



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN SOCIAL EN USUARIOS
DE MARIHUANA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

JUAN JOSÉ FIGUEROA VALDIVIEZO



DIRECTORA:

Dra. Maura Jazmín Ramírez Flores

REVISORA:

Dra. Silvia Morales Chainé

Sinodales:

Dra. Gabriela Orozco Calderón

Dra. Itzel Graciela Galán López

Lic. Asucena Lozano Gutiérrez

Ciudad Universitaria, CD.MX. 2018



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.

En algún lugar existe un basural donde están
amontonadas todas las explicaciones
¿Qué ocurrirá el día que alguien consiga explicar también el basural?

Julio Cortázar

AGRADECIMIENTOS

Mi admiración y profundo agradecimiento a la Doctora Maura Jazmín Ramírez Flores por ser parte vital de mi formación profesional y permitirme aprender de toda su experiencia. Gracias por la paciencia, tiempo y valiosa guía en la elaboración de este trabajo.

A la Doctora Silvia Morales Chainé por abrirme las puertas del Centro de Prevención de Adicciones. Su entrega y dedicación constante a su trabajo sirve de guía e inspiración para muchos.

A las Doctoras Gabriela Orozco Calderón, Itzel Galán López y a la Licenciada Asucena Lozano Gutiérrez por sus valiosas aportaciones, sin las cuales esta tesis no sería posible.

A los compañeros del Laboratorio de Neuropsicología y Cognición con quienes nunca dejo de aprender cosas nuevas.

A los terapeutas, estudiantes, servicios sociales y demás personal del Centro de Prevención de Adicciones Dr. Héctor Ayala por su disposición y valiosa ayuda en la evaluación de los usuarios.

A mi madre Mariela Valdiviezo y a mis hermanos Ixtzul y Jonatan por ser fuente de motivación en mi vida diaria.

A los amigos de la prepa 9 que a pesar de la distancia y el tiempo se siguen haciendo presentes en mi vida.

A todas las generaciones de biocerebros y demás compañeros del museo Universum con quienes tuve el gusto de trabajar y aprender lo que es el verdadero trabajo multidisciplinario. Especialmente a aquellos con quienes he forjado amistades bastante cercanas; no puedo imaginar mi vida sin ustedes.

A los grupos de divulgación La Bombilla Iluminarte Con-ciencia y Ciencia Viajera A.C. de quienes me he contagiado la pasión por la comunicación de las ciencias y que también apoyaron en la búsqueda de participantes.

A todos los participantes, tanto usuarios como voluntarios que con su tiempo y compromiso aportaron valiosos datos en la realización de este trabajo.

Contenido

Resumen	1
Capítulo 1. Consumo de drogas.....	2
1.1 Datos estadísticos y epidemiológicos	2
1.2 Conceptos generales	3
1.3 Factores de protección y de riesgo en el consumo de sustancias.....	5
1.4 Modelos neuropsicológicos de la dependencia a sustancias.....	8
1.4.1 Sistema límbico y circuito de la recompensa	9
1.4.2 Modelos evolutivo, marcador somático y de transición.....	11
Capítulo 2: Marihuana	17
2.1 Características de la planta de marihuana.....	17
2.2 Sistema Endocanabinoide	18
2.3 Farmacocinética y vías de administración	21
2.4 Farmacodinámica.....	24
2.5 Síndrome de abstinencia	25
2.6 Efectos agudos del uso de marihuana	26
2.6.1 Efectos subjetivos.....	26
2.6.2 Efectos fisiológicos	27
2.6.3 Efectos cognitivos agudos	28
2.7 Efectos crónicos del uso de marihuana.....	30

2.8 Modelos de intervención para el consumo de marihuana.....	37
Capítulo 3. Cognición Social y Evaluación Neuropsicológica.....	40
3.1 Modelos de Cognición Social	40
3.2 Componentes neuroanatómicos de la cognición social	43
3.3 Evaluación de la Cognición Social	46
3.4 Cognición social y consumo de sustancias	48
Capítulo 4.Método	53
Justificación	53
Objetivos.....	54
Hipótesis	55
Diseño del estudio.....	55
Participantes.....	55
Instrumentos.....	57
Procedimiento	62
Análisis de los datos	62
Resultados.....	63
Discusión	70
Aportaciones y límites del estudio.....	79
Conclusiones.....	82
Referencias	83

Resumen

A partir del uso y la dependencia generada por el consumo de marihuana se han reportado alteraciones consistentes en memoria de trabajo y tiempos de reacción. Sin embargo, los efectos del consumo crónico de marihuana en funciones ejecutivas y habilidades de razonamiento social muestran resultados contradictorios. El objetivo del presente estudio fue describir el desempeño de hombres jóvenes con consumo de marihuana en tareas de razonamiento social y no social. Participaron 36 jóvenes de entre 16 y 26 años de edad y de 12 a 18 años de escolaridad, divididos en dos grupos: 18 jóvenes con consumo de marihuana en búsqueda de tratamiento y 18 en el grupo control sin consumo de marihuana. Los participantes fueron evaluados con las subpruebas de razonamiento social de la batería COGSOC-AM y subpruebas de la batería BANFE. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las subpruebas de señalamiento autodirigido, ordenamiento alfabético, clasificación de cartas y clasificación semántica de la batería BANFE, así como en las cuatro subpruebas de la batería COGSOC-AM. El desempeño en razonamiento social del grupo consumidor fue más bajo en comparación con el grupo control. El tiempo de consumo y el nivel de dependencia correlacionaron negativamente con el puntaje en las tareas de clasificación semántica e identificación de causas. Los consumidores de marihuana mostraron alteraciones leves en tareas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas, que sólo fueron visibles al hacer la comparación con el grupo control. Dichos resultados concuerdan con la literatura previa.

Conceptos clave: marihuana, cognición social, neuropsicología, adolescentes.

Capítulo 1. Consumo de drogas

1.1 Datos estadísticos y epidemiológicos

La marihuana es la droga ilegal más consumida a nivel mundial. La Organización de las Naciones Unidas a través de la Oficina de Control de Drogas y Crímenes (UNODC) reporta que en el periodo de 2014 a 2015 aproximadamente 183 millones de personas consumieron marihuana, esto representa el 3.8% de la población mundial; tendencia que se ha mantenido estable en los últimos diez años. Actualmente América es el principal productor de cannabis con Estados Unidos y México como principales productores a nivel mundial. Los países americanos son responsables de tres cuartas partes del consumo mundial de marihuana, seguidos de África con el 14% y Europa con el 5%. (UNODC, 2016)

En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica para las Adicciones (SISVEA) en su reporte de 2015 indica que la marihuana es la tercera droga de impacto reportada en centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales con una prevalencia de 16% de la población atendida; el primer lugar lo ocupa el alcohol con 39.5% y el cristal con 20.6%. Es la segunda droga de impacto en la zona centro (17.7% de las personas atendidas) y sur (16.8%) del país, sólo superada por el alcohol. Los estados donde la marihuana ocupa el primer lugar como droga de impacto son Coahuila, Nuevo León y San Luis Potosí.

En poblaciones jóvenes la marihuana es la principal droga de impacto; de los jóvenes atendidos en centros de rehabilitación la marihuana fue reportada como droga de impacto en el 38.8% de los menores de 14 años y en el 35.7% de jóvenes de 15 a 19. De los jóvenes atendidos por consumo de marihuana la mayoría eran estudiantes de bachillerato (16.6) y de secundaria (16.1%). Esto coloca a los adolescentes y jóvenes como el grupo etario más afectado por consumo de marihuana (SISVEA, 2016).

De las personas atendidas en 2015 por consumo de marihuana el 86.5% reportan que iniciaron el consumo de una segunda droga, principalmente cocaína, colocando a la marihuana como principal droga puente al consumo de otras sustancias (SISVEA, 2016).

1.2 Conceptos generales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) especifica que las sustancias psicoactivas son todas aquellas sustancias que al ingerirse afectan los procesos mentales (cognición, emoción, movimiento). Los seres humanos han utilizado sustancias psicoactivas en todas las épocas y en todas las culturas, ya sea con fines medicinales, religiosos, sociales o lúdicos. Sin embargo, fue hasta inicios del siglo XX que el consumo de sustancias psicoactivas se comenzó a ver como un fenómeno social y a la adicción como un problema de salud a nivel mundial.

Según los reportes de la oficina de las naciones unidas contra el crimen y las drogas, o UNODC por sus siglas en inglés, para diferenciar las fases de consumo de una sustancia psicoactiva se han establecido tres categorías: uso, abuso y dependencia (UNODC, 2003). El **uso** se refiere a la iniciación al consumo. Las ocasiones de consumo son puntuales y con el único propósito recreacional. En la fase de abuso el consumo se vuelve recurrente a pesar de que la persona conoce los daños que supone el consumo de la sustancia. En esta fase aparecen efectos adversos en los ámbitos personal, laboral, social así como en la salud de las personas. Es por esto que para algunas sustancias psicoactivas todo uso es considerado abuso, ya que un consumo experimental de estas sustancias ya supone daños a la salud del individuo. En la fase de **abuso** comienzan a producirse alteraciones en distintos circuitos cerebrales que al acumularse provocan cambios neurales a largo plazo. La **dependencia** de

sustancias supone la presencia de tres factores: tolerancia, síndrome de abstinencia y pérdida de autocontrol sobre el consumo de la sustancia (Del Moral & Fernández, 2009; Orio, Heras, & León, 2014).

En el DSM-V (APA, 2014) se considera al trastorno por consumo de sustancias, distinguiendo tres categorías según el número de síntomas que presente el usuario: leve (de dos a tres síntomas), moderado (de cuatro a cinco síntomas) y grave (seis o más síntomas). En total se toman en cuenta 11 criterios diagnósticos divididos en cuatro grupos: control deficitario, deterioro social, consumo de riesgo y criterios farmacológicos.

Los criterios incluidos en el grupo déficit en el control del consumo son: la persona consume grandes cantidades de sustancia o lo hace durante un tiempo más prolongado del previsto, la persona expresa deseos insistentes de dejar o de regular su consumo y relata múltiples esfuerzos fallidos por disminuir o abandonar éste, y cuando la persona invierte una gran parte de su tiempo intentando conseguir la sustancia, consumiéndola o recuperándose de sus efectos.

Se considera que la persona presenta deterioro social cuando el consumo recurrente de sustancias puede conllevar el incumplimiento de los deberes fundamentales en los ámbitos académico, laboral o doméstico, la persona podría seguir consumiendo a pesar de tener problemas recurrentes o persistentes en la esfera social o interpersonal causados o exacerbados por los efectos del consumo y se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias.

El consumo de riesgo se define cuando la persona consume de manera recurrente la sustancia incluso en aquellas situaciones en las que ésta provoca un riesgo físico. La

persona mantiene su consumo a pesar de saber que padece un problema físico o psicológico recurrente o persistente que probablemente se puede originar o exacerbar por dicho consumo

Dentro de los criterios farmacológicos se incluyen la tolerancia y el síndrome de abstinencia. La **tolerancia** está definida como el aumento significativo de las dosis de la sustancia para conseguir los efectos deseados, o bien, como una reducción notable del efecto cuando se consume la dosis habitual. El **síndrome de abstinencia** aparece cuando disminuyen las concentraciones de la sustancia en la sangre o los tejidos en una persona que ha sido una gran consumidora de manera prolongada. Es probable que la persona consuma la sustancia para aliviar los síntomas que produce la abstinencia (APA, 2014).

1.3 Factores de protección y de riesgo en el consumo de sustancias

Los factores de riesgo son todas aquellas condiciones en la vida de un individuo que predicen o aumentan las probabilidades de desarrollar algún problema de salud, en este caso de desarrollar dependencia sustancias adictivas. En contraste los factores de protección son aquellos que disminuyen las probabilidades de presentar un problema de salud o bien, evitan la exposición a factores de riesgo. Estos factores no necesariamente tienen una relación causal con el consumo de sustancias. Se dividen en factores fijos, es decir los que son inherentes al individuo y no se pueden modificar (como el sexo, carga genética, grupo étnico o religión) y los factores variables, es decir, todos aquellos que pueden ser modificados mediante intervención. (Stone, Becker, Huber, & Catalano, 2012)

El género es una condición que interactúa con el consumo de sustancias. Se estima que en México el 88% de las personas atendidas en instituciones públicas por consumo de

sustancias son hombres (SISVEA, 2016). En un estudio longitudinal sobre el consumo de alcohol se reporta que los hombres pasan más fácilmente de la etapa de uso a consumo de alta frecuencia en comparación con las mujeres (Hussong & Chassin, 2012). Hoeksema, (2004) atribuye estas diferencias a la existencia de otros factores ligados al sexo como la tendencia a conductas impulsivas y menor percepción de riesgos físicos por parte de los hombres y mayores sanciones sociales a las mujeres que consumen drogas. La presión social hacia las mujeres que consumen drogas puede ser un factor que influya en la poca proporción de mujeres que acuden a los servicios de tratamiento.

En estudios genéticos se han hallado fenotipos que predisponen a las personas a presentar dependencia a drogas. La carga genética está asociada a alteraciones en los sistemas dopaminérgicos, gabaérgicos y serotoninérgicos. Fenotipos con baja densidad de receptores a D_2 en la vía dopaminérgica mesocortical están asociados al riesgo de desarrollar dependencia a sustancias debido a que las personas con alteraciones en el sistema dopaminérgico son hiperreactivas a las recompensas del ambiente (Comings & Blum, 2000; Dager et al., 2014). Variaciones en el gen GABRA que codifica para las subunidades alfa del receptor $GABA_A$ está relacionado con mayor sensibilidad al consumo de alcohol y estimulantes, además de mayor probabilidad de presentar rasgos impulsivos en la edad adulta. Alteraciones genéticas en receptores serotoninérgicos $5-HT_{1B}$ y $5-HT_{2A}$, así como duplicaciones en el gen CNR1 que codifica para los receptores canabinoides CB1 se han asociado con la dependencia a sustancias, principalmente alcohol, heroína y opioides (Kreek, Nielsen, Butelman, & LaForge, 2005).

Los factores medio ambientales influyen en el inicio del consumo de sustancias, mientras que los factores genéticos están más fuertemente asociados con la transición del

uso experimental a la dependencia (Clay, 2010). Así en el ambiente familiar los factores de riesgo más importantes se refieren a los antecedentes de consumo y de conductas antisociales en miembros de la familia, poco apego familiar y disciplina inconsistente. Los padres que ejercen poca disciplina (permisivos) o bien disciplina excesiva e inflexible aumentan las probabilidades de que sus hijos desarrollen dependencia a sustancias. Por otra parte, los niños que sufrieron abuso emocional, físico o sexual o bien negligencia por parte de los padres o algún miembro de la familia presentan dos veces más propensión a desarrollar trastorno por consumo de sustancias en su vida adulta (Hill, Steinhauer, Locke-Wellman, & Ulrich, 2009).

A su vez, factores como mayor nivel de apoyo familiar, disciplina consistente, reglas familiares claras y buena relación entre padres e hijos disminuyen en un 50% las probabilidades de desarrollar conductas adictivas (Wang, Pandika, Chassin, Lee, & King, 2016). En adolescentes la influencia del grupo de pares es un factor con mayor impacto que los efectos protectores del ambiente familiar. De igual forma, pertenecer a grupos sociales que consumen alcohol, tabaco o marihuana aumenta la probabilidad de presentar consumo de éstas sustancias. También se ha dicho que el apego a prácticas religiosas modera el riesgo de transición entre el uso y la dependencia (Larrosa, Palomo, López, & Luis, 2010; Stone et al., 2012).

Otros estudios señalan que niveles socioeconómicos bajos son factores de riesgo para el consumo de tabaco y marihuana, sin embargo, pertenecer a niveles socioeconómicos altos está relacionado con el consumo de alcohol y cocaína (Casswell, Pledger, & Hooper, 2003). Las características de la comunidad donde vive el individuo también influyen en la probabilidad de consumo de sustancias, por ejemplo, la densidad poblacional alta,

infraestructura deteriorada, poco apego a la comunidad y presencia de delincuencia son factores asociados al consumo de sustancias. En cuanto a la actividad laboral, los hombres adolescentes con trabajo estable disminuyen el riesgo de consumo de alcohol y sustancias ilícitas, pero aumenta el riesgo de dependencia a tabaco en la edad adulta (Bachman, Malley, & Johnston, 1984; Ostaszewski & Zimmerman, 2006).

En un estudio de factores de riesgo para la población mexicana (Díaz & García, 2008) el consumo de sustancias ilícitas correlacionó con problemas de control conductual, baja adherencia escolar, relaciones familiares disfuncionales y pertenecer a grupos sociales con conductas de consumo. En hombres mexicanos influye más el bajo control conductual, mientras que en la población femenina son las relaciones familiares disfuncionales y baja adherencia escolar los factores con mayor influencia en el consumo de sustancias en la vida adulta.

1.4 Modelos neuropsicológicos de la dependencia a sustancias.

La mayoría de los modelos califican la dependencia a sustancias como una conducta desadaptativa. Entre los modelos más destacables por su evidencia empírica y validez clínica son: los modelos neuroevolutivos, los modelos de transición, y los basados en toma de decisiones (Verdejo & Tirapu, 2011). Puesto que todos los modelos mencionados parten en mayor o menor medida de las alteraciones provocadas en el circuito de la recompensa es necesario detallar las estructuras y funciones del circuito de la recompensa. A continuación se hará una revisión más profunda sobre el sistema límbico y posteriormente se hablará de las particularidades de cada modelo.

1.4.1 Sistema límbico y circuito de la recompensa

El sistema límbico se divide funcionalmente en tres circuitos: el de la memoria y aprendizaje, formado por conexiones entre hipocampo, amígdala y corteza frontal; la porción motora formada por ganglios basales y tálamo; y el circuito de la recompensa, el cual se conforma por las conexiones dopaminérgicas entre el área tegmental ventral (ATV) y el Núcleo Accumbens (Cardinali, 2007). En sus inicios, los primeros modelos sobre la conducta adictiva centraban su atención en el papel de la dopamina. Existen dos vías en el sistema dopaminérgico. La primera es la vía mesolímbica en la cual neuronas dopaminérgicas en el ATV proyectan hacia el núcleo accumbens, hipocampo y amígdala. La segunda vía es la mesocortical, la cual conecta el ATV con corteza prefrontal, orbitofrontal y corteza del cíngulo. El ATV libera dopamina a ambas vías ante eventos altamente relevantes.

El núcleo accumbens tiene conexiones recíprocas con el ATV e hipotálamo, así como eferencias con corteza prefrontal. Está involucrado en la expresión de conductas aprendidas y conductas de ingesta.

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos involucrados en la modulación de respuestas motoras. Están conformados por el globo pálido, putamen, núcleo caudado, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico. En la conducta adictiva los ganglios basales están involucrados en la creación de hábitos y de patrones motores automatizados.

La amígdala es considerada como el centro integrador y la principal vía de salida de la información del sistema límbico. La amígdala es un conjunto de núcleos ubicados en el lóbulo temporal, está implicada en el aprendizaje de asociaciones entre estímulos motivantes y estímulos neutros, así como en la consolidación de patrones motores

complejos. También presenta conexiones bilaterales con hipotálamo, por lo que está involucrada en respuestas endócrinas (Gilman & Winans, 2003).

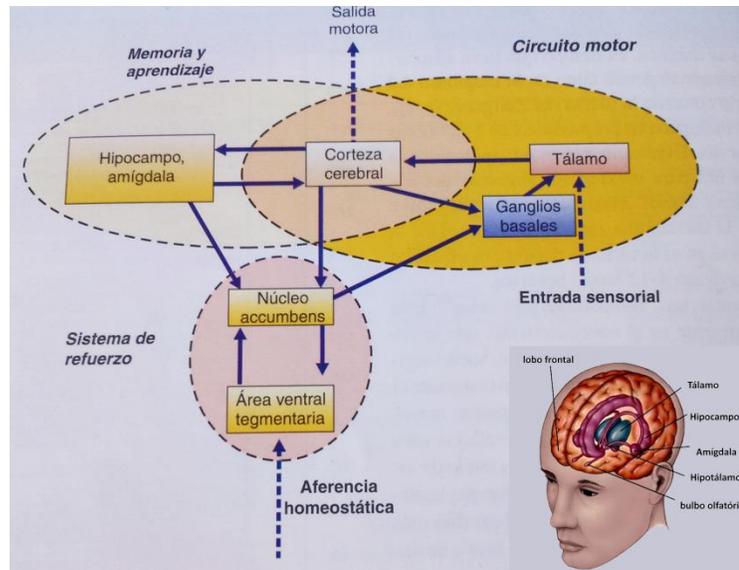


Figura 1.estructuras del sistema límbico. Tomada de Cardinali (2007).

La activación del sistema dopaminérgico está relacionada con estímulos y conductas que son altamente reforzantes. Estudios animales de preferencia de lugar y de estimulación intracraneal, así como estudios de neuroimagen funcional en humanos (Volkow, Fowler, & Wang, 2004) aportan datos para considerar a la dopamina el principal neurotransmisor asociado a la recompensa y a la experiencia subjetiva de placer. La liberación de dopamina facilita cambios adaptativos en las células que permiten establecer aprendizajes sobre el contexto del estímulo reforzante. El sistema límbico, al participar en la integración de estados emocionales, eventos reforzantes y conductas motoras, es vital para controlar conductas motivadas (Cardinali, 2007). Sin embargo, el papel de la dopamina en el consumo de sustancias psicoactivas no es suficiente para explicar el establecimiento de un trastorno por abuso de sustancias. La activación del sistema de recompensa es un proceso necesario pero no suficiente para explicar la conducta característica de la dependencia

drogas, ya que en personas con dependencia a sustancias el recibir placer no es el único factor que motiva su consumo (Pedrero & León, 2014).

Deficiencias en el sistema serotoninérgico también se han asociado con la dependencia a sustancias. Los núcleos del rafe a nivel del tallo cerebral tienen proyecciones serotoninérgicas a zonas como hipocampo, amígdala y corteza prefrontal, su actividad se relaciona con la conducta de ingesta y regulación de estados de ánimo. Menor concentración de serotonina en las proyecciones a amígdala y corteza prefrontal así como aumento en la actividad de transportador de serotonina dependiente de sodio se relacionan con aumento de conductas impulsivas, trastornos del estado de ánimo, facilitación de la conducta de ingesta; ambos son rasgos comunes en los trastornos de conducta alimentaria y trastorno por consumo de alcohol y otras sustancias (Kreek, et.al, 2005) . La actividad del sistema serotoninérgico se relaciona con la transición entre la fase de consumo a la fase de dependencia de sustancias (Koob & Kreek, 2007).

El papel de los receptores gabaérgicos se ha ligado con la sensibilidad al consumo de alcohol y de benzodiazepinas. La alta densidad de receptores GABA_A en amígdala y en globo pálido hacen que estas estructuras sean especialmente sensibles al consumo de alcohol. El bloqueo selectivo de estos receptores en el núcleo central de la amígdala inhibió los efectos reforzantes de alcohol y opioides administrados de manera oral (Goldman et al., 2005; Koob & Volkow, 2009).

1.4.2 Modelos evolutivo, marcador somático y de transición.

En los **modelos neuroevolutivos** se propone que el cerebro en desarrollo es más propenso a desarrollar una dependencia debido al desequilibrio en la maduración entre el circuito de recompensa y la regulación de la conducta por parte de los lóbulos frontales (Ernst &

Fudge, 2010). La adolescencia es una etapa donde se es especialmente vulnerable a iniciar consumo de sustancias. Aunque el periodo de adolescencia no está bien delimitado, culturalmente se ha definido como la transición entre infancia y adultez, comprendiendo desde los 13 o 14 años, hasta después de los 21 años para la mayoría de las sociedades. Neurológicamente hay varios procesos que definen la adolescencia. Se sabe que el volumen de materia gris cerebral alcanza su pico de maduración a los 12 años en hombres, lo cual a nivel celular significa aumento en la cantidad de dendritas. Posteriormente las conexiones neuronales más fuertes son seleccionadas, mientras que las más débiles se eliminan; a este proceso se le llama comúnmente como poda neuronal. La poda neuronal garantiza la eficiencia de las conexiones y aumenta la especialización de regiones corticales. Una vez hecha la poda neuronal, comienzan las ondas de mielinización, que en la corteza prefrontal inicia a partir de los 20 años, por lo que antes de esa edad las funciones ejecutivas aún no son utilizadas de manera consciente y consistente por los adolescentes (Johnson, Blum, & Giedd, 2009). La poda neural y las ondas de mielinización siguen un patrón que va de regiones posteriores a anteriores, por lo que existe un desfase entre la maduración del núcleo estriado, que promueve conductas de aproximación, y la corteza prefrontal con proyecciones inhibitorias hacia el resto del sistema límbico. Se ha puesto especial atención en la tardía maduración del cíngulo anterior ya que su maduración está implicada en la capacidad de anticipar consecuencias negativas de la propia conducta. El desfase de maduración explica por qué conductualmente hay una búsqueda por estímulos novedosos y aumento de conductas de riesgo, así como preferencia por opciones de respuesta con mayor recompensa a corto plazo (Ernst & Fudge, 2010).

El **modelo basado en toma de decisiones** aplica la teoría del marcador somático de Damasio para explicar la conducta adictiva como una decisión basada en las experiencias y emociones que la sustancia ha provocado previamente en el consumidor. (Verdejo, Pérez, & Bechara, 2006). Según este modelo el consumo de sustancias activan preferencialmente a las áreas cerebrales encargadas de generar los marcadores somáticos, principalmente corteza orbitofrontal y amígdala. A largo plazo el proceso de toma de decisiones está sesgado hacia las opciones de respuesta con mayores recompensas inmediatas a pesar de las consecuencias negativas a largo plazo, fenómeno descrito por Damasio como ceguera hacia el futuro (Damasio, 1995).

Los modelos de transición explican mejor la evolución de la conducta adictiva a través del tiempo, así como muchos de los síntomas de importancia clínica como el síndrome de abstinencia y craving (Verdejo & Tirapu, 2011). El **modelo de transición** es un modelo neuropsicológico de la conducta adictiva que se basa en la plasticidad cerebral, la cual provoca transición del consumo de sustancias como una conducta con recompensa positiva, a una conducta con recompensa negativa (Everitt & Robbins, 2005). Según este modelo el consumo de sustancias psicoactivas sobre estimula el sistema dopaminérgico, favoreciendo procesos de plasticidad y de aprendizaje. Las conexiones entre corteza prefrontal y el núcleo accumbens permiten al individuo predecir el efecto reforzante de la sustancia adictiva, por lo que la conducta de consumo se vuelve una conducta impulsiva motivada por el efecto reforzante de la sustancia. Con el paso del tiempo las conductas motoras ligadas al consumo se vuelven automatizadas, y el control motivado del consumo es reemplazado por estas secuencias motoras. La aparición de síntomas negativos asociados a la abstinencia de la sustancia cambia el foco de motivación para el consumo, ya que los

consumidores pasan de la búsqueda de efectos placenteros del consumo a evitar los síntomas negativos de la abstinencia. Ante los síntomas negativos producidos durante la abstinencia las secuencias motoras se activan como conductas neutralizadoras de la ansiedad y favorecen el consumo de la sustancia. Según los autores Everitt & Robbins (2005), hay un intercambio en el protagonismo entre la conducta impulsiva motivada por el efecto reforzante de la sustancia y la conducta compulsiva motivada por los efectos negativos de la abstinencia. Los autores aseguran que en esta etapa el rol del sistema dopaminérgico es clave ya que la principal motivación del consumo es la activación del circuito de recompensa.

La segunda etapa se centra en el síndrome de abstinencia. Los síntomas negativos característicos en el síndrome de abstinencia aparecen después del uso repetido de una sustancia psicoactiva, cuando los ligeros cambios fisiológicos del uso agudo comienzan a acumularse. Los cambios neuronales pueden estar guiados por un proceso de alostasis, es decir, la búsqueda del organismo por recuperar un estado de homeostasis, pero que genera cambios desadaptativos (Koob & Kreek, 2007). Parte de esos cambios es la baja actividad en la vía dopaminérgica mesolímbica, implicada en los efectos reforzantes agudos del consumo. El núcleo accumbens, y núcleo central de la amígdala bajan su regulación serotoninérgica. Debido a que estas áreas tienen un papel importante en el procesamiento del miedo y de sensaciones de dolor, su activación produce estados emocionales negativos característicos de la abstinencia a sustancias. También durante la abstinencia se libera factor liberador de corticotropina, activando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal produciendo una respuesta de estrés y ansiedad en el cuerpo. Los cambios en estos tres ensambles neuronales (la vía mesolímbica dopaminérgica, la regulación

serotonérgica del núcleo accumbens y amígdala, y la liberación de corticotropina) provocan estados de malestar asociados a los síntomas del síndrome de abstinencia, los cuales inducirán la conducta de consumo con el fin de evitar el malestar, es decir, para obtener recompensa negativa (Koob & Volkow, 2009).

Parte central de esta etapa es la formación de hábitos de tipo compulsivo. Después del uso repetido de sustancias hay un reclutamiento gradual de las conexiones del núcleo accumbens con los ganglios basales y corteza prefrontal. El núcleo accumbens responde de manera diferenciada según la cualidad de los estímulos motivadores y modula la respuesta motora gracias a sus conexiones con los ganglios basales. La intensidad y cualidad de la respuesta motora está mediada por la presencia de dopamina y GABA en el núcleo accumbens, las cuales favorecen la conducta de consumo. Además en esta etapa las personas en abstinencia muestran baja actividad en el sistema dopaminérgico mesocortical y disminución de receptores dopaminérgicos D₂, lo cual se ha asociado a una baja sensibilidad a otro tipo de reforzadores naturales. Asimismo hay disminución en la intensidad de señales serotonérgicas en estado de reposo y aumento de receptores NMDA glutamato en ATV. Los receptores AMPA y NMDA en ganglios basales permiten la formación de hábitos y conductas automatizadas. En esta etapa el sistema dopaminérgico se activa con claves anticipatorias del consumo de sustancias y en algunos casos realizar los patrones motores automatizados es suficiente para iniciar la actividad dopaminérgica característica del uso agudo, lo cual alivia los síntomas de la abstinencia y facilita la formación de hábitos (Koob, Arends, & Le Moal, 2014).

La tercera etapa se centra en el papel de la corteza prefrontal y el craving, es decir, la ansiedad por el deseo de consumir. La búsqueda compulsiva del consumo de sustancias y

la pérdida de control inhibitorio sobre la conducta de consumo son indicadores de esta etapa. En esta fase del consumo hay disminución de espinas dendríticas en las células piramidales de la corteza prefrontal, principalmente en su región ventrolateral, la cual está involucrada en inhibición de respuestas, así como en la corteza orbitofrontal, la cual permite hacer una adecuada evaluación del contexto y de valorar castigos y recompensas. Los cambios en las conexiones frontales son a largo plazo y pueden perdurar después de años de abstinencia. Es por lo anterior que en personas con mucho tiempo de abstinencia, al encontrarse con estímulos asociados al consumo, se inicia una respuesta de anticipación y preocupación por consumir, lo cual propicia el craving, que a su vez ocasiona la recaída en el consumo por parte de las personas con dependencia (Duncan et al., 2007).

Las tres etapas consideradas en este modelo neuropsicológico de la dependencia podrían considerarse como homólogas a las tres etapas clínicas del consumo de sustancias definidas por la OMS (uso, abuso y dependencia) y pueden ser observadas en distintos tipos de personas sin importar la sustancia que utilicen. Esto ocurre debido a que muchas sustancias psicoactivas comparten la capacidad de activar, ya sea de manera directa o indirecta al sistema dopaminérgico. Sin embargo, los efectos subjetivos de la intoxicación, así como los síntomas durante el síndrome de abstinencia, son específicos para cada tipo de sustancia utilizada. En el siguiente apartado se hablará de las características específicas del consumo de marihuana.

Capítulo 2: Marihuana

2.1 Características de la planta de marihuana

Se designa como marihuana a los productos derivados de la planta *Cannabis sativa* que se usan como sustancia de consumo con propiedades psicoactivas. La cannabis es una planta anual de la familia de las *Cannabaceae*. Ésta especie suele tener un tallo erecto que crece de uno a 10 metros. Las hojas son palmeadas con borde dentado y de color verde oscuro. Los frutos son pequeños, suaves, de color café verdoso y completamente ocupados por la semilla. Existen tres subespecies de *Cannabis sativa* de importancia epidemiológica: *sativa*, *indica* y *ruderalis* (UNODC, 2003). Se trata de una especie predominantemente dioica (con sexos masculino y femenino separados). Las variedades más cultivadas para fines de consumo son *Cannabis sativa* y *Cannabis indica* debido a la alta cantidad de cannabinoides presentes en la planta además de su rápido crecimiento en comparación con la subespecie *ruderalis*.

Ha sido cultivada por al menos 4500 años para diferentes propósitos entre los que destacan su uso medicinal, sedante y religioso (Kuddus, Ginawi, & Al-Hazimi, 2013). La planta de cannabis contiene alrededor de 538 compuestos químicos, de los cuales 60 tienen potencial psicoactivo. A estas sustancias se les conoce comúnmente como cannabinoides, entre los que se incluyen el cannabidiol, canabinol y Δ 9-tetrahidrocanabinol (THC), al cual se le atribuyen los principales efectos subjetivos del consumo de marihuana. La cantidad de THC presente en la planta varía según la subespecie y las condiciones de crecimiento. Los cannabinoides se concentran en hojas y brácteas jóvenes. Es popular el cultivo de cepas sinsemilla, es decir, de flores hembra sin fertilizar debido a su alto porcentaje de THC (Piomelli & Russo, 2016). La selección artificial ha propiciado el

cultivo de cepas especialmente altas en porcentaje de THC como se ha observado en los Países Bajos desde el 2005 (Niesink, Rigter, Koeter, & Brunt, 2015).

2.2 Sistema Endocanabinoide

Se considera sistema endocanabinoide al conjunto de receptores canabinoides, sus ligandos endógenos y a las enzimas encargadas de degradar a dichos ligandos. Por ahora se conocen dos tipos de receptores endocanabinoides, designados como CB1 y CB2. El receptor CB1 se ha encontrado en el sistema nervioso de mamíferos y reptiles, por lo que Howlett (1998) sugiere que los receptores endocanabinoides tuvieron una aparición temprana en la historia filogenética. (Devane et al., 1988)

Estudios de microscopía electrónica indican que los receptores CB1 se encuentran en las terminales presinápticas y en células gliales (Marsicano & Lutz, 1999). Estudios histológicos y con autoradiografía muestran alta densidad de receptores en alo corteza, hipocampo, bulbo olfatorio, caudado, putamen, globo pálido, sustancia negra, corteza del cerebelo y sustancia gris periacueductal. (Glass, Faull, & Dragunow, 1997; Svíženská, Dubový, & Šulcová, 2008). En corteza se ha encontrado alta densidad de receptores CB1 en corteza sensorial primaria y en áreas de asociación, corteza del cíngulo, lóbulo frontal y en áreas de asociación. La distribución de los receptores CB1 (figura 2) en corteza es heterogénea, siendo las áreas sensoriales secundarias y áreas de asociación las que poseen mayor densidad de receptores en contraste con las áreas sensoriales primarias. Además la densidad de receptores es mayor en el hemisferio dominante. (Glass et al., 1997; Terry et al., 2009). Se ha encontrado que la densidad de éstos receptores disminuye conforme a la edad, y en presencia de patologías como Parkinson y corea de Huntington. (Rodríguez De Fonseca et al., 2001)

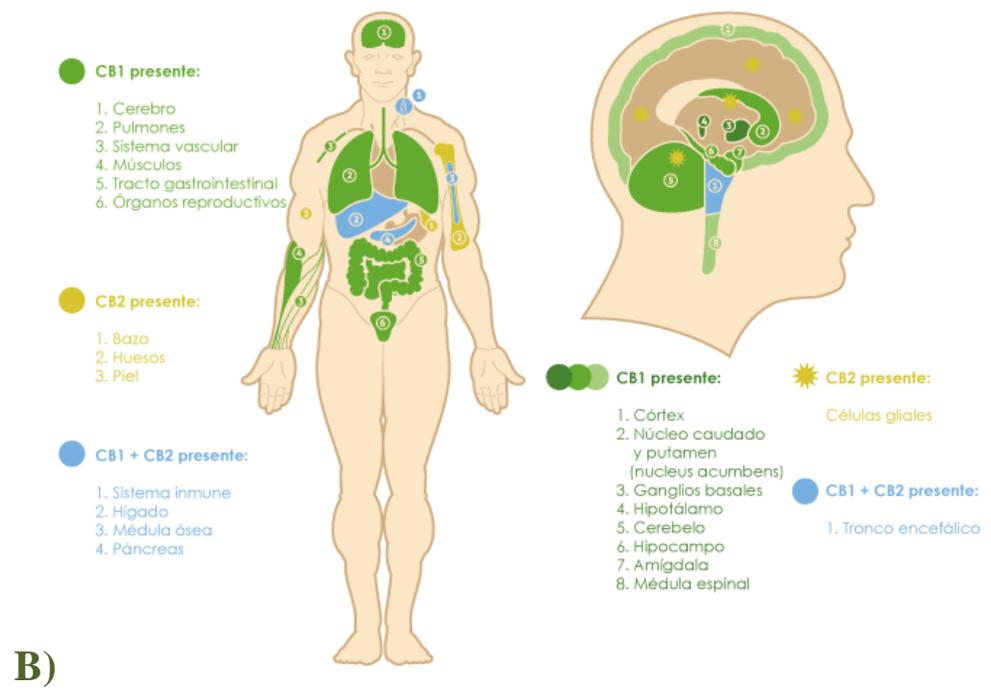
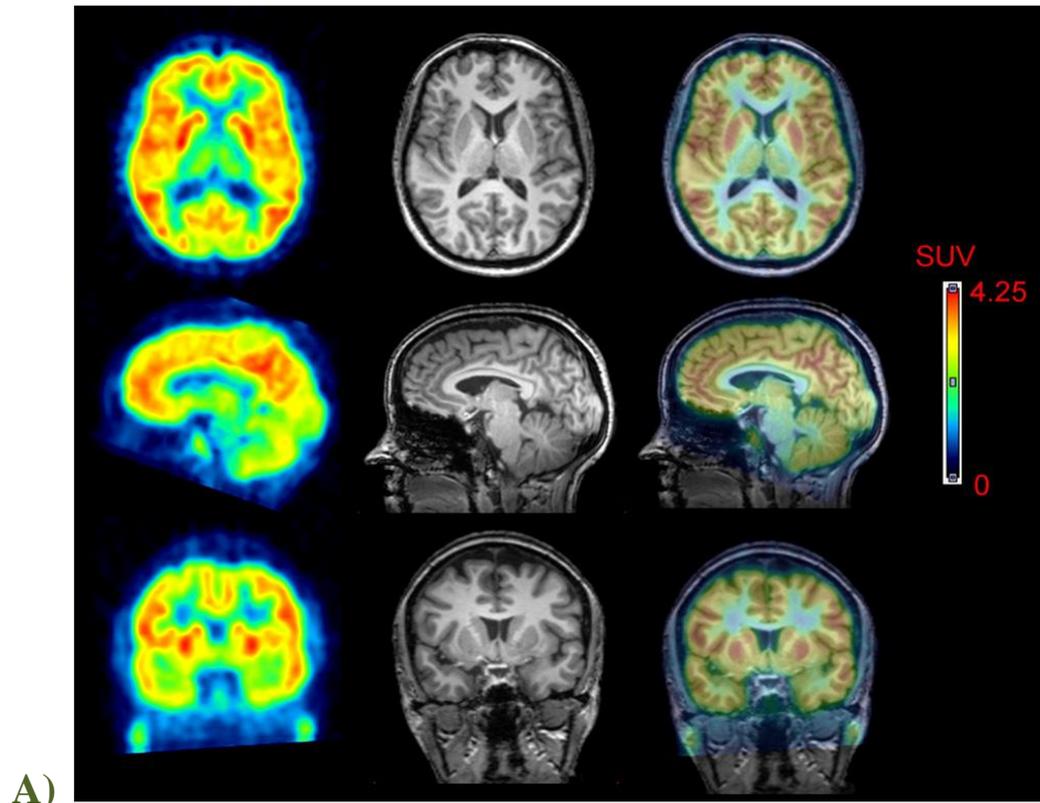


Figura 2. Sistema Endocanabinoide en humanos. A) Imágenes PET que muestran la distribución de receptores CB1 en el cerebro humano. Tomado de Terry et al.,(2009). B) Ilustración de la presencia de receptores CB1 y CB2 en el cerebro y a nivel periférico en humanos. Tomada de Fundación CANNA (2017).

Los receptores CB2 se encuentran de manera predominante en regiones postsinápticas y poseen 44% de homología con los receptores CB1. Se ha reportado mayor densidad de receptores CB2 en tejidos del sistema inmune como en el bazo, amígdala y timo. También se han encontrado receptores CB2 en el sistema nervioso central, principalmente en corteza piriforme, corteza orbitofrontal, corteza motora, corteza auditiva y visual y en las neuronas piramidales de las regiones CA2 y CA3 del hipocampo. Los receptores CB2 están relacionados con la proliferación celular y el crecimiento no diferenciado de células. Los receptores CB2 están sobre expresados en tumores cerebrales y en cáncer de mama (Heng, Beverley, Steiner, & Tseng, 2011).

La arachidonoiletanolamida o anandamida, fue el primer endocanabinoide en ser descubierto por Devanne en 1992. La anandamida es un agonista de los receptores canabinoides con mayor afinidad por el CB1, aunque tiene un efecto de 4 a 20 veces menos potente que el Δ^9 -THC. Se han encontrado altas concentraciones de anandamida en hipocampo, estriado, cerebelo y corteza (Egertova & Elphick, 2000).

El 2-araquinodilglicerol (2-AG) es un compuesto endocanabinoide que está presente en el cerebro a mayores concentraciones que la anandamida. Al 2-AG se le atribuye funciones inmunes y de proliferación celular. Además, se ha descubierto que participa como mediador en el proceso de potenciación a largo plazo, fenómeno crucial para la memoria y el aprendizaje.

Otro endocanabinoide de gran importancia es el N-araquinodildopamina (NADA) el cual, al ser administrado, produce efectos cannabimiméticos motores, cognitivos y

subjetivos (Marinelli et al., 2007). Otros endocannabinoides descubiertos a la fecha son el ether-noladin y virodamina.

La mayoría de los ligandos endocannabinoides funcionan como señales de modulación retrógrada, inhibiendo la liberación de glutamato, acetilcolina y noradrenalina principalmente. Se les atribuye además una participación importante en la modulación del dolor así como en el desarrollo embrionario, específicamente en la proliferación no diferenciada de células nerviosas. La gran cantidad de receptores cannabinoides en hipocampo sugiere que el sistema endocanabinoide está involucrado en procesos de aprendizaje y memoria a largo plazo.

Los endocannabinoides interactúan de manera importante con las señales de GABA y de glutamato, provocando los fenómenos de supresión de la inhibición inducida por despolarización (SIID) o bien de supresión de la excitación inducida por despolarización (SEID)(Solowij, 1998). En este proceso la neurona postsináptica libera endocannabinoides, los cuales actúan en la neurona presináptica como un mensaje de supresión de la liberación de GABA (provocando SIID) o bien de glutamato (provocando SEID). Estas señales retrógradas ocurren a gran velocidad y son abundantes en cerebelo e hipocampo. La modulación de los endocannabinoides sobre GABA y glutamato propician neuroplasticidad generalizada (Torres & Fiestas, 2012).

2.3 Farmacocinética y vías de administración

La absorción de los compuestos psicoactivos de la marihuana, principalmente Δ^9 -THC, depende de la vía de administración y de la experiencia del consumidor (Del Moral & Fernández, 2009). La forma de consumo más común es inhalada por medio de cigarrillos preparados a mano, coloquialmente llamados churros. Cada churro contiene de 0.3 a 1

gramo de marihuana, con concentraciones de Δ 9-THC de 3 a 150mg, es decir con concentraciones de 2 a 15% de THC (Solowij, 1998). El Δ 9-THC es detectable en plasma entre los 3 y 10 minutos después de la primera inhalación. Su biodisponibilidad va de 10 a 35% siendo más alta en fumadores expertos. Aproximadamente el 30% del contenido de un cigarro es destruido por pirolisis durante la combustión, por lo que la absorción de Δ 9-THC es más eficaz con otros medios de inhalación que optimicen la combustión como pipas de agua o pipas convencionales, métodos con los cuales se logra una biodisponibilidad de hasta 45% (Grotenhermen, 2003).

La segunda vía de administración más utilizada es por vía oral. La planta de cannabis difícilmente es digerida por el humano si se consume cruda. Debido a sus características liposolubles la marihuana posee gran versatilidad para ser preparada en diferentes alimentos como infusiones, té, caldos, horneada en pasteles, galletas y otros productos de repostería (Wolf & Parks, 2015). La absorción de Δ 9-THC mediante vía oral es lenta en comparación con la vía inhalada. La concentración en plasma de Δ 9-THC aumenta de manera lenta y errática; los picos de concentración ocurren después de 60 minutos de haber sido ingerida con una biodisponibilidad de 6 a 8% y puede alcanzar varios picos en las siguientes seis horas. El consumo de alimentos grasos puede mejorar la biodisponibilidad hasta un 20% (Gonzalez, 2007; Grotenhermen, 2003).

Otras vías de administración incluyen la rectal y la intravenosa, las cuales son de interés como uso terapéutico de la marihuana. Sin embargo, son poco usadas e ineficaces en comparación al consumo oral e inhalado. La liposolubilidad de los cannabinoides provoca que la administración intravenosa provoque dolor e inflamación en el sitio de aplicación. En estudios clínicos con animales se han utilizado la administración sublingual y oftálmica con

buenos resultados (hasta 40% de biodisponibilidad) pero con pocos usos prácticos (Grotenhermen, 2003; Solowij, 1998)

Una vez distribuido en plasma, el $\Delta 9$ -THC es absorbido rápidamente por tejidos altamente vascularizados como hígado, corazón, riñones, glándulas, cerebro, pulmones y tejidos grasos. Los cannabinoides son metabolizados principalmente en hígado gracias al citocromo P450. Uno de los principales metabolitos es el 11-OH-THC, producido por la hidroxilación del $\Delta 9$ -THC (Koob et al., 2015). El 11-OH-THC atraviesa barrera hematoencefálica con mayor facilidad que el $\Delta 9$ -THC y también posee efectos psicoactivos. La posterior oxidación de este metabolito resulta en THC-COOH el cual no tiene efectos psicoactivos (Paton, 1975).

El tiempo de eliminación del $\Delta 9$ -THC así como de sus metabolitos es difícil de determinar debido al almacenamiento de estos compuestos en diferentes tejidos, principalmente en pulmón, hígado, bazo, glándulas mamarias y tejido adiposo. El $\Delta 9$ -THC alcanza un equilibrio aparente en plasma a las 7 horas del consumo, mientras que el 11-OH-THC sigue siendo detectable 60 horas después. Otros metabolitos como el THC-COOH son detectables hasta siete días después del consumo. Los metabolitos del $\Delta 9$ -THC son excretados mediante la orina y heces principalmente. Otras vías de eliminación incluyen el sudor, saliva y pelo (Grotenhermen, 2003). Las pruebas de antidoping generalmente son sensibles a la presencia tanto del 11-OH-THC como del THC-COOH en orina. Cabe señalar que la vida media de los metabolitos disminuye en consumidores experimentados (Del Moral & Fernández, 2009).

2.4 Farmacodinámica

Los compuestos cannabinoides interactúan con los receptores CB1 y CB2 actuando como agonistas. El Δ 9-THC tiene prácticamente la misma afinidad por los receptores CB1 y CB2 comportándose como agonista parcial para ambos receptores, siendo más eficiente para el receptor CB1. Los efectos psicoactivos del consumo de marihuana se explican por el efecto agonista de Δ 9-THC y de CBN con el receptor CB1, debido a la distribución de este receptor en el cerebro. El receptor CB1 también está implicado en los efectos hormonales y fisiológicos del consumo de marihuana. Los cannabinoides pueden actuar como agonistas o como antagonistas con el receptor CB2; las interacciones con este receptor son responsables de los efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiproliferativos (Del Moral & Fernández, 2009; Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides, 2002).

Una vez activados, los receptores CB1 modulan la liberación de neurotransmisores mediante los procesos de SIID o SEID descritos anteriormente.

En cuanto a la toxicidad del Δ 9-THC, estudios de Thompson, Rosenkrantz, Schaeppi y Braude, (1973) encontraron que la dosis letal 50 para ratones es de 800-1900 mg/kg por vía oral. En perros y monos se les administró hasta 9000mg/kg sin llegar a la dosis letal en ningún caso. En humanos tampoco se ha hallado dosis letales de cannabinoides; aunque existen pocos casos documentados de muertes por intoxicación aguda en humanos, éstos se asocian a la complicación de síntomas cardíacos preexistentes en el consumidor. La baja letalidad de los compuestos cannabinoides pueden ser explicados por la escasez de receptores cannabinoides a nivel de tallo cerebral (Grotenhermen, 2003).

A nivel molecular el consumo regular de marihuana provoca que los receptores CB1 disminuyan su eficacia y densidad en áreas frontales y temporales. El consumo continuo provoca la fosforilación de estos receptores afectando su eficacia, si la presencia de cannabinoides persiste, los receptores CB1 son degradados en el interior celular. Esto hace cada vez más demandante la síntesis de nuevos receptores CB1. Este ciclo de poca eficacia, degradación y síntesis de receptores CB1 se ha relacionado con el progreso de la tolerancia a marihuana en las personas con consumo (Sagredo, 2011).

2.5 Síndrome de abstinencia

Se ha observado consistentemente síndrome de abstinencia en personas con patrones de alto consumo de drogas, es decir, en personas que consumen al menos seis ocasiones por semana. Los síntomas son mucho menos intensos en personas que consumen con menor frecuencia, por lo que su diagnóstico clínico es más difícil.

Los síntomas suelen aparecer entre 24 y 48 horas después de haber interrumpido el consumo, los síntomas alcanzan su pico de intensidad a la semana, y por lo general remiten a partir de la segunda semana. Según el DSM-V los síntomas incluyen: 1) irritabilidad, rabia o agresión, 2) nerviosismo o ansiedad, 3) dificultades para dormir, 4) pérdida de apetito, 5) intranquilidad, 6) estado de ánimo deprimido, 7) síntomas físicos de gran malestar como dolor abdominal, sudoración, fiebre, espasmos, escalofríos o cefalea. Otros síntomas incluyen falta de concentración, somnolencia y deterioro de relaciones sociales. Las personas consumidoras de marihuana que han sufrido recaídas después de un tratamiento sufren además de niveles altos de estrés y ansiedad, así como fuertes sentimientos de culpa, los cuales pueden agravar aún más el síndrome de abstinencia posterior (Haney, 2005).

2.6 Efectos agudos del uso de marihuana

2.6.1 Efectos subjetivos

Para evaluar los efectos subjetivos de la intoxicación por uso de marihuana se han realizado estudios mediante cuestionarios con preguntas abiertas y de opción múltiple que exploran las sensaciones que las personas han experimentado durante el consumo. Se han descrito hasta 400 efectos subjetivos diferentes. Los síntomas más frecuentemente reportados son la relajación, percepción lenta del paso del tiempo, y aumento del apetito, los cuales han sido reportados por el 90% de los consumidores. Otros efectos de alta prevalencia son aumento del placer y deseo sexual, reportado en 56.4% de los casos, mayor fluidez de pensamiento y pensamientos “más profundos” en 52% de los casos, mayor capacidad de concentración en el 40.1%, percepciones sensoriales aumentadas principalmente visuales y auditivas el 36% , mayor sociabilidad y facilidad para hablar 31.3% y estado de humor eufórico o hilarante en el 29.1% de los casos (Gonzalez, 2007; Green, Kavanagh, & Young, 2003; Solowij, 1998).

El principal efecto negativo reportado es sequedad en boca y ojos en 68.9% de los casos, seguidos de mareos (22%), alucinaciones (9.2%), bajo deseo sexual (5.2%), ansiedad (3.6%), paranoia (15%) y pensamientos depresivos (3.5%), (Green et al., 2003).

Los síntomas subjetivos dependen de la expertiz y expectativas del consumidor, así como del nivel de intoxicación. Tart (2004) encontró que los síntomas de sueño, aumento de sociabilidad y aumento de apetito se correlacionan con niveles bajos de intoxicación. En contraste se hallaron correlaciones de alteraciones en percepción del tiempo, menor sociabilidad, paranoia y ansiedad con altos niveles de intoxicación. Por otra parte Aarons,

Brown, Stice, y Coe, (2001) describieron que los efectos de relajación, percepciones sensoriales aumentadas y fluidez de pensamiento son menores en personas con más de cinco años de consumo, mientras que síntomas negativos como dolores de cabeza, sequedad en la boca y alteraciones del ritmo cardiaco son más frecuentes en consumidores experimentados.

2.6.2 Efectos fisiológicos

El aumento del ritmo cardiaco es el efecto fisiológico reportado con mayor frecuencia entre los consumidores de marihuana (Green et al., 2003) reportado en estudios de electrocardiograma como taquicardia sinusal. Hay disminución de la presión arterial con un efecto de rebote posterior a la eliminación del $\Delta 9$ -THC. Existen casos reportados de infartos al miocardio relacionados con el consumo de marihuana, sin embargo en todos los casos existen patologías cardiacas previas al consumo, por lo que el consumo de esta sustancia no provoca en sí mismo fallas cardíacas, si no que agravaría condiciones preexistentes en las personas (Cappelli, Lazzeri, Gensini, & Valente, 2008). El consumo de marihuana provoca también una ligera broncodilatación, cuando el consumo es por vía fumada, este efecto queda enmascarado por la acción del humo de la combustión de la marihuana. En los ojos hay dilatación de los vasos conjuntivales y baja presión intraocular, provocando el característico efecto de ojos rojos. A nivel endócrino el $\Delta 9$ -THC estimula la liberación de corticoesteroides y disminución de la hormona folículoestimulante, hormona luteinizante y prolactina, provocando desequilibrio en el ciclo menstrual. Existe también un ligero efecto antiinflamatorio provocado por la inhibición de la ciclo-oxigenasa. (Del Moral & Fernández, 2009).

2.6.3 Efectos cognitivos agudos

En estado de intoxicación, las personas con consumo de marihuana suelen presentar alteraciones en diversas funciones cognitivas. Kelleher, Stough, Sergejew, y Rolfe (2004) encontraron aumento en el tiempo de reacción de personas intoxicadas así como disminución en el control motor durante tareas complejas. Debido a esto se ha relacionado con aumento en el riesgo de sufrir accidentes vehiculares (Asbridge, Hayden, & Cartwright, 2012; Kvalseth, 1977).

En cuanto a tareas de atención, Pope, Gruber, Hudson, Huestis, y Yurgelun-Todd, (2001) no encontraron diferencias significativas en la puntuación de personas que consumían marihuana en tareas Stroop. Por su parte Curran, Brignell, Fletcher, Middleton, y Henry, (2002) utilizaron tareas de atención sostenida entre personas intoxicadas con marihuana y un grupo control sin encontrar diferencias significativas en el desempeño de ambos grupos, sin embargo, al utilizar tareas de cancelación de dígitos encontraron mayor proporción de errores en personas intoxicadas. Los autores argumentan que este aumento en el número de errores se debe a déficits en el control inhibitorio y no por daño en los procesos atencionales en sí mismos. Aunque la hipótesis de que la intoxicación por marihuana no afecta los procesos de atención sigue en discusión, es cierto que el desempeño en tareas de atención se puede ver afectado por otros procesos cognitivos como la memoria. (Torres & Fiestas, 2012)

Si bien los consumidores de marihuana tienen déficits en codificar y evocar información presentada durante la intoxicación, son capaces de reconocer y evocar información si ésta fue presentada antes del consumo (Ferraro, 1980). Curran et al., (2002) compararon el desempeño en tareas de memoria de trabajo y memoria verbal de personas

intoxicadas con dosis altas (15 mg) y bajas (7.5mg) de Δ 9-THC administrado por vía oral además de un tercer grupo al que se le administró un placebo. En tareas de razonamiento lógico y memoria de trabajo aumentaron los tiempos de reacción en los grupos intoxicados, pero la proporción de aciertos y errores fue el mismo en los tres grupos. Para las tareas de memoria explícita encontraron déficits en codificación de elementos verbales en los grupos. Los autores sugieren que el consumo de marihuana impide la adquisición y consolidación de nueva información hasta ocho horas después de haber consumido.

Ranganathan y D'Souza, (2006) al hacer un análisis cualitativo el mismo tipo de tareas observaron que el efecto de primacía desaparecía a los tres ensayos en sujetos intoxicados, además en estos grupos aumentaron el número de intrusiones. Estos autores no encontraron diferencias en el desempeño en memoria de trabajo.

En cuanto a las alteraciones en lenguaje, Curran et al. (2002) muestran que personas intoxicadas con altas dosis aumentaban su desempeño en tareas de fluidez verbal. Por otra parte Ferraro, (1980) señala que un problema al entrevistar y evaluar a personas bajo los efectos agudos de la marihuana es el habla fragmentada y sin sentido que presentan las personas entrevistadas, además de dificultad para poder seguir una conversación debido al olvido de la información que se trata en la sesión.

El estudio del desempeño de personas consumidoras de marihuana en funciones ejecutivas bajo el efecto de marihuana se ha realizado con tareas de toma de decisiones (tarea de apuestas de Iowa), planeación (torre de Londres), y control inhibitorio (tareas *go/no go*). Ramaekers et al. (2006) administraron dosis controladas de marihuana a un grupo de consumidores y compararon el desempeño en tareas de inhibición y en la tarea de

apuestas de Iowa con un grupo control al que se le administraron cigarros placebo. El grupo consumidor cometió más errores en la tarea de inhibición. En un estudio posterior (Lane, Cherek, Tcheremissine, Lieving, & Pietras, 2005) se utilizaron dosis escaladas de marihuana de 0 a 3.58% demostrando aumento en la preferencia por decisiones arriesgadas sólo en el grupo con mayor dosis (3.58%), mientras que a dosis bajas no hubo diferencias con el grupo control.

Hasta ahora se han abordado los efectos subjetivos, fisiológicos, y cognitivos de la intoxicación por consumo de marihuana. A continuación se hablará de los efectos crónicos del consumo, es decir, cuando las personas con dependencia a marihuana no están bajo los efectos de la sustancia. El estudio de estos efectos es crucial ya que indican daños a largo plazo en el sistema nervioso central, cuyas repercusiones pueden ser visibles en el desempeño cognitivo de las personas con dependencia a marihuana.

2.7 Efectos crónicos del uso de marihuana

El estudio de los efectos crónicos del uso de marihuana es un tema de gran interés por parte de las instituciones de salud pública. Parte de este interés se debe al creciente uso de marihuana medicinal en pacientes de enfermedades crónicas como VIH, cáncer o neuropatías (Hardisson, Expósito, Rubio, & Pozuelo, 2002). El estudio de los efectos crónicos representa grandes retos metodológicos, ya que por razones éticas la única aproximación posible en humanos es el retrospectivo, lo cual implica muchas limitantes a la hora de hacer inferencias causales (Gonzalez, 2007). Las muestras utilizadas suelen ser muy heterogéneas entre los estudios, impidiendo así la generalización de los resultados. Las diferencias más sustanciales incluyen el tiempo de abstinencia de los participantes, la

frecuencia de consumo y presencia de condiciones co mórbidas (Grant, Gonzalez, Carey, Natarajan, & Wolfson, 2003; Verdejo, López, Orozco, & Pérez, 2004).

Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, (1995) identificaron tres estados de abstinencia en el cual los participantes pueden ser evaluados: el primero es inmediatamente después de la abstinencia cuando los efectos negativos del síndrome de abstinencia aún están presentes, un segundo estado cuando los efectos de la abstinencia comienzan a decaer pero aún hay metabolitos de cannabinoides en el cuerpo, es decir, una fase de efectos residuales. La tercera etapa es cuando ha pasado suficiente tiempo desde el último consumo para que todos los metabolitos hayan sido eliminados, lo cual pueden ser desde semanas o hasta meses, según el patrón de consumo. En este último caso se hablaría ya de efectos a largo plazo permanentes.

Grant et al. (2003) realizaron una revisión de 13 artículos cuya metodología cumplía con criterios de homogeneidad. En un análisis cuantitativo hallaron que el 45% de los estudios reportaban bajo desempeño en atención y memoria de trabajo en personas con dependencia a marihuana en abstinencia, el 35% reportaron un rápido olvido de la información. De esto concluyen que la memoria es la habilidad más afectada a largo plazo por el uso de marihuana.

En un estudio extenso (Pope et al., 2001, 1995) se evaluaron durante 28 días a un grupo control sin consumo de sustancias y a personas consumidoras de marihuana de alto consumo (lo equivalente a más de 10 años continuos de consumo) divididos en dos grupos, el primero con abstinencia de 24 horas al momento de iniciar el estudio y el segundo con abstinencia mayor a tres meses. Se utilizaron tareas de memoria y lenguaje de la batería

WAIS, prueba Stroop, tarea de cartas de Wisconsin, tareas de memoria visoespacial y el test de matrices de Raven. El desempeño del grupo con abstinencia de 24 horas en tareas de atención, memoria de trabajo y memoria visoespacial fue menor que los otros dos grupos. Su desempeño fue mejorando conforme aumentaban los días de abstinencia. En contraste no hubo diferencias significativas en el desempeño de las personas con alto consumo en abstinencia comparados con el grupo control. Los autores concluyen que los déficits reportados en memoria y atención son de carácter reversible.

En contraste, Gonzalez, (2007) argumenta que las personas consumidoras de marihuana en abstinencia presentan déficits pequeños en magnitud en tareas neuropsicológicas sobre todo en memoria y funciones ejecutivas. Los daños a largo plazo son más evidentes en personas de alto consumo ya que suelen presentar puntuaciones inferiores a consumidores ocasionales en tareas de toma de decisiones (como la tarea de cartas de Iowa) y de control inhibitorio (como las tareas Stroop).

A pesar de que el desempeño de las personas consumidoras de marihuana en pruebas neuropsicológicas y psicométricas mejore con el tiempo de abstinencia, hay evidencia que apoya la idea de cambios funcionales en las redes neuronales relacionadas con el desempeño cognitivo. En estudios de electroencefalografía cuantitativa se han encontrado aumento en la frecuencia de ondas theta en lóbulo temporal y ondas delta en lóbulo frontal en consumidores regulares de marihuana. Además se ha encontrado disminución en la frecuencia de ondas alfa en derivaciones frontales y temporales en personas con una historia de consumo de 8 años o más. Estos patrones de actividad electroencefalográfica se han relacionado con efectos de adormecimiento y somnolencia en los consumidores regulares (Castelblanco, Peña, Mosquera, & Moreno, 2016).

En estudios de potenciales relacionados a eventos con tareas de atención, las personas con consumo regular de marihuana han mostrado mayores tiempos de reacción que personas sin consumo. En consumidores con abstinencia disminuye la amplitud de ondas N160 ante estimulación óptica mientras que las ondas P300 y N300 son más cortas y de menor amplitud ante tareas de atención auditiva. Además, en las personas con alto consumo las ondas P300 aumentan su latencia y las ondas N100 aumentan su frecuencia ante estímulos no relevantes para la tarea (Kempel, Lampe, Parnefjord, Hennig, & Kunert, 2003). Las diferencias en los elementos electroencefalográficos coinciden con el bajo desempeño de las personas consumidoras de marihuana en tareas de atención, lo cual sugiere incapacidad para filtrar adecuadamente la información y para dirigir adecuadamente los recursos atencionales (Solowij, 2002; Volkow et al., 2016).

Se ha propuesto que los elementos electroencefalográficos pueden servir como biomarcadores. En un estudio longitudinal se evaluaron a niños de 9 años con potenciales evocados y relacionados a eventos. Los niños con menor amplitud en la onda P300 tuvieron tres veces más probabilidad de desarrollar dependencia a sustancias en su vida adulta (Hill et al., 2009).

En estudios de neuroimagen no se han hallado diferencias estructurales significativas en estructuras corticales ni subcorticales (Medina et al., 2009), a excepción del hipocampo y giro parahipocampal, en donde se ha reportado menor volumen de materia gris (Quickfall & Crockford, 2006). Dichos hallazgos concuerdan con la evidencia del efecto neurotóxico de cannabinoides sobre células hipocampales (Lawston, Borella, Robinson, & Whitaker-Azmitia, 2000; Yücel et al., 2016).

Diversos grupos de investigación han reportado con técnicas de neuroimagen funcional que hay bajo flujo sanguíneo cerebral e hipometabolismo cerebral en personas con más de tres años de consumo. Se sugiere que este hipometabolismo general cerebral correlaciona con el tiempo de consumo (Lundqvist, 2005; Yanes et al., 2018). En estudios con personas consumidoras en abstinencia se ha reportado que el metabolismo regresa a su línea base así como recuperación del volumen cerebral en áreas involucradas con el circuito de recompensa después de nueve meses de abstinencia. (Korponay, Kosson, Decety, Kiehl, & Koenigs, 2017)

En cuanto a los paradigmas de tareas de memoria con estudios de neuroimagen, Block et al., (2002) utilizaron la técnica PET con una tarea de memoria verbal, reportan menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral e hipocampo izquierdo en el grupo consumidor; además las personas consumidoras de marihuana necesitaron mayor número de ensayos para codificar la información. Posteriormente Jager et al., (2007) usaron resonancia magnética funcional con una tarea de memoria asociativa, con la cual encontraron menor activación de corteza cingulada anterior, corteza prefrontal dorsolateral, giro occipital medial, giro fusiforme y regiones parahipocampales. Sin embargo, no encontraron diferencias entre el desempeño de las personas que consumían marihuana y los participantes controles. En estudios sobre memoria de trabajo verbal se ha reportado que las personas consumidoras de marihuana presentan dificultad para discriminar entre estímulos novedosos y estímulos que ya se habían presentado anteriormente en la misma tarea. Estas diferencias se atribuyen a procesos de automonitoreo dependientes de la corteza prefrontal dorsolateral (Riba, Valle, Sampedro, & Kulisevsky, 2015). En apoyo a esta idea, en un estudio con tarea de memoria de trabajo espacial los datos de resonancia magnética

funcional mostraron diferencias entre un grupo de consumidores y un grupo control en la actividad de corteza prefrontal lateral (Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2004).

En el estudio de Eldreth, Matochik, Cadet, & Bolla, (2004) se utilizó la resonancia magnética funcional durante la prueba stroop. Las personas con consumo de marihuana presentaron hipoactividad en corteza prefrontal dorsolateral, ventromedial y corteza del cíngulo anterior, mientras que otras áreas como el área motora suplementaria derecha, lóbulo occipital izquierdo y el hipocampo presentaron aumento en su actividad. De estos datos surge la hipótesis del reclutamiento de redes neuronales alternativas para la resolución de la tarea Stroop. También se ha encontrado dificultad para inhibir respuestas automatizadas en tareas Go/No go en adolescentes consumidores de marihuana (Behan et al., 2013). Los autores de este estudio proponen que las deficiencias están ligadas a un atraso en la maduración cerebral debido al consumo de marihuana.

Otras investigaciones centradas en toma de decisiones usando la tarea de cartas de Iowa concluyen que las personas con dependencia presentan déficits hasta 25 días después de su último consumo. Estas personas presentan una tendencia a escoger las recompensas a corto plazo a pesar de las consecuencias negativas a largo plazo, el cual es un patrón característico de la conducta de consumo. Además se encontró que no hubo efecto de aprendizaje a lo largo de los ensayos (Bolla, Eldreth, Matochik, & Cadet, 2005; Verdejo et al., 2006). Debido a que los déficits en la tarea no correlacionan con la frecuencia de consumo, los autores concluyen que los daños en habilidades de toma de decisiones aparecen hasta que la frecuencia de consumo alcanzó cierto umbral. En el estudio de Bolla et al., (2005) las imágenes PET mostraron que las personas con alto consumo de marihuana

presentaban baja activación de la corteza orbitofrontal derecha, corteza prefrontal dorsolateral derecha y aumento de la actividad en lóbulo parietal izquierdo, giro parahipocampal izquierdo, cerebelo y corteza del cíngulo posterior. Los autores no atribuyen esta diferencia de activación a mecanismos compensatorios ya que el desempeño del grupo consumidor no es mejor al grupo control. La hipótesis de redes neuronales compensatorias en personas con dependencia a marihuana aún está en duda (Jager et al., 2007); en muchos estudios falta considerar la edad de inicio de consumo puesto que es un factor que influye en la plasticidad cerebral.

En un estudio con jóvenes universitarios mexicanos se encontraron déficits en tareas relacionadas con memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Ostrosky et al., 2012). Los participantes con consumo de marihuana presentaron dificultades al completar tareas dependientes de la corteza prefrontal dorsolateral como clasificación de cartas y memoria verbal espontánea. Los puntajes de los grupos con abuso y dependencia fueron menores que un grupo control sin consumo de marihuana para tareas de fluidez verbal, formación de categorías semánticas, funciones motoras y tareas stop. Además de las diferencias en los puntajes totales de las pruebas, los consumidores de marihuana presentaron más errores de tipo perseverativo y mayor tiempo de ejecución para tareas de abstracción semántica.

Además de las pruebas neuropsicológicas mencionadas, se utilizó tomografía por emisión de positrones (PET) con al cual se detectaron diferencias metabólicas cerebrales entre los consumidores con nivel de dependencia y el grupo control. Los consumidores de marihuana mostraron menor actividad en el lóbulo parietal inferior, giro poscentral, así como en lóbulo parietal derecho (Montiel, Velez, Jimenez, Ostrosky, & Medina, 2012).

2.8 Modelos de intervención para el consumo de marihuana

En México el consejo nacional contra las adicciones (CONADIC) establece como intervención en adicciones como “el conjunto de estrategias, programas y acciones encaminadas a conseguir la abstinencia o en su caso reducir el consumo de sustancias psicoactivas. Reduce los riesgos y daños que implican el uso y abuso de sustancias e impide la evolución del proceso adictivo” (Martínez, Garza, Cabrera, Torres, & Velázquez, 2008b)

Existe una gran diversidad de modelos de intervención. Se dividen en dos grandes grupos: los residenciales, en el cual las personas con dependencia a sustancias psicoactivas son hospitalizadas y reciben tratamiento de desintoxicación y farmacológico, y los ambulatorios, los cuales son intervenciones a corto plazo en el que la persona que solicita el servicio no pasa más de 24 horas en el centro de tratamiento. Los modelos de tratamiento ambulatorio incluyen los grupos de auto ayuda, sesiones de psicoanálisis, modelo psiquiátrico- farmacológico y el modelo con enfoque cognitivo-conductual (National Institute on Drug Abuse, 2012). Actualmente la OMS recomienda el uso de intervenciones breves por su utilidad en la identificación temprana de proceso adictivo. Por su parte el CONADIC recomienda el uso del enfoque cognitivo conductual y de la entrevista motivacional para el tratamiento de adolescentes debido a la evidencia de su eficacia en la población mexicana (Martínez, Garza, Cabrera, Torres, & Velázquez, 2008).

El tratamiento cognitivo-conductual tiene como base el proceso de aprendizaje y la generación de estrategias para regular el consumo. La entrevista motivacional es una técnica en la cual se busca incrementar en el usuario su disposición al cambio y motivar el cambio de conducta a través de compromisos personales. La entrevista motivacional busca

crear discrepancias o ambivalencias en el usuario a partir de evaluar pros y contras del consumo. Una vez que en el usuario se ha logrado la disposición al cambio, se hace uso de esa motivación para identificar situaciones y precipitadores de la conducta de consumo y generar estrategias para superar los obstáculos de la abstinencia. A lo largo de la intervención se busca establecer y alcanzar metas realistas, y la generalización de estrategias a contextos fuera del centro de intervención para desarrollar autoeficiencia en el usuario (Martínez et al., 2008).

En el caso de la intervención breve para personas con dependencia a marihuana se contempla una sesión de admisión y evaluación, en la que se busca conocer datos relevantes del consumo de marihuana como la edad de inicio del consumo, frecuencia y contexto del consumo. En esta sesión también se aplican los instrumentos Beck para conocer niveles de depresión y ansiedad, y sub escalas cognitivas como símbolos y dígitos o repetición de dígitos para detectar daños cognitivos severos en las áreas de atención, memoria y motricidad. En caso de que los niveles de ansiedad y depresión sean severos o bien se detecte daño cognitivo severo es necesario canalizar al usuario a otro programa de intervención ya que con estas características no es candidato para una intervención breve (Mendina, Chávez, Cervantes, & Romero, 2012).

En la intervención es importante conocer la etapa de cambio en la que se encuentra el usuario ya que de eso depende la intención para modificar una conducta adictiva. Las etapas de cambio se dividen en cinco. En la precontemplación el consumo no es visto como un problema y hay poca disposición al cambio. La contemplación es la etapa en donde el usuario se hace consciente su conducta de consumo como un problema aunque no lleva a cabo ninguna acción a corto plazo para cambiar su conducta. La tercera etapa es la de

preparación a la acción en donde el usuario se plantea un cambio en el corto o mediano plazo. En la etapa de acción el usuario realiza activamente conductas de modificación del consumo. Una vez en abstinencia el usuario entra a la fase de mantenimiento, en la cual se suelen presentar las recaídas. El ciclo de cambio no es un proceso lineal, las personas con dependencia suelen tener retrocesos y pueden ir y venir entre las diferentes etapas del cambio (Prochaska, Di Clemente, & Norcross, 1993). En el proceso terapéutico es importante conocer la etapa de cambio para brindar estrategias adecuadas que promuevan el cambio de conductas. Se considera que un consumidor ha finalizado con el problema cuando logra seis meses de abstinencia, aunque esta postura aún es debatida ya que en ocasiones las recaídas pueden suceder después de muchos años de abstinencia, haciendo difícil delimitar el momento en el que finaliza un proceso de cambio en la conducta adictiva (Balcells, Torres, & Yahne, 2015).

El modelo de intervención breve hace uso de la motivación del usuario y su capacidad para generar planes de acción encaminados a la abstinencia, inhibición de la conducta, automonitoreo y uso de habilidades sociales. Es necesario corroborar que estos procesos no están afectados de manera severa, por lo que es necesaria la evaluación a partir de tareas neuropsicológicas antes de que el terapeuta tome la decisión del plan de tratamiento a seguir.

Capítulo 3. Cognición Social y Evaluación Neuropsicológica

3.1 Modelos de Cognición Social

Cognición social es un constructo propuesto por Ralph Adolphs en 1999, comprende el ensamble de procesos altamente especializados en la interacción con miembros de nuestra misma especie, por medio de los cuales se pueden percibir, reconocer y evaluar eventos sociales, construir una representación del ambiente de interacción y generar conductas sociales adecuadas a cada contexto (Adolphs, 2003; Ustárroz, 2012). Los procesos involucrados en la cognición social son en su mayoría aprendidos y vulnerables a las condiciones innatas del individuo. Por lo tanto el desarrollo de habilidades sociales intactas hacia la edad adulta depende de la integridad de diferentes circuitos neuronales interactuando entre sí. (Beauchamp & Anderson, 2010).

Según el enfoque evolutivo, la cognición social permite la formación de grupos sociales en una especie, lo cual en ciertos ambientes representa una ventaja adaptativa ya que permite la supervivencia de un mayor número de individuos. Las habilidades de cognición social influyen en el desarrollo de mecanismos conductuales de cooperación entre los individuos como el altruismo, conductas prosociales, coerción y manipulación de los conspecíficos. A la vez que una especie obtiene ventajas adaptativas, la vida en grupos sociales genera demandas cognitivas más altas como mantener buenas relaciones con otros miembros del grupo, memorizar eventos de cooperación de cada individuo y tomar decisiones para interacciones futuras. En apoyo a esta teoría se ha encontrado una correlación entre el tamaño relativo de la corteza cerebral y el tamaño de los grupos sociales en diferentes especies de primates. (Dunbar, 1998).

Actualmente el estudio de la cognición social carece de modelos completos y detallados, por lo que los componentes de la cognición social varían según cada modelo. Sanchez-Cubillo et.al. (2012) proponen un modelo de cognición social basándose en los procesos cognitivos y emocionales involucrados. Se distinguen tres niveles de procesamiento: percepción de estímulos socioafectivos, inferencia de bajo nivel e inferencia de alto nivel. La organización de estos procesos son jerárquicos y van apareciendo a la par del desarrollo cognitivo ontogénico.

La percepción de estímulos sociales incluye la percepción de movimiento biológico, dirección de la mirada hacia estímulos relevantes, reconocimiento de expresiones faciales emocionales y prosodia de la voz. El estímulo visual más relevante para la cognición social y por ende el más estudiado es el de reconocimiento de rostros. El reconocimiento de rostros es una habilidad que se desarrolla el primer año de vida del ser humano, y está relacionado con la maduración y especialización del giro fusiforme. Se sabe que el giro fusiforme es importante en el procesamiento de datos estructurales y estáticos de un rostro. Por otro lado el surco temporal superior es relevante en procesar la información dinámica de los rostros como las expresiones faciales, movimientos de ojos y boca o la dirección de la mirada. Otro estímulo visual relevante es el del movimiento biológico, el cual se refiere a la percepción subjetiva de animación (vida) o agencia (intención) en un objeto o estímulo, para lo cual el surco temporal superior muestra una participación importante (Adolphs, 2003)

El estudio de procesos de inferencia de bajo nivel surge de la teoría de simulación (Gallese & Goldman, 1998) según la cual somos capaces de atribuir estados mentales y emocionales en otros a partir de replicar o simular dichos estados mentales en nosotros

mismos. Al replicar los estados mentales podemos sintonizarnos con el entorno y a la vez facilitar respuestas adaptativas. La comprensión de intenciones, la imitación y la empatía se consideran procesos de inferencia de bajo nivel. Los niños de un año de edad ya son capaces de establecer relaciones causales entre las acciones de los otros y metas, aunque aún no puedan atribuir deseos o estados mentales. La imitación permite sincronizar acciones de otras personas con el repertorio conductual propio. La imitación puede ser actuada o simulada, aunque en cualquiera de los casos la activación de neuronas espejo es primordial. Autores se refieren a este proceso como ciclo de percepción-acción, y se considera que la aparición del juego simbólico en niños es resultado del desarrollo sano de estos procesos de imitación (Gallese, Keysers, & Rizzolatti, 2004). La empatía es el proceso por el cual se elicitan reacciones fisiológicas y emocionales a partir de la percepción de estados emocionales en otros. La empatía es considerada un eje primordial en el desarrollo de otros procesos de cognición social como la Teoría de la mente y la capacidad de realizar juicios morales.

En los procesos de inferencia de alto nivel se incluyen los procesos de inferencia simbólica y la capacidad de entender estímulos sociales ambiguos. Para esto es necesario atribuir estados mentales a otros para poder explicar y predecir su conducta. Este proceso es conocido como Teoría de la Mente (ToM). La ToM es definida como la habilidad de atribuir estados mentales independientes de los estados mentales propios. Los estados mentales van desde deseos, creencias y emociones. Estas representaciones mentales permiten predecir el comportamiento de otros así como regular el comportamiento propio (Frith & Happé, 1994). Aproximadamente a partir de los cuatro años los niños ya son capaces de diferenciar entre los deseos y conocimiento propio del de los otros. Ya para los

seis años estas habilidades han sido consolidadas. Tradicionalmente la ToM se ha atribuido a los polos temporales, STS y corteza prefrontal medial.

Tirapu-Ustarroz (2012) complementa estos tres momentos clave del desarrollo de la cognición social con otros subprocesos. En primer lugar la percepción social, la cual incluye la capacidad para valorar reglas sociales a partir del contexto. El segundo subproceso es el conocimiento social en el cual se incluyen el conocimiento semántico de cada situación social como el rol social propio y el de los demás, reglas sociales implícitas y motivaciones en los participantes de cada escenario social.

Existe el consenso de que la cognición social es un sistema de procesamiento en el que se involucran diversas funciones básicas para dar como resultado una conducta social. La conducta social sería el resultado de integrar la información proveniente de los estímulos socio-afectivos, las inferencias de bajo y alto nivel y el conocimiento de las reglas y normas sociales.

3.2 Componentes neuroanatómicos de la cognición social

Entre las redes neuronales que componen la cognición social se pueden identificar tres grupos de procesos o nodos: el nodo perceptual, nodo afectivo y nodo cognitivo-regulatorio (Adolphs, 2003; Nelson, Leibenluft, McClure, & Pine, 2005).

El nodo perceptual comprende las áreas sensoriales superiores, las cuales se especializan en la detección de estímulos socialmente relevantes. En este nodo se encuentra la corteza temporal anterior, el surco temporal superior y el giro fusiforme. La corteza temporal anterior participa en la detección de claves contextuales y reglas sociales implícitas, también está involucrada en el conocimiento social semántico. El surco temporal

superior permite detectar el movimiento biológico y la percepción de la prosodia. Por su parte el giro fusiforme permite detectar propiedades estáticas de los rostros y es importante en la detección de expresiones faciales emocionales.

El segundo nodo, es decir el nodo emocional, se compone principalmente de estructuras subcorticales como la amígdala, hipotálamo y el núcleo accumbens. La amígdala recibe proyecciones del surco temporal superior con información visual altamente procesada por lo que se ha relacionado a la amígdala con la evaluación emocional de estímulos visuales, aunque también se ha encontrado activación rápida ante estímulos olfativos emocionalmente relevantes. La amígdala también es relevante para el procesamiento de las emociones básicas, emociones sociales y estímulos potencialmente peligrosos. El nodo afectivo es responsable de las respuestas de acercamiento, agresión y evitación. El estriado regula las conductas de acercamiento ante estímulos reforzantes mientras que la amígdala está involucrada en conductas de evitación.

En el nodo cognitivo-regulatorio se encuentran la unión temporo-parietal y la corteza prefrontal. La unión temporo-parietal está relacionada con las representaciones de teoría de la mente. Junto con la corteza prefrontal medial intervienen en procesos de mentalización de segundo orden, teoría de la mente y empatía cognitiva. La corteza prefrontal medial interviene en la detección y solución de conflictos así como en la inhibición conductual, por lo que está relacionada con la regulación de la conducta social (Kilford, Garrett, & Blakemore, 2016). La corteza orbitofrontal tiene fuertes conexiones con el sistema límbico, interviene en la detección de riesgos y beneficios, asigna valencia emocional a estímulos e interviene en la toma de decisiones basadas en el marcador somático. Su activación es clave en procesos de empatía emocional.

La región dorsolateral de la corteza prefrontal interviene de manera indirecta en procesos de cognición social al regular procesos de flexibilidad mental, generación de hipótesis, planeación y solución de problemas complejos. La porción anterior de la corteza dorso lateral es importante para la autoevaluación y el auto monitoreo, además de regular la propia conducta basándose en el desempeño propio (Flores & Ostrosky, 2008). Estos procesos, aunque no son específicos para estímulos sociales, intervienen en la correcta regulación de la conducta social.

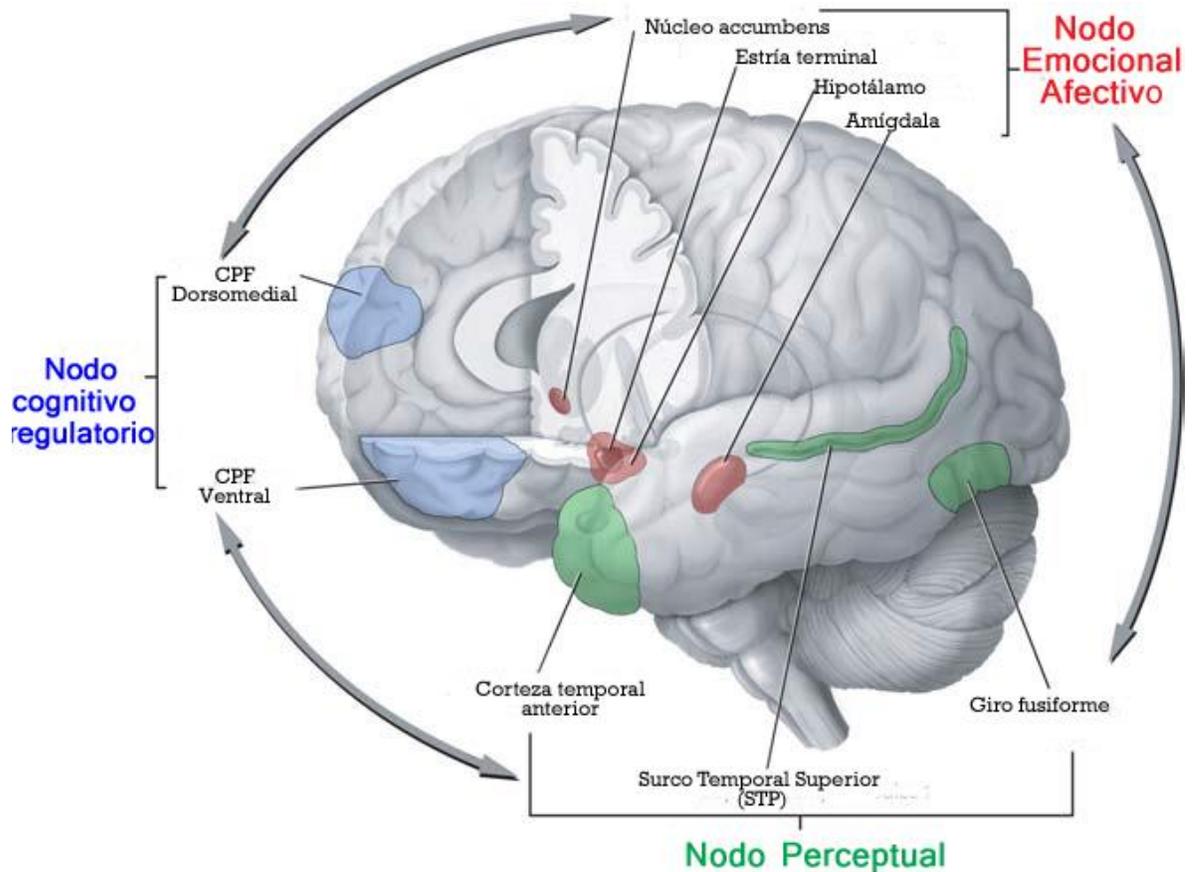


Figura 3. Áreas cerebrales involucradas en el procesamiento de la información social. Traducido de Nelson et al., (2005)

La maduración de las áreas frontales implicadas en este nodo ocurre en la adolescencia tardía. Alteraciones en corteza prefrontal en edades tempranas provoca daños severos en habilidades de razonamiento social, particularmente en la capacidad de generar

conocimiento abstracto y semántico de situaciones sociales y deficiencias en tareas de juicio moral (Nelson et al., 2005).

En un meta análisis Yang, Rosenblau, Keifer, y Pelphrey (2015) encontraron que el surco temporal superior en su región posterior está involucrado en todos los niveles de procesamiento de la información social, razón por la cual proponen que esta área cerebral juega un papel importante como vía de conexión entre los tres nodos y como integrador de la información socialmente relevante.

3.3 Evaluación de la Cognición Social

Debido al carácter multidimensional de la cognición social una sola forma de medición no es suficiente para abarcar todos los enfoques y representa un gran reto a nivel teórico. Otro problema en la investigación de la cognición social es el uso de terminología diferente para referirse al mismo constructo (John, 2001). Algunos términos son: competencia social, interacción social, desempeño social, participación social, disfunción social.

A grandes rasgos pueden identificarse dos escenarios para la evaluación de la cognición social, el primero es en el contexto de la práctica clínica, ya que el funcionamiento social es uno de los mejores indicadores de problemas emocionales y conductuales actuales y futuros. El segundo contexto es el de la investigación, en donde se hace uso de técnicas de imagenología cerebral para obtener correlatos neuroanatómicos de procesos relacionados con cognición social

El reto para las investigaciones de imagenología funcional es la dificultad para simular ambientes sociales en sitios con poca interacción social como lo es dentro de un

resonador, el uso de paradigmas con enfoque social ha sido una manera de poder realizar este tipo de estudios. Los aspectos que se han estudiado más ampliamente usando resonancia magnética funcional (RMNf) son el procesamiento emocional, teoría de la mente y razonamiento moral. Esto es debido a la facilidad para presentar los estímulos en forma de fotos, videos o viñetas. Las tareas usadas son creadas específicamente para las necesidades individuales de cada investigación. Debido a esto suelen tener poca validez psicométrica y no son viables para su aplicación en contextos clínicos (Sanchez et al., 2012).

En el contexto del trabajo clínico la evaluación de la cognición social se realiza con dos objetivos principales: 1) identificar los déficits de un individuo en sus habilidades sociales y 2) proponer posibles planes de tratamiento que ayuden a una intervención efectiva. Para abordar un ensamble de procesos tan especializados desde la neuropsicología resulta útil dividir la cognición social en componentes más sencillos que puedan evaluarse de manera individual. Según Anderson y Beauchamp, (2012) la cognición social se puede evaluar usando tres componentes operacionales: componente atencional-ejecutivo, componente socio-emocional y habilidades comunicativas. A su vez cada componente puede dividirse en procesos más específicos, para los cuales existen pruebas específicas diseñadas para obtener información sobre cada habilidad. Sin embargo en muchas de estas tareas no se utilizan estímulos con contenido social relevante.

Otro modelo de evaluación es el propuesto por Javier Tirapu (Sanchez-Cubillo et al., 2012) en la cual se evalúan procesos de forma jerarquizada utilizando tareas con dificultad creciente en el siguiente orden: reconocimiento facial de emociones, creencias de primer y segundo grado, uso social de lenguaje (incluyendo ironía, mentira, mentira

piadosa, sentido figurado), tareas de conducta social y *faux-pas* o metidas de pata (detección de conductas sociales inadecuadas), juicio moral y empatía tanto cognitiva como emocional.

Puesto que no existe una sola prueba o batería que examine todos los componentes mencionados, es labor del neuropsicólogo integrar la información de cada uno de estos componentes para identificar déficits específicos de la cognición social. Evaluar cada habilidad de manera aislada presenta varias dificultades. Por un lado una evaluación que contemple todos los procesos mencionados llevaría bastante tiempo, lo cual implicaría fatiga por parte de los participantes, especialmente en edades infantiles. Otra crítica es que muchas de las tareas no representan escenarios realistas en los cuales se haga uso de habilidades sociales, sobre todo en el componente atencional-ejecutivo pues muchas de las tareas carecen de información social, por lo que los resultados tienen poca validez ecológica.

Respondiendo a las necesidades de evaluación en contextos clínicos Galván y Yáñez, (2013) proponen la batería COGSOC-AM , la cual consta de seis pruebas destinadas a evaluar tres componentes de la cognición social: razonamiento social, procesamiento emocional y toma de decisiones. Esta batería tiene la ventaja de ser una selección de pruebas con contenido social con un tiempo de aplicación accesible y útil en contextos clínicos.

3.4 Cognición social y consumo de sustancias

Como ya se analizó anteriormente, la adicción a sustancias es un proceso que afecta la integridad de varias redes neuronales, entre ellas las regiones encargadas de procesos

cognitivos y emocionales. La adolescencia es un periodo en que hay mayor riesgo de desarrollar dependencia a sustancias. Se sabe que durante la adolescencia hay cambios en la morfología cerebral, los cuales incluyen mayor densidad de materia blanca, aumento del diámetro axonal (Kilford et al., 2016) y aumento de conexiones entre regiones frontales como las cortezas orbitofrontal y dorsolateral con el sistema límbico y corteza del cíngulo anterior (Camchong, Lim, & Kumra, 2016).

Los cambios morfológicos y funcionales permiten la integración funcional de los tres nodos de la cognición social; dicha integración es un proceso complejo. Como se revisó anteriormente, según el modelo evolutivo de la conducta adictiva de Ernst y Fudge, (2010) , las estructuras cerebrales relacionadas con los nodos maduran de forma desfasada durante la adolescencia. El ritmo de maduración del nodo afectivo es mayor al del nodo cognitivo-regulatorio. Existe un desbalance entre la actividad de la amígdala encargada de las conductas de evitación a estímulos aversivos y en el estriado, el cual regula las conductas de acercamiento. Desde el punto de vista de las estructuras implicadas en la cognición social, existiría entonces un desequilibrio entre la actividad reguladora del nodo cognitivo sobre el nodo afectivo, favoreciendo el acercamiento a estímulos socialmente reforzantes a pesar de las consecuencias negativas a largo plazo, lo cual se traduce en conductas de riesgo. Este proceso de maduración desfasado hace que los adolescentes sean especialmente vulnerables a presentar conductas de consumo y desarrollar más fácilmente un proceso adictivo.

Otro factor importante es que en la adolescencia cambia la forma en que se perciben los estímulos sociales. En esta etapa las relaciones entre pares se vuelven jerárquicas y por ende aumenta la complejidad de las interacciones sociales. Los cambios neuroanatómicos

de los nodos cerebrales encargados de habilidades sociales y emocionales provocan cambios en la forma de valorar las relaciones sociales (Beauchamp & Anderson, 2010). Las interacciones con los grupos de pares se vuelven prioritarias, por lo que aumenta la sensibilidad al rechazo o aceptación del grupo de pares. Cuando el grupo social acepta y valora positivamente conductas de riesgo, el adolescente es más propenso a seguir las mismas conductas de riesgo del grupo (Kilford et al., 2016).

En estudios sobre habilidades sociales se ha observado que la alta capacidad de empatía y resistencia a la presión social son factores de protección para el consumo de alcohol, tabaco y marihuana en edad adolescente (Guill & Orgil, 2014). En un estudio con población mexicana se encontró que altos niveles de empatía, habilidades de comunicación, conciencia en el plan de vida y resistencia a la presión social se relacionan con menor probabilidad de consumir marihuana en edad adulta, mientras que para población con consumo de marihuana la capacidad de rechazar invitaciones al consumo y alta empatía emocional pronosticaban mayores periodos de abstinencia (Cattan, 2005; Pérez, 2012)

Si bien la falta de habilidades sociales es un factor de riesgo para las conductas de consumo de sustancias, las alteraciones cognitivas halladas en personas con consumo de sustancias psicoactivas influyen también en los procesos de cognición social. Por ejemplo, en un trabajo de revisión Tirapu-Ustárroz (2012) propone que la sobrevaloración de los reforzadores del consumo y la subestimación de las consecuencias a largo plazo dificultarían otorgar valencias adecuadas a los estímulos sociales y dificultad en el control inhibitorio de respuestas en contextos inadecuados. Las alteraciones funcionales y morfológicas en corteza prefrontal medial y orbital en consumidores de sustancias se relacionan con la dificultad de crear representaciones de los estados mentales y puntos de

vista alternos a los propios. Asimismo se ha encontrado que las personas con consumo de drogas presentan dificultades para percibir y experimentar emociones sociales complejas como la culpa o vergüenza. La falta de automonitoreo en consumidores podría estar relacionado con la incapacidad de generar estados emocionales a partir de las consecuencias de su propia conducta sobre los deseos, creencias y emociones de otras personas (Bechara et al., 2001).

Estudios con animales han mostrado la relación entre la dependencia a marihuana y deterioro en habilidades sociales. O'Shea, Singh, McGregor, y Mallet,(2004) demostraron que ratas jóvenes expuestas a cannabinoides mostraban menor interacción social y mayor ansiedad ante estímulos sociales.

En otro estudio con seres humanos se usó neuroimagen en personas con consumo crónico de marihuana. En tareas de teoría de la mente, particularmente en aquellas donde había que discriminar las creencias propias de las creencias ajenas, se registraron activación de diferentes áreas corticales entre los participantes controles y aquellos con consumo de marihuana. El grupo control mostró mayor activación de cortezas temporales posterior, giro parahipocampal y corteza frontal medial; por otro lado los participantes con consumo regular de marihuana mostraron mayor activación en el cíneo izquierdo y en corteza del cíngulo anterior, además de presentar mayores tiempos de reacción que el grupo control. A pesar de la diferencia en la activación cortical, los grupos no difirieron significativamente en su desempeño en éstas tareas (Roser et al., 2012). Estos patrones de activación asemejan a aquellos pacientes con riesgo clínico de desarrollar esquizofrenia (Brüne et al., 2011).

En las personas con patrones de alto consumo se ha encontrado aumento en la latencia de las ondas P350 y P450 durante una tarea de discriminación de emociones faciales negativas y positivas. La actividad de estas ondas se ha relacionado con el procesamiento de estímulos con relevancia emocional (Ehlers, Gilder, & Phillips, 2008).

En un estudio sobre decisiones morales con personas con policonsumo de sustancias se encontró que los participantes con dependencia a sustancias tendían a presentar más respuestas utilitarias que los participantes sin consumo. Este tipo de respuestas correlacionaron positivamente con el patrón de consumo de alcohol (Carmona Verdejo, Young, Molina, & Pérez, 2012). Sin embargo no existen estudios específicos sobre el consumo de marihuana y su efecto en la toma de decisiones morales.

A pesar de estos antecedentes aún faltan estudios que muestren repercusiones de la dependencia a marihuana sobre todos los componentes de la cognición social.

Capítulo 4.Método

Justificación

El abuso y dependencia de sustancias adictivas conlleva a daños en las diferentes esferas de vida del individuo. Tienden a sobrepasar las barreras sociales y morales con el fin de satisfacer el deseo de consumir, por lo que dejan de invertir tiempo en sus relaciones sociales y familiares, el desempeño escolar en los adolescentes empieza a decrementar, baja la productividad en el trabajo, comienzan a descuidar el estado de aliño y la higiene personal.

En la adolescencia las habilidades de cognición social y funciones ejecutivas se encuentran en pleno desarrollo y maduración. También es en esta etapa en que existe mayor propensión al consumo de sustancias adictivas, siendo la marihuana la principal sustancia ilícita reportada como droga de impacto entre jóvenes mexicanos según los reportes SISVEA. La exposición temprana a sustancias adictivas afecta la sana maduración de las vías neuronales encargadas tanto de funciones ejecutivas como habilidades sociales.

En un proceso terapéutico las habilidades cognitivas encaminadas a reconocer, crear y mantener redes de apoyo sirven como herramientas que ayudan a lograr la abstinencia de las personas. Incorporar la evaluación del razonamiento social a la evaluación de las personas con consumo de drogas permitirá conocer mejor los recursos con los que se cuenta al momento de iniciar el proceso terapéutico. Actualmente hay pocos estudios que ligen el consumo de marihuana con déficits en habilidades sociales desde una perspectiva neuropsicológica.

Preguntas de investigación

- a) ¿Existen diferencias significativas en el desempeño de los participantes con dependencia a marihuana y el grupo control en tareas de razonamiento social?
- b) ¿La edad de inicio de consumo y los años de consumo influyen en el desempeño de los consumidores de marihuana en tareas de razonamiento social?
- c) ¿Existe relación entre el desempeño en tareas de funciones ejecutivas y tareas de razonamiento social?

Objetivos

Objetivo general:

Describir las habilidades de razonamiento social en usuarios de marihuana en fase de abuso o dependencia comparados con un grupo control sin consumo de sustancias.

Objetivos específicos:

- a) Comparar el desempeño de usuarios de marihuana con un grupo control en tareas de razonamiento social.
- b) Comparar el desempeño de usuarios de marihuana con un grupo control en tareas de funciones ejecutivas.
- c) Correlacionar el nivel de dependencia a marihuana con el desempeño en tareas de razonamiento social y funciones ejecutivas.
- d) Correlacionar la edad de inicio y tiempo de consumo de marihuana con el desempeño en tareas de razonamiento social y funciones ejecutivas.
- e) Correlacionar el desempeño en tareas de funciones ejecutivas con tareas de razonamiento social en ambos grupos.

Hipótesis

- H_{i1} Existen diferencias significativas en el desempeño de los participantes con dependencia a marihuana y el grupo control en tareas de razonamiento social.
- H_{i2} Existen diferencias significativas en el desempeño de los participantes con dependencia a marihuana y el grupo control en tareas de funciones ejecutivas.
- H_{i3} Existe relación entre la edad de inicio de consumo de marihuana y el desempeño en tareas de razonamiento social y funciones ejecutivas.
- H_{i4} Existe relación entre el nivel de dependencia a marihuana y el desempeño en tareas de razonamiento social y funciones ejecutivas
- H_{i5} Existe relación entre el desempeño en tareas de funciones ejecutivas y el desempeño en tareas de razonamiento social en ambos grupos.

Diseño del estudio

El estudio tiene un diseño no experimental de muestras independientes. El tipo de estudio fue transversal, comparativo de alcance correlacional y sin intervención.

Participantes

El muestreo del estudio fue no probabilístico de participación voluntaria. Para el grupo de consumidores se convocaron a personas atendidas en centros de prevención de adicciones por consumo de marihuana, mientras que los participantes del grupo control fueron convocados vía telefónica y a través de anuncios en redes sociales. Todos los participantes firmaron carta de consentimiento informado, aceptando participar voluntariamente en el estudio. La muestra total estuvo formada por 36 participantes divididos en dos grupos: 18 personas con consumo de marihuana y 18 en el grupo control.

Los criterios de inclusión para grupo experimental consistieron en ser del sexo masculino, edad entre 16 y 26 años, mínimo seis años de escolaridad, presentar abuso o dependencia a marihuana según los instrumentos Assist (Linage & Lucio, 2013) y CAD-20 (Skinner, 1982), presentar consumo nulo o seguro de alcohol y tabaco, sin abuso o dependencia a otra sustancia, al menos 24 horas de abstinencia y tener tres sesiones o menos de intervención en el centro de prevención de Adicciones.

Los criterios de inclusión para grupo control consistieron en ser del sexo masculino, edad entre 16 y 26 años, mínimo seis años de escolaridad, presentar consumo nulo o seguro de alcohol y tabaco, y sin abuso o dependencia a alguna otra sustancia.

Los criterios de exclusión para ambos grupos consistieron en presentar antecedentes de alteraciones neurológicas (trastornos motores, sensoriales o de desarrollo), psiquiátricas (demencia, depresión) o cognitivas (déficits de atención o aprendizaje), consumo de medicamentos neurológicos o psiquiátricos al momento de la evaluación, puntuación mayor a 30 en el Inventario de ansiedad de Beck o en el inventario de depresión de Beck ya que estas puntuaciones indican alteraciones severas de estado de ánimo.

Participaron en total 36 jóvenes, divididos en dos grupos: 18 en el grupo de consumidores y 18 en el grupo control. Todos los participantes fueron varones, con edad media de 18.94 (DE 3.4) para el grupo de consumidores y de 19.22 (DE 2.53) para el grupo control.

Al momento de la evaluación 10 usuarios (55%) reportaron estar consumiendo más de tres ocasiones por semana, 5 de los participantes consumían una vez por semana (28%) y 3 de ellos consumían al menos una vez al mes (17%). La edad media del inicio del

consumo es de 15.6 años (DE 1.94). El tiempo promedio de consumo fue de 3.39 años (DE 2.68). En cuanto al tiempo de abstinencia, se solicitó un mínimo de 24 horas de abstinencia para poder realizar la evaluación neuropsicológica. El promedio de días en abstinencia fue de 14.33 (DE 15.9). Además de lo reportado por los participantes se corroboró el tiempo de abstinencia con una prueba rápida de antidoping realizada por los terapeutas del centro de prevención de adicciones.

Instrumentos

Para la inclusión o exclusión de los participantes se usaron los siguientes instrumentos.

Historia Neuropsicológica Breve para Adultos.

Es una entrevista semi-estructurada en la que se indagan datos personales de cada participante como edad, escolaridad, antecedentes médicos heredofamiliares, presencia de enfermedades médicas, psiquiátricas o alteraciones cognitivas previas, antecedentes de atención psicológica y hábitos de consumo de fármacos. Los datos permiten corroborar criterios de exclusión en los posibles participantes.

Prueba de detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias (ASSIST v.3.1).

Consiste en un cuestionario de papel y lápiz desarrollado por la OMS. Consta de ocho preguntas encaminadas a detectar riesgo por consumos de tabaco, alcohol, marihuana, cocaína, estimulantes, inhalantes, sedantes, alucinógenos, opioides y otras sustancias. Permite saber el consumo de sustancias a lo largo de la vida, frecuencia de consumo y problemas relacionados al consumo durante los últimos tres meses. El diseño de las

preguntas es culturalmente neutro y permite clasificar a los individuos según su nivel de riesgo (bajo, moderado o alto) a presentar dependencia cada sustancia (OMS, 2011). El instrumento presenta validez de constructo y concurrente con el instrumento AUDIT de 0.50 y un coeficiente de 0.80 de consistencia interna para marihuana (Linage & Lucio, 2013).

Cuestionario de abuso de drogas (CAD-20).

Es un instrumento de auto informe creado por Skinner, (1982) y adaptado a población mexicana por Fuentes y Villalpando, (2001). Consta de 20 preguntas dicotómicas. Proporciona un índice cuantitativo del nivel de involucramiento del usuario en su conducta de consumo así como su percepción de riesgo. Permite discriminar clínicamente el nivel de dependencia a sustancias diferentes a alcohol y tabaco. Distingue 5 niveles de dependencia: no reporta, nivel bajo, nivel moderado, nivel sustancial y nivel severo. Se han reportado índices de confiabilidad de 0.86 a 0.95.

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI).

Es un cuestionario de 21 preguntas desarrollado por Beck (1988) y estandarizado para población mexicana por Robles, Varela, Jurado, y Páez, (2001). Cada reactivo corresponde a un síntoma de ansiedad, al cual se le asigna un valor según la intensidad subjetiva de cada síntoma. El instrumento permite discriminar entre niveles de ansiedad normal, leve, moderado y severo. Presenta alta consistencia interna con un alfa de Cronbach de 0.90 y validez convergente mayor a 0.50.

Inventario de Depresión de Beck (BDI).

Es un cuestionario de 21 preguntas desarrollado por Beck (1988) y estandarizado para población mexicana por Jurado et al.(1998). Por cada reactivo se deben escoger entre cuatro opciones de respuesta, las cuales corresponden a un síntoma, pensamiento o actitud indicador de depresión. El instrumento permite discriminar entre depresión mínima, leve, moderada o severa. El índice de confiabilidad interna es de 0.87, además de presentar validez concurrente con la escala de Zung.

Batería neuropsicológica de lóbulos frontales y funciones ejecutivas (BANFE)

Para la evaluación neuropsicológica se usaron nueve subpruebas de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE) la cual permite conocer el estado de habilidades cognitivas dependientes de lóbulos frontales (Flores, Ostrosky, & Lozano, 2014). La selección se realizó basándose en los dominios cognitivos relevantes para el modelo neuropsicológico de cognición social. Las subpruebas utilizadas se describen en la tabla 1. Las tareas de señalamiento autodirigido, ordenamiento alfabético y suma y resta consecutiva se centran en evaluar memoria de trabajo, la cual depende de la integridad de la corteza prefrontal dorsolateral. El resto de las tareas evalúan otras funciones ejecutivas y son sensibles a daños en corteza prefrontal anterior (clasificación semántica, refranes, metamemoria) y corteza prefrontal orbitomedial (juego de cartas, clasificación de cartas). Las tareas usadas son respaldada por un gran volumen de literatura por lo que presentan alta validez de constructo, mientras que su índice de confiabilidad se ha reportado mayor al 0.80.

TABLA 1. Subpruebas utilizadas de la batería BANFE

PRUEBA	DOMINIO COGNITIVO EVALUADO	ÁREAS CEREBRALES IMPLICADAS	CRITERIOS DE CALIFICACIÓN
Señalamiento autodirigido	Memoria de Trabajo visoespacial. Automonitoreo	Corteza Prefrontal Dorsolateral	Aciertos (máximo 20) Perseveraciones Omisiones Tiempo
Ordenamiento alfabético	Memoria de trabajo verbal-auditiva	Corteza prefrontal dorsolateral	Número de ensayos (máximo 5) Perseveraciones Intrusiones Errores de orden
Resta y suma consecutiva	Memoria de trabajo	Corteza prefrontal dorsolateral	Aciertos Tiempo
Clasificación de cartas	Flexibilidad cognitiva Abstracción de la información Autorregulación conductual	Corteza prefrontal dorsolateral	Aciertos Perseveraciones Tiempo Errores de mantenimiento
Clasificación semántica	Flexibilidad cognitiva Abstracción Análisis semántico	Corteza Prefrontal Anterior Giro Prefrontal Anterior izquierdo	Número de categorías concretas, abstractas y funcionales. Número de animales por categoría
Fluidez verbal	Generación de material verbal. Análisis semántico	Corteza Prefrontal dorsolateral Área de Broca	Número de palabras Intrusiones Perseveraciones
Juego de cartas	Toma de decisiones Evaluación de riesgos y beneficios	Corteza Orbitofrontal Corteza Prefrontal medial	Puntaje total Número de puntos Número de castigos Porcentaje de cartas de riesgo
Selección de refranes	Sentido figurado del lenguaje Sintaxis	Corteza Prefrontal Anterior	Aciertos Tiempo
Metamemoria	Automonitoreo Autorregulación conductual	Corteza Prefrontal Anterior	Errores positivos y negativos Perseveraciones Intrusiones

Batería de Cognición Social (COGSOC-AM)

Para la evaluación de las habilidades de cognición social se usaron las tres subpruebas de razonamiento social incluidas en la batería COGSOC-AM (Galván, 2013). La prueba utiliza estímulos visuales con el objetivo de minimizar la interferencia del lenguaje. La tarea de comprensión de relaciones causales evalúa la comprensión de relaciones causa-efecto en contextos sociales. Consta de 8 reactivos para identificar consecuencias y 6 de identificación de causas. Cada reactivo se califica con 2 puntos si se menciona una relación causal lógica y probable con la escena, 1 punto para respuestas no inmediatas o poco probables y 0 puntos para respuestas sin conexión con la escena. La puntuación máxima es de 16 puntos para identificación de consecuencias y 12 puntos para identificación de causas. En la tarea de Juicio Social se evalúa la capacidad de generar soluciones a problemas personales y sociales. La prueba consta de 11 problemas sociales presentados en láminas. Cada reactivo se califica con 2 puntos si se mencionan soluciones viables, adecuadas y seguras al problema, 1 punto para soluciones parciales o que involucran un riesgo y 0 puntos para soluciones que no solucionan o complican el problema. La puntuación máxima posible es de 22 puntos. Por último la tarea de identificación de absurdos, en donde se presenta al sujeto seis escenarios diferentes en los cuales tiene que identificar incongruencias y absurdos. En esta tarea se evalúa la conciencia del contexto social, el conocimiento semántico social, identificación de normas sociales implícitas y la toma de perspectiva de otros. Cada absurdo identificado suma un punto de un máximo posible de 34 puntos. Los estímulos se han adaptado a partir de otros instrumentos, por lo que presenta alta validez de constructo.

Procedimiento

Los participantes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión fueron invitados a participar en el estudio. A todos los voluntarios se les explicó el procedimiento a realizar y la naturaleza de las pruebas a aplicar. Una vez enterados del protocolo, firmaron cartas de consentimiento informado donde aceptaban de manera voluntaria participar en el estudio. Las pruebas se aplicaron en una sesión de entre 50 y 60 minutos en un cubículo privado y sin elementos distractores. Una semana después de la aplicación de los instrumentos cada participante fue citado a una sesión de media hora aproximadamente en la cual se entregaban los resultados del desempeño individual en las pruebas realizadas y en el caso de presentar alteraciones cognitivas se les orientó con algunas recomendaciones.

Análisis de los datos

La captura y análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para Windows versión 22.0. Los datos descriptivos (como la edad, sexo, puntajes de ansiedad y depresión) y los puntajes de las tareas se analizaron mediante una prueba t de Student para muestras independientes. En el grupo de consumidores se realizó una correlación de Spearman usando los datos del tiempo de consumo y nivel de dependencia con los puntajes en las pruebas neuropsicológicas.

Resultados

Se muestran a continuación los resultados de los análisis realizados, iniciando por los datos descriptivos de cada grupo. Posteriormente se muestran las comparaciones de los puntajes neuropsicológicos hechas entre los grupos y finalmente las correlaciones entre variables clínicas y el desempeño neuropsicológico así como la correlación entre las tareas con contenido social y sin contenido social.

Las muestras fueron homogéneas en edad, años de escolaridad, y en puntaje en el inventario de ansiedad (BAI), tal como se muestra en la tabla 2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes del inventario de depresión de Beck (BDI) entre los dos grupos siendo el grupo consumidor de marihuana quien presentó un mayor índice. Como era de esperarse el grupo de consumidores puntuó mayor en la escala ASSIST, lo cual señala la dependencia del consumo. Dentro del grupo de consumidores, 10 calificaron con riesgo moderado a dependencia y 8 con riesgo severo a dependencia de acuerdo con el instrumento ASSIST.

Tabla 2
Datos descriptivos de ambos grupos

	Grupo consumidores (n=18)				Grupo Control (n=18)				<i>t</i>	<i>p</i>
	M	DE	Mín.	Máx.	M	DE	Mín.	Máx.		
EDAD	18.94	3.4	16	26	19.22	2.53	16	25	-0.278	0.783
ESCOLARIDAD (AÑOS)	14.56	1.95	12	18	15.11	1.94	13	18	-0.858	0.397
BDI	10.61	6.93	0	28	6.56	4.79	0	16	2.042	0.049*
BAI	6.83	7.35	0	30	6	3.5	0	13	0.434	0.667
ASSIST MARIHUANA	24.33	8.12	6	38	0	0	0	0	12.708	0.00**

Se muestran señaladas las diferencias significativas entre ambos grupos con significancia $p \leq .05$ (*) y $p \leq 0.01$ (**).

Al comparar las medias de los puntajes en las tareas de la prueba BANFE, se hallaron diferencias estadísticamente significativas para las pruebas de señalamiento auto dirigido, ordenamiento alfabético, suma y resta consecutiva, clasificación de cartas y clasificación semántica, siendo el grupo con consumo de marihuana el que puntuó más bajo que el grupo control. En la tabla 3 se muestran los puntajes evaluados en los que se obtuvieron diferencias significativas. En la figura 4 se muestra gráficamente el desempeño promedio de ambos grupos. El perfil permite distinguir entre puntuaciones normales y diferentes grados de alteración cognitiva que van de leve-moderado a severo. De igual manera se muestran marcadas las pruebas en donde se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$). Como se puede observar en el perfil de ejecución, en las tareas de fluidez verbal y refranes no hubo diferencias en la ejecución de ambos grupos; en la tarea de juego de cartas el desempeño del grupo consumidor fue menor que el del grupo control pero la diferencia no fue estadísticamente significativa; mientras que para las tareas de memoria de trabajo visual (señalamiento autodirigido) y verbal (ordenamiento alfabético), clasificación semántica, metamemoria y clasificación de cartas las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas.

Para analizar los puntajes de la prueba COGSOC-AM se tomó en cuenta el porcentaje de aciertos obtenidos en cada subprueba. El análisis del desempeño entre los dos grupos para tareas de cognición social mostró diferencias significativas en las cuatro subpruebas realizadas. La figura 5 muestra los porcentajes de aciertos entre ambos grupos para las cuatro subpruebas de la batería COGSOC-AM.

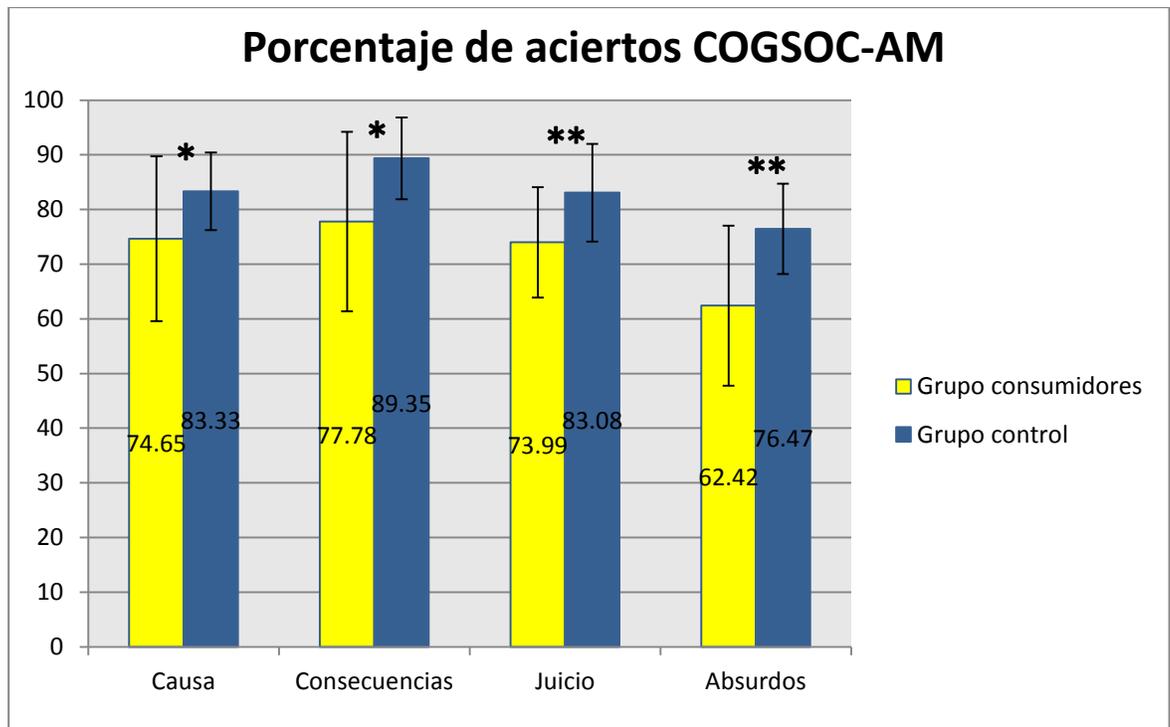
TABLA 3.

Diferencias del desempeño en las subpruebas BANFE entre el grupo consumidor y el grupo control.

		Grupo consumidores (n=18)		Grupo Control (n=18)		<i>t</i>	<i>p</i>	
		M	DE	M	DE			
Subpruebas BANFE	Señalamiento autodirigido	Perseveraciones	3.72	3.34	1.11	1.18	3.13	0.005**
		Omisiones	5.06	3.49	3.00	2.38	2.07	0.047*
		Aciertos	18.94	4.26	21.67	2.38	-2.37	0.026*
	Ordenamiento alfabético	Ensayos de lista1	2.56	1.89	1.50	0.71	2.22	0.037*
		Ensayos de lista2	4.33	1.53	2.72	0.96	3.78	0.001**
		Ensayos de lista3	5.11	1.23	3.50	1.10	4.14	0.000**
		Errores de orden lista1	0.56	0.78	0.11	0.47	2.06	0.047*
		Errores de orden lista2	1.50	1.58	0.11	0.47	3.57	0.002**
		Errores de orden lista3	1.61	1.91	0.33	0.59	2.71	0.014*
		Intrusiones en lista3	0.11	0.32	0.06	0.24	2.04	0.049*
		Resta 100-7	Aciertos	10.67	4.01	12.94	1.21	-2.30
	Suma consecutiva.	Tiempo en segundos	45.35	19.44	30.39	10.06	2.88	0.009**
	Clasificación de cartas	Aciertos	40.61	8.56	47.67	6.91	-2.72	0.010**
		Errores	22.94	8.49	16.33	6.91	2.56	0.015*
		Perseveraciones	10.61	5.90	3.83	3.26	4.27	0.000**
Clasificación semántica	Categorías abstractas	5.00	1.77	6.94	1.76	-3.26	0.003**	
	Categorías totales	6.88	1.65	8.78	2.29	-2.79	0.009**	
	Puntaje final	18.12	4.47	23.78	5.41	-3.36	0.002**	
Metamemoria. Número de errores		4.78	2.78	3.18	1.63	2.06	0.047*	
COGSOC	Porcentaje de aciertos. Causas	74.65	15.08	83.33	7.11	-2.21	0.034*	
	Porcentaje de aciertos. Consecuencias	77.78	16.42	89.35	7.46	-2.72	0.010**	
	Porcentaje de aciertos. Juicio social	73.99	10.08	83.08	8.93	-2.86	0.007**	
	Porcentaje de aciertos. Identificar absurdos	62.42	14.64	76.47	8.26	-3.55	0.001**	

Se muestran las tareas neuropsicológicas con diferencias significativas entre ambos grupos con significancia $p \leq .05$ (*) y $p \leq .01$ (**).

FIGURA 5. Porcentaje de aciertos entre grupo control y grupo consumidores en las subpruebas de razonamiento social.



Se muestran marcados los puntajes con diferencias estadísticamente significativas $p \leq .05$ (*) y $p \leq .01$ (**). Los puntajes están representados en porcentaje de aciertos.

Para conocer la relación entre el tiempo de consumo y la frecuencia de consumo de marihuana se realizaron correlaciones de Spearman usando las variables de tiempo de consumo, patrones de consumo, nivel de dependencia y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas. La edad de inicio del consumo correlacionó negativamente con el número de errores en la tarea de ordenamiento alfabético ($r_s = -.602$, $p < .01$), la variable años de consumo correlacionó negativamente con el tiempo de respuesta en la tarea de resta consecutiva ($r_s = -.486$, $p < .05$), con la prueba de causas de Cognición social ($r_s = -.6$, $p < .01$) y con el número de animales en categorías abstractas de la prueba clasificación semántica ($r_s = -.602$, $p < .01$). El nivel de dependencia, medido por los instrumentos ASSIST y

CAD-20, correlacionó positivamente con el tiempo en la tarea de señalamiento autodirigido ($r_s=.659$, $p<.01$), y negativamente con el número de animales en la tarea de clasificación semántica ($r_s=-.807$, $p<.01$) y en identificación de causas en la prueba COGSOC-AM ($r_s=-.868$, $p<.01$). Los coeficientes de correlación y su nivel de significancia se muestran en la tabla 4. La frecuencia de consumo no correlacionó significativamente con ninguna de las tareas aplicadas.

TABLA 4.

Correlaciones significativas entre variables de consumo y puntajes en las pruebas neuropsicológicas.

INDICADOR DE CONSUMO	SUBPRUEBA	Coeficiente de correlación	
		correlación	p
Años de consumo	Tiempo Resta 40-3	-0.486	0.048*
	Animales en categorías abstractas	-0.528	0.029*
	COGSOC-AM Causas	-0.600	0.008**
Puntaje Assist	Tiempo Señalamiento	0.659	0.004**
	Animales en categorías abstractas	-0.503	0.040*
	Animales en total	-0.627	0.007**
	COGSOC-AM Causas	-0.640	0.004**
Puntaje CAD-20	Ordenamiento alfabético. Errores lista 3	-0.477	0.045*
	Animales en categorías abstractas	-0.807	0.000**
	Animales en total	-0.789	0.001**
	COGSOC-AM Causas	-0.868	0.000**

Se muestran las correlaciones estadísticamente significativas $p \leq .05$ (*) y $p \leq .01$ (**).

Se realizó correlación entre los puntajes en los instrumentos de ansiedad y depresión y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas. Se halló una correlación positivamente significativa entre el puntaje en el inventario de depresión y el tiempo de respuesta en la tarea de suma consecutiva ($r_s=.527$, $p<.05$) y el número de errores en la prueba de clasificación de cartas ($r_s=.022$, $p<.05$). El puntaje del inventario de ansiedad de Beck no correlacionó significativamente con el desempeño en ninguna de las pruebas neuropsicológicas aplicadas.

Se realizó análisis de correlación de Spearman para cada grupo entre los puntajes de las tareas de razonamiento social (la prueba COGSOC-AM) y las tareas de razonamiento no social (subpruebas BANFE). En el grupo control el porcentaje de aciertos en identificación de causas correlacionó positivamente con la tarea de ordenamiento alfabético ($r_s=.561$, $p<.05$). La tarea de juicio personal-social correlacionó significativamente de manera positiva con las tareas de señalamiento autodirigido ($r_s=.517$, $p<.05$), resta consecutiva ($r_s=.627$, $p<.01$) y fluidez verbal ($r_s=.527$, $p<.05$). En el grupo con consumo se hallaron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre el desempeño en tarea de identificación de causas y fluidez verbal ($r_s=.648$, $p<.01$); entre la tarea de identificación de consecuencias y clasificación semántica ($r_s=.517$, $p<.05$); entre ella tarea de juicio personal y resta consecutiva ($r_s=.47$, $p<.05$); y entre el puntaje en identificación de absurdos y los puntajes de clasificación de cartas ($r_s=.551$, $p<.05$) y clasificación semántica ($r_s=.511$, $p<.05$). Por otro lado la tarea de Juicio personal correlacionó negativamente con el número de errores totales en metamemoria ($r_s=-.661$, $p<.01$). La tabla 5 muestra las correlaciones significativas en el grupo de consumidores.

TABLA 5.
Correlaciones significativas entre las tareas de cognición social y tareas no sociales en el grupo de consumidores.

<i>PRUEBA COGSOC-AM</i>	<i>SUBPRUEBA</i>	<i>Coefficiente de correlación</i>	<i>p</i>
Causas	Fluidez Verbal	0.648	.005**
Consecuencias	Clasificación Semántica	0.517	.034*
Juicio Personal-social	Metamemoria (errores)	-0.661	.003**
	Resta consecutiva	0.47	.049*
Identificación de absurdos	Clasificación de cartas	0.551	.018*
	Clasificación Semántica	0.511	.036*

Se muestran marcadas las correlaciones estadísticamente significativas $p \leq .05$ (*) y $p \leq .01$ (**).

Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo describir las habilidades de razonamiento social y no social en jóvenes consumidores de marihuana que se encontraban en la fase de abuso o dependencia. Se comparó su desempeño con un grupo control (sin consumo de marihuana).

Se encontró un mayor índice de síntomas depresivos en el grupo de consumidores, lo cual era de esperarse ya que este grupo estuvo conformado por jóvenes en búsqueda de tratamiento. Esto es debido a que antes de iniciar el tratamiento terapéutico las personas con dependencia a drogas suelen estar en etapa de contemplación y tienen una motivación para dejar su consumo. Dicho proceso puede generar síntomas de depresión los cuales se agravan según el tiempo de abstinencia del usuario (Prochaska et al., 1993; Solowij, 2002). Sin embargo los puntajes de ansiedad y depresión no correlacionaron significativamente con ninguno de los puntajes en las pruebas de cognición social, por lo que no es posible establecer una relación clara entre síntomas de ansiedad y depresión con el desempeño en el procesamiento social de la información.

Entre los factores que impactan en el desempeño cognitivo de los consumidores se tomó en cuenta el tiempo de consumo y el nivel de dependencia. Los resultados muestran que tanto el tiempo de consumo como el nivel de dependencia influyen en las tareas de clasificación semántica y en la tarea de identificación de relaciones causales. La relación entre el tiempo de consumo y el deterioro cognitivo concuerda con lo reportado en otros estudios previos (Gonzalez, Carey, & Grant, 2002; Verdejo et al., 2004). De estos resultados puede concluirse que el nivel dependencia y el tiempo de consumo influyen en

las habilidades de razonamiento abstracto y en establecer relaciones causa-efecto. Estas habilidades son importantes para la regulación de la conducta social.

Al analizar el desempeño de los participantes en pruebas neuropsicológicas se observó que en promedio los consumidores de marihuana obtienen puntajes menores en las tareas aplicadas en comparación a un grupo control. Las diferencias entre los grupos fueron significativas para las tareas que involucran procesos de abstracción, flexibilidad mental y memoria de trabajo tanto verbal como visual. Los resultados concuerdan con los estudios previos en los que se reporta bajo desempeño en tareas de memoria de trabajo, mientras que el desempeño en otras funciones ejecutivas como planeación, abstracción o fluidez verbal es variable (Grant et al., 2003; Solowij, 2002). El perfil general de ejecución es consistente con lo reportado previamente para población mexicana (Martell, 2016; Ostrosky et al., 2012), en donde se ha observado menor puntuación en tareas de abstracción y flexibilidad mental así como aumento en los tiempos de ejecución y errores de tipo perseverativo.

Cabe mencionar que las puntuaciones promedio del grupo consumidor no indican daño en las funciones cognitivas según los parámetros de la prueba BANFE, a excepción de las tareas de resta consecutiva y número de perseveraciones en clasificación de cartas. Por lo tanto no es posible hablar de alteraciones neuropsicológicas según los parámetros clínicos a pesar de existir diferencias significativas entre los grupos de comparación. Tal como señala Gonzalez, (2007) la magnitud de las alteraciones cognitivas depende del tiempo y frecuencia del consumo de marihuana. Las alteraciones suelen ser leves y pueden pasar desapercibidas en baterías neuropsicológicas. En este estudio las alteraciones leves en funciones cognitivas fueron visibles sólo al comparar al grupo de consumidores con un

grupo control. Aunque el desempeño de los consumidores en tareas de funciones ejecutivas sea dentro del rango normal, no se descarta que existan alteraciones funcionales en las redes neuronales encargadas de dichas habilidades, tal como lo demuestran Jager et al.,(2007) en estudios de resonancia magnética funcional, en donde se reporta que el desempeño de consumidores de marihuana fue similar a un grupo control en tareas de memoria asociativa, pero la activación de áreas frontales fue menor en el grupo de consumidores.

Al analizar el perfil de ejecución el grupo con consumo de marihuana presenta un perfil oscilante lo que puede indicar que los consumidores de marihuana, a pesar de tener bajo desempeño en áreas funcionales, también pueden estar presentando procesos plásticos de tipo compensatorio que hagan menos evidentes los daños cognitivos. Esta hipótesis concuerda con el estudio realizado por Bolla et al., (2005) en donde las personas con consumo de marihuana presentaron alta actividad de áreas parietales durante tareas de toma de decisiones en comparación de personas sin consumo.

Aunque los daños en funciones ejecutivas sean lo suficientemente leves para pasar desapercibidos para las pruebas neuropsicológicas, se esperaba que las habilidades de cognición social resultaran afectadas por la acumulación de daños leves en diferentes procesos cognitivos. Esto debido a que las habilidades de cognición social son más complejas y están relacionadas con la funcionalidad de una persona en su entorno social.

Al analizar el desempeño de los participantes en las tareas de cognición social, se encontraron diferencias significativas en las cuatro tareas involucradas con razonamiento social. Las personas con consumo de marihuana tuvieron mayores dificultades que el grupo

control para identificar adecuadamente relaciones causa-efecto en situaciones sociales, generar soluciones válidas a problemas sociales y para identificar situaciones absurdas o violación de normas sociales implícitas. Las habilidades de cognición social son funciones cognitivas sumamente complejas que dependen de la integridad de diferentes redes neuronales encargadas de habilidades cognitivas generales. Para lograr un adecuado desempeño en tareas de razonamiento social es necesario interpretar acciones, deseos e intenciones en otras personas (Teoría de la mente), interpretar normas sociales implícitas, autorregular la conducta a partir de información en el ambiente, auto monitoreo de la conducta y anticipar riesgos y beneficios (Sanchez et al., 2012).

Las dificultades en habilidades cognitivas y sociales de los consumidores de marihuana puede estar relacionada con alteraciones funcionales en las conexiones neuronales. Se sabe que tanto el hipocampo, el sistema límbico y zonas corticales son altamente densas en receptores canabinoides CB1 (Svíženská et al., 2008) por lo que se espera que en estas zonas existan alteraciones funcionales en personas con dependencia a la marihuana. En estudios previos con RMNf se ha observado menor actividad metabólica en corteza prefrontal dorsolateral, corteza prefrontal ventromedial, y cíngulo anterior en consumidores (Eldreth et al., 2004). Estas alteraciones funcionales están ligadas a las dificultades de los consumidores para las tareas de memoria de trabajo, funciones ejecutivas y razonamiento social.

Las áreas corticales afectadas en el consumo crónico de marihuana coinciden con los componentes anatómicos del nodo cognitivo-regulatorio de la cognición social (Kilford et al., 2016). La alteración funcional de estas áreas podría explicar la dificultad de los consumidores de marihuana para las tareas de razonamiento social.

En este estudio se relacionó el desempeño en tareas de cognición social con otras tareas cognitivas que no dependieran de la información social. Se observó que el desempeño en tareas de identificación de relaciones causales se relacionaba con tareas de fluidez verbal y clasificación semántica, mientras que la tarea de identificación de absurdos correlacionó positivamente con las tareas de clasificación de cartas y clasificación semántica. Las tareas de clasificación semántica y clasificación de cartas están implicadas en flexibilidad cognitiva y en abstracción de la información, en la generación de hipótesis para la resolución de problemas complejos y flexibilidad cognitiva (Flores et al., 2014).

La capacidad de inferir relaciones causa-efecto y de detectar absurdos en situaciones sociales depende de la capacidad de organizar y generar espontáneamente conocimiento semántico, acorde a la situación social. Entender normas sociales implícitas ayuda a mantener la pertenencia al grupo social y hace más probable la cooperación entre los miembros del grupo (Silk, Altmann, & Alberts, 2006). En adolescentes esta capacidad toma importancia para la creación de grupos sociales y redes de apoyo. Ésta capacidad está ligada al funcionamiento de la corteza prefrontal medial y de la corteza temporal anterior, vitales para procesos de mentalización, juicios morales simples y acceso a información social semántica (Beauchamp & Anderson, 2010). Por lo tanto el daño en áreas frontales y temporales impacta en el desarrollo de habilidades sociales funcionales, sobre todo en etapas tempranas en la maduración cerebral; esto tiene relación con estudios previos en donde pacientes con daño temprano en porciones anteriores de la corteza prefrontal presentan dificultades para acceder a conocimiento social relevante y conductualmente presentan poca regulación conductual (Anderson, Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1999).

El bajo desempeño de las personas con consumo de marihuana en la tarea de juicio social-personal está ligado a dificultades en la capacidad de flexibilidad mental para generar soluciones a los problemas presentados. Este patrón de respuestas perseverativas junto con dificultades en flexibilidad mental se ha reportado consistentemente para consumidores regulares de marihuana (Lundqvist, 2005; Pope et al., 2001; Solowij, 2002). Se observó que la tarea de juicio social correlacionó negativamente con el número de errores en la tarea de metamemoria por lo que se sugiere que las personas con consumo de marihuana tienen dificultades en la capacidad de automonitoreo y autoconciencia del propio desempeño, lo cual estaría dificultando la elección de soluciones eficaces a problemas en contextos sociales.

A pesar de existir diferencias significativas en el desempeño de tareas de memoria de trabajo verbal, no se encontró correlación entre el desempeño de estas tareas y las subpruebas de cognición social. Esto puede deberse a que la batería COGSOC-AM, al utilizar estímulos visuales, logra minimizar la interferencia del procesamiento verbal y el uso de memoria de trabajo en el procesamiento de la información social (Galván, 2013).

En las diferentes pruebas realizadas en la evaluación, el grupo consumidor cometió mayor número de errores de tipo perseverativo en tareas de memoria de trabajo y de flexibilidad mental, indicando una baja capacidad de auto monitoreo del propio desempeño y la capacidad de ajustar su conducta ante la retroalimentación dada por el ambiente. Este déficit leve en la capacidad de auto monitoreo y ajuste de la conducta puede estar relacionado con las dificultades del grupo consumidor en las tareas de juicio social ya que existe una dificultad en regular y planear el propio comportamiento basándose en la información social de cada escenario. En un estudio de revisión de Verdejo et al. (2006)

explican esta deficiencia según la hipótesis del marcador somático, según el cual las personas con trastorno por abuso de sustancias presentan deficiencias en el monitoreo de respuestas somáticas ante castigos y recompensas, lo que dificulta generar sentimientos de culpa o vergüenza ante malas decisiones que en personas sin trastorno llevarían a cambiar el patrón de respuestas y evitar conductas perseverativas.

Según Ustárroz, (2012) los daños en corteza prefrontal medial y orbitofrontal en personas con un proceso adictivo están relacionados con déficits en la capacidad para la orientación de la cognición social y en la habilidad de mentalización. La poca capacidad para tomar la perspectiva de otros puede estar relacionada con las dificultades en la tarea de juicio social e identificación de absurdos, ya que en la mayoría de los reactivos es necesario que se tome la perspectiva de una persona dentro del problema social. Estudios previos apoyan esta idea ya que se ha observado menor activación en la unión temporo-parietal y corteza prefrontal dorsal en consumidores de marihuana durante una tarea de Teoría de la Mente (Roser et al., 2012). La falta de empatía cognitiva y emocional en consumidores de sustancias se relaciona con una mayor predisposición a tomar decisiones arriesgadas y a dificultades para identificar adecuadamente el impacto de su conducta sobre las personas que le rodean.

Un factor a considerar es la edad de los participantes, ya que todos fueron hombres de entre 16 y 26 años. En este periodo de edad, las habilidades sociales y las funciones ejecutivas aún están en proceso de consolidación (Johnson, Blum, & Giedd, 2009; Ernst & Fudge, 2010). Se sabe que durante la adolescencia existe un proceso de maduración cerebral durante el cual aumentan las conexiones funcionales entre la corteza del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal y dorsolateral. Sin embargo los jóvenes con consumo de marihuana

no siguen el curso de maduración normotípico ya que estas conexiones funcionales no aumenta con el paso del tiempo e incluso va en decremento conforme aumenta la frecuencia de consumo (Camchong et al., 2016). En otro estudio se ha encontrado que los jóvenes que iniciaron consumo regular de marihuana antes de los 14 años mostraron menor grosor de corteza cerebral en lóbulos frontales y temporales (Laroque et al., 2017). Se sugiere entonces que los receptores canabinoides tienen una función importante en la maduración de las conexiones neurales entre las regiones frontales y límbicas durante la etapa adolescente. El proceso de maduración de estas áreas permite consolidar habilidades cognitivas como memoria de trabajo, automonitoreo, asignar valores positivos y negativos a estímulos ambientales y sociales, autorregulación de la conducta y en última instancia la toma de decisiones. Por lo tanto es factible que el consumo de marihuana altere la forma en que se adquieren y consolidan las habilidades de razonamiento social y de regulación de la conducta social, esto debido a los daños en conectividad funcional y a procesos frontales deficientes.

Las deficiencias en el control de la conducta social dificultan la creación y mantenimiento de redes de apoyo que ayuden al usuario de drogas a lograr la abstinencia. En contextos clínicos se sabe que el deterioro de las funciones cognitivas en consumidores de sustancias se asocia a baja adherencia terapéutica, inasistencias a las sesiones de intervención, mayor número de recaídas y bajas probabilidades de terminar el tratamiento (Pedrero, Rojo, León, Llanero, & Puerta, 2011). En un estudio previo con jóvenes mexicanos consumidores de marihuana se encontró que existe baja probabilidad de terminar una intervención breve de tipo cognitivo conductual en presencia de deficiencias en memoria verbal, atención y toma de decisiones (Martell, 2016).

Las alteraciones cognitivas de personas con consumo de marihuana, aun siendo leves, influyen en el éxito de la terapia, sobre todo cuando el modelo terapéutico se centra en la adquisición de estrategias conductuales y habilidades sociales para lograr la abstinencia, como en las intervenciones de tipo cognitivo conductual (Martínez et al., 2008). Es por eso que la evaluación neuropsicológica de las personas con consumo de sustancias psicoactivas en búsqueda de tratamiento es importante ya que permite conocer el estado cognitivo previo del usuario, evaluar las demandas cognitivas inherentes de la terapia con el fin de elaborar un buen pronóstico y tomar mejores decisiones clínicas.

El papel de la cognición social es clave en el contexto de una intervención clínica destinada a reducir o eliminar el consumo de sustancias. Si las habilidades sociales están deterioradas a causa del consumo, será difícil que el usuario adquiera las estrategias adecuadas para evitar el consumo y más difícil aún que sea capaz de generalizar esas estrategias a situaciones sociales fuera del ambiente clínico. Con el objetivo de mejorar la eficiencia de los programas de intervención valdría la pena complementar las intervenciones clínicas con intervenciones de tipo neuropsicológico encaminadas al entrenamiento de la cognición social y de las habilidades que se relacionan con la adecuada regulación de la conducta social, que a la luz de esta investigación, serían las habilidades de flexibilidad mental y abstracción de la información las habilidades cognitivas más estrechamente relacionadas con la cognición social.

Intervenciones con este tipo de enfoque han mostrado resultados para personas con dependencia a drogas. En particular hay evidencias de la efectividad de la terapia de rehabilitación cognitiva en donde a través de actividades experienciales, didácticas y procedimentales se busca restaurar las habilidades cognitivas afectadas, incluyendo

funciones ejecutivas y habilidades psicosociales. El entrenamiento cognitivo ha correlacionado con mayor tiempo en abstinencia y mayor actividad cerebral en corteza prefrontal y estriado (Kober, DeVito, DeLeone, Carroll, & Potenza, 2014). Estos modelos de intervención buscan la remisión indirecta de la conducta de consumo a través de modificar los mecanismos neuropsicológicos subyacentes (Pedrero et al., 2011; Schutz & Trainor, 2007).

Aportaciones y límites del estudio

Una fortaleza del estudio es la inclusión de consumidores de marihuana excluyendo a los usuarios que presentaran policonsumo o altos índices de dependencia a tabaco o alcohol, por lo que se descarta que el desempeño cognitivo de los consumidores evaluados fuera producto del abuso de más de una droga ilícita. Debido a que el grupo de consumidores y el grupo control eran homogéneos en cuanto a edad, sexo y escolaridad se redujo la posibilidad de que estas variables influyeran en las comparaciones entre los grupos.

Existen pocos antecedentes de investigaciones acerca del impacto del consumo de marihuana sobre las habilidades de razonamiento social. El principal aporte de esta investigación es que se realizó una aproximación al estado de las habilidades de cognición social en consumidores de marihuana, lo cual permitirá realizar estudios más profundos sobre estas habilidades en este tipo de población y eventualmente usar los resultados para desarrollar estrategias de intervención centradas en el entrenamiento de habilidades cognitivas y sociales.

La principal limitación del estudio fue el tamaño de la muestra, ya que el número de casos que cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión fue bajo en los centros de tratamiento en los que se realizó el muestreo. El bajo número de casos hace difícil la generalización de resultados a la población de consumidores en búsqueda de tratamiento. Así mismo no es posible realizar la generalización de los resultados a la población de consumidores del sexo femenino ya que debido a la baja proporción de mujeres consumidoras de marihuana en los centros de tratamiento se decidió excluir a esa población. Otra limitante es que debido al número de casos no fue posible realizar una comparación entre los consumidores con dependencia moderada y consumidores con dependencia severa. El tiempo de abstinencia no fue homogéneo para todos los participantes del grupo de consumidores. Aunque todos cumplían el criterio de tener al menos 24 horas sin haber consumido marihuana, los tiempos de abstinencia iban desde un día hasta 2 meses, por lo que puede ser un variable que influya en los datos obtenidos.

Respecto a la prueba COGSOC-AM utilizada para la evaluación de la cognición social, aún no existen datos normativos para jóvenes mexicanos que permitan discriminar entre individuos con desempeño normotípico e individuos con alteraciones en razonamiento social.

Para futuros estudios se espera que al aumentar el tamaño de la muestra se puedan realizar comparaciones de habilidades de cognición social entre consumidores con dependencia moderada y severa, además de la inclusión del sexo femenino.

Con el fin de detectar alteraciones funcionales ligadas al desempeño en razonamiento social, se puede adaptar algunos ítems de la prueba COGSOC-AM a un

programa computarizado con la intención de realizar estudios de electroencefalografía o de resonancia magnética funcional, teniendo como áreas de interés las áreas frontales relacionadas con el razonamiento social. Esto permitiría conocer alteraciones funcionales causadas por el consumo de marihuana.

Conclusiones

Los consumidores de marihuana en abuso o dependencia presentan menor desempeño en tareas de memoria de trabajo verbal y funciones ejecutivas como abstracción de la información y flexibilidad mental. Además presentaron mayor número de errores perseverativos. Las diferencias en el desempeño del grupo consumidor son discretas, por lo que no siempre son detectables en pruebas neuropsicológicas, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

Los consumidores de marihuana en abuso o dependencia presentan menor desempeño en tareas de razonamiento social, incluyendo tareas de identificación de relaciones causales, juicio social e identificación de absurdos.

El tiempo de consumo y el nivel de dependencia de marihuana están relacionados con el desempeño de los consumidores en tareas de memoria de trabajo, abstracción, flexibilidad cognitiva y razonamiento social.

El bajo desempeño de los consumidores en tareas de razonamiento social está relacionado con funciones ejecutivas como abstracción y flexibilidad cognitiva.

Referencias

- Aarons, G. A., Brown, S. A., Stice, E., & Coe, M. T. (2001). Psychometric evaluation of the marijuana and stimulant effect expectancy questionnaires for adolescents. *Addictive Behaviors, 26*(2), 219–236. doi.org/10.1016/S0306-4603(00)00103-9
- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences, 3*(12), 469–479. doi.org/S1364-6613(99)01399-6 [pii]
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience: Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience, 4*(3), 165–178. doi.org/10.1038/nrn1056
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience, 2*(11).
- Anderson, V., & Beauchamp, M. H. (2012). *Developmental Social Neuroscience and Childhood Brain Insult*. Nueva York, EUA: Guilford.
- APA. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (5°)*. Editorial Médica Panamericana.
- Asbridge, M., Hayden, J. A., & Cartwright, J. L. (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Bmj, 344*(02), 536–536. doi.org/10.1136/bmj.e536
- Bachman, J. G., Malley, P. M. O., & Johnston, L. D. (1984). Drug Use Among Young Adults : The Impacts of Role Status and Social Environment. *Journal of Personality and Social Psychology, 47*(3), 629–643.
- Balcells, M., Torres, M., & Yahne, C. (2015). La terapia motivacional en el tratamiento del tabaquismo. *Adicciones, 16*.
- Beauchamp, M. H., & Anderson, V. (2010). SOCIAL: An integrative framework for the development of social skills. *Psychological Bulletin, 136*(1), 39–64. doi.org/10.1037/a0017768
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hinds, A., Anderson, S. W., & Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia, 39*(4), 376–389. doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00136-6
- Behan, B., Connolly, C. G., Datwani, S., Doucet, M., Ivanovic, J., Morioka, R., ... Garavan, H. (2013). Neuropharmacology Response inhibition and elevated parietal-cerebellar correlations in chronic adolescent cannabis users. *Neuropharmacology, 1–7*.

doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.027

- Block, R. I., O’Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C., Boles Ponto, L. L., Ghoneim, M. M., ... Andreasen, N. C. (2002). Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 72(1–2), 237–250. doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00771-7
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A., & Cadet, J. L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, 26(2), 480–492. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.012
- Brüne, M., Özgürdal, S., Ansorge, N., von Reventlow, H. G., Peters, S., Nicolas, V., ... Lissek, S. (2011). An fMRI study of “theory of mind” in at-risk states of psychosis: Comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *NeuroImage*, 55(1), 329–337. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.018>
- Camchong, J., Lim, K. O., & Kumra, S. (2016). Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development : A Longitudinal Study. *Cerebral Cortex*, 27(3), 1922–1930. doi.org/10.1093/cercor/bhw015
- Cappelli, F., Lazzeri, C., Gensini, G. F., & Valente, S. (2008). Cannabis: a trigger for acute myocardial infarction? A case report. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*, 9(7), 725–8. doi.org/10.2459/JCM.0b013e3282f2cd0d
- Cardinali, D. (2007). *Neurociencia Aplicada sus fundamentos* (1°). Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Carmona-Perera, M., Verdejo-García, A., Young, L., Molina-Fernández, A., & Pérez-García, M. (2012). Moral decision-making in polysubstance dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(3), 389–392.
- Casswell, S., Pledger, M., & Hooper, R. (2003). Socioeconomic status and drinking patterns in young adults. *Addiction*, 98, 601–610.
- Castelblanco, I., Peña, K., Mosquera, O., & Moreno, C. (2016). Actividad eléctrica cerebral en consumidores universitarios de Cannabis sativa. In *Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en jóvenes consumidores*. Universidad Distrital José de Caldas.
- Cattan, A. (2005). Estudio comparativo de autoestima y habilidades sociales en pacientes adictos de una comunidad terapéutica. *Salud y Drogas*, 5(1), 139–164.
- Clay, S. W. (2010). Risk factors for addiction. *Osteopathic Family Physician*, 2(2), 41–45. doi.org/10.1016/j.osfp.2009.12.002
- Comings, D. E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, 126, 325–341.

- Curran, V. H., Brignell, C., Fletcher, S., Middleton, P., & Henry, J. (2002). Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*, *164*(1), 61–70. doi.org/10.1007/s00213-002-1169-0
- Dager, A. D., McKay, D. R., Kent Jr, J. W., Curran, J. E., Knowles, E., Sprooten, E., ... Glahn, D. C. (2014). Shared Genetic Factors Influence Amygdala Volumes and Risk for Alcoholism. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 412. Retrieved from dx.doi.org/10.1038/npp.2014.187
- Damasio, A. (1995). *El error de Descartes*. España: Booket Ciencia.
- Del Moral, M., & Fernández, L. (2009). *Drogodependencias*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain. *Molecular Pharmacology*, *34*(01), 605–613.
- Díaz, B., & García, R. (2008). Factores psicosociales de riesgo de consumo de drogas ilícitas en una muestra de estudiantes mexicanos de educación media. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *24*(4), 223–232.
- Dunbar, R. I. M. (1998). The Social Brain Hypothesis. *Evolutionary Anthropology*, 178–190. doi.org/10.1002/(SICI)1520-6505(1998)6:5<178::AID-EVAN5>3.3.CO;2-P
- Duncan, E., Boshoven, W., Harenski, K., Duncan, E., Boshoven, W., Harenski, K., ... Kilts, C. (2007). An fMRI Study of the Interaction of Stress and Cocaine Cues on Cocaine Craving in Cocaine-Dependent Men. *American Journal on Addictions*, *16*(3), 174–182. doi.org/10.1080/10550490701375285
- Egertova, M., & Elphick, M. R. (2000). Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB1. *The Journal of Comparative Neurology*, *422*(2), 159–171. doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000626)422:2<159::AID-CNE1>3.0.CO;2-1
- Ehlers, C. L., Gilder, D. A., & Phillips, E. (2008). Components of the event-related potential and marijuana dependence in Southwest California Indians. *Addiction Biology*, *13*(1), 130–142. http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2007.00091.x
- Eldreth, D. A., Matochik, J. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, *23*(3), 914–920. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.032
- Ernst, M., & Fudge, J. (2010). A developmental neurobiological model of motivades

- behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(3), 367–382. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.009.A
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481–1490. doi.org/10.1038/nn1579
- Ferraro, D. P. (1980). Acute effects of marijuana on human memory and cognition. *NIDA Research Monograph*, 31, 98–119.
- Flores, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2014). *BANFE 2 - Bateria de Funciones ejecutivas y lóbulos frontales*.
- Flores, & Ostrosky, F. (2008). *Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* (Vol. 8). México: Manual Moderno.
- Frith, U., & Happé, F. (1994). Autism: beyond “theory of mind.” *Cognition*, 50(1–3), 115–132. doi.org/10.1016/0010-0277(94)90024-8
- Gallese, V., & Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the mind-reading. *Trends Cognitive Sciences*, 2(12), 493–501. doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01262-5
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 396–403. doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.002
- Galván, A. H. (2013). Evaluación de la Cognición Social en Adultos Mayores: Presentación de la batería COGSOC-AM. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, XXII(2008), 269–278.
- Gilman, S., & Winans, S. (2003). *Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz* (5°). México: Manual Moderno.
- Glass, M., Faull, R. L. M., & Dragunow, M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 77(2), 299–318. doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00428-9
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews. Genetics*, 6(7), 521–32. http://doi.org/10.1038/nrg1635
- Gonzalez, R. (2007). Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychology Review*, 17(3), 347–361. doi.org/10.1007/s11065-007-9036-8

- Gonzalez, R., Carey, C., & Grant, I. (2002). Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(11 Suppl), 48S–57S. doi.org/10.1177/0091270002238794
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., & Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 679–689. doi.org/10.1017/S1355617703950016 [doi]\rS1355617703950016 [pii]
- Green, B., Kavanagh, D., & Young, R. (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug and Alcohol Review*, 22(4), 453–460. doi.org/10.1080/09595230310001613976
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327–360. doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003
- Guill, A., & Orgil, M. (2014). ¿Consumen más drogas los adolescentes con déficit en habilidades sociales? *Revista Española de Drogodependencias*, 39(4), 14–28.
- Haney, M. (2005). The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 7(5), 360–366. doi.org/10.1007/s11920-005-0036-1
- Hardisson, A., Expósito, C., Rubio, C., & Pozuelo, M. R. (2002). Nuevas perspectivas terapéuticas de los compuestos cannabinólicos. *Revista de Toxicología*, 19(2), 89–92.
- Heng, L., Beverley, J. A., Steiner, H., & Tseng, K. Y. (2011). Differential Developmental Trajectories for CB1 Cannabinoid Receptor Expression in Limbic / Associative and Sensorimotor Cortical Areas, 286(May 2010), 278–286. http://doi.org/10.1002/syn.20844
- Hill, S. Y., Steinhauer, S. R., Locke-Wellman, J., & Ulrich, R. (2009). Childhood risk factors for young adult substance dependence outcome in offspring from multiplex alcohol dependence families: A prospective study. *Biological Psychiatry*, 66(8), 750–757. http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.030
- Hoeksema, S. (2004). Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clinical Psychology Review*, 24(8), 981–1010. doi.org/10.1016/j.cpr.2004.08.003
- Hussong, A., & Chassin, L. (2012). Stress and coping among children of alcoholic parents through the young adult transition. *NIH Public Acces*, 76(October 2009), 211–220. doi.org/10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid
- Jager, G., Van Hell, H. H., De Win, M. M. L., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J.

- M., & Ramsey, N. F. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *European Neuropsychopharmacology*, *17*(4), 289–297. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.003
- John, K. (2001). Measuring Children ' s Social Functioning. *Child Psychology & Psychiatry Review*, *6*(4), 181–189.
- Johnson, S. B., Blum, R. W., & Giedd, J. N. (2009). Adolescent Maturity and the Brain: The Promise and Pitfalls of Neuroscience Research in Adolescent Health Policy. *Journal of Adolescent Health*, *45*(3), 216–221.
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, *21*(3), 26–31. Retrieved from revistasaludmental.mx/index.php/salud_mental/article/view/706#.WqWeBcLWywU. mendeley
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*. doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: A functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, *176*(3–4), 239–247. doi.org/10.1007/s00213-004-1885-8
- Kelleher, L. M., Stough, C., Sergejew, A. A., & Rolfe, T. (2004). The effects of cannabis on information-processing speed. *Addictive Behaviors*, *29*(6), 1213–1219. doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.03.039
- Kempel, P., Lampe, K., Parnefjord, R., Hennig, J., & Kunert, H. J. (2003). Auditory-evoked potentials and selective attention: Different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology*, *48*(2), 95–101. <http://doi.org/10.1159/000072884>
- Kilford, E. J., Garrett, E., & Blakemore, S. J. (2016). The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *70*, 106–120. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.016
- Kober, H., DeVito, E. E., DeLeone, C. M., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2014). Cannabis Abstinence During Treatment and One-Year Follow-Up: Relationship to Neural Activity in Men. *Neuropsychopharmacology*, *39*, 2288.
- Koob, G., Arends, M., & Le Moal, M. (2015). *Drugs, addiction and the brain*. EUA: Elsevier.

- Koob, G., & Kreek, M. J. (2007). Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *American Journal of Psychiatry*. doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.05030503
- Koob, G., & Volkow, N. (2009). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. doi.org/10.1038/npp.2009.110
- Korponay, C., Kosson, D. S., Decety, J., Kiehl, K. A., & Koenigs, M. (2017). Brain Volume Correlates with Duration of Abstinence from Substance Abuse in a Region-Specific and Substance-Specific Manner. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. http://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.03.011
- Kreek, M. J., Nielsen, D. A., Butelman, E. R., & LaForge, K. S. (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1450–1457. http://doi.org/10.1038/nn1583
- Kuddus, M., Ginawi, I. A. M., & Al-Hazimi, A. (2013). Cannabis sativa: An ancient wild edible plant of India. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 25(10), 736–745. doi.org/10.9755/ejfa.v25i10.16400
- Kvalseth, T. (1977). Effects of marijuana on human reaction time and motor control. *Perceptual and Motor Skills*, 45(3), 935–939. doi.org/10.2466/pms.1977.45.3.935
- Lane, S. D., Cherek, D. R., Tcheremissine, O. V, Lieving, L. M., & Pietras, C. J. (2005). Acute Marijuana Effects on Human Risk Taking. *Neuropsychopharmacology*, 30(4), 800–809. doi.org/10.1038/sj.npp.1300620
- Laroque, F., Bourque, J., Spinney, S., Sharkey, R., Baker, T., Dagher, A., ... Conrod, P. (2017). 1.28 Early Cannabis Use Initiation at 12–14 Years Old Associated With Thinner Frontal and Temporal Cortical Thickness. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(10), S161
- Larrosa, L., Palomo, R., López, S., & Luis, J. (2010). Factores de riesgo y de protección en el consumo de drogas en adolescentes y diferencias según edad y sexo. *Psicothema*, 22, 568–573.
- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J. K., & Whitaker-Azmitia, P. M. (2000). Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Research*, 877(2), 407–410. doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02739-6
- Linage, M., & Lucio, M. (2013). Propiedades psicométricas del ASSIST en un grupo de estudiantes mexicanos. *Revista Española de Drogodependencias*, 38(1), 37–51.
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of

- stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81(2), 319–330. doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.017
- Marinelli, S., Di Marzo, V., Florenzano, F., Fezza, F., Viscomi, M. T., van der Stelt, M., ... Mercuri, N. B. (2007). N-arachidonoyl-dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(2), 298–308. doi.org/10.1038/sj.npp.1301118
- Marsicano, G., & Lutz, B. (1999). Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *European Journal of Neuroscience*, 11(12), 4213–4225. doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00847.x
- Martell, C. (2016). *Relación entre las variables neuropsicológicas y los efectos en el consumo de cannabis a través de la terapia cognitivo conductual*. Tesis de licenciatura, UNAM.
- Martínez, Garza, Cabrera, Torres, & Velázquez. (2008a). Preliminary study of a brief intervention program for adolescents who initiate alcohol and other drugs consumption. *Salud Mental*, 31(2), 119–127.
- Martínez, K. I. M., Garza, M. L. S., Cabrera, F. J. P., Torres, G. M. R., & Velázquez, H. E. A. (2008b). *Programa de intervencion breve para adolescentes que inician el consumo de alcohol y otras drogas*. *Salud Mental* (Vol. 31).
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2009). Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: Subtle gender effects. *Addiction Biology*, 14(4), 457–468. doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00166.x
- Mendina, M. Á., Chávez, M., Cervantes, F., & Romero, V. (2012). *Manual del Terapeuta para la Aplicación de la Intervención Breve para Usuarios de Marihuana*. México: Centro Nacional para la Prevención y Control de las Adicciones.
- Montiel, N., Velez, A., Jimenez, J. R., Ostrosky, F., & Medina, V. (2012). Análisis estadístico del metabolismo cerebral en sujetos con adicción a partir de imagenología funcional PET/CT.
- National Institute on Drug Abuse. (2012). *Treatment Approaches for Drug Addiction*.
- Nelson, E. E., Leibenluft, E., McClure, E. B., & Pine, D. S. (2005). The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychological Medicine*, 35, 163–174.

- Niesink, R. J. M., Rigter, S., Koeter, M. W., & Brunt, T. M. (2015). Potency trends of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands. *Addiction, 110*(12), 1941–1950. doi.org/10.1111/add.13082
- O'Shea, M., Singh, M. E., McGregor, I. S., & Mallet, P. E. (2004). Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 18*(4), 502–508. doi.org/10.1177/0269881104047277
- OMS. (2011). *La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST)*. OMS
- Orio, L., Gomez, R., & León, J. M. R. De. (2014). Neuroanatomía Funcional: la adicción en el cerebro. In J. M. R. De León & E. J. Pedrero-pérez (Eds.), *Neuropsicología de la Adicción* (1º, pp. 37–53). Editorial Médica Panamericana.
- Ostaszewski, K., & Zimmerman, M. A. (2006). The Effects of Cumulative Risks and Promotive Factors on Urban Adolescent Alcohol and Other Drug Use : A Longitudinal Study of Resiliency, 237–249. doi.org/10.1007/s10464-006-9076-x
- Ostrosky, F., Borja, K. C., Canseco, A. G., Velez, A., Lozano, A., Suárez, C., ... Adame, G. (2012). Alteraciones neuropsicológicas y de neuroimagen por consumo de cannabis. In *Desarrollo de nuevos modelos para la prevención y el tratamiento de conductas adictivas* (pp. 265–284).
- Paton, W. D. M. (1975). Pharmacology of marijuana. *Annual Review of Pharmacology, 15*(1), 191–220. doi.org/10.1146/annurev.pa.15.040175.001203
- Pedrero-pérez, E. J., & León, J. M. R. De. (2014). Modelos Neuropsicológicos de la Adicción. In E. J. Pedrero-pérez & J. M. R. De León (Eds.), *Neuropsicología de la Adicción* (1º, pp. 71–89). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Pedrero, E. J., Rojo, G., León, J. M. R. De, Llanero-luque, M., & Puerta-garcía, C. (2011). Rehabilitación cognitiva en el tratamiento de las adicciones. *Revista de Neurología, 52*(3), 163–172.
- Pérez, C. (2012). Habilidades para la vida y consumo de drogas en adolescentes escolarizados mexicanos. *Adicciones, 24*(2).
- Piomelli, D., & Russo, E. B. (2016). The Cannabis sativa Versus Cannabis indica Debate: An Interview with Ethan Russo, MD. *Cannabis and Cannabinoid Research, 1*(1), 44–46. doi.org/10.1089/can.2015.29003.ebr
- 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(10), 909–915. doi.org/10.1001/archpsyc.58.10.909

- Pope, H. G., Gruber, A. J., & Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(1), 25–34. doi.org/10.1016/0376-8716(95)01097-1
- Prochaska, J., Diclemente, C., & Norcross, J. (1993). In Search of How People Change : Applications to Addictive Behaviors. *Addictions Nursing Network*, 5(1), 2–16.
- Quickfall, J., & Crockford, D. (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *J Neuropsychiatry Clin NeurosciThe Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 183(18), 318–332. doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18.3.318
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-Potency Marijuana Impairs Executive Function and Inhibitory Motor Control. *Neuropsychopharmacology*, 2296–2303. doi.org/10.1038/sj.npp.1301068
- Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: A review. *Psychopharmacology*, 188(4), 425–444. doi.org/10.1007/s00213-006-0508-y
- Riba, J., Valle, M., Sampedro, F., & Kulisevsky, J. (2015). Telling true from false : cannabis users show increased susceptibility to false memories. *Nature Molecular Psychiatry*, 20, 772–777. doi.org/10.1038/mp.2015.36
- Robles, Varela, Jurado, & Páez. (2001). Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck. Propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18(2), 211–218.
- Rodríguez De Fonseca, F., Gorriti, M. A., Bilbao, A., Escuredo, L., García-Segura, L. M., Piomelli, D., & Navarro, M. (2001). Role of the Endogenous Cannabinoid System as a Modulator of Dopamine Transmission : Implications for Parkinson ' s Disease and Schizophrenia. *Neurotoxicity Research*, 3, 23–35.
- Roser, P., Lissek, S., Tegenthoff, M., Nicolas, V., Juckel, G., & Brüne, M. (2012). Alterations of theory of mind network activation in chronic cannabis users. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 19–26. doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.020
- Sanchez-Cubillo, I., Tirapu Ustárroz, J., & Adrover-Roig, D. (2012). *Neuropsicología de la cognición social y la autoconciencia*. España: Viguera. doi.org/10.1016/B978-84-458-1506-9.50018-3
- Schutz, L. E., & Trainor, K. (2007). Evaluation of cognitive rehabilitation as a treatment paradigm. *Brain Injury*, 21(6), 545–557. doi.org/10.1080/02699050701426923

- Silk, J. B., Altmann, J., & Alberts, S. C. (2006). Social relationships among adult female baboons (*papio cynocephalus*) I . Variation in the strength of social bonds, 183–195. doi.org/10.1007/s00265-006-0249-2
- SISVEA. (2016). *Informe SISVEA 2015*. Ciudad de México, México.
- Skinner, H. A. (1982). The drug abuse screening test. *Addictive Behaviors*, 7(4), 363–371. http://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90005-3
- Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides. (2002). *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
- Solowij, N. (1998). *Cannabis and Cognitive Functioning*. New York: Cambridge University Press.
- Solowij, N. (2002). Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment. *The Journal of the American Medical Association*, 287(9), 1123. doi.org/10.1001/jama.287.9.1123
- Stone, A. L., Becker, L. G., Huber, A. M., & Catalano, R. F. (2012). Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addictive Behaviors*, 37(7), 747–775. http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.02.014
- Svíženská, I., Dubový, P., & Šulcová, A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures - A short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(4), 501–511. doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.010
- Tart, C. T. (2004). *On Being Stoned: a psychological study of marijuana intoxication*. California, EUA: Science and Behavior Books.
- Terry, G. E., Liow, J.-S., Zoghbi, S. S., Hirvonen, J., Farris, A. G., Lerner, A., ... Innis, R. B. (2009). Quantitation of cannabinoid CB1 receptors in healthy human brain using positron emission tomography and an inverse agonist radioligand. *NeuroImage*, 48(2), 362–70. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.059
- Thompson, G. R., Rosenkrantz, H., Schaeppli, U. H., & Braude, M. C. (1973). Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 25(3), 363–372. doi.org/10.1016/0041-008X(73)90310-4
- Torres, G., & Fiestas, F. (2012). Effects of marijuana on cognition: A review from the neurobiological perspective. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 29(1), 127–134. UNODC. (2003). *Terminology and information on drugs. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, Vienna* (Vol. V.03-86493). doi.org/E.03.XI.14

- UNODC. (2016). *World Drug Report 2016*. (U. United Nations Office for Drug Control and Crime, Ed.) *United Nations publication*. Viena, Austria: United Nations.
- Ustárroz, J. T. (2012). Cognición social en adicciones. *Trastornos Adictivos*, *14*(1), 3–9. doi.org/10.1016/S1575-0973(12)70037-5
- Verdejo, A., López, F., Orozco, C., & Pérez, M. (2004). Clinical Implications and Methodological Challenges in the Study of the Neuropsychological Correlates of Cannabis , Stimulant , and Opioid Abuse, *14*(1).
- Verdejo, A., Pérez, M., & Bechara, A. (2006). Emotion, Decision-Making and Substance Dependence: A Somatic-Marker Model of Addiction. *Current Neuropharmacology*, *4*(February 2006), 17–31. doi.org/10.2174/157015906775203057
- Verdejo, A., & Tirapu, U. (2011). *Modelos Neuropsicológicos de la Adicción*. Madrid, España: Sociedad Española de Toxicología (SET).
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies : brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, *47*(1), 3–13. doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.019
- Volkow, Swanson, J., Evins, DeLisi, Meier, Gonzalez, R., ... Baler. (2016). Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*, *73*(3). doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278
- Wang, F., Pandika, D., Chassin, L., Lee, M., & King, K. (2016). Testing the Relations Among Family Disorganization , Delay Discounting , and Adolescent Alcohol Use : A Genetically Informed Study. *Alcoholism. Clinical and Experimental Research*, *40*(4), 846–856. doi.org/10.1111/acer.12999
- Wolf, L., & Parks, M. (2015). *Herb: Mastering the art of cooking with cannabis* (1°). Inkshares.
- Yanes, J. A., Riedel, M. C., Ray, K. L., Kirkland, A. E., Bird, R. T., Boeving, E. R., ... Sutherland, M. T. (2018). Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *Journal of Psychopharmacology*.
- Yang, D. Y.-J., Rosenblau, G., Keifer, C., & Pelphrey, K. A. (2015). An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *51*, 263–75. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.020
- Yücel, M., Lorenzetti, V., Suo, C., Zalesky, A., Fornito, A., Takagi, M. J., ... Solowij, N. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Translational Psychiatry*, *6*, 710. dx.doi.org/10.1038/tp.2015.201