizan este tipo de pruebas, permite indagar acerca de problemas de inatención o respuestas impulsivas (Gualtieri y col, 2006; Zillessen y col, 2001).

Cubos de Corsi en progresión.

En esta prueba se evalúa la capacidad de atención y concentración, en la versión tradicional se presentan 9 cubos acomodados aleatoriamente sobre un tablero y el examinador va señalando secuencialmente una serie de cubos, primero 2 y van aumentando sucesivamente en cantidad hasta 9.

Inmediatamente después el participante debe señalar la misma secuencia de cubos en el mismo orden que lo hizo el examinador.

Esta prueba se ha usado para localizar la lateralidad de una lesión de hemisferio derecho cuando se presenta bajo rendimiento, así mismo alteraciones en lobulos frontales afectan el desempeño en la tarea (Lezak, 2004 Peña y col, 2004).

Pruebas que evalúan Memoria.

Las pruebas de memoria incluidas en la BNC son: Asociación, Memoria verbal, Memoria visual y Memoria visoespacial. Las cuales para una evaluación más precisa, se aplicaron en 2 etapas: codificación o memoria inmediata y reconocimiento o memoria retardada, en esta etapa las tareas son de reconocimiento ya que se presentan los mismos estímulos presentados en la codificación y adicionalmente se presentan estímulos distractores y la tarea a realizar consiste en reconocer los que fueron presentados con anterioridad, Algunos estudios sugieren que cuando existen alteraciones en tareas de reconocimiento estas se encuentran relacionadas con fallas en la adquisición de la información y no con alteraciones en la recuperación (Elwood, 2001).

Asociación

En esta prueba se presentan 9 símbolos que se encuentran pareados con números del 1 al 9, en la versión de papel y lápiz cada pareja es presentada en una hoja en la que aparece el símbolo y debajo un espacio donde el participante debe escribir el número asociado a esta figura. Esta es una manera de observar y medir el aprendizaje, a este fenómeno se le conoce como memoria incidental donde los participantes que padecen problemas de retención de información recuerdan menos pares en la evocación en comparación con el recuerdo inmediato. (Lezak, 2004).

Memoria Verbal.

Esta prueba consta de una lista de 12 palabras de aprendizaje de las cuales hay 4 de cada una de 3 clasificaciones semánticas, animales, frutas y partes del cuerpo, posteriormente se presenta una lista de 24 palabras de reconocimiento que incluyen las mismas 12 palabras de aprendizaje más 6 palabras semánticamente relacionadas y otras 6 no relacionadas. El participante debe responder si las palabras presentadas en el ensayo reconocimiento estaban o no en la lista de aprendizaje. Participantes con demencias vasculares y Alzheimer, muestran un bajo desempeño y los pacientes con Alzheimer tienden a cometer un mayor número de falsos positivos, que se presentan cuando el participante afirma

reconocer una palabra que originalmente no estaba en la lista de aprendizaje (Lezak, 2004).

Memoria Visual.

Este fenómeno es estudiado desde 1740 por Segner quien definió la memoria icónica, como una persistencia visual de aproximadamente 100 milisegundos, esta tiene la función de asegurar que el sistema perceptivo disponga del tiempo suficiente para asimilar y procesar el estímulo entrante, posteriormente esta información se transfiere a un almacén más duradero conocido como memoria visual a corto plazo, para posteriormente almacenarse a largo plazo donde la huella de memoria persiste por mucho más tiempo, mediante el reconocimiento de ítems (Baddeley, 1999).

Memoria Visoespacial.

En la versión de lápiz y papel de esta prueba se presenta al participante una figura semicompleja compuesta por 12 unidades, la cual debe ser reproducida tal como se ve, posteriormente minutos más tarde se solicita al participante que dibuje la misma figura pero sin tener el modelo de referencia a la vista, al momento de evaluar el desempeño se califica considerando el tamaño, la forma, y la ubicación de las 12 unidades, Se sugiere que la memoria visoespacial es importante para la ubicación geográfica y la planificación de tareas espaciales (Baddeley, 1999).

Cubos de Corsi en regresión.

En esta prueba, al igual que los cubos en progresión se presenta una secuencia que ilumina una serie de cubos aumentando su dificultad de 2 hasta 9, con la diferencia de que deben ser señalados en orden inverso, o sea del último al primero, al realizar de esta forma la prueba se obtiene un índice de la capacidad en memoria de trabajo, la cual está compuesta por 3 componentes principales: el ciclo fonológico, el boceto visoespacial y el ejecutivo central, el ciclo fonológico y el boceto visoespacial, se especializan en el procesamiento y manipulación de cantidades limitadas de información en modalidades específicas, el ciclo fonológico en información auditiva y el boceto visoespacial, en información espacial, son controlados a su vez por el ejecutivo central que está asociado a la actividad de los lóbulos frontales y se encarga del control y asignación de la atención, recuperando información de la memoria a largo plazo, algunas funciones relacionadas son: el comportamiento abstracto, el razonamiento lógico, etc. (Badeley, 1999).

Tiempos de Reacción.

El tiempo de reacción o tiempo de inspección fue definido como el tiempo requerido por una persona para hacer una observación o inspección de estímulos sensoriales cuya discriminación realizada tiene una importancia relativa. Mide la etapa de procesamiento de información y como esa información es captada por el cerebro, también se ha descrito que los tiempos de reacción son sensibles a agentes farmacológicos que alteren el funcionamiento del sistema nervioso (Dearv y cols, 1996).

Tiempo de reacción simple (TRS)

En esta prueba se precisa que el participante responda lo más rápido posible tras la aparición de un estímulo.

Tiempo de reacción de elección

En esta tarea aparecen 2 estímulos distintos y el participante debe elegir y responder de acuerdo con las instrucciones.

Golpeteo digital (Finger tapping test) mano derecha e izquierda

Esta prueba tiene como objetivo medir la velocidad psicomotora, de cada mano en su versión original consta de 5 ensayos de 10 segundos de golpeteos del dedo índice de cada mano, que son registrados mediante un adaptador, este índice se ha utilizado para evaluar alteraciones sutiles tanto cognitivas como motoras, siendo sensible a la presencia y lateralidad de lesiones cerebrales (Lezak, 2004).

En la BNC aparece al centro de la pantalla un rectángulo con 2 pequeños círculos en su interior, se pide al participante colocar el dedo índice de cada mano a la vez, sobre la barra espaciadora y se solicita presionar la tecla repetidas ocasiones tan rápido como sea posible, en tanto uno de los círculos este iluminado de color verde y hasta que el otro círculo se ilumine color rojo.

CAPITULO 3

EFFECTOS COGNITIVOS POR CONSUMO DE CANNABIS

Además de los efectos negativos en la salud mencionados anteriormente, el consumo prolongado y frecuente produce efectos crónicos en el SNC, existen muchos estudios realizados para explorar el impacto en el funcionamiento cerebral y los procesos cognitivos, para poder observar si existe un efecto en los consumidores comparados con participantes control, hay varios métodos (Gonzalez, 2007) :

3.1 Efectos en el funcionamiento cerebral

En la actualidad existen diversos métodos de neuroimagen, que permiten apreciar si existen cambios estructurales o funcionales en el cerebro, durante la exposición aguda a el cannabis los reportes indican una hiperactivación de algunas regiones en particular, frontal, límbica, paralímbica y cerebelar (Mathew y cols, 2002).

Varios estudios de efectos crónicos se han revisado en búsqueda de cambios estructurales en el cerebro (Gonzalez, 2007), sin embargo son pocos los estudios que revelan diferencias significativas entre consumidores y grupo control, todos estos utilizando la técnica de tomografía computarizada (TC).

Los estudios que han usado imágenes por resonancia magnética muestran resultados distintos, en dos de ellos no se encontraron diferencias significativas, (Block, 2000; Tzilos, 2005) sin embargo en otro (Matochik, 2005) reportó disminución del volumen comparado con los controles en algunas regiones (giro parahipocampal derecho, lóbulo parietal izquierdo, y mayor volumen en el giro precentral y tálamo derecho).

Con métodos como el PET se ha investigado si hay cambios en el metabolismo cerebral tras la exposición crónica, estos estudios se han hecho tanto en estado basal, como en la ejecución de alguna tarea, en contraste con la hiperactivación de algunas regiones que sucede durante la intoxicación aguda los resultados más consistentes de los estudios han encontrado un hipometabolismo cerebral en los usuarios de cannabis tras un periodo de abstinencia.

Este hipometabolismo se ha descrito a nivel global (Mathew y cols, 1986,1989; Tunving y cols, 1986) y específicamente en lóbulos frontales (Lunqvist, 2001) y cerebelo (Block, 2000; Volkow, 1996).

En estudios de neuroimagen con PET en el desempeño de una tarea cognitiva se ha encontrado que los consumidores crónicos de cannabis, con un

periodo de abstinencia reciente, muestran un decremento en el metabolismo en regiones prefrontales, incremento del metabolismo en cerebelo y un patrón diferente de lateralización en el metabolismo hipocampal comparados con controles en tareas de aprendizaje (Block, 2002).

También se ha observado un decremento en la activación de la corteza motora suplementaria y el cíngulo anterior mediante fMRI en tareas de golpeteo digital comparados con controles a pesar de no encontrar diferencias en el desempeño (Pillay, 2004).

En otro estudio donde se utilizó PET tanto en estado basal después de un periodo de abstinencia mínimo de 72 horas, como durante intoxicación por THC se mostró un decremento en el metabolismo en cerebelo, y un incremento tanto en corteza orbitofrontal, como en prefrontal y ganglios basales en el grupo de consumidores comparado con un grupo control (Volkow y cols 2000).

La conclusión de los estudios realizados en consumidores crónicos tras un periodo de abstinencia, es que existen patrones de activación cerebral alterados durante la ejecución de tareas cognitivas, a pesar de que no siempre hay diferencias en el desempeño. Sin embargo no es posible aun saber si estos cambios son permanentes o si son resultado de un proceso adaptativo o compensatorio para el desempeño de las tareas, estudios posteriores con apoyo de nuevas tecnologías podrían analizar los cambios estructurales, metabólicos y neuroquímicos y su implicación en el desempeño cognitivo.

3.2 Efectos en el desempeño neuropsicológico

Los cambios en el funcionamiento cerebral descritos en los estudios de neuroimagen no siempre son sinónimo de alteraciones, para examinar su desempeño cognitivo, la neuropsicología ofrece instrumentos como las baterías que pueden dar más datos sobre deficiencias en el desempeño de diferentes áreas. Hay muchas investigaciones que usan este método de para aproximarse al estudio de los efectos del consumo de cannabis en el desempeño cognitivo sin embargo no todos cumplen con criterios metodológicos adecuados para poder aseverar que los resultados son confiables. Debido a esto es que se ha llegado a conclusiones tan diferentes en el caso de los efectos crónicos, por ejemplo Wert y Raulin (1986) concluyeron que no existe evidencia de que el consumo de cannabis produzca deficiencias cognitivas. Otro dice que los datos obtenidos en su estudio muestran un efecto residual pero no hay evidencia suficiente para soportar o refutar que exista un efecto toxico en el SNC (Pope, 1995) Solowij en 2002, propuso que los usuarios con un consumo prolongado llegan a mostrar alteraciones sutiles y muy específicas en el funcionamiento cognitivo.

Con la intención de homologar las conclusiones acerca de los efectos neuropsicológicos en consumidores crónicos, Gonzalez y cols (2002) resumió 40 investigaciones de este tipo realizadas de 1973 a 2002 y se establecieron los criterios pertinentes para el diseño de los estudios, estos fueron:

1. Una muestra de consumidores cuya droga de abuso predominante o exclusiva fuera el cannabis.
2. Un grupo control apropiado cuyo consumo de cannabis fuera nulo o muy limitado.
3. Uso de pruebas estandarizadas
4. Abstinencia de todo tipo de sustancias de abuso al momento de la prueba.
5. Reporte de la duración del periodo de abstinencia.
6. Controles adecuados para controlar el efecto de otras drogas de abuso entre los usuarios de cannabis.
7. Obtener una historia clínica para descartar otras alteraciones neurológicas o psiquiátricas.

Estos serían los requisitos mínimos para tener una muestra confiable y descartar factores premórbidos en la medida de lo posible, el análisis de orina sería útil para asegurar el periodo de abstinencia al momento de las pruebas.

De los 40 estudios revisados solo 13 cumplieron con los requisitos mínimos por lo que sus resultados deben ser interpretados con las reservas pertinentes.

Para mejorar la interpretación de los resultados, Grant, y cols en 2002 realizaron un meta análisis, donde se incluyeron 1014 estudios, de los que solo 11 cumplen con criterios de inclusión para poder realizar un análisis más estricto.

Los efectos del consumo se evaluaron agrupando diferentes funciones neuropsicológicas, en 8 dominios.

1. Tiempo reacción simple
2. Atención
3. Fluidez verbal y vocabulario
4. Abstracción/ Funciones Ejecutivas
5. Percepción y funciones motoras
6. Funciones motoras simples
7. Aprendizaje

8. Evocación

Los resultados del análisis sugieren que los usuarios de cannabis tienen un desempeño ligeramente menor a los controles (0.20% de la desviación estándar) por lo que no hay efectos significativos, solo en la memoria se observaron efectos significativos.

Posteriormente se han realizado más estudios con una metodología aceptable, Por ejemplo Bolla y cols (2002) examinó una muestra de 22 usuarios “pesados” que no estaban en busca de tratamiento, quienes reportaron un consumo en promedio de 35 toques (joints) por semana, y mantuvieron un periodo de abstinencia supervisada de 28 días, previos a la evaluación neuropsicológica, Encontrando que la mayor frecuencia de consumo, se correlacionaba con menores puntajes en varias pruebas neuropsicológicas, que incluían tareas de memoria, funciones ejecutivas, control inhibitorio, y velocidad psicomotora. Otro estudio reportó un menor desempeño entre los usuarios que han consumido tanto por periodos breves como prolongados, en las pruebas de memoria verbal, fluidez verbal, y velocidad de procesamiento de información, tras una abstinencia de 24 horas comparados con controles (Messinis, 2006).

En general estas últimas investigaciones muestran evidencia de déficits neuropsicológicos, sin embargo el tamaño de las muestras ha sido pequeño, entre 10 y 22 participantes y presentaron algunas fallas metodológicas como las descritas previamente.

Existen pocos estudios longitudinales que verifiquen el desempeño neuropsicológico después de una abstinencia verificada, Pope y cols (2001) diseñaron un modelo donde los participantes fueron evaluados en diferentes etapas de la abstinencia, (días 0, 1, 7 y 28). Clasificados según su consumo en grupos de usuarios pesados actuales, usuarios en formación y controles, únicamente los usuarios pesados actuales, tuvieron una ejecución más pobre en tareas de memoria verbal, está fue observada sólo en los días 0, 1, y 7 sin diferencias significativas al día 28, lo que pudiera indicar que el bajo rendimiento es producto de un síndrome de abstinencia o efecto residual.

Otras investigaciones realizadas por Fried y cols (2001, 2005) realizaron estudios longitudinales de cohorte evaluando individuos en diferentes etapas primero en un rango de 9 a 12 años de edad y posteriormente a los 17 a 20 años. Clasificándolos de acuerdo al patrón de consumo de cannabis actual y previo a las evaluaciones, este estudio permitió comparar el desempeño previo al inicio del consumo con el desempeño actual en diferentes tipos de consumidores y un grupo control, únicamente el grupo de usuarios pesados actuales (que consumen más

de 5 toques a la semana), mostraron diferencias significativas en Coeficiente intelectual (CI), aprendizaje y evocación y velocidad de procesamiento de información. Estos resultados sugieren que el rendimiento neuropsicológico se ve mermado sólo tras un consumo fuerte y no tanto en usuarios esporádicos, sin embargo en este caso no se reevaluó a los participantes tras un periodo considerable de abstinencia para determinar si estas deficiencias persisten o son reversibles, cabe destacar que esta muestra es joven y también pueden estar implicados problemas de neurodesarrollo derivados del inicio temprano en el consumo.

Tomando en cuenta los resultados de diferentes investigaciones sobre los efectos crónicos del consumo de cannabis los usuarios muestran un peor desempeño que los controles sobre todo en memoria y en ocasiones parece ser reversible tras un periodo de abstinencia, las diferencias más marcadas se presentan en los usuarios pesados, cuyo consumo es más prolongado y frecuente, y al parecer este patrón de consumo puede afectar en tareas de toma de decisiones y control inhibitorio, que persisten durante más tiempo. Aun así no se ha podido determinar con precisión si estas deficiencias, son exclusivamente resultado del consumo de cannabis o si existen problemas neuropsicológicos que representen factores premórbidos que predispongan al consumo de drogas como se ha observado en alguna investigación (Vanykov y cols 2003).

En cuanto al inicio temprano del consumo es decir previo a los 17 años, se ha asociado con déficits cognitivos en comparación con usuarios cuyo inicio en el consumo es posterior a los 17 años (Pope y cols, 2000).

3.3 Efectos en los tiempos de reacción

En la etapa inicial y con una dosis baja el cannabis produce un efecto estimulante en el SNC, posteriormente este se transforma en un efecto depresor en dosis moderadas o altas. Este efecto depresor podría contribuir al enlentecimiento en los tiempos de reacción como ocurre con el alcohol.

El control motor fino y la habilidad o destreza manual son afectados negativamente, sin embargo los tiempos de reacción simple pueden o no ser afectados (Chait & Pierri, 1992).

Los tiempos de reacción complejos parecen ser los más afectados con tiempos de reacción consistentemente mayores y a veces con más errores a medida que la dificultad de la tarea aumenta (Low y cols, 1973; Mozkowitz y cols 1974; Block y Witterborn, 1984, 1986).

Paradójicamente algunas deficiencias observadas en tareas de velocidad de procesamiento de información comparando 22 controles y 22 usuarios “pesados” se mostraron durante la ejecución de las pruebas, tras un periodo de abstinencia, más no bajo el efecto agudo (Kelleher, y cols, 2004).

Otro estudio sobre este tema mostró que aquellos individuos que iniciaron su consumo antes de los 17 años comparados con aquellos que iniciaron después de los 17 años mostraron tiempos de reacción mayores, esta deficiencia puede ser explicada por una alteración derivada de los efectos neuroendocrinos que produce el cannabis sobre todo en usuarios en etapas de neurodesarrollo (Ehrenreich y cols 1999).

En la tabla 2. se muestran otros estudios más antiguos, relacionados con el consumo de cannabis y la afectación de los tiempos de reacción. Las limitaciones existentes para comparar dichos resultados con la muestra estudiada son sobre todo la escolaridad, y la edad ya que en algunos casos es superior, y por lo tanto los años de exposición a la sustancia son mayores.

Tabla 2 Revisión de estudios previos sobre cannabis y tiempos de reacción

| ESTUDIOS PREVIOS SOBRE CANNABIS Y TIEMPOS DE REACCIÓN | | | |
|---|--------------------|---|--|
| País y año. | Autor (es) | Titulo | Resultados |
| EU (1973) | Low et. al | The neurophysiological basis of the marihuana experience | Tiempos complejos de reacción alterados y mayor numero de errores |
| EU (1974) | Moskowitz | Effects of marihuana upon central vision as a function of information processing demand in central vision | Tiempos complejos de reacción alterados y mayor numero de errores |
| India (1977) | Wig & Varma | Patterns of long term heavy cannabis use in North India and its effects on cognitive functions | Menores puntajes en pruebas de inteligencia, memoria, velocidad. |
| India (1978) | Mendhiratta | Some psychological correlates of long term heavy cannabis users | Reacciones más lentas y desempeño pobre en concentración y estimación temporal |
| EU (1986) | Block & Wittenborn | Marijuana effects on the speed of memory retrival in the letter matching task | Tiempos complejos de reacción alterados y mayor numero de errores |
| India (1988) | Varma | Cannabis and cognitive functions a prospective study | Más lentos en pruebas de inteligencia, tiempos de reacción. |
| EU (1992) | Leavitt | Differences in complex reaction time between THC users and non users control | Tiempos de reacción complejos. |
| EU (1993) | Leavitt | Performance of chronic daily marihuana users on neuropsychological tests | Tiempos de reacción |
| EU (1992) | Chait & Pierri | Effects of smoked marijuana on human performance | Control motor y destreza manual disminuidos |

(Solowij, 1998)

3.4 Áreas de interés

Debido a que la neuropsicología estudia la relación entre cerebro y conducta, es importante resaltar la importancia de algunas estructuras cerebrales ya mencionadas, que de acuerdo a los estudios citados anteriormente, se destacan en el estudio de los efectos crónicos del consumo de cannabis, ya que convergen varios factores que pueden incidir en alteraciones tanto funcionales como cognitivas o del comportamiento. Dichos factores son:

- La presencia de altas concentraciones de receptores CB en: Cerebelo, ganglios basales e hipocampo.
- Las alteraciones en el funcionamiento, derivadas del consumo de cannabis, observadas mediante técnicas de neuroimagen.
- Las funciones desempeñadas por dichas estructuras y sus proyecciones han mostrado alteraciones neuropsicológicas reportadas en estudios previos.

De acuerdo a Wollman, 2008, las funciones del cerebelo se pueden resumir en:

- Control sensoriomotor
- Lenguaje
- Memoria de trabajo
- Procesamiento espacial
- Funciones ejecutivas
- velocidad de procesamiento y de respuesta.
- Autoadministración
- Procesamiento emocional

Esta participación se realizaría a través de las conexiones de cerebelo con áreas frontales y temporo-occipitales (Wollman, 2008; Rapoport, 2000; Lawrence, 1999).



Figura 5. Localización del cerebelo, resaltado en color verde.

En relación a los Ganglios basales: (Putamen, Núcleo Caudado y Globo Pálido) sus características son:

- Control del movimiento voluntario
- Además del Tálamo existen múltiples aferencias
- Organización Bioquímica: GABA, DA.
- Circuitos :
 - Motor
 - Motor, oculomotor
 - Prefrontales
 - Dorsolateral prefrontal
 - Lateral orbitofrontal
 - Cingular anterior

(Cummings, 1998; Carpenter, 1986)

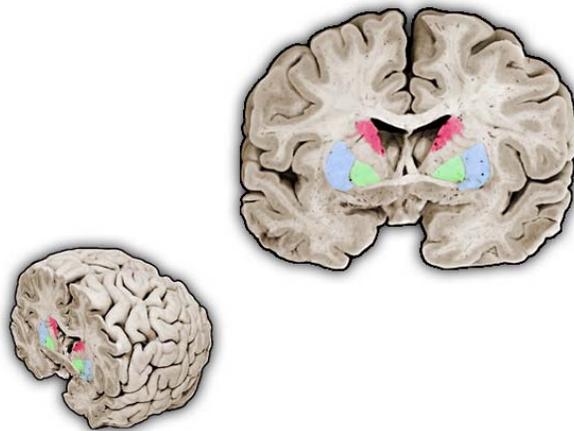


Figura 6. Localización de los Ganglios Basales, resaltados en color: azul, putamen; verde, globo pálido y rosa, núcleo caudado.

El Hipocampo es una estructura que está involucrada en tareas de aprendizaje y memoria así como en la respuesta ante situaciones de estrés, la concentración de receptores CB en esta área es consistente con efectos del THC, como la alteración de la memoria a corto plazo (Hollister, 1986). También participan en la potenciación a largo plazo (Chevalleyre y Castillo 2004) y otros procesos críticos para la función de la memoria al inducir o inhibir la liberación de GABA y glutamato (Davies y cols 2002; Maejima y cols 2001).

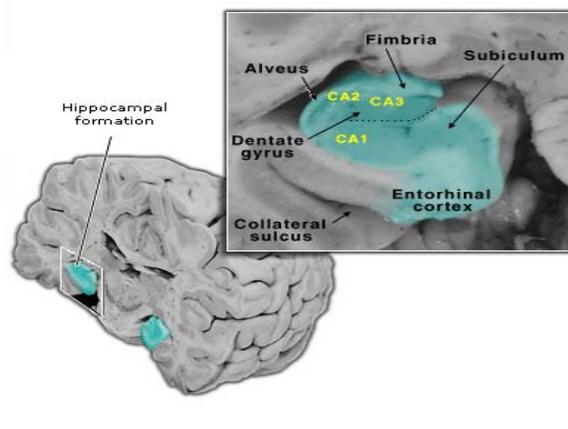


Figura 7. Localización del hipocampo, resaltado en color azul.

Lóbulo frontal: Responsable de funciones ejecutivas, responsable de la integración y manipulación de información acerca del ambiente interno y externo, flexibilidad y toma de decisiones.



Figura 8. Localización de la corteza prefrontal, resaltada en color lila.

CAPITULO 4

METODOLOGÍA

Justificación

El uso del cannabis en el mundo se ha presentado en varios lugares, épocas y con diferentes propósitos, en la actualidad se utiliza principalmente con fines terapéuticos y recreativos, su consumo legal en algunos lugares del mundo y su presencia constante en la vida cotidiana han propiciado cierta tolerancia social, no obstante históricamente a raíz de su prohibición generalizada el cannabis, sus consumidores y sus acciones han sufrido de un estigma en ocasiones exagerado por realizar actos en contra de lo establecido legalmente. Por otro lado la aceptación social de drogas y fármacos legales como el alcohol o las benzodiacepinas, que también implican riesgo de accidentes, deterioro en la salud física y desarrollo de dependencia, representa a decir de los consumidores de cannabis, una doble moral y una falta de igualdad jurídica. Con la finalidad de establecer objetivamente los efectos y consecuencias derivadas de su consumo en las décadas pasadas se intensificaron las investigaciones sobre los efectos agudos y crónicos derivados del consumo de cannabis, los efectos agudos en el funcionamiento cognitivo han sido descritos ampliamente e incluso se ha llegado a un consenso, Respecto a los efectos crónicos o a largo plazo, las conclusiones han sido diversas y son pocos los estudios que cubren totalmente las exigencias metodológicas para dar confiabilidad a los resultados obtenidos (Gonzalez y cols, 2002), algunos de estos estudios han reportado alteraciones sutiles específicas en el funcionamiento cognitivo (Solowij, 1998). Sin embargo otros estudios han reportado que no existe evidencia suficiente para afirmar que exista un efecto tóxico en el SNC (Pope, 1995), todo lo anterior aparentemente ha provocado una subestimación de los efectos nocivos tanto físicos como cognitivos a largo plazo del consumo crónico de cannabis, y en la actualidad es la droga ilegal más utilizada con fines recreativos a nivel mundial, en el país no es la excepción, y uno de los grupos de mayor incidencia son los jóvenes (ENA 2002, 2008) dicha población en condiciones ideales, deberían desempeñar actividades académicas y/o laborales, por lo que es interesante detectar si el consumo de cannabis afecta su desempeño y el uso de una batería neuropsicológica puede detectar si el funcionamiento cognoscitivo se encuentra comprometido.

Para incrementar la confiabilidad en los resultados de la presente investigación se consideraron y fueron cumplidos en la medida de lo posible, los requisitos mínimos que a criterio de los expertos debe reunir una investigación de este tipo. En primer lugar se buscó una muestra de estudiantes universitarios para que la edad y el nivel de escolaridad de los grupos resultantes fueran similares, para la

formación de los grupos experimentales fueron admitidos estudiantes que consumieran cannabis regularmente al momento de realizarse el estudio, mismos que fueron clasificados en abuso y dependencia de acuerdo a sus patrones de consumo, se contó también con un grupo control cuyos integrantes fueron estudiantes con un consumo nulo o muy limitado de cannabis, la evaluación neuropsicológica se realizó mediante la BNC (Ostrosky y Lozano, 2007) cuyos estímulos han sido estandarizados en población hispanohablante, se solicitó a los consumidores una abstinencia mínima de 24 horas de todo tipo de sustancias de abuso previa a el momento de la evaluación, se descartaron aquellos participantes que consumieran otras drogas de abuso en más de 10 ocasiones o en el transcurso del último año y se obtuvo una historia clínica para descartar otras alteraciones. Los resultados de las pruebas de la BNC así como el registro de los tiempos de reacción indican permiten detectar si existen alteraciones en funciones de atención memoria y funciones ejecutivas y dar indicio de la velocidad de procesamiento de información lo que sería un indicador de alteraciones incipientes en el desempeño neuropsicológico (Haier y cols, 2005).

Preguntas de investigación

- 1) ¿Existen diferencias en el desempeño neuropsicológico y los tiempos de reacción entre un los estudiantes universitarios consumidores de cannabis y un grupo control?
- 2) ¿Existen diferencias en el desempeño neuropsicológico y los tiempos de reacción entre los estudiantes universitarios consumidores de cannabis clasificados con abuso y los clasificados con dependencia?
- 3) ¿Influyen factores como la edad de inicio y los años de consumo en el desempeño neuropsicológico y los tiempos de reacción entre los consumidores de cannabis clasificados con abuso comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia?
- 4) ¿Se encuentra asociado el consumo de cannabis a síntomas de ansiedad y/o depresión?

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar si los jóvenes universitarios con abuso y dependencia a el cannabis muestran deficiencias en el desempeño neuropsicológico y tiempos de reacción comparados con un grupo control y establecer si la edad de inicio y los años de consumo, son factores determinantes en su ejecución. Establecer si existe comorbilidad con trastornos de ansiedad y/o depresión.

Objetivos específicos:

- a) Determinar si existen diferencias significativas en los puntajes y tiempos de reacción registrados en la BNC, entre el grupo control y el grupo de abuso al cannabis.
- b) Determinar si existen diferencias significativas en los puntajes y tiempos de reacción registrados en la BNC, entre el grupo control y el grupo de dependencia al cannabis.
- c) Determinar si existen diferencias significativas en los puntajes y tiempos de reacción registrados en la BNC, entre el grupo de abuso y el grupo de dependencia al cannabis.
- d) Determinar si existen diferencias significativas en la edad de inicio y los años de consumo entre el grupo de abuso y el grupo de dependencia al cannabis.
- e) Determinar si existen diferencias significativas en los puntajes del inventario de síntomas de ansiedad y depresión, entre el grupo control y el grupo de abuso al cannabis.
- f) Determinar si existen diferencias significativas en los puntajes del inventario de síntomas de ansiedad y depresión, entre el grupo control y el grupo de dependencia al cannabis.
- g) Determinar si existen diferencias significativas en los puntajes del inventario de síntomas de ansiedad y depresión, entre el grupo de abuso y el grupo de dependencia al cannabis.

Hipótesis

Hipótesis 1

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso presentarán diferencias en el desempeño de la BNC comparados con el grupo control.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso no presentarán diferencias en el desempeño de la BNC comparados con el grupo control.

Hipótesis 2

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia presentarán diferencias en el desempeño de la BNC comparados con el grupo control.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia no presentarán diferencias en el desempeño de la BNC comparados con el grupo control.

Hipótesis 3

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia presentarán diferencias en el desempeño de la BNC comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia no presentarán diferencias en el desempeño de la BNC comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Hipótesis 4

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso presentarán diferencias en la edad de inicio y los años de consumo comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso no presentarán diferencias en la edad de inicio y los años de consumo comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia.

Hipótesis 5

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck comparados con el grupo control.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso no presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck comparados con el grupo control.

Hipótesis 6

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck comparados con el grupo control.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia no presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Hipótesis 7

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia no presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Hipótesis 8

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Depresión de Beck comparados con el grupo control.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso no presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Depresión de Beck comparados con el grupo control.

Hipótesis 9

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Depresión de Beck comparados con el grupo control.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia no presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Depresión de Beck comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con control.

Hipótesis 10

H1: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Depresión de Beck comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Ho: El grupo de consumidores de cannabis clasificados con dependencia no presentarán diferencias en el puntaje del inventario de Depresión de Beck comparados con el grupo de consumidores de cannabis clasificados con abuso.

Variables

Variable dependiente

Desempeño neuropsicológico: puntaje total, puntaje por subprueba y perfil obtenido en la BNC

Tiempos de reacción: tiempo promedio de ejecución registrado en las tareas de la BNC

Variables independientes

- Consumo clasificado como abuso. (Criterio CIDI, DSMIV)
- Consumo clasificado como dependencia. (Criterio CIDI, DSMIV)

Diseño y tipo de estudio

- Diseño de estudio: transversal comparativo.
- Tipo de estudio: descriptivo y comparativo sin intervención.

Muestra

El tipo de muestreo utilizado en este estudio fue no probabilístico de participantes voluntarios, Los participantes llamaron o acudieron directamente al laboratorio de neuropsicología donde se les explicó el propósito de la investigación y las características buscadas, algunos atendiendo a la convocatoria que se realizó distribuyendo invitaciones y pegando avisos en algunas facultades y espacios de Ciudad Universitaria y otros sitios públicos de alta concurrencia, y otros referidos por algún participante por ellos conocido.

La muestra analizada estuvo compuesta por tres grupos de estudiantes universitarios con una edad entre los 18 y los 30 años (N=82).

18 estudiantes (8 M, 10H) con abuso, y

14 estudiantes (4M, 10H) con dependencia al cannabis

50 estudiantes (24M, 26H) como grupo control

Criterios de inclusión para el grupo control:

- Consumo nulo o seguro de alcohol (AUDIT > 8).
- No consumir ninguna sustancia ilegal.
- No presentar historia de abuso a ninguna sustancia.

Criterios de inclusión para el grupo experimental:

- Consumo nulo o seguro de alcohol (AUDIT > 8).
- No consumir ninguna otra sustancia ilegal.
- No presentar historia de abuso a ninguna sustancia

Criterios de exclusión para todos los participantes:

- Presentar alguna alteración neurológica.
- Presentar alguna alteración psiquiátrica.
- Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia.
- Alteraciones visuales no corregidas.
- Dependencia a otras sustancias

Instrumentos y material

La evaluación neuropsicológica se realizó mediante la aplicación de la BNC, (Ostrosky y Lozano, 2004) la cual evalúa:

- Atención
- Memoria
- Funciones ejecutivas
- Tiempos simples y complejos de reacción

Además de evaluar el desempeño en los dominios mencionados registra con precisión los tiempos de reacción simples y complejos, lo cual ofrece indicios sobre la velocidad de procesamiento de información, esta batería está adaptada y estandarizada en población hispanohablante, cuenta con normas de escolaridad y edad. Se compone de 12 subpruebas:

1. Memoria verbal
2. Asociación
3. Cubos de corsi (progresión)
4. Cubos de corsi (regresión)
5. Memoria de dibujos
6. Memoria visoespacial
7. CNT (atención selectiva)
8. Stroop
9. Tiempo de reacción simple

10. Tiempo de reacción de elección
11. Atención sostenida
12. Golpeteo Digital

A través de estas subpruebas se obtuvo un puntaje crudo y un puntaje normalizado de acuerdo la edad y escolaridad, también se pueden obtener totales por dominio de las pruebas de atención y funciones ejecutivas, memoria (tanto en codificación como en evocación) y tiempos de reacción.

Los puntajes normalizados de los dominios evaluados en la BNC fueron normalizados en una muestra de 138 estudiantes, las normas fueron calculadas con una media de 100 y desviación estándar de 15, puntajes entre 85 y 115 indican un desempeño normal, mayores a 115 normal alto, 70 a 85, alteraciones de leves a moderadas y menores a 70 alteraciones severas. También es posible realizar un perfil con las calificaciones, lo que permite explorar de manera rápida y concisa el desempeño de las funciones cognitivas (Ostrosky y Lozano, 2007).

Otra ventaja es que genera bases de datos con los resultados de aciertos y tiempo de reacción, lo que reduce el trabajo y el margen de error si esto se realizara manualmente.

Los instrumentos que fueron empleados para la inclusión, exclusión y clasificación de los participantes son:

- El AUDIT (Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol).

Es un instrumento de tamizaje auto-administrable desarrollado por la Organización Mundial de la Salud y validada en población mexicana para identificar el consumo de riesgo o perjudicial de alcohol, así como dependencia y consecuencias adversas originadas por este consumo. Consta de 10 preguntas y tiene una puntuación máxima de 40. Puntajes menores a 8 corresponden a un consumo seguro, mientras que puntajes mayores a 9 indicarán un consumo riesgoso, y puntajes mayores a 17 puntos implican un consumo dañino. Es utilizado para identificar el consumo problema de alcohol, ya que cuenta con una alta sensibilidad (92%) y especificidad (94%), (Morales y cols, 2002).

- El CIDI (Composite International Diagnostic Interview)

Se encuentra basado en el DSM-IV y contiene reactivos para identificar si el patrón de consumo de sustancias es identificado como abuso o dependencia (OMS, 1993).

- Índice de Depresión de Beck BDI, (Beck & Steer, 1993; Jurado, 1998).

Se compone de 21 reactivos en un formato de opción múltiple; 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. Los reactivos se encuentran resumidos para obtener un puntaje total de 0 a 63, donde un puntaje entre 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 es estandarizada en población mexicana (Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988).

- Índice de Ansiedad de Beck BAI, (Beck, Epstein, Brown, 1988).

Esta escala se compone de 21 reactivos, cuyo objetivo es discriminar los síntomas derivados de la ansiedad, con validez convergente. Cada uno describe un síntoma común de ansiedad. El participante califica el grado en que se ha sido afectado por cada síntoma durante la semana anterior a la evaluación, en una escala 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.

- Cuadro de policonsumo

Es un formato desarrollado para fines de la investigación donde se exploró el posible consumo de otras sustancias para descartar su abuso o dependencia, si existiera un consumo experimental, es decir haber consumido otra sustancia en menos de 10 ocasiones y no en el último año, los participantes eran aceptados, y aquellos que hubieran consumido en más de 10 ocasiones o lo hicieran actualmente eran excluidos del estudio.

- Historia de consumo

Es una entrevista semi-estructurada con la que se determinaron los patrones de consumo de cannabis a través del tiempo, estableciendo la edad de inicio, la frecuencia actual e histórica, calculando un aproximado de los episodios totales de consumo, y se obtuvo información acerca de los periodos máximos de abstinencia y la forma de consumo y el tipo de preparación utilizada con mayor frecuencia.

- Historia clínica

Es un cuestionario incluido en la BNC con el que se obtiene información acerca de la posible presencia de otros padecimientos de salud, alteraciones

neurológicas o psiquiátricas, alteraciones visuales no corregidas, consumo de medicamentos, o traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia así como los años de escolaridad cursados y repetidos en su caso.

Consideraciones éticas

Los participantes fueron informados claramente acerca de los detalles de la evaluación y la exclusividad de la utilización de los datos derivados de ésta para la investigación académica así mismo se ofreció retroalimentación sobre sus resultados, se garantizó la confidencialidad de sus datos personales y se obtuvo un consentimiento informado firmado por cada participante, al grupo de consumidores se les indicó que un requisito para el estudio, era un periodo de abstinencia de cannabis mínimo de 24 horas antes de la evaluación neuropsicológica, por lo que se les solicitó dicho periodo de abstinencia y se recalcó la importancia de la veracidad en el auto reporte de horas de abstinencia al momento de la evaluación.

Procedimiento

El desarrollo de esta investigación tuvo lugar en el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la UNAM en un espacio privado, con buena iluminación y aislado de elementos distractores, fueron necesarias dos sesiones por participante realizadas entre las 10 de la mañana y las 2 de la tarde según la disponibilidad de horario de los participantes. En la sesión inicial se explicaron el propósito y los detalles de la investigación si los interesados estaban de acuerdo, se obtenía un consentimiento informado firmado y se realizaba una entrevista inicial y una historia clínica breve para determinar si los participantes cumplían los criterios de inclusión y exclusión de cada grupo, cabe mencionar que, si algún participante en cualquier momento del proceso cumplía con alguno de los criterios de exclusión era informado y descartado para participar en la investigación, para los grupos de consumidores que cumplieron con los criterios, se obtuvo la historia de consumo para conocer datos acerca de sus patrones de consumo, posteriormente se aplicó un cuestionario para recabar la información n del cuadro de policonsumo para descartar abuso o dependencia a alguna sustancia diferente al cannabis, así mismo se aplicó el AUDIT para asegurar que el consumo de alcohol en todos los grupos fuera nulo o al menos seguro. Al final se concertó una cita para la evaluación neuropsicológica solicitando un minino de 24 horas de abstinencia de cualquier droga y particularmente a los participantes consumidores abstenerse de cannabis.

En la segunda sesión, se aplicó el CIDI para clasificar a los participantes en los diferentes grupos, Abuso, Dependencia y Control, posteriormente fueron aplicados los inventarios de ansiedad y depresión (BAI y BDI) para descartar la presencia moderada o severa de dichos síntomas, a los consumidores se les solicitó reportar la fecha y hora de su último episodio de consumo, si este había ocurrido en las últimas 24 horas se posponía la evaluación neuropsicológica, finalmente tras completar la historia clínica contenida en la BNC, se instruyó a los participantes sobre cómo responder la batería y se les dejó aislados durante su ejecución. Con los resultados del programa se obtuvieron las bases de datos y se exportaron a una hoja de cálculo donde fueron complementadas con los datos y puntajes de los demás instrumentos aplicados para la inclusión y clasificación de los participantes y posteriormente se llevó a cabo el análisis estadístico en el programa SPSS 15.0 para Windows.

Análisis Estadístico

Para conocer si existieron diferencias significativas en el desempeño en la BNC así como en los Inventarios de ansiedad y depresión de Beck, del grupo control y de los consumidores, y la edad de inicio y años de consumo entre consumidores de abuso y dependencia, se realizó un análisis de varianza de una vía con correcciones post-hoc de Tukey utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows. Se realizó un análisis de covarianza para determinar si las variables de edad de los participantes y AUDIT entre los grupos afectaban el desempeño en los puntajes de la BNC. También se hizo una regresión lineal para saber si la edad de inicio, años de consumo y los inventarios de ansiedad y depresión explicaban la varianza en las diferencias del desempeño en la BNC entre los grupos.

CAPITULO 5

RESULTADOS

Los resultados del análisis se muestran en las siguientes tablas:

En la tabla 4 se muestran las características descriptivas de la muestra, se encontraron diferencias significativas en edad entre el grupo de dependencia y el grupo control siendo este último 4 años más joven; y en escolaridad se encontró una diferencia entre el grupo control y ambos grupos de consumidores (Abuso y dependencia) de un año. Estas diferencias fueron controladas mediante un análisis de Covarianza (ANCOVA) donde las diferencias reportadas en edad y escolaridad no afectaron las diferencias en los puntajes de la prueba que resultaron significativamente diferentes.

Tabla 4. Descripción de la muestra: se presenta el valor de la media y entre paréntesis la desviación estándar.

| DESCRIPCION DE LA MUESTRA | | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------|--------|-------------|--------|--------|
| N=82 | | | | | | | | |
| | Grupos | | | ANOVA | | Diferencias | | |
| | Controles (n=50) 24 M♀ - 26 H♂ | Abuso (n=18) 8 M♀ - 10 H♂ | Dependencia (n=14) 4 M♀ - 10 H♂ | F | P | C vs A | C vs D | A vs D |
| | M (DE) | M (DE) | M (DE) | | | | | |
| Edad | 21 (2.6) | 23 (2.2) | 25 (2.1) | 12.1 | 0.000 | | 0.000 | |
| Escolaridad | 15 (1.4) | 16 (1.4) | 16 (2.0) | 6.8 | 0.0002 | 0.036 | 0.005 | |

En la tabla 5 se reportan las variables psiquiátricas donde se incluyen el consumo de alcohol (AUDIT), ansiedad (BAI) y depresión (BDI); en el AUDIT se encontraron diferencias significativas menores a 0.001 entre el grupo control y ambos grupos de consumidores (Abuso y dependencia) sin embargo el puntaje obtenido por estos corresponde a un consumo seguro de alcohol (menor a 8 puntos) por lo que se descarta un consumo problema de alcohol, en las demás variables no se encontraron diferencias significativas sin embargo, en el cuestionario de ansiedad los grupos de consumidores muestran signos leves, mientras que el grupo control esta dentro de lo normal. En cuanto a depresión todos los participantes muestran una clasificación normal.

Tabla 5. Variables Psiquiátricas.

| VARIABLES PSIQUIATRICAS | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------|-------|-------------|--------|--------|
| N=82 | | | | | | | | |
| | Grupos | | | ANOVA | | Diferencias | | |
| | Controles (n=50) 24 M♀ - 26 H♂ | Abuso (n=18) 8 M♀ - 10 H♂ | Dependencia (n=14) 4 M♀ - 10 H♂ | F | P | C vs A | C vs D | A vs D |
| | M (DE) | M (DE) | M (DE) | | | | | |
| AUDIT | 2 (1.6) | 6 (2.9) | 6 (2.6) | 23.8 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | |
| BAI | 5 (4.1) | 7 (6.1) | 9 (5.8) | 2.8 | 0.064 | | | |
| BDI | 5 (3.4) | 6 (4.6) | 7 (5.4) | 1.9 | 0.154 | | | |

En la tabla 6 se reportan las variables relacionadas al consumo, donde se aprecian las diferencias entre los consumidores mediante un análisis de comparación de medias T de Student, no se encontraron diferencias significativas entre los consumidores con abuso y los de dependencia, en la edad de inicio, aun así se puede ver que los sujetos clasificados con dependencia iniciaron su consumo a los 16 años y medio lo que resulta un año y medio antes que los clasificados con abuso, se encontraron diferencias significativas en los años de consumo, donde el grupo de dependencia tiene un promedio de 8 mientras que el de abuso 5; así mismo se encontraron diferencias significativas en el cálculo promedio de episodios de consumo donde el grupo de dependencia tuvo 2669 episodios en promedio mientras que el grupo de abuso 772.

Tabla 6. Variables de consumo.

| VARIABLES DE CONSUMO | | | | |
|-----------------------------|--|--|----------|----------|
| N=82 | | | | |
| | Abuso (n=18) 8 D♀ - 10 C♂ | Dependencia (n=14) 4 D♀ - 10 C♂ | t | P |
| | M (DE) | M (DE) | | |
| Edad de inicio | 18 (2.7) | 16.5 (2.1) | -2.977 | 0.200 |
| Años de Consumo | 5 (2.9) | 8 (3.1) | -2.822 | 0.008* |
| Episodios | 772 (598) | 2669 (2050) | 1.31 | 0.012* |

Resultados de la BNC

En la tabla 7 se presentan los resultados de los totales normalizados de la batería y los totales por área. Los totales de la BNC indican que el desempeño de todos los participantes se encuentra en el rango de la normalidad, sin embargo el desempeño del grupo control con un promedio de 109 es notablemente superior al de los consumidores, particularmente con el grupo de dependencia donde se encontraron diferencias significativas en el rendimiento total que fue de 93 con una diferencia de 16 puntos (superior a una desviación estándar en los resultados normalizados).

En los resultados normalizados totales por área, sucede algo similar casi en todos los casos.

En el total normalizado de pruebas de atención y funciones ejecutivas, se observan diferencias significativas entre el grupo control (107.5) y el grupo de consumidores con dependencia (91.5).

En el total normalizado de memoria en la etapa de codificación, se observan diferencias significativas entre el grupo control (107.5) y el grupo de consumidores con abuso (94.3).

En el total normalizado de memoria en la etapa de reconocimiento, se observan diferencias significativas entre el grupo control (106.1) y el grupo de consumidores con dependencia (88.8) dicha puntuación además de ser

significativamente inferior al desempeño del grupo control esta cercana al límite inferior de un puntaje normal (85) acercándose a las alteraciones.

Por último el total normalizado de tiempos de reacción, muestra diferencias significativas entre el grupo control (108.5) y el grupo de consumidores con dependencia (82) esta puntuación además de ser significativamente inferior al desempeño del grupo control muestra alteraciones leves con respecto a la norma.

Tabla 7. Resultados totales de la batería y totales por área.

| RESULTADOS TOTALES POR AREA | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------|-------|-------------|--------|--------|
| N=82 | | | | | | | | |
| | Grupos | | | ANOVA | | Diferencias | | |
| | Controles (n=50) 24 M♀ - 26 H♂ | Abuso (n=18) 8 M♀ - 10 H♂ | Dependencia (n=14) 4 M♀ - 10 H♂ | F | P | C vs A | C vs D | A vs D |
| Total atención y funciones ejecutivas | 107.5 (14.7) | 102.3 (18.3) | 91.5 (24.9) | 4.5 | 0.013 | | 0.010 | |
| Total memoria codificación | 107.5 (10.1) | 94.3 (27.0) | 97.4 (12.2) | 5.7 | 0.005 | 0.008 | | |
| Total memoria reconocimiento | 106.1 (12.7) | 98.2 (22.9) | 88.8 (14.5) | 7.04 | 0.002 | | 0.001 | |
| Total tiempo de reacción | 108.5 (30.7) | 90.4 (32.3) | 82 (23.2) | 4.7 | 0.012 | | 0.023 | |
| Total BNC | 109.4 (11.7) | 104.1 (15.8) | 93 (14.7) | 7.4 | 0.001 | | 0.001 | |

Pruebas con diferencias significativas en su ejecución.

Como se menciona anteriormente la BNC obtiene información acerca del desempeño en las tareas contabilizando el número de aciertos y a su vez el tiempo promedio de respuesta.

Las pruebas donde se mostraron diferencias en el número de aciertos son presentadas en la tabla 8.

Las pruebas que resultaron con diferencias en aciertos pertenecen ambas al grupo de tareas que evalúan Atención y Funciones Ejecutivas, en ambos casos las diferencias se presentan en el grupo con dependencia comparado con el grupo control y el grupo de consumidores con abuso, siendo el grupo de dependencia el que mostró un rendimiento inferior.

Tabla 8. Pruebas con diferencias en aciertos.

| PRUEBAS CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS | | | | | | | | |
|--|---------------------|-----------------|-----------------------|-------|-------|-------------|--------|--------|
| N=82 | | | | | | | | |
| | Grupos | | | ANOVA | | Diferencias | | |
| | Controles (n=50) | Abuso (n=18) | Dependencia (n=14) | F | P | C vs A | C vs D | A vs D |
| | 24 M♀ - 26 H♂ | 8 M♀ - 10 H♂ | 4 M♀ - 10 H♂ | | | | | |
| | M (DE) | M (DE) | M (DE) | | | | | |
| Atención sostenida aciertos | 29 (0.7) | 28.5 (0.8) | 27 (2.2) | 6.9 | 0.002 | | 0.001 | 0.012 |
| Go no Go aciertos | 10 (0.1) | 10 (0.0) | 9 (1.6) | 4.1 | 0.02 | | 0.019 | 0.045 |

Pruebas con diferencias en los tiempos de ejecución

Los tiempos promedio registrados en las tareas indican la demora en la ejecución en la tabla 9 se presentan las pruebas donde se observaron diferencias significativas en este rubro. En el área de Atención y Funciones Ejecutivas, en la tarea de Asociación el grupo de dependencia tardó 3.7 segundos mientras que el grupo control solo 2.1 habiendo una diferencia de 1.6 segundos que resultó significativa, en la tarea Actuar no Actuar (Go no Go) la diferencia es entre el grupo control y los consumidores mostrándose más significativa entre el grupo de abuso.

En el área de Memoria en su fase de codificación, en la tarea de Memoria verbal existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de dependencia con una demora de un segundo entre un grupo y otro, y en la tarea de Dibujos se muestran diferencias entre el grupo control y ambos grupos de consumidores.

En las tareas de reconocimiento también se mostraron diferencias, cabe destacar que en ambos casos hubo diferencias también en la fase de codificación, dichas tareas fueron: Asociación Reconocimiento donde los consumidores con dependencia mostraron diferencias significativas tanto con el grupo control como

con el grupo de abuso; y en la tarea de Dibujos reconocimiento donde el grupo de dependencia nuevamente muestra una demora significativa en comparación con el resto de la muestra.

Finalmente en las tareas de tiempos de reacción se muestran diferencias en las tareas de Tiempo de reacción de elección donde ambos grupos de consumidores muestran un tiempo 50% superior al grupo control.

Tabla 9. Pruebas con diferencias en los tiempos de ejecución

| DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN TIEMPOS PROMEDIO | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------|-------|-------------|--------|--------|
| N=82 | | | | | | | | |
| | Grupos | | | ANOVA | | Diferencias | | |
| | Controles (n=50) 24 D♀ - 26 C♂ | Abuso (n=18) 8 D♀ - 10 C♂ | Dependencia (n=14) 4 D♀ - 10 C♂ | F | P | C vs A | C vs D | A vs D |
| Atención y Funciones Ejecutivas | | | | | | | | |
| Asociación | 2.1 (0.9) | 2.7 (1.6) | 3.7 (3.5) | 5.05 | 0.009 | | 0.007 | |
| Go no Go | 0.6 (0.1) | 0.7 (0.1) | 0.7 (0.1) | 4.3 | 0.016 | 0.022 | | |
| Memoria Codificación | | | | | | | | |
| Memoria verbal | 1.8 (0.6) | 2.4 (1.8) | 2.8 (1.4) | 4.4 | 0.014 | | 0.021 | |
| Dibujos | 1.3 (0.4) | 2.0 (1.3) | 1.9 (0.7) | 7.03 | 0.002 | 0.005 | 0.027 | |
| Memoria Reconocimiento | | | | | | | | |
| Asociación reconocimiento | 1.9 (0.7) | 2.2 (0.6) | 4.7 (6.6) | 5.6 | 0.005 | | 0.004 | 0.036 |
| Dibujos reconocimiento | 1.8 (0.9) | 2.2 (1.2) | 6.3 (13.6) | 3.4 | 0.036 | | 0.03 | |
| Tiempos de Reacción | | | | | | | | |
| Tiempo de reacción de elección | 0.4 (0.2) | 0.6 (0.2) | 0.6 (0.4) | 5.98 | 0.004 | 0.049 | 0.010 | |

Regresiones

Se realizó un análisis de regresión mediante el método “por pasos” considerando como variables dependientes las pruebas que resultaron con diferencias significativas en el análisis estadístico preliminar, y como variables predictoras los puntajes de las escalas de ansiedad y depresión y las variables de consumo de cannabis referentes a la edad de inicio y los años de consumo. Para el análisis del total de la BNC, el modelo resultante mostró la combinación de algunos factores como los años de consumo, la edad de inicio y el puntaje de la escala de depresión los cuales explican un porcentaje significativo de la varianza.

En el Total Atención y Funciones Ejecutivas se muestra una combinación de los años de consumo, y el puntaje de la escala de depresión. Mismos que se derivan del análisis a las pruebas de Atención con diferencias significativas en el ANOVA (Atención sostenida aciertos, Go no Go aciertos, Go no Go tiempo promedio, Asociación reconocimiento tiempo promedio)

La variable “Años de consumo” resultó ser la que explica de manera significativa una porción considerable de la varianza en algunas de las variables dependientes (35% en Total BNC, 24% en Total Atención y Funciones Ejecutivas, 17% en Atención sostenida aciertos, 29% en Go no go aciertos y 49% en Asociación reconocimiento tiempo promedio)

Los puntajes de la escala de depresión explican el 23% de varianza en Memoria verbal tiempo promedio, el 42% en Go no Go tiempo promedio y el 58% en Asociación reconocimiento tiempo promedio, por último el puntajes de la escala de ansiedad explica el 34% Tiempo de reacción de elección tiempo promedio y el 28% en Asociación reconocimiento tiempo promedio.

Tabla 10. Tabla de análisis de Regresión

| Variable dependiente: | Variables predictoras: | Magnitud del cambio β | R² (Corregida) | p |
|--|-------------------------------|---|----------------------------------|----------|
| Total BNC | Años de consumo | -5.045 | 0.320 | 0.002 |
| | Edad de inicio | -4.319 | 0.610 | 0.000 |
| | BDI | -1.009 | 0.700 | 0.009 |
| Total Atención y Funciones Ejecutivas | Años de consumo | -3.302 | 0.210 | 0.007 |
| | BDI | -1.872 | 0.380 | 0.007 |
| | | | | |
| Memoria verbal tiempo promedio | BDI | 0.161 | 0.200 | 0.008 |
| Tiempo de reacción de elección tiempo promedio | BAI | 0.034 | 0.320 | 0.001 |
| Atención sostenida aciertos | Años de consumo | -0.205 | 0.140 | 0.025 |
| Go no go aciertos | Años de consumo | -0.174 | 0.270 | 0.002 |
| Go no go tiempo promedio | BDI | 0.020 | 0.400 | 0.000 |
| Asociación reconocimiento tiempo promedio | BAI | 0.521 | 0.250 | 0.003 |
| | Años de consumo | 0.564 | 0.460 | 0.002 |
| | BDI | -0.329 | 0.530 | 0.028 |

CAPITULO 6

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos del consumo crónico de cannabis en el desempeño neuropsicológico y la velocidad de procesamiento de información, mediante el registro de tiempos de reacción, utilizando la BNC. Además se analizó si algunos factores como la edad de inicio y los años de consumo están relacionados con el desempeño, y si existen síntomas de ansiedad o depresión entre los consumidores.

Como se mencionó, este estudio tiene la particularidad de haber sido realizado en una muestra compuesta en su totalidad por estudiantes universitarios, con una escolaridad muy similar 15 años para el grupo control y 16 para ambos grupos de consumidores lo que permitió de alguna manera homologar un estándar en el desempeño cognitivo, suficiente para permanecer en una institución de educación superior y se redujo la posibilidad de un sesgo derivado de este factor.

Para diferenciar a los consumidores se usó el criterio del DSM IV que los clasifica en abuso y dependencia, dicha clasificación no distingue tanto un patrón de consumo, si no que considera las consecuencias derivadas de este. Los resultados del análisis de las variables de consumo indican que los consumidores clasificados con abuso difieren de los de dependencia en la edad de inicio, los años de consumo, y los episodios de consumo. Lo que muestra que la clasificación aceptada para el estudio refleja una relación dosis dependiente en la que a mayor frecuencia y tiempo de exposición al cannabis es más probable que se genere dependencia.

Otras variables fueron analizadas como: los síntomas de ansiedad y depresión y el consumo de alcohol, los resultados mostraron que el consumo de alcohol reportado por los grupos de abuso y dependencia al cannabis, es seguro por lo que se puede descartar un efecto de combinación de las sustancias o de enmascaramiento. Los signos de ansiedad evaluados mediante la escala de Beck no mostraron diferencias significativas entre los consumidores y el grupo control sin embargo cabe señalar que el grupo de dependencia manifiesta signos de ansiedad leve, mientras que el grupo de abuso y el grupo control se encontraron dentro del rango normal. Dichos síntomas son consistentes con lo revisado en estudios previos, donde se concluye que el uso diario aumenta el riesgo de sufrir síntomas de ansiedad y depresión en comparación con el uso semanal (McGee R. y cols, 2000; Patton, 2002). Por otro lado estos síntomas de ansiedad han sido observados después de suspender el consumo. La intensidad y el tiempo que persisten parecen estar correlacionados con la frecuencia de uso, con los años de

consumo e incluso con la potencia de la preparación (Kolansky & Moore, 1971). Esto es consistente con los resultados del estudio ya que el grupo de dependencia mostró tener una historia de consumo más frecuente y prolongado.

En cuanto a la escala de depresión todos los grupos resultaron con puntajes normales.

Los resultados globales de la BNC mostraron en conjunto el desempeño en las diferentes tareas de Atención y Funciones Ejecutivas, Memoria en su fase de codificación, y reconocimiento, tiempos de reacción y el total de la batería. Las diferencias más marcadas se presentaron entre el grupo de dependencia y el grupo control; únicamente en el total de memoria codificación la diferencia se presentó entre el grupo de abuso y el grupo control.

En el total de Atención y Funciones Ejecutivas el grupo de dependencia mostró un desempeño muy por debajo del grupo control, las tareas de Atención y Funciones Ejecutivas en las que hubo diferencias significativas y que contribuyeron al total de este rubro fueron Atención sostenida y Actuar no actuar, en aciertos así como las tareas de Asociación y Actuar no actuar en los tiempos de reacción.

La tarea Actuar no Actuar se ha considerado una medida de inhibición conductual, se asocia con la actividad de la corteza orbito frontal, que participa en el control de la conducta social y el procesamiento de estímulos emocionales. Su bajo desempeño concuerda con estudios previos en los que se ha descrito un hipometabolismo a nivel global (Mathew y cols, 1986,1989; Tunving y cols, 1986) y específicamente en lóbulos frontales (Lunqvist, 2001) y cerebelo (Block, 2000; Volkow, 1996). En otro estudio (Bolla, 2002) también se asoció el bajo desempeño en tareas de control inhibitorio con una mayor frecuencia en el consumo.

La atención sostenida, mide la capacidad de vigilancia o atención sostenida a través del tiempo, una ejecución pobre se relaciona con problemas de aprendizaje, inatención y respuestas impulsivas, funcionalmente se ha descrito una interacción entre la región temporoparietal derecha y el lóbulo frontal derecho cuando se realizan este tipo de pruebas (Gualtieri y col, 2006; Zillessen y col, 2001). En estudios previos donde incluyeron este tipo de tareas con un periodo de abstinencia de 28 días no se encontraron diferencias significativas (Pope, 2001), la inconsistencia entre estos resultados y los obtenidos en el presente estudio podría deberse a un efecto residual o de síndrome de abstinencia, debido a que en la muestra analizada únicamente se solicitó un periodo de 24 horas de abstinencia.

En el total de tareas de memoria codificación las pruebas que contribuyeron a las diferencias fueron las de memoria verbal y memoria visual (Dibujos) ambas en tiempos de reacción. En la prueba de memoria verbal los resultados coinciden con lo reportado por Messinis, (2006) donde usuarios que han consumido tanto por periodos breves como prolongados, mostraron un menor desempeño tras una abstinencia de 24 horas comparados con controles. Así mismo Pope y cols (2001) encontraron que los usuarios que más consumían tuvieron una ejecución más pobre en tareas de memoria verbal, observada solo en los días 0, 1, y 7 de abstinencia, sin diferencias significativas al día 28.

La prueba de dibujos es una tarea de memoria visual la cual, tiene la función de asegurar que el sistema perceptivo disponga del tiempo suficiente para asimilar y procesar el estímulo entrante, posteriormente esta información se transfiere a un almacén más duradero conocido como memoria visual a corto plazo, para posteriormente almacenarse a largo plazo donde la huella de memoria persiste por mucho más tiempo, mediante el reconocimiento de ítems, (Baddeley, 1999). El bajo desempeño en tareas de memoria podría estar relacionado con el patrón diferente de lateralización en el metabolismo hipocampal mostrado en usuarios crónicos comparado con controles en tareas de aprendizaje (Block, 2002). En la etapa de codificación se encontraron diferencias entre el grupo control y ambos grupos de consumidores, estas diferencias persistieron únicamente para el grupo de dependencia en la etapa de reconocimiento como se describe a continuación. En este caso a pesar de no haber diferencias significativas en el puntaje la demora en los tiempos de respuesta podría indicar un deterioro en la velocidad de procesamiento de información más que un deterioro cognitivo.

Las tareas que resultaron diferentes para el total de memoria reconocimiento fueron: asociación reconocimiento y memoria visual (dibujos) reconocimiento en el tiempo promedio de reacción ambas con puntajes significativamente menores para el grupo de dependencia y también cabe destacar que dichas pruebas también mostraron menores puntajes en su etapa de codificación por lo que se puede asumir que la deficiencia observada en dicha etapa persiste y puede representar más un problema en la velocidad de procesamiento de información.

Finalmente el total en tiempos de reacción mostró un puntaje significativamente menor para el grupo de dependencia en comparación con el grupo control, las pruebas que contribuyen a este total son las de tiempos de reacción en las que se consideran tanto los aciertos como la demora en la aparición de la respuesta en tareas de tiempo de reacción simple y de elección. La prueba que mostró diferencias significativas fue el tiempo promedio en tiempos de

reacción de elección, en esta prueba las diferencias se presentaron entre el grupo control y ambos grupos de consumidores, tardando estos últimos en responder en promedio con una demora 50% mayor que los participantes del grupo control. Lo que indica que a pesar de generar respuestas correctas estas tardan más en aparecer por lo que se sugiere que hay un enlentecimiento en el procesamiento de la información. Estos resultados concuerdan con estudios previos donde los tiempos de reacción de elección parecen ser los más afectados al ser consistentemente mayores y a veces con más errores a medida que la dificultad de la tarea aumenta (Low y col 1973; Mozkowitz y cols 1974; Block & Witterborn, 1984, 1986).

Otro factor que se consideró en este estudio y como se mencionó anteriormente marcó una diferencia en la clasificación de los consumidores en abuso y dependencia fue la edad de inicio, los consumidores dependientes iniciaron a los 16.5 años en promedio mientras que los de abuso a los 18. Al revisar su ejecución en estas tareas de tiempos de reacción los más afectados fueron los consumidores con dependencia cuyo inicio temprano parece estar relacionado con la demora presentada en los tiempos de reacción, lo cual ya se había descrito por Ehrenreich y cols (1999) mostrando que aquellos participantes que iniciaron su consumo antes de los 17 años comparados con aquellos que iniciaron después de los 17 años mostraron tiempos de reacción mayores, dicha deficiencia puede ser explicada por una alteración derivada de los efectos neuroendocrinos que produce el cannabis sobre todo en usuarios en etapas de neurodesarrollo. Aunado a esto estudios de neuroimagen con PET muestran alteraciones en el metabolismo cerebral en ganglios basales, cerebelo, corteza prefrontal y orbitofrontal en consumidores crónicos de cannabis (Volkow y cols, 1996). Estas alteraciones pueden estar relacionadas directamente con la velocidad de procesamiento de información ya que estas áreas participan directamente en control motor, movimientos voluntarios e incluso con la conducta compulsiva de auto administración de la sustancia.

Conclusiones.

De acuerdo a los resultados de la investigación, se puede concluir que:

- Si existen efectos derivados del consumo crónico de cannabis, estos efectos se manifiestan conductualmente al presentarse signos de Abuso y/o Dependencia.
- Los signos de dependencia indican cambios neuroadaptativos que se manifiestan físicamente, como: la tolerancia, síntomas de abstinencia, y pérdida de control en el consumo, los resultados sugieren que es más probable desarrollar dependencia si la edad de inicio en el consumo es temprana y la exposición a la sustancia es prolongada y/o frecuente.
- Existen diferencias en el perfil neuropsicológico de la BNC entre los estudiantes consumidores de cannabis (principalmente entre los que presentan dependencia) y los que no.
- Existen diferencias en los tiempos de reacción de elección y los TR en tareas de Atención, Funciones Ejecutivas y Memoria, entre el grupo control y los grupos de Abuso y mayormente con el grupo de Dependencia.
- En cuanto al perfil cognitivo, las diferencias en las pruebas de Asociación sostenida y Go no Go (aciertos) entre los no consumidores y los grupos de Abuso y Dependencia, reflejan una disminución en la capacidad de concentración y una pérdida de control inhibitorio.
- A pesar de no haber sido detectadas alteraciones neuropsicológicas severas en los consumidores de cannabis los consumidores con dependencia, mostraron alteraciones leves en sus TR, y en general un perfil más bajo en Atención, Funciones Ejecutivas, y Memoria; que el mostrado por los consumidores de Abuso y mucho más bajo que el de los no consumidores.
- Las alteraciones en TR de algunas tareas neuropsicológicas podrían indicar un deterioro incipiente de dichas tareas y posiblemente el consumo reiterado llegue a afectarlas en un futuro, estas alteraciones pueden ser derivadas de la alteración en el funcionamiento cerebral específicamente de las áreas con mayor concentración de receptores cannabinoides, o una alteración en el desarrollo cerebral y el proceso de mielinización relacionada con el inicio temprano en el consumo que clínicamente se manifiesta con signos de dependencia.

Limitaciones y alcances

El presente trabajo de investigación fue realizado en una población de estudiantes universitarios, por lo que sus resultados no se pueden generalizar a la población en general, probablemente el perfil neuropsicológico de consumidores con menos escolaridad difiera del de nuestros grupos experimentales.

Dado que la evaluación se realizó tras un periodo de abstinencia de al menos 24 horas, y que los consumidores dependientes mostraron síntomas leves de ansiedad, los resultados se deben tomar con las reservas pertinentes y en futuras investigaciones sería interesante continuar con las evaluaciones tras un periodo de abstinencia más prolongado, supervisado y constatado, para evitar confusiones.

De acuerdo a los resultados el inicio temprano en el consumo y el consumo prolongado y frecuente de cannabis produce dependencia, lo que indica modificaciones en el funcionamiento del cerebro y sus sistemas de neurotransmisión, esto tiene efectos negativos en el desempeño cognitivo. las propuestas concretas de este estudio son:

Para evitar las alteraciones observadas en pacientes con dependencia, la estrategia debe ser la prevención, evitando en lo posible la exposición al cannabis y de no ser así evitarlo durante la etapa de neurodesarrollo para disminuir el riesgo de desarrollar este patrón de consumo.

Los consumidores clasificados con Abuso al cannabis, deben considerar seriamente suspender el consumo, con la finalidad de evitar desarrollar dependencia, ya que en este punto existen alteraciones que se manifiesten física y cognitivamente.

Para la rehabilitación de estos pacientes consumidores de cannabis, conviene una estrategia que combine:

La readaptación funcional del sistema nervioso para restablecer las funciones de regulación energética y endocrina en las que participa el sistema endocannabinoide, esto podría facilitarse mediante la desintoxicación para que sea más viable una mejor alternativa es reducir el consumo paulatinamente, regresando al nivel anterior es decir los consumidores con dependencia pueden volver a sus patrones anteriores de consumo, después a los iniciales, y por último a la abstinencia total prolongada.

Una rehabilitación neuropsicológica en funciones como atención sostenida e inhibición. Ya que las manifestaciones conductuales relacionadas con el consumo indican falta de concentración y un pobre control inhibitorio.

Para evitar los síntomas que pueden presentarse durante la desintoxicación, es conveniente contar con estrategias para afrontar situaciones de estrés y ansiedad así como signos depresivos que pueden aparecer tras la reducción en el consumo.

Adicionalmente se deberán considerar la implementación de programas que promuevan la actividad física, para evitar el insomnio y la falta de apetito que suele presentarse en la abstinencia, y una alimentación adecuada y para reducir el tejido graso que evitaría la acumulación prolongada de cannabinoides exógenos y sus metabolitos, y así disminuir los efectos residuales.

Existen disciplinas recomendables que integran algunas de las sugerencias como: la meditación que favorece la concentración, y disminuye los síntomas de ansiedad y depresión. Otras como la Yoga o el Tai chi que incorpora a este proceso de concentración, actividad física que favorece la oxigenación (mediante una correcta respiración) y la práctica de algunas posturas que benefician diferentes sistemas (respiratorio, digestivo, endocrino, etc.) así como algunas secuencias de movimientos lo que estaría rehabilitando funciones de atención y memoria, que representan un reto por lo que su practica en el fondo prepara al organismo para una adaptación y brinda en cierta medida tolerancia a la frustración en el proceso.

Finalmente cabe agregar que la dependencia al cannabis así como a cualquier otra sustancia lícita o ilícita, o estado emocional positivo o negativo derivado de factores externos, aleja al individuo de un equilibrio y si algo se puede aprender del cannabis es que dentro de cada ser existe un sistema (endocannabinoide) que promueve dicho equilibrio entre la satisfacción obtenida y las acciones, y emociones de las cuales esta se deriva, por lo que para ser libres no es conveniente agregar ningún satisfactor artificial.

Referencias.

- Alonso, P. S. (2006) La ilegalización del cannabis. Revista científica de transformación social, Diagonal 35 http://www.nodo50.org/transformacion/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=51 (10/04/2010).
- American Psychiatric Association (1994) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4ª Ed. DSM-IV Masson. España. APA.
- Ardila, A. & Ostrosky-Solís, F. (2000) Diagnóstico del daño cerebral, Enfoque neuropsicológico. 3º edición. México: Trillas
- Ashton, H. (2001) Pharmacology and effects of cannabis. British journal of psychiatry.
- Benson, M., & Bentley A.M., (1995) Lung disease induced by drug addiction. DSM-IV-TR Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 2002)
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59, 1337–1343.
- Brailowsky, S. (2002) Las sustancias de los sueños, neuropsicofarmacología. México: Fondo de cultura económica.
- British Medical Association (1997) Therapeutic Uses of cannabis. London: Harwood Academic.
- Chiaravalloti, N., Christodoulou, C., Demaree, H., De Luca, J. (2003) Differentiating Simple Versus Complex Processing Speed: Influence on New Learning and Memory Performance, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, V.25, N°4, pp489-501.
- Consejo Nacional contra las Adicciones, Secretaría de Salud (MX) [CONADIC-SSA] (2008) Encuesta Nacional de Adicciones. Agencia Mexicana de noticias, <http://www.agenciamn.com> 16/02/2009.
- Deary, I. J., & Stough, C. (1996). Intelligence and inspection time: Achievements, prospects and problems. *American Psychologist*, 51(6), 599–608.
- Di Marzo, V. & Pop, E. The Chemical Constituents of Cannabis sativa and the Endocannabinoid System; en Di Marzo (2004) Cannabinoids. EUA Landes Bioscience. Pp. 1-7.
- Doshier, B. A., & Sperling, G. (1998). A century of information processing theory. In E. C. Carterette, & M. P.
- Duran, M. y cols (2004) Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema endocannabinoide.
- Estados Unidos Mexicanos, Presidencia de la República (2009) (DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la

Ley General de Salud, del Código Penal Federal y del Código Federal de Procedimientos Penales, Diario Oficial de la Federación 20/08/2009.

- Feltenstein, MW & See, RE. (2008). The neurocircuitry of addiction: an overview, *British Journal of pharmacology*, 154, 261-274.
- Fried, P. A., & Smith, A. M. (2001). A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 1–11.
- Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance, *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 231–239.
- Gonzalez, R. (2007) Acute and Non-acute Effects of Cannabis on Brain Functioning and Neuropsychological Performance. *Neuropsychol Rev.*
- Gold MS. Marijuana. *Barcelona: Ediciones en neurociencias*, 1991:91-101
- Gutiérrez, R. L. y cols (2006) Efectos del cannabis sobre la salud mental en jóvenes consumidores.
- Haier, R., Jung, R., Yeo, R., Head, K. & Alkire, M. (2005) Structural brain variation, age, and response time. *Cognitive affective and behavioral neuroscience*; 5, 2;246-251.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, (2009), Publicado en El Universal, México, D.F. 10/07/2009.
- Iversen, L. (2003) Cannabis and the brain. Invited Review, Department of Pharmacology, University of Oxford,
- Iversen, L. (2003) *The science of Marijuana*. USA Oxford University Press
- Jensen, A. R. (1998). *The g factor: The science of mental ability*. Westport, CT: Praeger Publishers.
- Jones, R.T. (1983) Cannabis tolerance and dependence.
- Kelleher, L. M., Stough, C., Sergejew, A. A., & Rolfe, T. (2004). The effects of cannabis on information-processing speed. *Addictive Behaviors*, 29, 1213–1219.
- Kolansky, H. & Moore, R.T. (1971) Effects of marijuana on adolescents and young adults. *Journal of the American Medical Association*
- Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278, 45–47
- Lezak, M., Howieson, D. & Loring, D. (2004) *Neuropsychological assessment*; 4th edition, Oxford University Press, USA.
- Lupica, C., Riegel, A. & Hoffman, A. (2004) Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 227–234

- Lynskey MT, Glowinski A L, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, Statham DJ, Martin HG, Heath AC, Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twin discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1026-32.
- Maldonado, R., Valverde, O., & Berrendero, F. (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neuroscience*, 29, 225–232.
- Meade, L. (1936) “Reefer madness” (Dominio público) Internet <http://www.youtube.com/watch?v=V2FZgErvNTE> (20/02/2010)
- Mechoulam R, Ben Shabat S, Hanus L, Fride E, Vogel Z, Bayewitch M, et al. Endogenous cannabinoid ligands chemical and biological studies. *J Lipid Mediat Cell signal* 1996;14:45-9.
- Messinis, L., Kyprianidou, A., Malefaki, S., & Papathanasopoulos, P., (2006). Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology*, 66, 737–739.
- Miller EN. Cognitive testing using reaction time and traditional neuropsychological procedures. *Journal of Neuropsychology* 1995; 1:393.
- Miller EN. Use of Computerized Reaction time in the Assessment of Dementia. *Neurology* 1992; 42:220.
- Nicoll, R., Alger, B. (2004) The brains own marijuana, *Scientific American*.
- Organización Mundial de la salud (1993). Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10 Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico.
- Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D. Lutz, B., and Pasquali (2006) The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance, *Endocrine Reviews*.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N., Gich, J. (2004) Test Neuropsicológicos, Fundamentos para una Neuropsicología clínica basada en evidencias, Masson, Barcelona España.
- Pertwee, R. (2006) Cannabinoid Pharmacology: The first 66 years. *British Journal of Pharmacology* 147.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun- Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909–915
- Rains, G. D. (2004) Principios de neuropsicología humana. México, McGraw-Hill Interamericana.
- Reeves, D., Kane, R., & Winter, K. (1995). Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM): Test administrators guide Version 3.11 (Report No. NCRF-95-01). San Diego, CA: National Cognitive Recovery Foundation.

- Ridley, J. (1935) Studies of interference in serial verbal reactions, *Journal of Experimental psychology*, 18, 643-662.
- Rodríguez, F., y cols (2004) The endocannabinoid system : physiology and pharmacology.
- S., & Clark, D. B. (2003). Liability to substance use disorders: 1. Common mechanisms and manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 27, 507–515.
- Shultes, R.E., Hofmann, A. (2000) *Plantas de los Dioses*. México, Fondo de Cultura Económica.
- Shulz, K. Fan, J. Magidina, O. Marks, D. Hahn, B. & Halperin, J. (2007), Does the emotional go/no go task really measure behavioral inhibition? Convergence with measure on a non emotional analog. *Archives of clinical neuropsychology*
- Solowij, N. (1998). *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neurología clínica basada en evidencias. Jordi Peña-Casanova, VV Staff, Nina Gramunt Fombuena, Jordi Gich Fullà. 2004; 156:158.
- Thompson, J. C., Stough, C., Nathan, P. J., Ames, D., & Ritchie, C. (2000). Effects of the nicotinic agonist mecamylamine on inspection time. *European Journal of Pharmacology*, 351(2), 181–188.
- Tzambazis, K., & Stough, C. (2000). Alcohol impairs speed of information processing and simple and choice reaction time and differentially impairs higher-order cognitive abilities. *Alcohol & Addictions*, 35(2), 197–201.
- US Department of Agriculture, (1942) Hemp for victory, Evans Raymond, dominio público <http://www.youtube.com/watch?v=Ne9UF-pFhJY> (22 febrero 2010).
- Vickers, D., & Smith, P.L. (1986). The rationale for the inspection time index. *Personality and Individual Differences*, 7 (5), 609–623.
- Vickers, D., Nettlebeck, T., & Willson, R. J. (1972). Perceptual indices of performance: The measurement of 'inspection time' and 'noise' in the visual system. *Perception*, 1, 263–295.
- Volkow N. y cols (1996) Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication.
- Warburton, D.M. (1987). Drugs and processing of information. In: S.M. Stahl, S.D. Iversen, & E.C. Goodman
- Wu, T.C., Scott, R.T.A., Burnett, S.J., (1998) Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with a tobacco, *New England Journal of Medicine*. 318, 347-351.

Referencias de imagenes

Figura 1 Imágenes de la planta de Cannabis sativa fotos anónimas donadas por un participante.

Figura 2 Áreas del cerebro con mayor concentración de receptores CB y sus funciones modificada y traducida de Nicoll & Alger,(2004)

Figura 3 Circuito cerebral de la recompensa. (p,d,) obtenida el 20/02/2010 de <http://www.ibb.unesp.br/>

Figura 4 Ilustración de la Farmacocinética para el cannabis, imagen tomada de Brailowsky, 2002

Figura 5. Localización del cerebelo Modificada de Atlas Silvius (2004)

Figura 6. Localización de los Ganglios Basales Modificada de Atlas Silvius (2004)

Figura 7. Localización del hipocampo Modificada de Atlas Silvius (2004)

Figura 8. Localización de la corteza prefrontal Modificada de Atlas Silvius (2004)

Figura 9. Perfil de ejecución de la BNC. Ostrosky & Lozano (2004)