



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**EFFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA  
SOBRE LA TOMA DE DECISIONES EN  
ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS:  
UN ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO**

**T E S I S**

QUE PRESENTA

**KARINA CECILIA BORJA JIMÉNEZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

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

México, D.F, Ciudad Universitaria, abril del 2009.



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.

**A mi familia: Salvador, Cecilia, Mónica y Salvador Jr.  
por el apoyo, confianza y cariño incondicionales .**

## **Agradecimientos:**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología por abrirme sus puertas y ser la institución educativa y formativa por excelencia.**

**A la Dra. Feggy Ostrosky por la oportunidad de formar parte de su equipo, por su apoyo, motivación y valiosas enseñanzas en este tiempo y por la gran pasión y entusiasmo que pone en todos sus proyectos.**

**Al laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología por el apoyo, disposición y colaboración en este largo y a veces interminable proyecto.**

**A las doctoras, maestras, asesoras y misses cuyas aportaciones y paciencia fueron sumamente enriquecedoras.**

**A mis amigos que me acompañan siempre en los buenos y no tan buenos tiempos.**

**Al Macroproyecto de la UNAM “Nuevos Modelos para el Desarrollo y Tratamiento de Conductas Adictivas” por permitir la realización de este y muchos otros trabajos más.**

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

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



## INDICE

	Página
<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>Introducción</b>	<b>8</b>
<b>Capítulo 1 . Drogas</b>	<b>13</b>
1.1 Definición	13
1.2 Desórdenes del Abuso de Sustancias	14
1.3 Clasificación	15
1.4 Historia del Uso de la Marijuana	17
1.5 Epidemiología actual en México	18
<b>Capítulo 2. Canabinoides</b>	<b>20</b>
2.1 Estructura química de la Marijuana	20
2.2 Farmacocinética de la Marijuana	21
2.2.1 Tolerancia y Dependencia	25
2.3 Farmacodinamia	26
2.4 Endocannabinoides	28
<b>Capítulo 3. Efectos Adversos del Consumo Crónico de Marijuana</b>	<b>32</b>
3.1 Efectos sobre el sistema respiratorio	32
3.2 Efectos sobre el sistema cardiovascular	33
3.3 Efectos en la salud mental	33
3.4 Accidentes vehiculares	34
<b>Capítulo 4. Efectos de la Marijuana en la Cognición</b>	<b>36</b>
4.1 Neuroimagen	36
4.2 Neuropsicología	39
4.2.1 La evaluación neuropsicológica	40
4.3 Corteza Prefrontal y Cognición	41
4.4 Toma de Decisiones y Corteza Orbitofrontal	43
4.5 Teoría de los Marcadores Somáticos	50
4.6 Toma de Decisiones y Neuropsicología	51
4.7 Efectos Neuropsicológicos de la Marijuana sobre la Toma de Decisiones	53
<b>Capítulo 5. Metodología</b>	<b>56</b>
a) <i>Justificación</i>	56
b) <i>Objetivos</i>	57
c) <i>Hipótesis</i>	58
d) <i>Preguntas de investigación</i>	60
e) <i>Variables</i>	61
f) <i>Diseño y tipo de estudio</i>	62

g) <i>Participantes</i>	62
h) <i>Instrumentos y material</i>	63
Análisis estadístico	67
Consideraciones éticas	67
<b>i) <i>Resultados</i></b>	<b>68</b>
1. <i>Variables sociodemográficas</i>	68
2. <i>Inventarios BAI, BDI, TDAH y AUDIT</i>	69
– <i>Control vs . Usuarios MJ</i>	
3. <i>Inventarios BAI, BDI, TDAH y AUDIT</i>	70
– <i>Control vs. Grupo de Abuso vs. Grupo con Dependencia</i>	
4. <i>Prueba de Juego</i>	71
<i>Grupo control vs Usuarios MJ</i>	72
<i>Grupo Control vs. Consumidores con Abuso</i>	73
<i>vs Consumidores con Dependencia</i>	
<b>Discusión</b>	<b>75</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>80</b>
<b>Observaciones y Limitaciones</b>	<b>80</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>82</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** Diversos estudios neuropsicológicos han señalado la existencia de deficiencias neuropsicológicas en consumidores de marihuana, en la atención, en la memoria, en la velocidad psicomotora, en las funciones ejecutivas e incluso en funciones superiores como la toma de decisiones. Estas alteraciones se presentan tanto en estados de intoxicación como en la abstinencia. **Objetivo:** Determinar si la población mexicana con mayor incidencia en el consumo de marihuana presenta deficiencias en la toma de decisiones, función relacionada con la corteza orbitofrontal e indispensable para el desarrollo profesional, personal y social del individuo. **Método:** Se evaluaron 32 consumidores con abuso o dependencia exclusivos a la marihuana con 24 hrs. de abstinencia y 32 sujetos control. Se utilizó la Prueba de Juego, que busca medir la capacidad para evaluar relaciones riesgo-beneficio presentes en la toma de decisiones. También se evaluó la comorbilidad de ansiedad y depresión. **Resultados:** Los consumidores de marihuana y, específicamente los dependientes, tuvieron una ejecución en la prueba menor en comparación al grupo control. Así mismo, se encontraron diferencias en los niveles de ansiedad reportados por los consumidores y el grupo control, mientras que no existieron diferencias en los niveles de depresión. **Conclusión:** Los consumidores presentan una deficiencia en la toma de decisiones estrechamente relacionada con la edad de inicio de consumo. Estos optan por la gratificación inmediata a pesar de que conlleva consecuencias negativas futuras y perpetuando probablemente el uso de la droga. Se desconoce si factores como variables genéticas, conductuales o los efectos residuales de la planta podrían contribuir a estas diferencias.



## INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad el ser humano ha buscado en la naturaleza sustancias con fines terapéuticos como la prevención y el tratamiento de enfermedades, y con fines recreativos, entre ellos las celebraciones religiosas, la búsqueda del placer, la alteración de los estados de la conciencia e incluso para lograr estados extáticos. Sin embargo, es a través del paso del tiempo y el desarrollo de nuevas tecnologías cuando el ser humano pasa de la simple recolección de plantas silvestres, al estudio de sus principios activos, a la modificación de su estructura para aumentar sus efectos, a su producción masiva y, recientemente, a la síntesis de moléculas afines con objetivos comerciales (Brailowsky, 2002; Lorenzo, 1998).

Es así como el uso de drogas o fármacos alcanza una gran difusión, dejando atrás el halo terapéutico-mágico-religioso, y se convierte en un problema social y de salud pública conocido como farmacodependencia. En este no sólo intervienen los efectos terapéuticos y psicológicos, sino la influencia social, cultural, geográfica e ideológica (Lorenzo, 1998).

El consumo de drogas lícitas como el alcohol y el tabaco e ilícitas como la marihuana, la cocaína, la heroína, metanfetaminas y drogas médicas, además de ser la causa de millones de muertes cada año, también lo son de enfermedades y padecimientos físicos, conflictos familiares, accidentes, problemas legales e incluso de delitos contra la sociedad (Lorenzo, 1998).

En México, el problema de abuso de sustancias afecta principalmente a los adultos jóvenes entre 18 y 34 años y se muestra como una tendencia creciente que edad de inicio sea cada vez más temprana. El alto costo social, así como los padecimientos físicos y psicológicos que producen, han impulsado a instituciones gubernamentales, médicas y educativas a realizar estudios sobre la epidemiología, causas y consecuencias ligadas al consumo. Se ha encontrado que el problema del consumo de drogas es multifactorial, es decir, que el contexto familiar, social, laboral o escolar, así como las características de personalidad e incluso el aprendizaje, se conjugan para que un individuo comience a experimentar, y probablemente, a abusar de alguna droga. La

Encuesta Nacional de Adicciones del 2002 (ENA, 2002; CONADIC; INP; DGE; INEGI) encontró que 4 millones de mexicanos han utilizado drogas ilegales alguna vez, mientras que la Encuesta de Consumo de Drogas en Estudiantes del 2006 (Villatoro y cols., 2007) y el Informe Individual de Consumo de Drogas del 2007 (Ortíz, Martínez & Meza, 2007) encontraron que la marihuana o marihuana (MJ) es la droga ilegal más popular al igual que en el resto del mundo, y cuyo consumo ha incrementado considerablemente en la última década. Dichas encuestas también encontraron que la población más expuesta son los jóvenes en edad estudiantil de 15 a 29 años, y que es la sustancia ilegal predilecta para hombres y mujeres.

La MJ ha sido objeto de controversia a través del tiempo debido a su origen natural, a los efectos agudos y a la supuesta ausencia de consecuencias negativas en comparación con drogas sintéticas e incluso con el alcohol. Su uso es legal en algunos países, mientras que en otros, México incluido, se pugna por legalizarla. Actualmente se fabrican medicamentos sustancias análogas al tetrahidrocanabinol, componente activo de la MJ, promoviéndose su utilidad para el tratamiento de padecimientos como la ansiedad, la anorexia, la obesidad, el dolor, desórdenes neurológicos y para disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia (Piomelli, Giuffrida, Calignano & Rodríguez de Fonseca, 2000; Nicoll & Alger, 2004; National Institute on Drug Abuse -NIDA, 2005).

Sin embargo, a la par del descubrimiento de las propiedades benéficas y terapéuticas de la MJ para el organismo, estudios en las últimas décadas han encontrado que el uso crónico puede producir enfermedades pulmonares graves, enfermedades cardiovasculares, además de interactuar en el desarrollo de padecimientos mentales y ser la causa de accidentes vehiculares (Tashkin, 1990; Pérez-Reyes, White, McDonald y cols., 2001; Solowij & Mitchie, 2007; Raemaekers, Berhaus, van Laar & Drummer, 2004).

Otro tipo de investigaciones se han enfocado en conocer si las alteraciones cognitivas típicas del estado agudo, como la falta de atención, de memoria, el deterioro de la estimación temporal y de la velocidad psicomotora, persisten en

la abstinencia. La evaluación de funciones cognitivas en condiciones normales y patológicas, como es el caso de la farmacodependencia, constituye un método objetivo y confiable para conocer el estado funcionamiento mental de los individuos así como para diagnosticar deficiencias, prevenirlas y tratarlas oportunamente.

Estudios neuropsicológicos han encontrado que la atención, la memoria, los tiempos de reacción, las funciones ejecutivas e incluso funciones superiores como la toma de decisiones, se afectan en consumidores crónicos de MJ en abstinencia (Solowij, Stephens, Roffman y cols., 2002; Bolla, Brown, Eldreth y cols., 2002; Pope y cols., 2001; Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Bolla, Eldreth, Matochik & Cadet, 2005). Se ha observado que estas deficiencias son más pronunciadas en la medida en que aumenta la historia y/o frecuencia del consumo (Solowij y cols., 2002; Bolla y cols., 2002), sin embargo existen contradicciones en cuanto a la reversibilidad del daño (Pope y cols., 2001; Bolla y cols., 2002).

Pope & Yurgelun-Todd (1996) encontraron diferencias en la ejecución de una batería neuropsicológica en una muestra de universitarios con consumo crónico (mediana de 29 días al mes) y esporádico (mediana de 1 día al mes) con al menos 19 horas de abstinencia. Encontró que los consumidores crónicos tenían mayores deficiencias en funciones ejecutivas y atencionales, con un incremento en las perseveraciones y un decremento en el número de palabras aprendidas. Tiempo después, encontró que las diferencias en la ejecución desaparecían a los 28 días de abstinencia (Pope y cols., 2001).

Bolla y cols. (2002) encontraron que a medida que incrementaba el número de cigarrillos por semana, disminuía la ejecución de pruebas de memoria, de funciones ejecutivas, la velocidad psicomotora y la destreza manual en usuarios con 28 días de abstinencia, concluyendo que la duración o historia de uso tenía poca influencia en la ejecución neurocognitiva.

Por otra parte, diferentes estudios sobre la toma de decisiones, capacidad exclusiva del ser humano y fundamental para su desarrollo, han encontrado

que ésta se encuentra aparentemente deteriorada en los consumidores de MJ. Sin embargo existen contradicciones en cuanto a estos hallazgos, ya que mientras Lane y cols. (2005) afirman que se afecta en estados agudos, Vadhan y cols. (2007) lo refutan, mientras que Bolla y cols. (2005), Whitlow y cols. (2004) y Verdejo y cols. (2007) afirman que la deficiencia persiste aún en abstinencia.

A pesar de los resultados revisados sobre las deficiencias cognitivas asociadas al uso crónico de la MJ, en México no se han realizado investigaciones neuropsicológicas que den cuenta de ellas, de los efectos nocivos que la planta produce. En nuestro país existen pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones cognitivas como el NEUROPSI Atención y Memoria (Ostrosky-Solís, Gómez, Matute y cols., 2003), y la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (Flores, Ostrosky & Lozano, 2007), pruebas diseñadas, validadas y estandarizadas en población hispanohablante.

El objetivo del presente estudio es evaluar la deficiencia cognitiva en la toma de decisiones de los estudiantes universitarios con abuso y dependencia a la MJ, utilizando la Prueba de Juego, incluida en la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (Flores, Ostrosky & Lozano, 2007).

En el capítulo I se revisan los aspectos generales de drogas de abuso, los desórdenes del uso de sustancias, la historia del uso de la MJ y la epidemiología actual en México. En el capítulo II se habla la composición de la planta, las vías de administración, absorción, efectos de intoxicación, metabolismo y excreción, así como la función de los endocannabinoides. En el capítulo III se revisan las consecuencias adversas para la salud; y en el capítulo IV se ahonda sobre las deficiencias en el funcionamiento cerebral, la importancia de la neuropsicología como herramienta de diagnóstico cognitivo y los estudios relevantes hallados hasta este momento. Finalmente, en el capítulo V se presentan la metodología, los resultados de la investigación sobre la alteración en el proceso de la Toma de Decisiones en estudiantes universitarios y se discuten los resultados obtenidos.

## CAPITULO 1 : DROGAS

### 1.1 Definición

En décadas pasadas a las sustancias utilizadas para alterar procesos biológicos y que no siempre obedecían a fines terapéuticos se les denominaba indistinta y popularmente como *drogas*, *fármacos* o *medicamentos*. Ejemplo de ello es la definición otorgada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a *droga* o *fármaco* como: “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones” (Lorenzo, 1998). Sin embargo, en 1982 esta misma institución diferenció las sustancias de uso terapéutico de aquellas que únicamente producían cambios en los estados psíquicos y dependencia, llamándolas *drogas de abuso* y las definió como: “aquellas sustancias de uso no médico con efectos psicoactivos o capaces de producir cambios en la percepción, en el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento, además de ser susceptibles a ser autoadministradas”. Por otra parte, el término *fármaco* hoy en día se refiere a toda sustancia química purificada utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado (Lorenzo, 1998; OMS, 2008).

A pesar de que existen medicamentos capaces de generar dependencia, producir efectos psicoactivos e incluso pueden llegar a ser utilizados como drogas, popularmente nos referimos a las drogas como aquellas sustancias que se ingieren con fines exclusivamente de recreación e intoxicación, más allá de sus propiedades terapéuticas.

Actualmente, desde la perspectiva médica y científica, el término *droga* se aplica para nombrar “aquellas sustancias psicoactivas con acción reforzadora positiva, capaces de generar dependencia física, psíquica o ambas y que ocasionan en muchos casos un deterioro psicoorgánico y de la conducta social” (Lorenzo, 1998).

### 1.2 Desórdenes del Abuso de Sustancias

El consumo de una droga puede efectuarse por simple curiosidad y experimentación, sin embargo el uso esporádico o frecuente puede llevar al abuso o dependencia, tipos de consumo considerados como “Desórdenes del Abuso de Sustancias” según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000).

Según el DSM-IV-TR, se presenta *abuso* a una sustancia cuando *no existe dependencia* y se presentan uno o más de los siguientes síntomas en el último año:

1. Uso recurrente de la sustancia, resultando en fracaso para cumplir con obligaciones laborales, escolares o del hogar.
2. Uso recurrente de la sustancia en situaciones donde existe un peligro físico (p. ej. conducir un automóvil u operar algún tipo de maquinaria bajo los efectos de la droga).
3. Problemas legales recurrentes asociados al uso de la sustancia (p. ej. arresto por conducta inapropiada).
4. Uso continuo a pesar de consecuencias sociales o personales adversas causadas o exacerbadas por los efectos de la sustancia (p. ej. peleas físicas, discusiones con el cónyuge por la intoxicación).

La *dependencia* a una sustancia cuando se presentan 3 ó más de los siguientes síntomas en el transcurso de un año:

1. Existe tolerancia o un menor efecto de la droga con la misma cantidad o bien, se necesita una mayor cantidad de sustancia para obtener el mismo nivel de intoxicación.
2. Síndrome de abstinencia (que varía de acuerdo al tipo de sustancia).
3. El consumo persiste por periodos más largos de lo contemplado.
4. Deseos de controlar o reducir el consumo sin tener éxito.
5. Se emplea mucho tiempo en obtener, consumir o recuperarse de los efectos de la sustancia.
6. Reducción o abandono de actividades sociales, laborales o recreativas importantes por el uso de la sustancia.
7. Continúa el uso a pesar del reconocimiento de problemas físicos o psicológicos causados o exacerbados por el consumo (ej. uso persistente de alcohol a pesar de la aparición de úlceras).

Mientras que en el abuso no existen cambios orgánicos que propicien el consumo persistente de la droga, en la dependencia física ya existe una neuroadaptación o desarrollo de cambios biológicos en los que la droga forma parte del funcionamiento cotidiano del cerebro, por lo que la retirada o cese de consumo repentino resultará en el llamado *síndrome de abstinencia*. Este se caracteriza por signos y síntomas físicos de gravedad variable, según la toxicidad de la sustancia, y que ceden con la re-administración de la droga o con sustitutos farmacológicos variables, lo que a su vez puede establecer entonces un reforzamiento negativo, es decir, que haya persistencia en el consumo para contrarrestar el síndrome de abstinencia.

El síndrome de abstinencia puede compararse a un “efecto de rebote”, ya que los signos que se presentan son generalmente contrarios a los efectos agudos de la droga, por ejemplo, el síndrome de abstinencia de los barbitúricos, depresores del Sistema

Nervioso Central, se caracteriza por convulsiones, irritabilidad y excitabilidad exageradas (Lorenzo, 1998).

La dependencia psicológica, más allá de tener correlatos físicos, ocurre cuando se tiene el deseo, la creencia o convicción de que se requiere de alguna droga para llevar a cabo las actividades cotidianas, e implica conductas compulsivas de buscar e ingerir la sustancia debido a sus propiedades reforzadoras. (Lorenzo, 1998; Brailowsky, 2002).

### 1.3 Clasificación

Lorenzo (1998) y Escohotado (1999) mencionan que una clasificación básica de las sustancias que producen dependencia puede realizarse con base en sus efectos sobre el SNC:

- 1) *Drogas depresoras o psicolépticas*: son aquellas sustancias que enlentecen la actividad nerviosa y disminuyen el ritmo de las funciones corporales, p.ej. el alcohol y la heroína.
- 2) *Drogas estimulantes o psicoanalépticas*: aquellas que excitan la actividad nerviosa, incrementando el ritmo de las funciones corporales, como la cocaína, las anfetaminas y las drogas de diseño.
- 3) *Drogas alucinógenas o psicodislépticas*: aquellas que al ser consumidas deforman la percepción y producen alucinaciones, como el ácido lisérgico (LSD) y la marihuana o marijuana.

En 1975, la Organización Mundial de la Salud clasificó en 8 grupos las sustancias y drogas que pueden producir dependencia. Lorenzo (1998), tomando en cuenta esta clasificación, anexó el grupo 9 con las llamadas Drogas de Diseño o Anfetaminas:

**Cuadro 1. Clasificación de la OMS de sustancias que producen dependencia**

GRUPO	CLASIFICACIÓN	SUSTANCIAS
1	Opiáceos	Opio y derivados naturales, semisintéticos y sintéticos como la morfina y la metadona.
2	Psicodepresores	Barbitúricos, benzodiacepinas y análogos.
3	Alcohol etílico	
4	Psicoestimulantes mayores	Cocaína y derivados (crack), anfetaminas y derivados como la katina y la norpseudofedrina.

5	Alucinógenos	LSD, mescalina y psilocibina, entre otros.
6	Derivados de la <i>Cannabis</i>	Marijuana y hachís
7	Sustancias volátiles	Solventes volátiles como tolueno, acetona, gasolinas, éter y óxido nitroso.
8	Psicoestimulantes menores	Tabaco, infusiones con cafeína.
9	Drogas de diseño	MDMA, MDA, MDEA y smartdrugs, entre otras.

Por otra parte, la Asociación Americana de Psicología (APA) en el DSM-IV-TR (2000), establece como sustancias que pueden producir dependencia: el alcohol, opiáceos, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, cocaína, cannabis o marijuana, anfetaminas, alucinógenos, sustancias volátiles, fenciclidina, nicotina, dejando un margen para incorporar otras sustancias psicotrópicas.

Son diferentes las clasificaciones de drogas que podemos encontrar, por sus efectos, como los mencionados anteriormente; por su origen, ya sea natural (hongos, peyote y marijuana) o sintético (p.ej. cocaína, anfetaminas y morfina); por ser legales (alcohol y tabaco) o ilegales (p.ej. cocaína y anfetaminas). Sin embargo, una de las sustancias que se incluye en cualquier clasificación y que ha causado controversia debido a la legalización en algunos países, a los usos terapéuticos, a las propiedades nocivas y a la dependencia que puede generar, es la MJ. Si bien existen medicamentos formulados a base de sus componentes principales, estudios relativamente recientes han puesto en evidencia la toxicidad, las deficiencias cognitivas, el deterioro orgánico y la dependencia asociadas a su consumo (Matochik, Eldreth, CAdet & Bolla, 2005; Block, O'Leary, Hichwa y cols., 2002; Bolla y cols., 2002; Haney, Ward, Comer & Fischmann, 1999; Budney, Kandel, Cherek y cols., 1997; Adams & Martin, 1996; Tashkin, 1990). La MJ es utilizada actualmente por 160 millones de personas en el mundo y cuyo uso es probablemente el más antiguo (ONU, 2006; Brailowsky, 2002).

#### **1.4 Historia del Uso de la Marijuana**



Probablemente su origen sea las regiones de Asia central. El registro más antiguo del uso de la MJ data alrededor del año 2730 a.C. por el emperador chino Shen Nung, quien prescribía la planta para el tratamiento de la gota, la malaria y la falta de concentración, además del uso para la extracción de fibras. En la India también se han encontrado registros de su uso en ceremonias religiosas hacia el año 2000 a.C., extendiéndose su cultivo hacia el occidente para la extracción de fibras y la obtención de tejidos y sogas. Su llegada a Europa pudo deberse a la migración de los pueblos indoeuropeos; los romanos relatan el uso como analgésico y para frenar el deseo sexual. Sin embargo, la expansión del Islam y las campañas Napoleónicas son decisivas para la extensión del uso con fines de intoxicación, llegando a Egipto y resto de África.

La planta llega a América con los españoles en la primera mitad del siglo XVI y fue utilizada como fuente para la obtención de fibras textiles, posteriormente es cultivada a gran escala. Grupos indígenas de los estados de Veracruz, Puebla e Hidalgo la utilizaron en rituales religiosos con elementos cristianos e incluso se hace referencia a su uso en corridos populares de la época de la revolución.

La MJ era recetada como tónico y estimulante del estado de ánimo en Estados Unidos durante el siglo XIX, mientras que en Europa era utilizada como fuente de inspiración por intelectuales y como modelo de alteraciones mentales por los psiquiatras. Sin embargo, en 1937 Estados Unidos publicó el “Acta de Gravación a la Marihuana”, ley que prohibió su producción y poco después es considerada como narcótico. Esta clasificación persistió hasta los años setentas, época en que la Guerra de Vietnam y el movimiento contracultural *hippie* fueron factores influyentes para que su consumo aumentara drásticamente en todo el mundo, convirtiéndose en un problema de abuso (Lorenzo, 1998; Brailowsky, 2002; Maceira, Pinto & Sulkes, 1982).

## **1.5 Epidemiología actual en México**

En nuestro país desde hace más de tres décadas se han realizado investigaciones para conocer el patrón de consumo de drogas así como diferentes aspectos relacionados a éste fenómeno. Instituciones dedicadas a la salud, a la educación y a la investigación, así como instituciones gubernamentales, se han sumado a esta tarea con el fin de realizar diagnóstico, prevención y tratamiento. Se ha recabado

información epidemiológica acerca del consumo de drogas legales como el alcohol y el tabaco, e ilegales como la MJ, cocaína, metanfetaminas, heroína y drogas médicas entre otras (INEGI, 1976; SSA, 1988; CONADIC, 1999; Medina Mora y cols. 1993, Villatoro y cols., 1999, 2005).

La Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) (CONADIC, INP, DGE & INEGI, 2002) encontró que 3.5 millones de mexicanos han utilizado drogas en alguna ocasión, tendencia que reportes recientes como el Informe Individual sobre el Consumo de Drogas (Ortiz, Martínez & Meza, 2007) y la Encuesta de Consumo de Drogas en Estudiantes (Villatoro y cols., 2006) afirman que ha incrementado. Las encuestas mencionadas señalan a la MJ como la droga ilegal de mayor uso en México, siguiéndole en orden de preferencia, la cocaína, los inhalantes, las anfetaminas, la heroína y los alucinógenos.

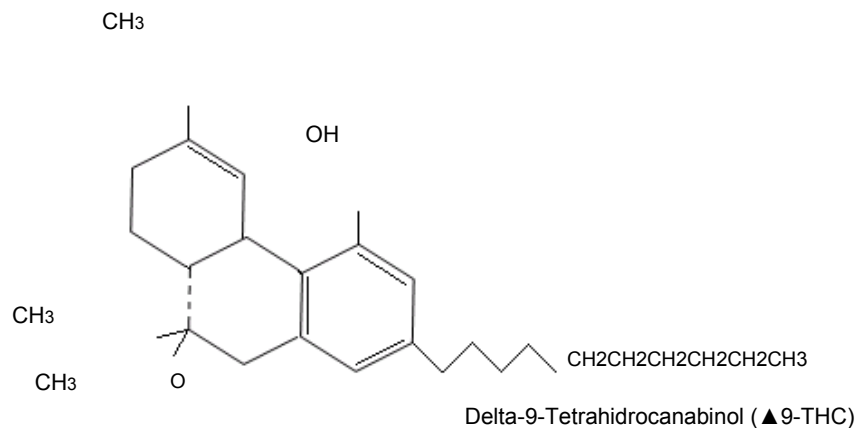
También se encontró que en nuestro país, 2.4 millones de personas entre 12 y 65 años han consumido MJ alguna vez, ubicándose más del 90% en zonas urbanas. Es la droga ilegal preferida por los hombres y las mujeres cuya edad de inicio promedio es a los 15 años y la población con mayor incidencia corresponde a los adultos jóvenes de 18 a 34 años. Además, de las personas que han consumido MJ, la mitad lo ha hecho por experimentar, sin embargo, más del 12% ha consumido más de 50 veces, a pesar de que la gran mayoría de usuarios (91%) considera el uso frecuente “muy” o “bastante grave”. También se reportó que un gran porcentaje de consumidores de drogas (66%) reportan al menos un problema físico, síntoma que podría relacionarse con la dependencia a la MJ, al ser descritos recientemente el síndrome de abstinencia y otros problemas para la salud física y psicológica que su consumo ocasiona. (Budney y cols., 1997; (ENA; CONADIC, INP, DGE & INEGI, 2002); Raemaekers y cols., 2004; Solowij & Michie, 2007).

## CAPITULO 2. CANABINOIDES

### 2.1 Estructura química de la Marijuana

La MJ se obtiene de la planta denominada *Cannabis* y de la cual existen 3 variedades: la *Cannabis sativa*, la *Cannabis ruderalis* y la *Cannabis indica*; son cultivadas en todo el mundo como fuente de obtención del cáñamo a excepción de la *C. sativa*, que posee los principios psicoactivos responsables de los efectos de intoxicación. Esta sintetiza más de 400 sustancias de las cuales 60 son cannabinoides, moléculas liposolubles con una estructura carbocíclica de 21 carbonos formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno (ver Fig.1). Los cannabinoides se encuentran en las flores, hojas y resina de la planta, entre los cuales destacan: el  $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC ó THC), el  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol, ( $\Delta^8$ -THC), el ácido canabinoico, el canabinoil (CBN), el canabidiol (CBD) y el canabinocromeno (Lorenzo, 1998; Lafuente, 2005).

Fig. 1 Estructura molecular del THC



El  $\Delta^9$ -THC es considerado el componente más psicoactivo de la MJ y fue identificado en 1964 por Rafael Mechoulam. Sin embargo, el  $\Delta^8$ -THC, el CBN y cientos de compuestos producidos en la pirólisis también pueden contribuir de menor manera en los efectos agudos del consumo (Ameri, 1999). Actualmente se han desarrollado técnicas para incrementar considerablemente la concentración del cannabinoides en las flores, aumentando así la potencia y duración de los efectos (Lorenzo, 1998; Pérez-Reyes y cols., 1991).



Fig. 2 Hoja de Cannabis sativa

## 2.2 Farmacocinética de la Marijuana

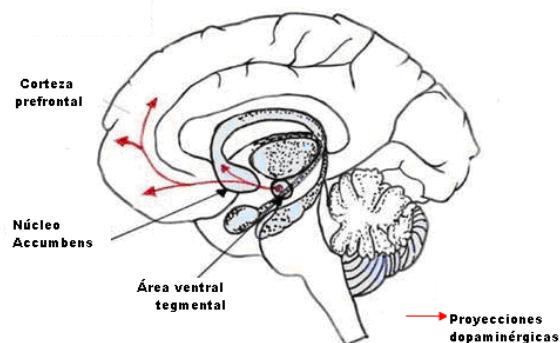
La vía de administración más utilizada para consumir MJ es la inhalada o fumada en cigarrillos y pipas, debido a la velocidad de inicio de los efectos agudos. La planta y flores se dejan secar y posteriormente se fuman, lo que se conoce comúnmente como *marijuana* o *marihuana*, o de igual forma con la resina o hashis que la planta secreta y que contiene una mayor concentración de  $\Delta$ 9-THC. La cantidad y efectos de la MJ fumada dependen de diversos factores: de la habilidad del sujeto para inhalar el humo, de su experiencia y expectativas, así como de su “calidad”. Plantas con niveles elevados de THC requerirán menor cantidad de inhalaciones y producirán efectos más potentes y duraderos; mientras que plantas con niveles bajos de THC requerirán mayor cantidad de inhalaciones para alcanzar los efectos deseados. Una persona experimentada puede conseguir una mayor cantidad de THC al inhalar más y con mayor profundidad el humo en comparación con un sujeto no experimentado (Lorenzo, 1998). También se han observado que sujetos experimentados llegan a reportar efectos subjetivos al administrarse placebos más frecuentemente que sujetos no experimentados, por lo que se cree que también existe aprendizaje de los efectos (Brailowsky, 2002).

Otra forma de uso menos común es la oral, ingerida o preparada con alimentos y bebidas. El tiempo para que inicien los efectos agudos es de media a una hora y su duración es de máximo 4 horas. Sin embargo, para lograr los efectos característicos, se necesita ingerir una mayor cantidad de MJ, ya que la cantidad de THC depositado en el torrente sanguíneo es menor en comparación al consumo por inhalación (NIDA, 2008).

Cuando se fuma MJ, el  $\Delta$ 9-THC se absorbe rápidamente en la sangre, llegando al cerebro y al resto del organismo en segundos. La alta liposolubilidad de los canabinoides, permite el paso de las moléculas a través de la barrera hematoencefálica, llegando a receptores afines tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico

(SNP), originando la diversidad de efectos que pueden variar de un individuo a otro por la interacción de moléculas con acciones sinérgicas o antagónicas (Hernkenham, Little, Ross Johnson y cols., 1990; Lorenzo, 1998; Nicoll & Alger, 2004). Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren entre los 7 y 10 minutos siguientes, tiempo en el cual comienzan a manifestarse los efectos cardiovasculares y subjetivos característicos con duración máxima de 3 horas. Se presenta taquicardia, los bronquios se relajan y se dilatan, las venas oculares se expanden ocasionando enrojecimiento de los ojos. Al igual que reforzadores naturales como la comida y el sexo, las drogas incluido el THC, producen una sensación de euforia debido a su acción sobre el llamado circuito de recompensa y el aumento de liberación de dopamina en el sistema mesocorticolímbico y en el núcleo accumbens, factor que contribuye a reincidir en el consumo (NIDA, 2008; Koob, Sanna & Bloom, 1998). Sin embargo, estudios en consumidores en abstinencia han encontrado decrementos en la liberación de dopamina, interfiriendo en el funcionamiento de áreas frontales relacionadas con la atención, la inhibición y la motivación (Volkow, Fowler, Wang & Sanson, 2004).

Fig. 3 Circuito de placer



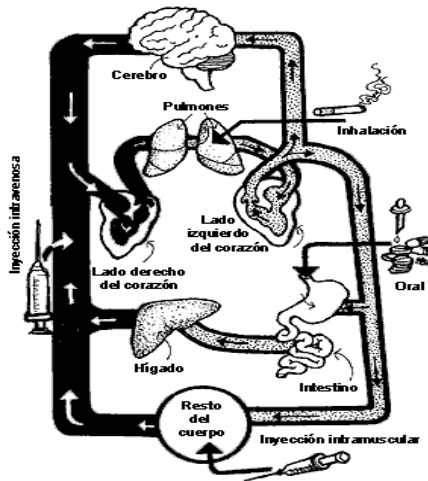
Tomado de Instituto  
Investigación Pedagógica,

Nacional de  
España

Los efectos agudos por consumo de MJ incluyen además sensaciones placenteras de tranquilidad, relajación e hilaridad, mientras que los colores y sonidos parecen más intensos y el tiempo parece pasar más lento. También el balance, el equilibrio y los aspectos cognitivos como la memoria a corto plazo, la atención y el procesamiento de información general se deterioran. A niveles elevados o en usuarios poco experimentados, el consumo puede producir ansiedad, miedo, pánico, angustia e

incluso alucinaciones. Posteriormente la boca comienza a secarse y la temperatura corporal desciende, llegando a presentarse temblores. Al pasar la euforia, el usuario experimenta sensaciones de hambre y sed y puede sentirse somnoliento o deprimido (NIDA, 2007; Brailowsky, 2002).

Fig.4 Farmacocinética de la MJ



Tomado de Brailowsky, 2002

A través de la administración de  $\Delta^9$ -THC puro en sujetos no habituados, se ha podido determinar una relación dosis-efecto que a continuación se menciona:

Cuadro 2. Relación dosis-efecto por consumo de MJ

	Inhalada	Oral	Efectos
<b>Cantidad</b>	2 mg.	5 mg	Euforia discreta
	7 mg.	17 mg.	Cambios perceptuales y en el sentido de tiempo-espacio.
	15 mg.	25 mg.	Cambios en la imagen corporal, distorsiones perceptuales, incoordinación, ilusiones y alucinaciones

Tomado de Brailowsky, 2002.

Se ha encontrado que la MJ inhalada produce efectos agudos más pronunciados, menor tolerancia y mayores efectos de retirada negativos como irritabilidad y depresión (Hart, Ward, Haney y cols., 2002).

La excreción del organismo es prolongada por la alta liposolubilidad que el  $\Delta^9$ -THC presenta, y es a través de la orina y heces. A los 7 días se ha eliminado del 50 al

70% de la sustancia, mientras que el resto se concentra en el tejido adiposo como grasa corporal en los pulmones, en el hígado, en el riñón, en el corazón, en el bazo y en las glándulas mamarias, así como en el cerebro y en los testículos en menor concentración (Lorenzo, 1998). Esta acumulación y liberación gradual dificultan la evaluación de las alteraciones psicológicas y psiquiátricas originadas con el consumo crónico (Brailowsky, 2002). Además, se ha observado la aparición de una tolerancia inversa, es decir, intoxicaciones agudas por  $\Delta^9$ -THC en sujetos consumidores crónicos durante periodos de abstinencia tras la inhalación de dosis mínimas o períodos de ingesta escasa, debido a la liberación de cannabinoides a la sangre desde reservas grasas (Lorenzo, 1998).

### **2.2.1 Tolerancia y Dependencia**

Diversos estudios han descrito un síndrome de abstinencia tras el cese abrupto de consumo, además del desarrollo de tolerancia a sus efectos (Jones, Benowitz & Bachman, 1976; Haney, Ward, Comer y cols., 1999 & 199b; Hart y cols., 2002). El estudio realizado por Budney y cols. (1997) encontró que 7.4% de personas adultas y el 14.4% de adolescentes consumidores de MJ sí cumplían con el criterio diagnóstico de dependencia según el DSM-IV.

En estudios de laboratorio con humanos, Jones y cols. (1976) administraron THC oral (210 mg. al día por 10 días); observaron que los efectos cardiovasculares y subjetivos típicos disminuyeron a medida en que transcurrían los días de administración. Además, al detener la administración, los participantes reportaron irritabilidad, fatiga, decremento del apetito y de sueño, signos que disminuyeron al re-administrar la sustancia.

Un estudio similar realizado con consumidores frecuentes de MJ (6.4 días a la semana, de 1 a 8 cigarrillos por ocasión) con dosis menores de THC oral (20 mg. por dos periodos de 4 días y periodos de abstinencia de la misma duración) encontró resultados similares; los efectos subjetivos disminuyeron en el transcurso de los días de administración, mientras que en el 3er y 4to día de abstinencia, los participantes reportaron ansiedad, depresión, irritabilidad, decremento en la cantidad y calidad de sueño y de ingesta de alimentos (Haney y cols., 1999).

Se encontraron resultados semejantes con THC inhalado en usuarios frecuentes (5.8 días a la semana y 6.7 cigarrillos por ocasión), a los cuales se les proporcionaron cigarrillos placebo y con diferentes concentraciones de THC (0.0%, 1.8% y 3.1%; en dos periodos de 4 días y periodos intermedios de abstinencia de la misma duración). Igualmente, al 3er y 4to día de cese de consumo se presentó un síndrome de abstinencia caracterizado por ansiedad, irritabilidad, depresión y decremento en la calidad y cantidad de sueño, además de dolor estomacal (Haney y cols. 1999b; Hart y cols. 2002).

La dependencia a la MJ es el resultado de la exposición continua al THC, sin embargo el síndrome de abstinencia es considerado relativamente leve en comparación al de otras drogas como los opioides y el alcohol, pero suficientemente significativo en la medida en la que los usuarios reinciden en el consumo para aliviar esta sintomatología.

### **2.3 Farmacodinamia**

Estudios relativamente recientes han evidenciado las causas que originan la diversidad de efectos tras el consumo de MJ. Se ha demostrado que el  $\Delta^9$ -THC posee gran afinidad con receptores metabotrópicos o ligados a proteínas G, distribuidos en diversas partes del SNC denominados receptores canabinoicos (Herkenham, Little & Ross Johnson, 1990) y del SNP (Munro, Thomas & Abu-Shaar, 1993; Galiègue, Marchand & Dossosoy, 1995).

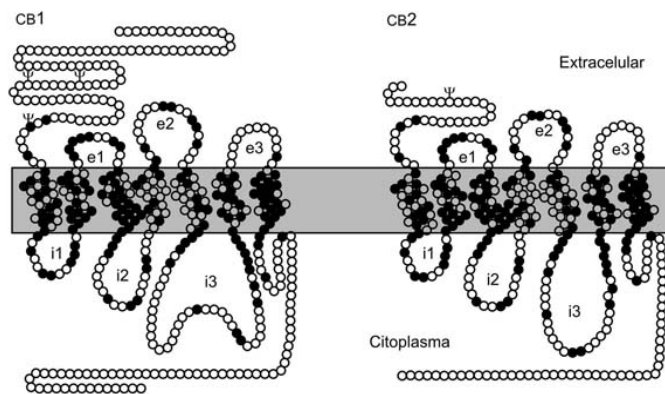
En 1988, Howlett y cols. marcaron radioactivamente un químico derivado del  $\Delta^9$ -THC para conocer el sitio cerebral al cual llegaba. Observaron que la molécula poseía gran afinidad con lo que entonces se llamó receptor canabinoico CB1, ubicado en los axones y terminales nerviosas de neuronas GABAérgicas y los cuales son los más abundantes en el cerebro (Matsuda, 1990 en Nicoll & Alger, 2004; Herkenham y cols., 1990,). Este receptor se encuentra de manera abundante en neuronas de la corteza cerebral, especialmente en áreas frontales, ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo, en la *sustancia nigra pars reticulata* y en menor cantidad en el tallo cerebral, lo cual explica la ausencia de muertes por sobredosis de MJ (Herkenham y cols., 1991) (Ver Fig.4) Estudios posteriores observaron que el THC y otros canabinoides tienen efectos inhibitorios en la liberación de neurotransmisores como el glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, serotonina y acetilcolina (Schlicker & Kathmann, 2001).



La ubicación de los receptores CB1 explica en parte los efectos de intoxicación: las alteraciones observadas en la motricidad se originan por la acción en centros de control motor como el cerebelo, los cambios perceptuales por su acción en la corteza, los cambios en el estado de ánimo por su acción en la amígdala, el aumento del apetito por la acción en el hipotálamo y las deficiencias en la memoria por su acción en el hipocampo (Nicoll & Alger, 2004).

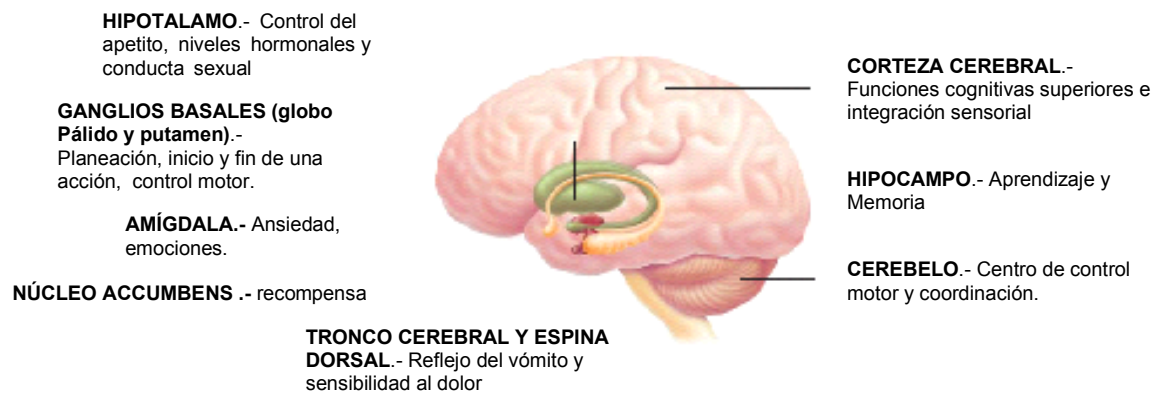
Posteriormente se descubrió el llamado receptor CB2, ubicado en el SNP así como en el sistema inmune (Galiègue, Marchand & Dossosoy, 1995), sin embargo los hallazgos en cuanto a su función han sido menores .

**Fig. 5 Receptores canabinoicos**



Tomado de Neurobiología y Usos Médicos, BUAP

**Fig. 6 Distribución de receptores canabinoicos CB1**

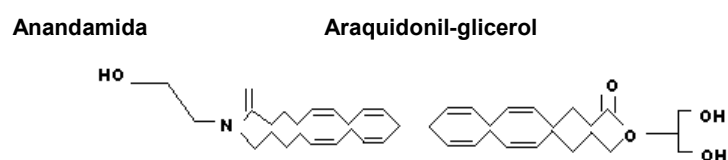


La existencia de dichos receptores más allá de obedecer a la acción de cannabinoides exógenos, puso en evidencia la existencia de sustancias endógenas canabimiméticas con afinidad específica. Es así como en 1992 el Mechoulam y su equipo identificaron la anandamida, un neurotransmisor liposoluble producido en el cerebro con afinidad específica hacia CB1 (Devane, Hanus & Brever, 1992). Posteriormente, Stella, Schweitzer & Piomelli (1997) de la Universidad de California descubrieron el 2-araquidonoyl-glicerol (2-AG), neurotransmisor que abunda en mayor proporción en el cerebro y que junto con la anandamida, constituyen los principales endocannabinoides (Ver. Fig.7).

## 2.4 Endocannabinoides

Los endocannabinoides (EC) son neurotransmisores cuya característica principal es ser ácidos grasos sintetizados a partir del componente membranal N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina. Son liberados por neuronas postsinápticas al elevarse los niveles de calcio intracelular  $Ca^{+2}$ , o bien, cuando algunos receptores ligados a proteínas G se activan (Schlicker & Kathmann, 2001; Stella & Piomelli, 2001). Los endocannabinoides se producen principalmente en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal (Devane y cols. 1992). Su función moduladora se comprendió a partir de la ubicación de los receptores canabinoicos así como del descubrimiento de la señalización retrógrada a mediados de los años noventa (Alger & Pitler, 1995) (Ver Fig.8). Este tipo de señalización comprende la Despolarización Inducida por la Supresión de la Inhibición (DSI) y la Despolarización Inducida por la Supresión de la Excitación (DSE), en donde las neuronas postsinápticas se comunican con las neuronas presinápticas cercanas para inhibir señales inhibitorias y modular señales excitatorias que interfieran con su despolarización. Dicha comunicación se lleva a cabo vía transmisores, especialmente por los EC (Alger & Pitler, 1995; Kreitzer & Regehr, 2001; Alger, 2002).

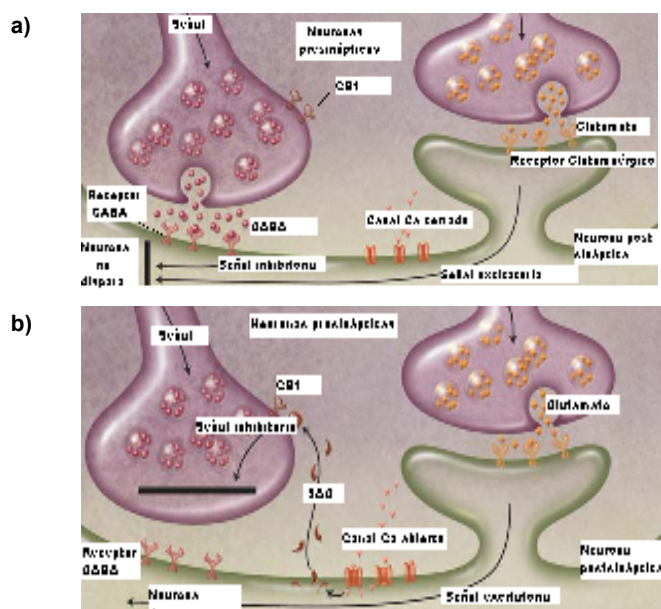
Fig. 7 Estructura química de los EC



Diversos experimentos realizados con antagonistas y agonistas de CB1, evidenciaron el mecanismo de acción de los EC (Wilson & Nicoll, 2001; Kreitzer y Regehr, 2001; Alger, 2002). Dichos estudios mostraron que la presencia de un antagonista, como el SR 141716 en CB1 impide tanto la DSI y la DSE, mientras que la presencia de un agonista como el AM-1241 por tiempo prolongado, también impedirá los procesos de señalización retrógrada por oclusión del receptor. En otras palabras, al elevarse los niveles de calcio en la neurona postsináptica, esta producirá 2-AG u otro EC que viajará de regreso a la neurona presináptica para “inhibir la inhibición” o regular las señales excitatorias. La función primordial de los EC es modular las transmisiones inhibitorias y excitatorias, facilitando la excitabilidad neuronal incluso durante decenas de segundos

Un ejemplo de la importancia de la señalización retrógrada es facilitar la potenciación a largo plazo, proceso en la cual se interrumpe la inhibición temporalmente, permitiendo el ensanchamiento de las sinapsis para almacenar información. Dicho almacenamiento ocurre en pequeños grupos neuronales del hipocampo, y los EC al ser moléculas liposolubles, no se difunden (y por tanto, no actúan) a grandes distancias en el entorno acuoso extracelular. Otro ejemplo de ello es el descubrimiento por Beierlein & Regehr (2006), en el cual EC ubicados en las terminales de neuronas excitatorias del cerebelo, regulaban un gran número de sinapsis involucradas en el control motor e integración sensorial.

Fig. 8 Señalización Retrógrada



Adaptado de Nicoll y Alger, 2004

a) Sinapsis inhibitoria

b) El 2-AG liberado por una célula postsináptica puede provocar que la neurona presináptica disminuya la secreción de GABA. Cambios en los niveles de Ca de la neurona postsináptica pueden provocar la producción de 2-AG, este viajará de regreso al receptor CB1 en la neurona GABAérgica en la DSI; finalmente impedirá la liberación de GABA y permitirá que las señales excitatorias (glutamato) activen la célula postsináptica.

Se ha encontrado que las funciones principales de los EC son: el alivio del dolor, la citoprotección, la regulación del hambre, aspectos cognitivos y de reforzamiento en el SNC, y el control de la musculatura lisa en SNP. De estas funciones se deriva el desarrollo de medicamentos a base de THC para combatir padecimientos como el dolor crónico, ansiedad, náuseas ocasionadas por quimioterapias y estimulación del apetito en pacientes con SIDA y anorexia. Sin embargo la falta de especificidad hacia las áreas sobre las cuales deben de ejercer su mecanismo de acción, ocasiona algunos de los efectos agudos típicos del consumo de MJ (Nicoll & Alger, 2004).

A diferencia de los EC, el THC y demás cannabinoides al ser administrados en mayores cantidades y encontrarse disponibles más tiempo en el torrente sanguíneo, producen una activación prolongada de los receptores CB1 en todo el SNC. El resultado final es una inhibición persistente y continua de la liberación de neurotransmisores de aquellas terminales nerviosas que expresen CB1, además de obstruir y prevenir la DSI y la DSE, fundamentales para procesos cognitivos (Nicoll & Alger, 2004).

## **CAPITULO 3 : EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO CRÓNICO DE MARIJUANA**

### *3.1 Efectos sobre el sistema respiratorio*

Se ha observado que la MJ es responsable de diversos padecimientos en la salud, entre ellos enfisema y cáncer pulmonar. Estudios sobre sus componentes principales han demostrado que además de los cannabinoides, la *C. sativa* sintetiza más de 400 sustancias entre las cuales se encuentran sustancias tóxicas irritantes como benceno, alquitrán e hidrocarburos carcinógenos en una cantidad de 50 a 70 veces más que en el tabaco. Ejemplo de la irritación que provoca es la quemazón, ardor y tos que se presentan durante la inhalación, además de flema en el consumo crónico, aun cuando los consumidores no tengan otros padecimientos respiratorios (NIDA, 2007).

En comparación con el tabaco, los cigarrillos de MJ no tienen filtro, pueden ser más grandes y difieren en la forma de inhalación: la cantidad de humo inhalado y el tiempo que es retenido en los pulmones es mayor (relacionado con los efectos deseados), por lo que la cantidad de agentes tóxicos administrada a los pulmones es mucho mayor y por tanto, el tiempo para que afecte al organismo es menor. Análisis comparativos sobre las consecuencias nocivas han demostrado que fumar de 3 a 4 cigarrillos de MJ, equivale a fumar 20 cigarrillos de tabaco.

Por otra parte, si bien el THC inicialmente produce vasodilatación, el consumo frecuente provoca decrementos en el funcionamiento del sistema respiratorio como obstrucción y daño de las vías respiratorias, deficiencias histopatológicas en la mucosa bronquial y una mayor propensión a padecer infecciones de las vías respiratorias.

También se ha encontrado que el consumo crónico de MJ (10 cigarrillos a la semana por más de 5 años) produce síntomas de bronquitis crónica como tos, jadeo y esputo, así como una frecuencia mayor de episodios de bronquitis crónica en comparación con sujetos no fumadores. Se ha observado que puede causar ruptura alveolar (Tashkin, 1990).

### *3.2 Efectos sobre el sistema cardiovascular*

La taquicardia resultante tras el consumo de MJ, incrementa de manera dosis-dependiente, desde un 20 hasta un 100% y puede aumentar la probabilidad de presentar padecimientos vasculares en sujetos con mayor propensión, por ejemplo, en

sujetos adultos en donde enfermedades de la arteria coronal, cerebrovasculares y de angina de pecho son más frecuentes (Pérez-Reyes y cols., 1991; Hollister, 1988). El uso prolongado también puede producir hipotensión y bradicardia (Adams & Martin, 1996).

Mittleman, Lewis, McClure y cols. realizaron en el 2001 un estudio longitudinal en pacientes que habían sufrido infarto al miocardio y evaluó la relación entre el consumo de MJ y el inicio de síntomas previos al infarto. Encontraron que el 3% de la muestra había consumido MJ en el año anterior al infarto y que gran parte de este porcentaje la había consumido 24 hrs. antes del padecimiento. También observó que el riesgo de sufrir un infarto al miocardio es 4 veces mayor en la hora posterior al consumo, decreciendo rápidamente a 2 veces en la segunda hora. Este decremento obedece al declive rápido de los efectos cardiacos de la MJ. Se cree que este resultado se origina de los efectos del THC sobre la presión arterial y el ritmo cardiaco, así como por una reducción en la capacidad sanguínea para transportar oxígeno.

### *3.3 Efectos sobre el sistema inmune*

Los resultados obtenidos en investigaciones sobre la afectación del Sistema Inmune (SI) por cannabinoides han sido controversiales, ya que la mayoría de estudios se han realizado en tejidos in vitro de animales y humanos utilizando dosis muy altas de THC, incluso en comparación con el consumo crónico prolongado. Además, dichos resultados han sido contradictorios en seres humanos.

Sin embargo, estudios con roedores y primates no humanos han encontrado que los cannabinoides inhiben la actividad antibacterial y antiviral del SI, reduciendo su capacidad para combatir enfermedades, infecciones y tumores. La alta exposición a cannabinoides produce la reducción de órganos linfáticos como el timo en primates no humanos y el bazo en roedores, además de afectar el funcionamiento de células madres en los últimos. También se han observado deficiencias en la producción y función de células esenciales para la inmunidad como anticuerpos, macrófagos y linfocitos en animales, mientras que a altas dosis de THC en cultivos humanos se observó supresión en la proliferación y migración de linfocitos (Adams & Martin, 1996).

### *3.4 Efectos en la salud mental*

Estudios recientes han revelado que el consumo de MJ es uno de varios los factores que interactúan en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas, especialmente la esquizofrenia (Iversen, 2003; Solowij & Michie, 2007).

El consumo de altas dosis de MJ ingerida puede producir alucinaciones, pérdida de control (creencia de estar sujeto a fuerzas externas), delirios de grandeza y de persecución, “inserción” de pensamientos, alucinaciones auditivas, además de percepción distorsionada y cambios bruscos de emociones aun mayores que los producidos comúnmente. Esta psicosis inducida por droga es temporal y desaparece cuando el cuerpo desecha el exceso de THC. Los síntomas mencionados, comunes en la esquizofrenia, han apuntado a un aumento en la actividad del sistema canabinoide como fuente de dicho padecimiento. También se ha encontrado que los consumidores de MJ obtienen puntajes significativamente mayores en la evaluación de rasgos esquizotípicos en comparación de sujetos control (Williams et al. 1996; Skoznik & Spatz, 2001, en Iversen, 2003).

Además, el consumo de MJ conlleva a una disfunción cognitiva leve similar a la sufrida por pacientes esquizofrénicos, y que está mediada por el sistema endocanabinoico. Autopsias post-mortem de estos pacientes han revelado una alta densidad de receptores CB1 en la corteza prefrontal dorsolateral y anterior cingular, así como niveles altos de anandamida en el líquido cefalorraquídeo. Las deficiencias cognitivas encontradas abarcan medidas electrofisiológicas (p. ej. potenciales relacionados a eventos y P300), pruebas neuropsicológicas (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas) y medición del control del movimiento ocular; estas mediciones son consideradas un importante predictor del futuro rendimiento cognitivo de los pacientes incluso bajo medicación (Iversen, 2003; Solowij & Michie, 2007).

### *3.4 Accidentes Vehiculares*

El consumo de MJ no sólo produce deficiencias en el funcionamiento cognitivo, también en la psicomotricidad, lo cual provoca deficiencias en el manejo de automóviles de manera dosis-dependiente. Estudios de simulación de manejo han encontrado que ingerir 300µg/kg. de THC equivale a 0.05g/dl de alcohol, dosis máxima permitida para conducir en algunos países europeos. También se ha observado que el uso reciente de

MJ en altas dosis incrementa el riesgo de sufrir accidentes en comparación con conductores que no la consumen. Los efectos del THC parecen mas prominentes en conductas automatizadas al conducir en comparación con conductas que requieren un mayor control conciente. Además, estas deficiencias aumentan drásticamente con el consumo de alcohol, siendo letales para los individuos que conducen bajo los efectos de ambas sustancias aun en dosis bajas (Raemaekers y cols., 2004).



## **CAPITULO 4 : EFECTOS DE LA MARIJUANA EN LA COGNICIÓN**

Estudios con técnicas como la neuroimagen y la evaluación neuropsicológica, han concluido que el consumo de MJ frecuente y prolongado altera la actividad y funcionamiento cerebral tanto en estados agudos como en diferentes periodos de abstinencia (Volkow, Gillespie, Mullani y cols., 1996; Lundqvist, Jónsson & Warkentin, 2001; Lane y cols., 2004; Yurgelun-Todd, Gruber & Hanson, 1999; Whitlow y cols. 2004; Bolla y cols. 2005).

### **4.1 Neuroimagen**

Técnicas de neuroimagen como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), Resonancia Magnética Funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) y la medición del Flujo Sanguíneo Cerebral (CBF, por sus siglas en inglés) han sido empleadas en consumidores para evidenciar la posible neurotoxicidad de la MJ así como para observar las deficiencias cognitivas observadas en esta población. Se han encontrado alteraciones de los receptores canabinoicos como resultado de la exposición crónica al THC que a su vez influyen en los sistemas de neurotransmisores, especialmente en la dopamina. La alteración del sistema dopaminérgico resulta en la reducción en el metabolismo cerebral, especialmente en el lóbulo frontal y corteza cerebelar reversible en estados agudos (Loeber & Yurgelun-Todd, 1999).

Se ha encontrado que en *estados agudos*, el THC produce incrementos en el CBF y metabolismo cerebral de manera dosis-dependiente en áreas como la ínsula, lóbulos temporales, cíngulo anterior y cerebelo, además de la CPF, corteza orbitofrontal (COF) y ganglios basales (GB); éstas áreas además de participar en habilidades cognitivas como memoria, atención y funciones ejecutivas, se relacionan con los efectos subjetivos experimentados, con la regulación de conductas como la compulsión, la auto-administración y con las propiedades reforzadoras de las MJ y drogas en general (Volkow y cols., 1996; Matthew y cols., 1997 en Lundqvist, 2005). Por otra parte, se han encontrado decrementos en el CBF de regiones relacionadas con la atención, como lóbulo parietal, lóbulo temporal, lóbulo frontal y tálamo (O'Leary, Block, Koeppe y cols., 2002).

También se ha encontrado que en estados basales y 24 horas de abstinencia, los consumidores presentan decrementos en el CBF en ambos hemisferios cerebrales y en el lóbulo frontal (Lundqvist y cols., 2001), así como hipometabolismo cerebelar tras 3 días de cesación del uso e hipoactividad en cerebelo, vermis y CPF a las 26 hrs. de abstinencia. (Volkow y cols., 1996; Block y cols., 2000<sup>a</sup>, en Lundqvist, 2005). En el Cuadro 3 se presentan los principales hallazgos de la actividad cerebral con técnicas de neuroimagen en estados agudos y abstinencia.

**Cuadro 3. Estudios de Neuroimagen y MJ**

<b>AUTOR</b>	<b>TECNICA NEUROIMAGEN</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>ESTADO</b>	<b>RESULTADOS</b>
Tunving y cols., 1986 en Loeber, 1999.	CBF por inhalación de xenón	Consumidores hombres con historia de min. 6 meses vs. Sujetos control	Estado basal	CBF 11% menor en consumidores revertido con 2 semanas de abstinencia.
Volkow y cols., 1996.	PET, metabolismo cerebral	Consumidores crónicos con 3 días de abstinencia vs. Sujetos control	Estado Basal  2 mg. Intravenoso de THC	Metabolismo global cerebelar menor en consumidores.  Incremento en metabolismo de GB, CPF y COF de consumidores.
Matthew y cols., 1997, en Lundqvist, 2005.	PET y MRI	Consumidores crónicos	Placebo  Dosis baja  Dosis alta	Incremento leve del CBF general. Incremento de CBF global, constante en lóbulo frontal y cíngulo derechos e ínsula izq. Incrementos en CBF global, constante en lóbulos frontales, temporales, parietales bilaterales, giro del cíngulo, ínsula, GB y tálamo.
Block y cols., 2000 <sup>a</sup> en Lundqvist, 2005.	PET, actividad cerebral	Consumidores jóvenes frecuentes con 26 hrs. de abstinencia vs. Sujetos control	Estado Basal	Hipoactividad en cerebelo bilateral posterior, vermis y CPF ventral bilateral; 9% hipoactividad en el cerebro de consumidores
Lundqvist y cols., 2001.	CBF	Consumidores crónicos con x= 1.6 días de abstinencia vs. Sujetos control	Estado Basal	CBF hemisférico y frontal menor en consumidores

Las técnicas de neuroimagen funcional, es decir, aquellas aplicadas durante la ejecución de pruebas neuropsicológicas, han encontrado diferencias en la activación y funcionamiento cerebral entre sujetos control y consumidores de MJ. En el Cuadro 4 se presentan los principales hallazgos en cuanto a técnicas de neuroimagen aplicadas durante la ejecución de pruebas neuropsicológicas.

**Cuadro 4. Neuropsicología, Activación y Funcionamiento Cerebral en Consumidores de MJ**

<b>AUTOR</b>	<b>TÉCNICA NEUROIMAGEN</b>	<b>PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA</b>	<b>RESULTADOS</b>
Yurgelun-Todd y cols., 1999 en Lundqvist, 2005	fMRI	Memoria de trabajo	Hipoactivación de CPF dorsolateral
Block y cols., 2002	CBF con 26 hrs. de abstinencia	Memoria (evocación) y atención selectiva	Decrementos CBF en CPF, incremento en cerebelo, lateralización en hipocampo.
Eldreth y cols., 2004	fMRI con 25 días de abstinencia	Funciones Ejecutivas, efecto Stroop	Hipoactivación del CA, de CPF izquierda e hiperactividad del hipocampo
Kanayama y cols., 2004	fMRI de 6-36 hrs. de abstinencia	Memoria Espacial	Hiperactividad cerebral general
Bolla y cols., 2005	PET con 25 días de abstinencia	Toma de Decisiones	Hiperactivación de cerebelo izquierdo, COF y CPFDL derechas

Adaptado de Lundqvist, 2005

La hipoactividad observada en ciertas áreas cerebrales, en contraparte con la hiperactividad de otras e incluso del cerebro en general, se ha explicado como una forma de compensación de los déficits cognitivos que los consumidores presentan, desarrollando vías neurales alternas y realizando un mayor esfuerzo que facilite la ejecución de las tareas (Kanayama y cols., 2004).

Estudios electrofisiológicos de la actividad cerebral (potenciales relacionados a eventos y el paradigma P300) se han asociado a funciones cognitivas como la atención selectiva, la filtración de la información y la velocidad de procesamiento. Se ha observado que consumidores crónicos presentan deficiencias para sostener la atención y filtrar información irrelevante de manera paralela a los años de uso, así como una velocidad de procesamiento retardada relacionada con la frecuencia de consumo (Solowij, Michie & Fox, 1995).

Finalmente, los estudios con MRI realizados en consumidores jóvenes frecuentes, no han revelado la existencia de atrofia ni de cambios globales o regionales en el volumen cerebral o muerte neuronal, en comparación con sujetos sin historia de consumo (Block y cols., 2000b; en Lundqvist, 2005).

Otro tipo de estudios son las evaluaciones neuropsicológicas, cuyo espectro de uso se ha extendido recientemente a la investigación de las funciones cognitivas de consumidores de drogas, encontrando deficiencias en el aprendizaje, memoria,

atención y las funciones ejecutivas. Sin embargo es necesario precisar y definir a la Neuropsicología como herramienta diagnóstica del daño cerebral.

## **4.2 Neuropsicología**

Es una rama de la psicología encargada del estudio de forma indirecta o no invasiva de la organización cerebral así como del diagnóstico de lesiones y malfuncionamiento cerebral. Concibe al SNC como un *sistema funcional* y al cerebro como *un órgano conformado por estructuras diferenciadas en constante interacción, y que poseen una función y aporte específicos que dan funcionamiento a dicho sistema.*

Nace a mediados del siglo XIX a partir de las observaciones de científicos como Paul Broca, Carl Wernicke y Alexander R. Luria sobre los efectos en la conducta ocasionadas por lesiones del SNC. Este último señala que los objetivos principales de la Neuropsicología son: localizar el daño de las lesiones cerebrales para realizar un diagnóstico temprano que pueda tratarse lo antes posible y entender los componentes de funciones psicológicas complejas, que a su vez son el producto de la actividad *integrada* de diferentes partes del cerebro (en Ardila & Ostrosky, 1991).

La Neuropsicología se define como *el estudio de las relaciones existentes entre la función cerebral y la conducta humana* (Hécaen y Albert, 1978, en Ardila y Ostrosky, 1991). Estudia los efectos que una lesión, daño o funcionamiento anómalo de las estructuras del SNC tiene sobre procesos cognitivos, psicológicos y emocionales. Estos déficits pueden estar provocados por traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebro-vasculares o ictus, tumores cerebrales, enfermedades neurodegenerativas o por toxicidad de sustancias que afecten el SNC.

### **4.2.1 La evaluación neuropsicológica**

Al igual que otras evaluaciones de orden psicológico, la evaluación neuropsicológica requiere la participación activa del sujeto, que éste emita consistentemente respuestas voluntarias. Sus objetivos son: verificar la existencia y magnitud de alteraciones cognoscitivas resultado del posible daño cerebral, y en caso de que existan, determinar la habilidad del paciente para desempeñarse en su vida cotidiana mediante el establecimiento de un programa de rehabilitación adecuado (Ardila & Ostrosky, 1991).

A diferencia de la Psicometría, la evaluación Neuropsicológica busca un patrón de ejecución de orden cualitativo y cuantitativo con un análisis más fino de síntomas y signos que permita distinguir un síndrome neuropsicológico de la normalidad, así como de un síndrome orgánico o un cuadro psiquiátrico. La aproximación de la Neuropsicología presupone que cualquier tipo de lesión cerebral altera la conducta de una forma singular y que las diferencias conductuales observadas en los pacientes se deben a la severidad de la afección y a las características de la personalidad.

Para realizar la evaluación e interpretación del daño cerebral se toma en cuenta el posible tamaño, la localización y tipo de lesión, así como la edad del paciente, la dominancia cerebral y duración de la condición, además de la teoría o modelo que respalda los resultados obtenidos.

En la actualidad existen baterías neuropsicológicas que evalúan funciones cognitivas como la atención, memoria, lenguaje, funciones superiores como las funciones ejecutivas y habilidades más complejas como la toma de decisiones. El estudio de estas capacidades superiores tomó importancia a partir de la observación de pacientes con lesiones frontales que conservaban habilidades como el lenguaje, la memoria de trabajo y la atención (Damasio, 1998), mientras presentaban una sintomatología particular que impedía su desarrollo personal y social.

### ***4.3 Corteza Prefrontal y Cognición***

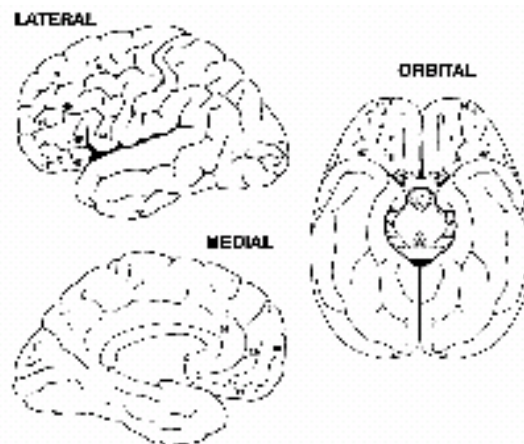
En el siglo XIX, gracias a la observación de pacientes con traumatismos cerebrales y heridas de guerra en áreas frontales, se comprendió el papel fundamental que ésta región cerebral tiene en la conducta humana. Los pacientes con lesiones frontales se caracterizaban por presentar cambios bruscos en la personalidad, inestabilidad emocional, impulsividad y alteraciones en la conducta, además de mostrar indiferencia ante estos defectos, fracasos, y ante las consecuencias de sus acciones (Flores, 2006).

En 1986 Luria caracterizó el síndrome frontal por “una profunda alteración de las reacciones afectivas, la falta de conflictos al tomar decisiones, que en los casos más graves, afectaba la actividad crítica de los propios actos y la evaluación conciente de la conducta” (citado en Flores, 2006).

De acuerdo a Luria, a inicios del siglo XX, estudios donde se realizaba la extirpación y estimulación de regiones frontales en animales encontraron que estos no podían evaluar adecuadamente el resultado de sus acciones, ni establecer relaciones entre las experiencias pasadas y las presentes, además de una incapacidad de dirigir su conducta hacia acciones benéficas. Por otra parte, Jacobsen en 1935 reportó que con la extirpación de los lóbulos frontales de animales, era imposible producir “neurosis experimental, por ausencia de conflicto en la toma de decisiones” (en Flores, 2006).

La corteza prefrontal (CPF) es la corteza de asociación de los lóbulos frontales, constituye la tercera parte de la corteza cerebral y es una de las regiones de mayor desarrollo evolutivo. Se conecta con prácticamente todo el cerebro, con estructuras córtico y subcorticales. Alcanza su máxima maduración en la vida adulta y permite el desarrollo de capacidades cognitivas superiores y exclusivas del ser humano, denominadas desde un enfoque neuropsicológico “funciones ejecutivas” (FE). Anatómicamente, la CPF se divide en tres regiones conectadas entre sí y de forma bidireccional con el hipocampo y con los núcleos anterior y dorsal talámico: CPF dorsolateral o lateral, CPF medial y CPF orbital (Fig. 9); cada una con organización funcional y conectividad particulares (Fuster, 2002).

**Fig. 9 División anatómica de la CPF**



Tomado de Fuster, 2002

La CPF dorsolateral se conecta con los ganglios basales, hipocampo y con la corteza de asociación occipital, temporal y parietal, convirtiéndose en un centro de convergencia sensorial e intermodal necesario para la memoria de trabajo, cuya

finalidad es la retención temporal de información somatosensorial para la solución de un problema o para realizar operaciones mentales. La CPF orbital y medial se conectan con el hipotálamo y otras estructuras límbicas; en términos generales, se asume que las conexiones prefrontal-límbicas se relacionan con el control de las emociones, mientras que las conexiones prefrontal-estriatales se relacionan con el control motor (Fuster, 2002). Rubin y Harris (1998, en Flores, 2007) identifican las principales estructuras frontales y los circuitos que forman, relacionándolos con otros procesos neuropsicológicos:

Corteza dorsolateral: funciones ejecutivas

Corteza orbital: conducta social

Corteza medial: motivación

La función primordial de la CPF es la integración de estímulos, acciones y planes de acción en secuencias de conductas dirigidas a un fin, o bien, en la organización temporal de acciones hacia metas biológicas o cognitivas (Fuster, 2002). Participa activamente en el aprendizaje, memoria, tono afectivo y emocional, regulación autonómica, control de impulsos e inhibición y motivación), entre otras (Kaufer & Lewis, 1998 en Flores, 2007) (Cuadro 5).

Debido a la complejidad y variabilidad de funciones atribuidas a la CPF, se puede decir que funciona como un “director de orquesta”, combinando y coordinando aspectos cognitivos, emocionales, perceptivos y de volición necesarios para la emisión de conductas fundamentales para el desarrollo social y profesional del ser humano, entre ellas la planeación, la resolución de problemas, la conducta social, el juicio, la personalidad y la toma de decisiones (Jódar-Vicente, 2004; Damasio, 1998; Bechara, 2003).

En el Cuadro 5 se presentan las funciones ejecutivas asociadas las principales estructuras de la CPF.

**Cuadro 5. Funciones Ejecutivas y CPF**

AUTOR	ÁREA	FE
Lezak, 1995  Fuster, 1999  Stuss & Alexander, 2000 en Flores, 2007	Corteza Dorsolateral	Establecimiento de metas Feedback Monitoreo  Organización, planeación y programación de acciones  Planeación Abstracción Memoria de trabajo Solución de problemas complejos Generación de hipótesis Flexibilidad Mental Seriación y secuenciación
Fuster, 2002	Corteza Medial	Control inhibitorio Detección y solución de conflictos Esfuerzo atencional Regulación de la agresión Estados motivacionales
Damasio, 1998 Rogers, 1998 en Damasio, 1995.  Rolls, 1998 en Robers, 1998	Corteza Orbital	Inhibición Inicio e intencionalidad de acciones Regulación de las emociones Conductas afectivas y sociales Toma de decisiones basada en estados afectivos Procesamiento de la información relacionada con la recompensa

Para efectos de esta tesis, se ahondará en los aspectos neurofuncionales de la Toma de Decisiones y la COF.



#### 4.4 Toma de Decisiones y Corteza Orbitofrontal

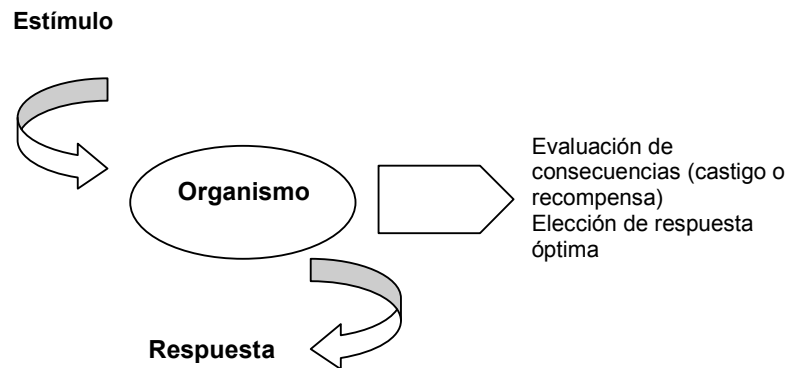
La Toma de Decisiones (TD) se define como *“la habilidad para seleccionar el mecanismo de acción más adaptativo y favorable para el organismo, dentro de una serie de conductas alternas”* (Bechara, 2000). En la figura 10 se presenta un esquema del proceso de TD.

Skinner (1953) postuló que las decisiones (sobre la conducta idónea a manifestar) están típicamente motivadas por el deseo de obtener alguna recompensa o bien, para evitar algún estímulo aversivo, permitiendo así la supervivencia y adaptación del individuo al medio que lo rodea.

De acuerdo a Damasio (1995), la TD depende de funciones como la atención, la memoria de trabajo, de operaciones neurobiológicas conscientes e inconscientes así como el conocimiento o experiencias previas.

El ejemplo más conocido de alteraciones en la TD fue el caso de Phineas Gage, un trabajador respetado, sociable y responsable que después de sufrir un trágico accidente en el cual una varilla de metal entró por su pómulo izquierdo, se introdujo al cerebro por la región orbitofrontal y dorsolateral para salir por el lado derecho del cráneo, se volvió irresponsable, impulsivo, profano, vulgar e incapaz de inhibir conductas que fueran en contra de sus deseos inmediatos. Mostraba una incapacidad de tomar decisiones apelando a sus propios beneficios, “no había evidencia de preocupación por su futuro, ni siquiera deliberación”; no podía tomar buenas elecciones, ni siquiera neutrales, eran definitivamente desfavorables. En la Figura 11 se presenta la reconstrucción por imagen del cerebro de Gage. de acuerdo al Dr. Harlow, médico que lo atendió a partir del accidente. Tiempo después de su accidente, Gage intentó regresar a su trabajo anterior, pero sus incapacidades, la ausencia de disciplina y su nueva capacidad para “encontrar algo que no le convenía”, lo orillaron a desempeñar trabajos en granjas, de chofer y como fenómeno de circos, para morir a los 38 años a causa de convulsiones epilépticas (Damasio, 1995).

Fig. 10 Esquema del proceso de TD

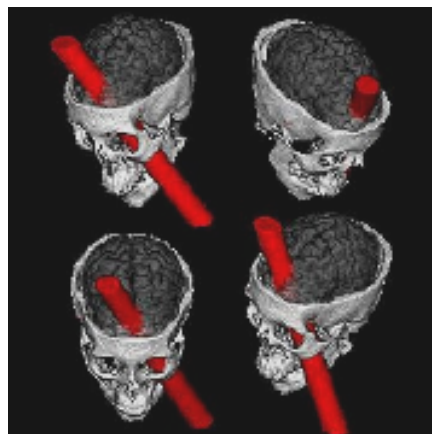


Adaptado de Bechara, 2000.

La TD es un proceso complejo : recibimos múltiples estímulos y a partir de la experiencia, el aprendizaje y la evaluación de castigos o recompensas, elegimos la respuesta más óptima que apele por la supervivencia y el bienestar para ser finalmente emitida.

Otro caso más reciente también reportado por Damasio es el de “Elliot”, hombre joven, exitoso a nivel personal y profesional al cual a la edad de 35 años se le detectó un tumor cerebral. El meningioma fue removido, al igual que parte de la corteza orbitomedial derecha; la aplicación de pruebas neuropsicológicas de inteligencia, memoria, habilidades visoespaciales y reconocimiento de caras no arrojó deficiencias en éstas capacidades, ni siquiera en pruebas relacionadas con las FE. Sin embargo, meses después de la operación, “Elliot” había perdido su trabajo, estaba en bancarrota, se había divorciado y vuelto a casar con una prostituta a la cual no llevaba más de un mes de conocer y tenía dificultades para mantenerse en un trabajo; parecía no aprender de los errores que cometía y por el contrario, reincidía en acciones que no apelaran por su bienestar. Su capacidad para tomar decisiones estaba afectada, así como para realizar planes en el futuro (Damasio, 1995).

Fig. 11 Reconstrucción con neuroimagen del cráneo de Phineas Gage y de trayectoria de la varilla



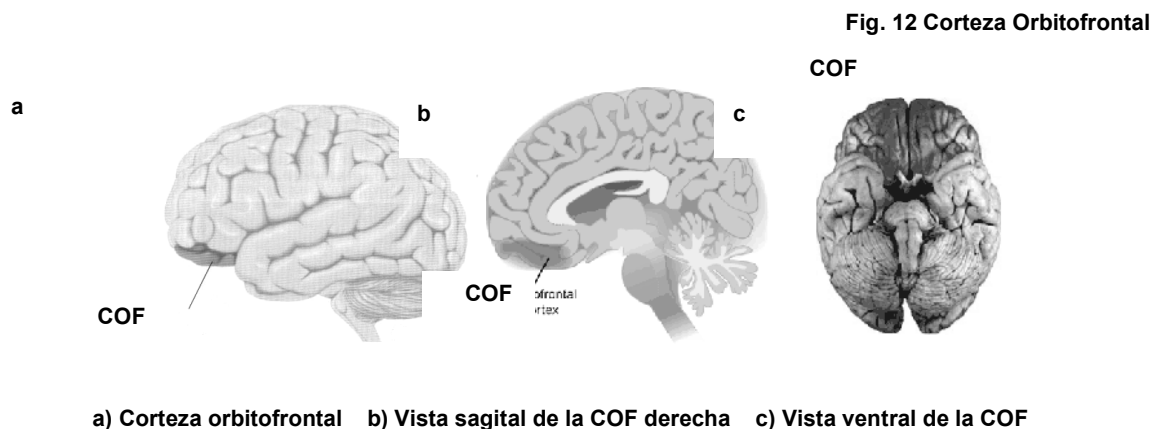
Tomado de Damasio A., 1995

Luria resalta el aspecto funcional del daño frontal, destacando la conservación de capacidades intelectuales pero con la presencia de cambios conductuales, como cuadros de irritación e impulsividad que alteran la previsión y estimación de consecuencias de los actos realizados; caracterizó al paciente frontal como emocionalmente inestable y con la peculiaridad de que los fracasos no le producían reacciones afectivas, llegando a presentar indiferencia ante su medio ambiente: “La conciencia lúcida cede el paso a la confusión y se rompe la unidad de la personalidad” (Luria, 1986 en Flores, 2007).

Los pacientes estudiados por Damasio presentaban habilidades como conocimientos generales, capacidad intelectual, lenguaje, memoria de trabajo, atención y habilidad para solucionar problemas intactos, mientras presentaban dificultades al planear su día de trabajo, al planear su futuro inmediato, a mediano y a largo plazo, para elegir las amistades, compañeros y actividades adecuadas. Los planes que realizaban, las personas que elegían así como las actividades que realizaban resultaban en pérdidas financieras, de estatus social, y por tanto, representaban pérdidas para su familia y amigos. Las decisiones que tomaban no eran benéficas para sí mismos, eran socialmente inadecuadas y presumiblemente diferentes a las que hubieran tomado en una etapa premórbida (Bechara, Damasio, Tranel & Anderson, 1998; Damasio, 1995).

Se han realizado estudios que buscan elucidar el papel que la COF ejerce en la TD (Damasio, 1994; Mishkin, 1964 en Wallis, 2007; Rolls, 1994 en Wallis, 2007).

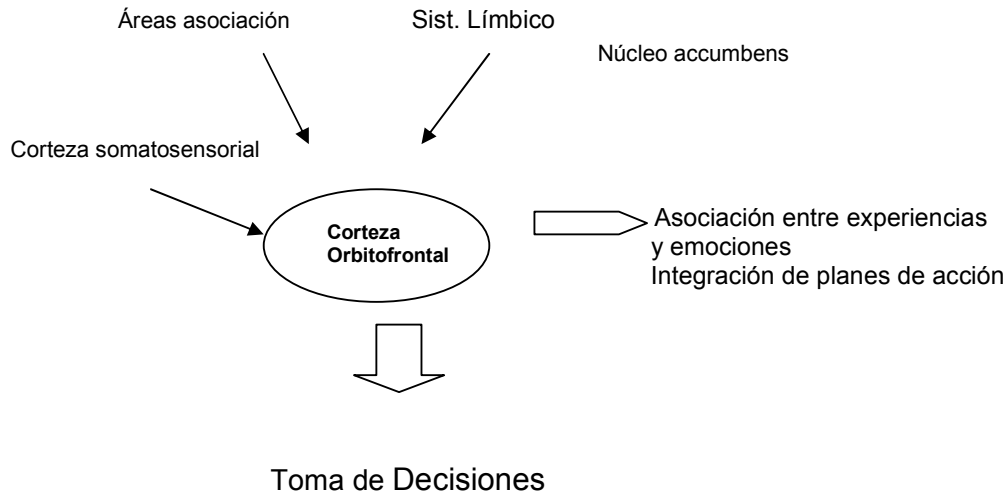
Damasio (1994) relaciona el daño en la corteza orbitofrontal (COF) y/o ventromedial (CVM; Fig. 14) con deficiencias en la TD a nivel personal y social, relacionando la sintomatología típica de pacientes frontales y las conexiones que la COF mantiene, especialmente con el sistema límbico. En la Figura 12 se presenta la COF.



Por otra parte, la COF se ha asociado con el procesamiento de la recompensa. Según Wallis, (2007) integra la información relacionada con ella y calcula su valor para posteriormente ser almacenada en la memoria de trabajo en la CPF dorsolateral y entonces planear y organizar una acción que le permita obtener dicha recompensa. Experimentos en macacos con lesiones orbitofrontales han encontrado la ausencia de reversibilidad en experimentos de asociación estímulo-recompensa: los macacos respondían a estímulos que ya no eran reforzados o a estímulos que nunca lo fueron (Mishkin, 1964 en Wallis, 2007). Se encontró la misma deficiencia en estudios posteriores con humanos, en donde además, la ejecución de la tarea se correlacionaba con la incapacidad diaria de los pacientes (Rolls, 1994 en Wallis, 2007). Estos resultados surgen como una posible explicación de las deficiencias que presentan los pacientes orbitofrontales, al ser incapaces de modificar su conducta como respuesta al feedback negativo. Un ejemplo de este malfuncionamiento ocurre en el consumo de drogas y la incapacidad de los adictos de detener el consumo a pesar de que exista tolerancia o incluso el que ya no sea gratificante (Volkow & Fowler, 2004). Es importante resaltar que la COF mantiene una fuerte conexión con el centro del placer, el núcleo accumbens (Haber et al., 1995 en Wallis, 2007) y la amígdala, además del giro del cíngulo y el hipocampo (Carmichael y Price, 1995<sup>a</sup> en Wallis, 2007); también recibe proyecciones de neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental que la convierten en un blanco directo de los efectos reforzadores de las drogas y en un centro de integración de información de áreas límbicas con la capacidad de modular respuestas como el craving y la ingesta (Volkow y Fowler, 2000). En la Figura 13 se presenta un esquema de las conexiones de la COF.

(como la posibilidad de ser castigados), debido a que no pueden “marcar” estas conductas con estados afectivos particulares, situación que ha sido mostrada con casos clínicos (Price et al. 1990; Eslinger et al. 2004, en Flores, 2007).

Fig. 13 Conexiones de la COF



Adaptado de Damasio, 1994 y Rolls, 1994.

#### 4.5 Teoría de los Marcadores Somáticos

Damasio elabora la Teoría de los Marcadores Somáticos, en la cual la COF, la CVM y los núcleos subcorticales “marcan” las experiencias vividas, sus componentes (p. ej. actores, escenario, planes de acción, las ganancias a corto y largo plazo) y las emociones experimentadas (negativas o positivas) como “marcadores somáticos”: asociando un estado fisiológico-afectivo a una situación o conducta social específica. Posteriormente, al presentarse la situación o conducta somáticamente marcada, la COF, la CVM y estructuras subcorticales reactivarán la emoción asociada y producirán la respuesta que mejor le convenga para la adaptación y supervivencia del organismo, es decir, tomará la decisión adecuada. En otras palabras, los marcadores somáticos facilitan la toma de decisiones en cuanto a que ayudan a reducir el espacio para el análisis costo-beneficio, ya que en la ausencia de un marcador somático, las opciones de acción y ganancias se homogenizan, y la elección dependerá totalmente de operaciones lógicas, más allá de la combinación más adecuada de acción-resultado. Además, la estrategia sería más lenta y sería imposible tomar en cuenta las experiencias pasadas. Este patrón de lentificación en la toma de decisión errónea es

común en pacientes orbitofrontales, en donde el azar, la impulsividad y la anulación de experiencias previas son el patrón característico.

Cabe mencionar que la COF es la única estructura frontal con conexiones eferentes a centros de control autonómico y con influencia en el control visceral como hipotálamo y la materia gris periacueductal (Ongur y cols., 1998 en Wallis, 2007), explicando así la estrecha relación entre la ausencia de estabilidad emocional, de asociación de experiencias previas y de conductas adecuadas al contexto típicas de pacientes orbitofrontales.

Damasio destaca que en la infancia, la COF es el soporte cerebral de los procesos de aprendizaje para las conductas y relaciones sociales, que a su vez están basadas en procesos afectivos. Por medio de esta teoría se pueden explicar las alteraciones de conducta antisocial producidas por el daño frontal en la infancia, en donde los pacientes (algunos delincuentes) no pueden aprender de sus errores o estimar las consecuencias negativas de sus actos

#### **4.6 Toma de Decisiones y Neuropsicología**

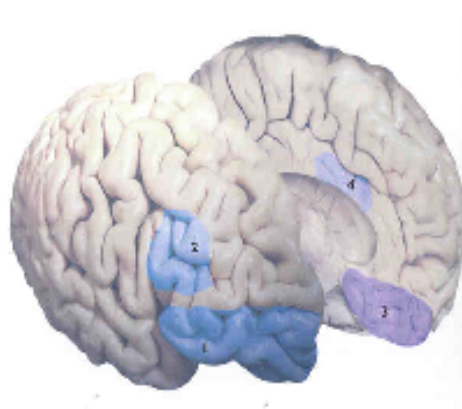
En 1994, Bechara desarrolló una prueba neuropsicológica sistematizada y objetiva del procesamiento riesgo-beneficio, que busca asemejar situaciones cotidianas en donde se deben posponer gratificaciones inmediatas a cambio de beneficios futuros. El *Iowa Gambling Task* (IGT) consiste en 4 grupos de cartas, las cuales tienen supuestas ganancias y pérdidas “monetarias”, y cuyo objetivo es que el sujeto obtenga la mayor cantidad de ganancias posibles. Con base en el aprendizaje de cuáles grupos de cartas son los que proporcionan *mayores ganancias* y tienen *menos castigos* (pérdida de puntos) al final, el sujeto tiene que identificar qué grupos de cartas le resultan ventajosas o desventajosas. La prueba presenta dos características principales: sus premisas son inciertas y tiene condiciones cambiantes de reforzamiento positivo y negativo (Bechara, 2003). Las cartas que proporcionan altas ganancias inmediatas, representan también en el mediano y largo plazo pérdidas mayores, en tanto que las cartas con ganancias inmediatas menores, representan en el mediano y largo plazo pérdidas también menores. El mejor desempeño se obtiene entonces seleccionando cartas que a pesar de tener una ganancia baja inmediata, en el mediano-largo plazo proporcionarán estratégicamente, una mayor cantidad de ganancias.

Por medio de neuroimagen funcional se ha encontrado una mayor activación de la COF durante la ejecución de esta prueba (Bolla y cols., 2005).

Ernst, Bolla, Mouratidis y cols. (2002) encontraron otras estructuras que participan en la TD, además de la COF, como la CDL, corteza ventrolateral, corteza del cíngulo anterior, la ínsula, corteza parietal, tálamo y el cerebelo (Fig. 14).

También encontró una correlación positiva entre la ejecución y la activación de estructuras del lado derecho, relacionadas con el procesamiento motivacional y emocional, planeación, memoria de trabajo, resolución de conflictos, inhibición y control motor. Dicha lateralización de la actividad cerebral podía ocurrir por el procesamiento emocional de riesgos y recompensas y por el aspecto volicional de la TD.

**Fig. 14. División anatomofuncional de la CPF**



1. COF
2. CPF dorsolateral
3. Corteza ventromedial
4. Corteza del cíngulo anterior

Tomado de Roberts, 1998.

Rolls (1998) destaca la función de la COF y el aprendizaje asociativo, la cual se encuentra especializada en reforzadores primarios y en el reajuste de asociaciones estímulo-reforzador. Pacientes con lesiones frontales pueden expresar verbalmente las respuestas correctas pero son incapaces de realizar las acciones apropiadas para obtener recompensas/castigos vividas por experiencias previas.

Al estudiar los cambios en medidas fisiológicas como las respuestas anticipatorias en la conductancia de la piel (medida de respuesta autónoma ante situaciones con carga

emocional), durante la aplicación del IGT, Bechara y cols. (2000) encontraron que los sujetos normales sí emitieron dichas respuestas antes de elegir cartas de desventaja en la medida en que los sujetos aprendían las relaciones riesgo-beneficios de la prueba. Sin embargo, los pacientes con lesiones ventromediales no presentaron la respuesta anticipatoria ante selecciones de alto riesgo. Señalan que esta condición puede explicar la insensibilidad general a las consecuencias futuras de sus acciones.

Actualmente, otro tipo de estudios se ha enfocado en la afectación que los consumidores de drogas podrían presentar en la toma de decisiones, al ser los lóbulos frontales, áreas abundantes de receptores canabinoicos, susceptibles a cambios funcionales tanto en estados agudos como en abstinencia y al ser la COF, una estructura que se encuentra directamente afectada por el consumo de drogas.

#### **4.7 Efectos Neuropsicológicos de la Marihuana sobre la Toma de Decisiones**

La TD es aparentemente una capacidad que se afecta en consumidores crónicos de drogas (Grant, Contoreggi & London, 2000). Esto se puede evidenciar por el uso persistente de drogas potencialmente neurotóxicas, a pesar de futuras consecuencias potencialmente negativas físicas, psicológicas, sociales y legales. Estudios epidemiológicos sobre las consecuencias negativas de intoxicación por MJ han encontrado incidencia en conductas de riesgo como daño físico, arrestos y accidentes vehiculares relacionados con la frecuencia del consumo (Cunningham y cols., 2000).

Estudios neuropsicológicos han encontrado deficiencias en la TD en policonsumidores, así como en consumidores de MJ, cocaína, y alcohol (Grant, y cols., 2000; Bolla y cols., 2005; Whitlow y cols., 2004; Bechara, Dolan, Denburg y cols., 2002; Verdejo-García, Benbrook, Funderburk y cols., David, Cadet, Bolla, 2007 ).

Grant y cols. (1999) aplicaron el IGT a policonsumidores de drogas (media de edad=35.2; d.e.=0.9) y a sujetos control (x edad = 31; d.e.=1.3). Además aplicaron el Wisconsin Card Sorting Task (WCST), prueba relacionada con la CPF dorsolateral y la elección, planeación y flexibilidad mental en los consumidores. Encontraron que los consumidores puntuaron significativamente más bajo que los sujetos control en el IGT pero no en el WCST, concluyendo que esta población tiende a tomar decisiones que conllevan a pérdidas a largo plazo en contraposición de ganancias pequeñas



inmediatas. El IGT se asoció al estudio de disfunciones cognitivas asociadas al abuso de drogas.

Bolla, y cols. (2005) evaluaron a consumidores moderados de MJ (8-35 cigarrillos por semana;  $x$  edad = 26 años) y crónicos (53-84 cigarrillos a la semana y  $x$  edad = 25 años) con 25 días de abstinencia utilizando PET durante la aplicación del IGT. Encontraron una relación entre la cantidad de MJ consumida, la ejecución de la prueba y las alteraciones en la actividad cerebral. Los consumidores crónicos mostraban menor activación en COF y CDL, así como una ejecución deficiente del IGT, mientras que los consumidores moderados presentaban una ejecución y actividad cerebral semejante a los sujetos control. Concluyeron que los consumidores crónicos de MJ no aprenden a asociar las emociones vividas en experiencias negativas pasadas y las consecuencias de sus actos, actuando únicamente en consecuencia de los aspectos reforzantes de una situación, que en este caso serían los efectos de la MJ.

Por otra parte Whitlow y cols. (2004) evaluaron con el IGT a usuarios de MJ ( $x$  años edad = 28;2) con una historia de consumo de 5 años y 25 días al mes con 12 horas de abstinencia en comparación con sujetos control ( $x$  años edad = 25  $\pm$  2). Concluyeron que los consumidores padecían de una deficiencia para balancear las recompensas y los castigos, conducta que podría contribuir al consumo de drogas, y que ésta era posiblemente atribuible al consumo de MJ y/o a diferencias genéticas o conductuales.

Verdejo y cols. (2007) evaluaron a consumidores de MJ ( $x$  edad = 25.7  $\pm$  4.9; 2 años de historia de consumo y 4 veces por semana) con 48 hrs. de abstinencia, en comparación con consumidores de cocaína y no consumidores en dos sesiones del IGT; con la finalidad de comparar la ejecución y el aprendizaje de los grupos. Tanto los consumidores de MJ como los de cocaína puntuaron significativamente más bajo que los sujetos control; los consumidores de cocaína mostraron el menor nivel de aprendizaje entre sesiones y los consumidores de MJ mostraron menor aprendizaje en la sesión 2. Observaron una ejecución dosis-dependiente, en la cual a mayor cantidad de consumo de droga, menor era la ejecución de los consumidores.

Por otra parte Lane y cols. (2004) aplicaron una prueba similar al IGT que mide "conductas riesgosas" a 10 sujetos consumidores de MJ bajo los efectos agudos ( $x$

edad= 24.5 años; 7.4 episodios al mes), utilizando cigarrillos placebo y con diferentes niveles de concentración (0.0%, 1.77% y 3.58% de THC). Encontraron que los consumidores emitían dichas conductas cuando se encontraban bajo la influencia de la intoxicación de 3.58%, nivel que podía interrumpir los procesos de inhibición y entonces dar paso a conductas riesgosas. Concluyeron que la ausencia de cambio hacia elecciones de menor riesgo se debía a la influencia de la MJ sobre estructuras prefrontales y límbicas, así como a la incapacidad de prever consecuencias futuras (Bechara, 2003).

Sin embargo, Vadhan y cols. (2007) realizaron investigaciones utilizando el IGT en consumidores (25.4 años  $\pm$  4) frecuentes (3.8  $\pm$  2.8 años de consumo) utilizando placebo y cigarrillos con diferentes concentraciones (0.0%, 1.8% y 3.9% THC), sin encontrar deficiencias en la ejecución pero sí en el tiempo para realizar la prueba. Atribuyeron la ausencia de diferencias a una supuesta compensación a los efectos agudos de la MJ con el tiempo de ejecución, además de la ganancia monetaria ofrecida por los examinadores. Otra posible explicación eran las diversas aplicaciones del IGT que pudieron producir práctica en los consumidores. Y, finalmente, argumentan que la cantidad de THC utilizada, podría no haber sido suficiente para producir deficiencias cognitivas. Es de resaltar que en este experimento no se observaron diferencias en consumidores frecuentes en estado basal, ni en diferentes estados de intoxicación.

## CAPITULO 5. METODOLOGIA

### a) Justificación

La MJ es la droga ilegal de mayor uso en nuestro país y la población con mayor incidencia corresponde a los jóvenes adultos de 18 a 34 años, población que contempla a los estudiantes universitarios.

Las regiones más afectadas por su consumo incluyen la CPF, el hipocampo y el cerebelo, áreas relacionadas con la toma de decisiones, las funciones ejecutivas y la memoria. El consumo continuo y persistente puede estar asociado a deficiencias en las redes neuronales específicas de la corteza orbitofrontal, involucradas en la toma de decisiones y en los aspectos reforzantes de las drogas. Estas deficiencias pueden afectar el desarrollo profesional y social de los estudiantes, al tomar decisiones poco benéficas para su futuro, al presentar una deficiencia para balancear las recompensas y los castigos o bien, al persistir en el consumo sin aprender de experiencias negativas.

Cabe mencionar que los estudios neuropsicológicos revisados en el presente trabajo, realizados en su totalidad en Estados Unidos, presentan diferencias en cuanto a la clasificación del tipo de consumo de los sujetos, mientras algunos se basan en parámetros como los años de consumo, en episodios por semana o vida y por frecuencia de uso (Verdejo-García y cols.,; Whitlow y cols., 2004), otros se basan en el número de cigarrillos, cantidad de droga ingerida o en la combinación de estos factores para clasificar el consumo en moderado o crónico (Bolla y cols. 2005; Grant y cols., 2000).

Es fundamental estudiar las posibles deficiencias en la Toma de Decisiones de sujetos con abuso y dependencia a la MJ, utilizando pruebas diseñadas y normalizadas para población hispanohablante, tomando como indicador los síntomas que repercuten directamente sobre su vida cotidiana más de allá de variables poco exactas y difíciles de cuantificar. Además, es necesario conocer la magnitud de las deficiencias que los consumidores de nuestro país presentan en esta capacidad.

La toma de decisiones es una capacidad esencial para el desarrollo del ser humano y central en el proceso de la adicción, por lo que la evaluación y

posible deficiencia de esta habilidad podría ser de relevancia para la prevención y tratamiento por consumo de drogas.

## **b) Objetivos**

### *Objetivo general:*

Evaluar y determinar si existen deficiencias en la TD en los estudiantes universitarios consumidores de MJ.

### *Objetivo específicos:*

1. Comparar si existen diferencias en la TD entre consumidores de MJ y los sujetos control.
2. Comparar si existen diferencias en la TD entre consumidores con abuso y sujetos control.
3. Comparar si existen diferencias en la TD entre consumidores dependientes y sujetos control.
4. Comparar si existen diferencias en la TD entre consumidores con abuso y con dependencia a la MJ.
  
5. Comparar si existen diferencias en el nivel de ansiedad entre consumidores de MJ y los sujetos control.
6. Comparar si existen diferencias en el nivel de ansiedad entre consumidores con abuso y sujetos control.
7. Comparar si existen diferencias en el nivel de ansiedad entre consumidores dependientes y sujetos control.
8. Comparar si existen diferencias en el nivel de ansiedad entre consumidores con abuso y con dependencia a la MJ.
  
9. Comparar si existen diferencias en el nivel de depresión entre consumidores de MJ y los sujetos control.
10. Comparar si existen diferencias en el nivel de depresión entre consumidores con abuso y sujetos control.
11. Comparar si existen diferencias en el nivel de depresión entre consumidores dependientes y sujetos control.
12. Comparar si existen diferencias en el nivel de depresión entre consumidores con abuso y con dependencia a la MJ.
  
13. Comparar si existen diferencias en los signos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) entre consumidores de MJ y los sujetos control.
14. Comparar si existen diferencias en los signos de TDAH entre consumidores con abuso y sujetos control.
15. Comparar si existen diferencias en los signos de TDAH entre consumidores dependientes y sujetos control.
16. Comparar si existen diferencias en los signos de TDAH entre consumidores con abuso y con dependencia a la MJ.

### **c) Hipótesis**

H1: Existen diferencias significativas en el puntaje total de la *Prueba de Juego* entre los consumidores de MJ y los sujetos control.

H2: Existen diferencias significativas en el puntaje total de la *Prueba de Juego* entre los consumidores de abuso y los sujetos control.

H3: Existen diferencias significativas en el puntaje total de la *Prueba de Juego* entre los consumidores dependientes y los sujetos control.

H4: Existen diferencias significativas en el puntaje total de la *Prueba de Juego* entre los consumidores de abuso y los consumidores dependientes.

H5: Existen diferencias significativas en la ejecución a lo largo de los bloques de la *Prueba de Juego* entre los consumidores de MJ y los sujetos control.

H6: Existen diferencias significativas en la ejecución a lo largo de los bloques de la *Prueba de Juego* entre los consumidores de abuso y los sujetos control.

H7: Existen diferencias significativas en la ejecución a lo largo de los bloques de la *Prueba de Juego* entre los consumidores dependientes y los sujetos control.

H8: Existen diferencias significativas en la ejecución a lo largo de los bloques de la *Prueba de Juego* entre los consumidores de abuso y los consumidores dependientes.

H9: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck entre consumidores de MJ y sujetos control.

H10: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck entre los consumidores de abuso y los sujetos control.

H11: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck entre los consumidores dependientes y los sujetos control.

H12: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Ansiedad de Beck entre los consumidores con abuso y los consumidores con dependencia a la MJ.

H13: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Depresión de Beck entre consumidores de MJ y sujetos control.

H14: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Depresión de Beck entre los consumidores de abuso y los sujetos control.

H15: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Depresión de Beck entre los consumidores dependientes y los sujetos control.

H16: Existen diferencias significativas en el puntaje del inventario de Depresión de Beck entre los consumidores con abuso y los consumidores con dependencia a la MJ.

H17: Existen diferencias significativas en el puntaje del Cuestionario del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad entre los consumidores de MJ y los sujetos control.

H18: Existen diferencias significativas en el puntaje del Cuestionario del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad entre los consumidores con abuso y los sujetos control.

H19: Existen diferencias significativas en el puntaje del Cuestionario del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad entre los consumidores con dependencia y los sujetos control.

H20: Existen diferencias significativas en el puntaje del Cuestionario del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad entre los consumidores con abuso y los consumidores con dependencia a la MJ.

#### **d) Preguntas de investigación**

1. ¿Existen deficiencias en la toma de decisiones de consumidores de MJ en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?

2. ¿Existen deficiencias en la toma de decisiones de consumidores con abuso de MJ en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?

3. ¿Existen deficiencias en la toma de decisiones de consumidores con dependencia a la MJ en comparación con sujetos sin consumo de drogas?

4. ¿Existen diferencias en la toma de decisiones entre sujetos con abuso y sujetos con dependencia a la MJ?

5. ¿Existen diferencias en el índice de ansiedad de consumidores de MJ en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?

6. ¿Existen diferencias en el índice de ansiedad de consumidores con abuso en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?

7. ¿Existen diferencias en el índice de ansiedad de consumidores dependientes en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?

8. ¿Existen diferencias en el índice de ansiedad de consumidores con abuso en comparación con consumidores dependientes?
9. ¿Existen diferencias en el índice de depresión de consumidores de MJ en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?
10. ¿Existen diferencias en el índice de depresión de consumidores con abuso en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?
11. ¿Existen diferencias en el índice de depresión de consumidores dependientes en comparación con sujetos sin historia de consumo de drogas?
12. ¿Existen diferencias en el índice de depresión de consumidores con abuso en comparación con consumidores dependientes?
13. ¿Existen diferencias en los signos de TDAH reportados por los consumidores de MJ y los sujetos sin historia de consumo de drogas?
14. ¿Existen diferencias en los signos de TDAH reportados por los consumidores con abuso y los sujetos sin historia de consumo de drogas?
15. ¿Existen diferencias en los signos de TDAH reportados por los consumidores dependientes y los sujetos sin historia de consumo de drogas?
16. ¿Existen diferencias en los signos de TDAH reportados por los consumidores con abuso y los consumidores dependientes?

#### **e) Variables**

*Variable Independiente :*

-Tipos de consumo de MJ: abuso y dependencia (Evaluado según DSM-IV-TR, 2000).

El abuso ocurre cuando se presenta 1 ó más de los siguientes signos en un período no mayor a 12 meses:

- Uso recurrente de la sustancia a pesar de tener consecuencias como el descuido o incumplimiento de actividades en el trabajo o en la escuela (ausencias, desempeño pobre, suspensiones)
- Uso recurrente de la sustancia en actividades que supongan riesgo físico (conducir, manejo de maquinaria)

- Uso de la sustancia a pesar de haber tenido problemas legales (arrestos, infracciones)
- Uso persistente de la sustancia a pesar de los problemas interpersonales y sociales provocados por los efectos de la droga (discusiones, peleas físicas).

La dependencia ocurre cuando se presentan 3 ó más de los siguientes síntomas en un período no mayor a 12 meses:

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

*Variable dependiente:*

- Ejecución en la Prueba de Juego que evalúa la Toma de Decisiones y permite obtener una puntuación total así como una puntuación a través de los bloques.
- Puntaje obtenido y clasificación en el Inventario de Ansiedad de Beck.
- Puntaje obtenido y clasificación en el Inventario de Depresión de Beck.
- Puntaje obtenido en el Cuestionario de Identificación de Signos de TDAH.

#### **f) Diseño y tipo de estudio**

-Tipo de estudio: Descriptivo y comparativo sin intervención



-Diseño del estudio: Transversal comparativo.

### **g) Participantes**

La muestra quedó conformada por 68 estudiantes universitarios distribuida de la siguiente manera:

- 14 sujetos en el grupo de abuso
- 18 sujetos de grupo con dependencia
- 32 sujetos control

Para pertenecer al grupo con *abuso*, los sujetos debían presentar:

- a) Historia de consumo de MJ de mínimo dos años y una frecuencia de una a tres veces por semana.
- b) Clasificación de “abuso” en DMS-IV-TR.
- c) No presentar uso de otras drogas de abuso ilícitas mayor a 10 ocasiones, cuantificado a través de un cuestionario de policonsumo.
- d) Obtener un puntaje menor a 8 en el AUDIT (Saunders y cols. 1993), correspondiente a un diagnóstico de *consumo seguro* de alcohol (*Cuestionario de Identificación de los Trastornos debido al Consumo de Alcohol*).

Para pertenecer al grupo con *dependencia*, los sujetos debían presentar:

- a) Historia de consumo de MJ de dos años mínimo y una frecuencia igual o mayor a cuatro veces por semana.
- b) Clasificación de “dependencia” en DSM-IV-TR.
- c) No presentar uso de otras drogas de abuso ilícitas mayor a 10 ocasiones, cuantificado a través de un cuestionario de policonsumo.
- d) Obtener un puntaje menor a 8 en el AUDIT, correspondiente a un diagnóstico de *consumo seguro* de alcohol.

Para pertenecer al grupo *control*, los sujetos debían cumplir con los siguientes requisitos:

- a) No presentar historia de abuso o dependencia de la droga en estudio.

- b) No presentar uso de otras sustancias ilícitas mayor a 10 ocasiones, cuantificado a través de un cuestionario de policonsumo.
- c) Obtener un puntaje menor a 8 en el AUDIT, correspondiente a un diagnóstico de *consumo seguro* de alcohol.

Los criterios de exclusión para todos los participantes fueron:

Presentar alguna alteración neurológica, psiquiátrica, alcoholismo, dependencia a otras sustancias, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia o alteraciones visuales no corregidas.

Los usuarios fueron instruidos de abstenerse de consumir MJ mínimo 24 horas previas a la evaluación. En caso de no cumplir con la abstinencia, la evaluación se realizó en otra sesión.

#### **h) Instrumentos y material**

**1. Prueba de Juego.** Incluida en Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores, Ostrosky & Lozano, 2007), es una versión modificada del Iowa Gambling Task (Bechara, 1994) y adaptada a la población mexicana. Su objetivo es evaluar la capacidad para determinar relaciones riesgo-beneficio y obtener el mayor provecho de ellas, acumulando puntos al seleccionar cartas de baja recompensa inmediata y castigos moderados, o bien obtener puntajes bajos e incluso negativos, al elegir cartas de riesgo con altas recompensas inmediatas pero aun mayores castigos. Busca simular una situación "real", en donde los sujetos deben aprender gradualmente y desarrollar una estrategia para acumular puntos en una situación de conocimiento limitado de las contingencias y a expensas de ganancias y castigos.

Permite obtener un puntaje total, así como puntajes intermitentes a lo largo de la prueba para analizar el desempeño en la ejecución. La prueba tiene cinco grupos de cartas con valores visibles de 1, 2, 3, 4 y 5 puntos respectivamente que el sujeto debe elegir a criterio propio. Estas cartas se

colocan en fila enfrente del sujeto y son las cartas que el sujeto mismo seleccionará. Enfrente de cada grupo de cartas, se colocan las cartas de castigo correspondientes. Los castigos que cada grupo de cartas otorga, no son visibles para el participante.

El procedimiento es el siguiente: se le explicó al sujeto que su objetivo es lograr la mayor cantidad de puntos posibles en un tiempo límite de cinco minutos. Puede escoger cartas con valor desde uno hasta cinco puntos, a propia elección. También se le advierte que cada vez que tome una carta de cualquier grupo, el evaluador tomará inmediatamente después una carta del grupo de enfrente o de castigos correspondientes. Cuando las cartas que tome el evaluador presenten el número "0", el sujeto conserva los puntos obtenidos por su elección del grupo de cartas de puntos. En contraparte, cuando la carta que tome el evaluador contenga un "castigo" (por ejemplo -8), el sujeto pierde los puntos indicados en cada carta de castigo. Las cartas de riesgo bajo corresponden a los grupos de puntos 1, 2 y 3, ya que la magnitud y frecuencia de los castigos son bajas (-2, -3 y -5; y cada 5, 4 y 3 cartas respectivamente). Las cartas de riesgo alto corresponden a los grupos 4 y 5, ya que tanto la magnitud como la frecuencia son elevados (-8 y -12; cada 2 cartas y cada 2 ó castigos sucesivos). La elección de cartas de riesgo bajo favorecerá la acumulación de puntos, mientras que la elección de cartas de riesgo alto favorecerá la pérdida, y en algunos casos, la obtención de puntajes negativos.

2. **DSM-IV-TR.** Para identificar si el consumo de sustancias es de abuso o dependencia.
3. **Historia clínica.** Para ahondar en la historia de consumo de MJ (p.ej. edad de inicio, tiempo de consumo, episodios por vida) y en el posible consumo de otras sustancias para excluir sujetos que presenten abuso o dependencia a ellas.
4. **Índice de Ansiedad de Beck** (-BAI, Beck, Epstein, Brown, 1988). Tiene como objetivo discriminar los síntomas derivados de la ansiedad, con

validez convergente. La escala consiste de 21 reactivos, cada uno describe un síntoma común de ansiedad. El sujeto califica el grado en que se ha sido afectado por cada síntoma durante la semana anterior a la evaluación, en una escala de 4 puntos que va de 0 a 3. Los reactivos se suman para obtener un resultado total entre 0 y 63. De acuerdo con la versión estandarizada en población mexicana (Robles, Varela, Jurado, Pérez, 2001), un resultado entre 0-5 es normal, 6 a 15 ansiedad leve, 16-30 ansiedad moderada y 31 a 63 ansiedad severa.

5. **Índice de Depresión de Beck** (-BDI, Beck & Steer, 1993; Jurado, 1998). Se encuentra conformado por 21 reactivos en un formato de opción múltiple; tiene como objetivo medir la presencia y el grado de depresión en adolescentes y adultos. Cada uno de los reactivos del inventario corresponde a una categoría específica de un síntoma y/o actitud depresivo. Los reactivos se encuentran resumidos para obtener un puntaje total de 0 a 63, donde un puntaje entre 0-9 es normal, de 10-16 corresponde a una depresión leve, de 17-29 a una depresión moderada, y de 30-36 a una depresión severa. La versión utilizada es estandarizada en población mexicana (Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988).
  
6. **Crterios Diagnósticos de TDAH**. Escala para evaluar sintomatología relacionada al Trastorno por Déficit de Atención, adaptada del DSM-IV. Mide síntomas relacionados con inatención, hiperactividad e impulsividad en una escala tipo Likert, donde 0= nunca y 3= casi siempre.
  
7. **AUDIT** (Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol; Saunders y cols. 1993). Es un instrumento de tamizaje auto-administrable que consta de 10 preguntas y tiene una puntuación máxima de 40. Puntajes menores a 8 corresponden a un consumo nulo o seguro, mientras que puntajes mayores a 9 indicarán un consumo riesgoso, y puntajes mayores a 17 puntos implican un consumo dañino. Es utilizado para identificar el consumo problema de alcohol, ya que

cuenta con una alta sensibilidad (92%) y especificidad (94%), (Morales y cols., 2002).

### **Análisis Estadístico**

Para conocer si existieron diferencias significativas en la Prueba de Juego así como en los Inventarios de Beck y TDAH del grupo control y de los consumidores, se realizó un análisis de varianza de una vía con correcciones post-hoc de Bonferroni utilizando el programa SPSS 12.0 para Windows. Se realizó un análisis de covarianza para determinar si las variables de edad de los sujetos, AUDIT y síntomas de TDAH entre los grupos afectaban el desempeño en los totales de la Prueba de Juego. También se hizo una regresión lineal para saber si la edad de inicio, años y los inventarios de ansiedad y depresión explicaban el puntaje de la Prueba de Juego.

### **Consideraciones Éticas**

Se proporcionó a los sujetos un consentimiento informado que describía el procedimiento de la evaluación, garantizando la confidencialidad y uso exclusivo de los datos para la investigación. Se realizó un acuerdo tácito de abstinencia de la droga 24 hrs. antes a la evaluación, y en caso de no cumplir con dicho lapso de tiempo, la evaluación se posponía para otra sesión.

## i) Resultados

### 1. Variables sociodemográficas

Se encontraron diferencias en la edad de los sujetos control y los consumidores de MJ, así como entre sujetos control y los dependientes. El grupo control tuvo una media de edad de 21.8 años ( $\pm 2.2$ ), mientras que los consumidores de MJ tuvieron 23.5 años ( $\pm 2.5$ ) y los consumidores dependientes tuvieron una media de 23.4 años ( $\pm 2.4$ ). Para controlar los efectos de la edad, se realizó un análisis de covarianza. También se encontraron diferencias en la edad de inicio y años de consumo de sujetos con abuso, y el grupo con dependencia; mientras el grupo de abuso reportó haber iniciado a los 18.5 años ( $\pm 3.3$ ) y 4.2 años ( $\pm 2.1$ ) consumiendo, los consumidores dependientes reportaron una edad de inicio a los 16.6 ( $\pm 2.1$ ) y 7.2 ( $\pm 3.4$ ) años consumiendo. No se encontraron diferencias en la escolaridad de los participantes. En la Tabla 1 se presentan las características descriptivas de la muestra.

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra

n=32	Control		Consumidores MJ						T/F	p	Dif. Sig.
	media	d.s.	Todos MJ n=32		Abuso n=14		Dependientes n=18				
			media	d.s.	media	d.s.	media	d.s.			
Edad	21.8	2.2	23.5	2.5	22.9	2.7	23.4	2.4	-2.8	0.00	C vs T
							4.8		0.01		C vs D
Escolaridad	15.4	1.1	16.0	1.9	15.8	1.5	16.2	2.1	2.9	0.06	
Edad de Inicio consumo	----		17.4	2.8	18.5	3.3	16.6	2.1	729.8	0.02	A vs D
Años de consumo	----		6.0	3.3	4.2	2.1	7.2	3.4	79.6	0.00	A vs. D

### 2. Inventarios BAI, BDI, TDAH y AUDIT – Grupo Control vs. Usuarios MJ

En la tabla 2 se presentan los resultados de los inventarios de depresión, de ansiedad, TDAH y AUDIT para la muestra de sujetos control y usuarios MJ.

#### a) Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)

Se encontraron diferencias significativas entre el índice de ansiedad del grupo control y los consumidores de MJ, obteniendo estos últimos una clasificación de ansiedad leve.

*b) Inventario de Depresión de Beck (BDI)*

Se encontraron diferencias significativas entre el índice de depresión del grupo control y los consumidores de MJ. Sin embargo, ambas clasificaciones son de depresión normal.

*c) Criterios Diagnósticos de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad*

Se encontraron diferencias significativas en los signos de TDAH reportados por el grupo control y los usuarios MJ.

**Tabla 2. Puntajes BAI, BDI, AUDIT y TDAH : Grupo Control vs Usuarios MJ**

	<b>CONTROL</b> x (d.e.) ; clasificación	<b>USUARIOS MJ</b> x (d.e.); clasificación	<b>t</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>BAI</b>	4.9 (4.5); normal	8.2(5.8); leve	-2.5; <b>0.01</b>	<b>C vs U</b>
<b>BDI</b>	3.9 (3.0) ; normal	6.8 (4.7); normal	2.8; <b>0.01</b>	<b>C vs U</b>
<b>AUDIT</b>	1.7 (1.5) ; seguro	6.2 (2.9); seguro	-7.6; <b>0.00</b>	<b>C vs U</b>
<b>TDAH</b>	8.2 (6.4)	13.7 (6)	-3.1; <b>0.02</b>	<b>C vs U</b>

*d) Cuestionario de Identificación de los Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT)*

Se encontraron diferencias significativas entre los puntajes del grupo control y los consumidores MJ. Sin embargo, por ser un criterio de inclusión el consumo “nulo” o “seguro” de alcohol, ambos grupos lo presentaron

**3. Inventarios BAI, BDI, TDAH y AUDIT – Grupo Control vs. Grupo de Abuso vs. Grupo con Dependencia**

En la tabla 3 se presentan los resultados de los inventarios de depresión, de ansiedad, TDAH y AUDIT para la muestra de sujetos control, grupo con abuso y grupo con dependencia a la MJ.

*a) Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)*

Se encontraron diferencias significativas entre el puntaje de ansiedad del grupo control y el grupo con dependencia. Sin embargo, mientras el grupo control reporta una clasificación ansiedad normal, tanto el grupo de abuso como el de dependencia tuvieron una clasificación de ansiedad leve.

*b) Inventario de Depresión de Beck (BDI)*

Se encontraron diferencias significativas entre el puntaje de depresión del grupo control y el grupo con dependencia. No se encontraron diferencias en los puntajes del grupo control y grupo de abuso, sin embargo, este último obtuvo puntaje mayor. Todos los grupos clasificaron dentro del rango normal.

*c) Criterios Diagnósticos de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad*

Se encontraron diferencias significativas en los signos de TDAH reportados por el grupo control y el grupo con abuso y dependientes. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de consumidores.

*d) Cuestionario de Identificación de los Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT)*

Se encontraron diferencias significativas entre los puntajes del grupo control y los consumidores MJ, así como con ambos grupos de consumidores. Sin embargo, por ser un criterio de inclusión el consumo “nulo” o “seguro” de alcohol, todos los grupos lo presentaron.

**Tabla 3. Puntajes BAI, BDI, AUDIT y TDAH: Grupo Control vs Abuso vs Dependencia**

	<b>CONTROL</b> x (d.e.) ; clasificación	<b>ABUSO</b> x (d.e.); clasificación	<b>DEPENDENCIA</b> x (d.e.) ; clasificación	<b>F</b> <b>p</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>BAI</b>	4.9 (4.5); normal	6.6 ( 5.8) ; leve	9.4 (5.8) ; leve	4.3; 0.0	<b>C vs D</b>
<b>BDI</b>	3.9 (3.0) ; normal	5.2 (3.1); normal	8.0 (5.5) ; normal	6.0 ; <b>0.00</b>	<b>C vs D</b>
<b>TDAH</b>	8.2 (6.4)	13.8(7.1)	13.6(5.1)	2.0; <b>0.03</b> 1.9 ; <b>0.02</b>	<b>C vs. A</b> <b>C vs. D</b>
<b>AUDIT</b>	1.7 (1.5) ; seguro	5.5 (2.6); seguro	6.8 (3.0) ; seguro	31.1; <b>0.0</b>	<b>C vs. A</b> <b>C vs. D</b>



#### 4. Prueba de Juego

En la Tabla 4 se presentan los puntajes obtenidos a lo largo de la prueba así como el total de puntos obtenidos por el grupo control y el grupo de consumidores de MJ; estos resultados se presentan en la Gráfica 1.

En la Tabla 5 se presentan los puntajes obtenidos a lo largo de la prueba así como el total de puntos obtenidos por el grupo control, el grupo con abuso y consumidores dependientes; estos resultados se presentan en la Gráfica 2.

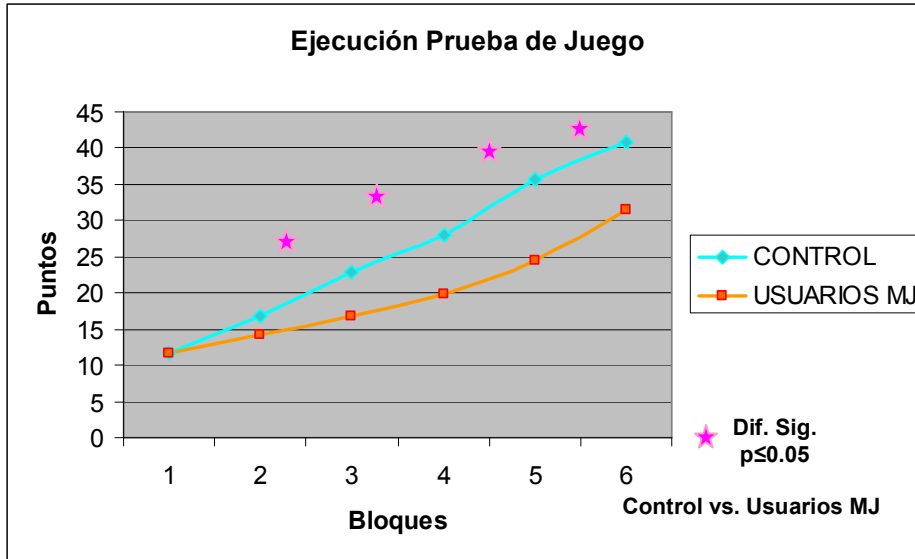
##### **Grupo Control vs. Consumidores de MJ**

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la ejecución de consumidores de MJ y el grupo control (bloque 6). También se encontraron diferencias en la ejecución a lo largo de la prueba, en los bloques 3, 4, y 5.

**Tabla 4. Puntos obtenidos en la Prueba de Juego por Sujetos Control y Usuarios MJ**

	<b>CONTROL</b> x (d.e.)	<b>USUARIOS</b> <b>MJ</b> x (d.e.)	t	Dif. Sig.
<b>Bloque 1</b> carta 1-9	11.7 (6.2)	11.7 (5.5)	.37; .68	--
<b>Bloque 2</b> carta 10- 18	16.8(8.8)	14.2 (6.9)	2.6; .08	--
<b>Bloque 3</b> carta 19- 27	22.7(8.4)	16.8 (6.8)	3.0; <b>0.00</b>	<b>C vs U</b>
<b>Bloque 4</b> carta 29- 36	28.0(10.5)	19.8 (8.5)	3.4; <b>0.00</b>	<b>C vs U</b>
<b>Bloque 5</b> carta 37- 45	35.6 (13.1)	24.5 (9.3)	3.9; <b>0.00</b>	<b>C vs U</b>
<b>Bloque 6 /</b> <b>Total</b> carta 46- 54	40.7(13.3)	31.5 (10.9)	3.0; <b>0.00</b>	<b>C vs U</b>

**Graf. 1 Ejecución de la Prueba de Juego: Grupo Control vs Usuarios MJ**



***Grupo Control vs. Consumidores con Abuso vs Consumidores Dependencia***

Se encontraron diferencias significativas entre la ejecución del grupo control y del grupo con dependencia. El grupo control obtuvo un puntaje total (bloque 6) así como en los bloques 3, 4 y 5 significativamente mayor en comparación con el grupo con dependencia.

A pesar de que no existen diferencias significativas entre la ejecución del grupo de abuso y los otros grupos, se puede observar una tendencia a obtener una mayor cantidad de puntos que los dependientes, pero menor al grupo control, como lo muestra la Gráfica 2.

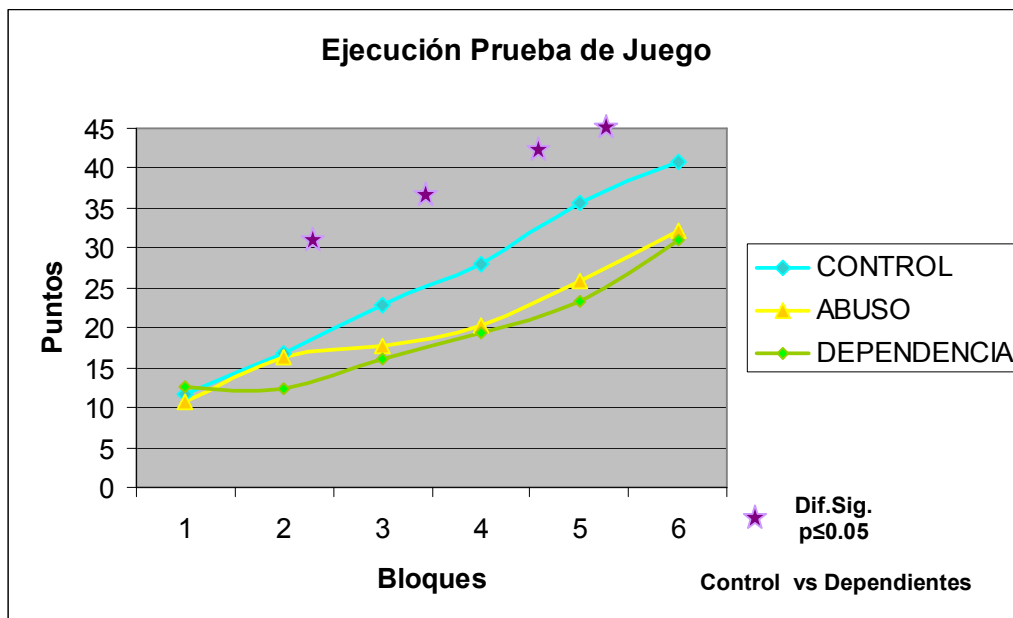
Se realizó una regresión lineal para conocer si los puntajes de ansiedad, depresión o la edad de inicio predecían los puntos totales de la Prueba de Juego. Únicamente la edad de inicio de consumo explicó el puntaje total ( $R^2=.18$ ;  $p\leq 0.01$ ).

Finalmente, para conocer si la ejecución de los consumidores obedecía al nivel de ansiedad o depresión, se realizó una regresión lineal y una correlación que explicaran la puntuación obtenida, sin obtener resultados significativos.

**Tabla 5. Puntos obtenidos en la Prueba de Juego por Grupo Control, Grupo con Abuso y Grupo con Dependencia**

	<b>CONTROL</b> x (d.e.)	<b>ABUSO</b> x (d.e.)	<b>DEPENDENCIA</b> x (d.e.)	<b>F</b> <b>p</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>Bloque 1</b> carta 1-9	11.7 (6.2)	10.7(4.9)	12.5(5.9)	.37; .68	--
<b>Bloque 2</b> carta 10-18	16.8(8.8)	17.2(5.6)	11.9(7.0)	2.6; .08	--
<b>Bloque 3</b> carta 19-27	22.7(8.4)	18.3(7.5)	15.7(6.1)	4.9; <b>0.01</b>	<b>C vs D</b>
<b>Bloque 4</b> carta 29-36	28.0(10.5)	20.8(9.3)	19.0(8.0)	5.4; <b>0.00</b>	<b>C vs D</b>
<b>Bloque 5</b> carta 37-45	35.6 (13.1)	26.4(8.6)	23.0 (9.7)	7.2; <b>0.01</b>	<b>C vs D</b>
<b>Bloque 6 / Total</b> carta 46-54	40.7(13.3)	32.1(11.3)	31.1 (11.0)	4.4; <b>0.01</b>	<b>C vs D</b>

**Graf. 2 Ejecución de la Prueba de Juego: Grupo Control vs. Consumidores con Abuso vs. Consumidores Dependientes**



## **DISCUSIÓN**

De acuerdo con el objetivo general de la presente investigación, se evaluó y se determinó si existían deficiencias en la toma de decisiones en los estudiantes universitarios consumidores de MJ. Los objetivos específicos se cumplieron al comparar los puntajes obtenidos entre 18 consumidores dependientes, 14 con abuso y 32 sujetos control en la Prueba de Juego de la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales, en los Inventarios de Ansiedad y Depresión de Beck, así como en los signos relacionados con el TDAH. Con el fin de evitar medir los efectos agudos de la MJ, los participantes reportaron un mínimo de 24 horas de abstinencia al momento de la evaluación.

De manera consistente con las hipótesis planteadas, los jóvenes universitarios consumidores de MJ y, especialmente aquellos que reportan dependencia, presentaron deficiencias neuropsicológicas al obtener una ejecución significativamente menor en la Prueba de Juego, relacionada con el proceso de TD. Además, tanto el grupo de abuso como el de dependencia reportaron un nivel de ansiedad leve en comparación con el grupo control, cuya clasificación fue normal. Se encontraron diferencias significativas en los puntajes del inventario de depresión entre los dependientes y el grupo control, y de la misma forma, ambos grupos de usuarios reportaron un mayor número de signos relacionados con el TDAH en comparación con el grupo control.

Al comparar la ejecución de la Prueba de Juego de los usuarios MJ y grupo control, los consumidores tuvieron una ejecución significativamente menor en la Prueba de Juego en comparación con los sujetos control. La ejecución de los grupos comenzó a diferenciarse alrededor de la elección de la carta 19-20, en donde el grupo control desarrolló una mejor estrategia, identificando las cartas de riesgo bajo o aquellas con ganancias y pérdidas bajas, mientras que los usuarios persistieron en la elección de cartas con altas ganancias inmediatas y altas pérdidas futuras. Estos resultados concuerdan con los reportados por Whitlow y cols. (2004) en donde el grupo control, después de identificar las cartas de riesgo y alrededor de la 20ª elección, optaba por elegir las cartas que les proporcionaban mayores beneficios al final.

Por otra parte, al comparar la ejecución del grupo con abuso, el grupo con dependencia y el grupo control, los sujetos dependientes tuvieron una ejecución significativamente más baja que el grupo control. De la misma forma, las diferencias en la ejecución

fueron significativas a partir de la elección de la carta 19-20, en donde los dependientes persistieron en obtener ganancias inmediatas sin importar las posibles pérdidas futuras. A pesar de que no se encontraron diferencias en la ejecución del grupo con abuso y los otros dos grupos, se puede observar una tendencia de este grupo a tener una ejecución menor al grupo control pero mayor a los dependientes, resultados similares a los obtenidos por Bolla y cols. (2005) al comparar la ejecución de consumidores crónicos, moderados y control.

Se encontraron diferencias en la edad de inicio y tiempo de consumo de ambos grupos de usuarios, siendo los usuarios que desarrollaron dependencia aquellos que iniciaron su consumo antes de los 17 años y tienen una historia de consumo mayor a 7 años. El análisis de regresión realizado con la edad de inicio indicó que entre más temprana sea ésta, menor será la ejecución de la Prueba de Juego.

Es importante resaltar que los consumidores de MJ, especialmente los que presentan dependencia, fueron capaces de identificar que cartas resultaban más convenientes para ganar puntos, pero persistieron en ganar puntos inmediatos a pesar de tener castigos frecuentes y elevados. Al final de la prueba y sondear qué cartas otorgaban más puntos y cuáles quitaban más, los participantes en efecto, detectaron que las cartas de riesgo eran aquellas que daban más puntos (4 y 5), y sin embargo, no dejaron de elegir las. Esta conducta es semejante a la encontrada por Rolls (1998) en pacientes orbitofrontales que podían identificar y expresar verbalmente las opciones correctas pero eran incapaces de llevar a cabo dichas acciones.

Los resultados obtenidos en la muestra en estudio pueden obedecer a diferentes explicaciones que apuntan al malfuncionamiento de la COF en los consumidores de MJ. Por una parte, es una estructura susceptible y directamente afectada por el consumo de drogas, debido a la alta concentración de receptores CB1 (Herkenham y cols., 1991) y a las proyecciones dopaminérgicas que recibe (Haber et al., 1995 en Wallis, 2007), lo cual ya compromete su funcionamiento adecuado. Además, probablemente se encuentra atravesando por un periodo de decremento en la actividad, metabolismo y en el flujo sanguíneo cerebral, tal y como Volkow y cols. (1996), Bolla y cols. (2005), Lundqvist y cols. (2001), Block y cols. (2000) evidenciaron en consumidores en estados basales y 24 horas de abstinencia, lo cual tendrá repercusiones en la función principal de la COF: asociación de estímulos, generación

de respuestas apropiadas y procesamiento de estímulos-recompensas y castigos (Damasio, 1994; Rolls, 1998; Wallis, 2007).

Por otra parte, al encontrarse los sujetos en abstinencia, la COF y otras estructuras relacionadas con la inhibición y la motivación, pueden estar siendo afectadas en su funcionamiento adecuado, por el decremento en la liberación de dopamina como Volkow y cols. (2004) afirman.

Es importante resaltar que la ejecución más deficiente de los consumidores dependientes, puede obedecer a un nivel de aún mayor de deterioro en el funcionamiento de la COF. Asimismo, la edad de inicio de consumo como factor predictor de la ejecución de la prueba, puede estar indicando que entre más temprano esté la COF sometida a la influencia de cannabinoides exógenos, mayor será el deterioro sufrido.

Desde el punto de vista de la Teoría de los Marcadores Somáticos de Damasio (1994), el malfuncionamiento antes mencionado y la capacidad de la COF de integrar información de áreas límbicas, puede desembocar en la asociación deficiente del estado fisiológico-afectivo del consumo, dándole mayor valor a los efectos subjetivos típicos de la MJ, activando en consecuencia la respuesta de búsqueda (craving) e ingesta (Volkow & Fowler, 2000), a pesar de que ésta opción no sea la que mejor convenga al organismo para su adaptación y supervivencia. Además, las consecuencias negativas que los usuarios han experimentado, desde su punto de vista no son lo suficientemente graves y por tanto “marcadas” para evitar el consumo, en comparación a las sensaciones transitorias de bienestar que experimentan con la MJ. Esta conducta es análoga a la observada en la ejecución de la prueba, en donde los consumidores optan por elegir cartas con altas ganancias inmediatas, hecho que resulta gratificante, a pesar de que las consecuencias también sean graves y los lleven a tener más pérdidas que ganancias.

En relación a este procesamiento deficiente de castigos-recompensas, la COF está siendo incapaz de modificar la conducta a partir del feedback negativo, tal y como Rolls (1998) lo señaló en sus experimentos con macacos, en donde son incapaces de inhibir respuestas que ya no son reforzadas o bien que hayan existido repercusiones legales, sociales y físicas como la tolerancia o incluso que el consumo que ya no sea gratificante (Volkow & Fowler, 2000). Por otra parte, tal y como Bechara (2000) señala, la deficiencia encontrada en la TD puede obedecer a una mayor sensibilidad a la

gratificación inmediata, como podrían ser los efectos típicos de la MJ, o bien, ganar más puntos de manera inmediata; por una insensibilidad a experiencias negativas, como son las consecuencias adversas vividas, o los altos castigos obtenidos; o por una incapacidad de aprender de errores pasados.

Al parecer esta conducta subyace en los consumidores de otras drogas, tal y como Grant y cols. (2000) describen, comparándose con las situaciones reales que los consumidores viven y que el mismo diagnóstico de dependencia contempla, como arrestos, accidentes vehiculares, rechazo social, consecuencias negativas en la escuela y/o trabajo y finalmente, daños a la salud; y sin embargo, no llevan a cabo acciones para frenar su consumo y posponen acciones o tareas que podrían ser de mayor provecho para su futuro.

La presente investigación concuerda con las realizadas por Bolla y cols. (2005), Whitlow y cols. (2004) y Verdejo y cols. (2007), los cuales encontraron diferencias en la ejecución del IGT en usuarios menores a 30 años, y desde 12 hr. hasta 25 días hasta de abstinencia y con historia de consumo de dos años mínimo, en contraste con la ausencia de diferencias en la investigación realizada por Vadhan y cols. (2007) quien únicamente encuentra diferencias en el tiempo de ejecución más no en el desempeño y cuya muestra similar a la presente y a las mencionadas. Nuestro estudio además, encontró una relación entre la edad de inicio y la ejecución de la prueba, además de diferencias en el tiempo de consumo de los usuarios con abuso y dependencia, lo cual indica que ambas características son determinantes para desarrollar uno u otro trastorno.

El análisis de regresión mostró que los niveles de ansiedad leve presentados por los consumidores no son un factor que influya en la TD errónea, sino que puede ser un síntoma ligado a la abstinencia o bien ser un rasgo de personalidad que interactúe en el inicio de consumo, al igual que el nivel de depresión y de signos relacionados con el TDAH.

Finalmente, la muestra en estudio, al ser estudiantes universitarios con alta escolaridad y rendimiento cognitivo, son una población protegida que ya se está viendo afectada por el consumo crónico de la planta, que ha sufrido las consecuencias de dicho consumo y probablemente en riesgo de afectar su futuro personal, profesional y social. La Prueba de Juego resultó un instrumento sensible, haciendo tangible y cuantificable esta capacidad de la vida cotidiana.

Las implicaciones del presente estudio pueden ser de gran importancia para el desarrollo de programas de prevención rehabilitación, en los cuales se subraye y fortalezca la toma de decisiones, la capacidad de ponderar castigos y recompensas relacionados al consumo de drogas, a identificar y valorar las situaciones de riesgo que pueden vivir o que ya están viviendo y finalmente, a tomar un papel activo en la emisión acciones que apelen por la adaptación y supervivencia.

## **CONCLUSIONES**

Estudios han evidenciado que la MJ interfiere con el funcionamiento de la COF, afectando la capacidad para aprender de experiencias pasadas, para balancear las recompensas y castigos, para asociar las emociones vividas en situaciones adversas, y que finalmente repercute en la Toma de Decisiones. La Prueba de Juego hace tangible esta deficiencia que afecta el desempeño académico, el entorno social, familiar y psicológico de los estudiantes universitarios con dependencia, además de jugar un papel indispensable en el fracaso para detener el consumo. Programas de prevención y tratamiento que fortalezcan esta capacidad exclusiva del ser humano, que promuevan el balance adecuado de acciones benéficas para el individuo contra aquellas que sólo lo favorecen inmediatamente y el aprendizaje de experiencias pasadas, serán de gran utilidad para detener el consumo de drogas y mejorar la calidad de vida de los usuarios.

## **OBSERVACIONES Y LIMITACIONES**

Como se mencionó anteriormente, la medición del tipo de consumo de los usuarios se realizó vía autorreporte, lo cual limita nuestro conocimiento sobre el consumo de otras sustancias, a pesar de la aplicación de instrumentos relacionados con el consumo de alcohol. Sin embargo, la participación al ser voluntaria y no tener fines más allá que la investigación, puede considerarse confiable.

Por otra parte es difícil generalizar los resultados encontrados a todo consumidor de MJ, ya que el criterio de selección utilizado fue estricto y limitado a los efectos exclusivos del consumo exclusivo de la planta, lo cual también dificultó la recabación de la muestra. Sin embargo, es común que los consumidores de MJ, también presenten consumo de alcohol, alucinógenos e incluso de drogas más neurotóxicas como la cocaína.



Se recomienda realizar futuras investigaciones que contemplen un periodo mayor de abstinencia monitoreada para conocer si las deficiencias observadas son reversibles, al eliminarse los residuos de THC en el organismo y que probablemente interfieren con el funcionamiento de la CPF.

Por otra parte, se desconoce si la deficiencia en la Toma de Decisiones observada en la muestra en estudio podría ser preexistente en los sujetos y facilite la entrada al consumo de drogas, o bien, sea ocasionada por dicho consumo y la abstinencia.

Se recomienda realizar investigaciones neuropsicológicas en población mexicana sobre los efectos no sólo de la MJ sino de otras sustancias para conocer las deficiencias cognitivas que producen.

Los resultados de la presente investigación pueden ser considerados para el diseño de programas cognitivo-conductuales que tomen en cuenta esta deficiencia en el tratamiento por uso drogas, así como para el diseño de programas de prevención que enfatizen la importancia de la toma de decisiones correcta que apele por el bienestar físico, emocional, social y profesional de los individuos.

**Este trabajo se realizó gracias al apoyo del Macroproyecto “Nuevos Modelos para el Desarrollo y Tratamiento de Conductas Adictivas” de la UNAM .**



## BIBLIOGRAFIA

Adams, I.B. & Martin, I.R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans (Review). *Addiction*, 91, 1585-14.

Alger, B.E. & Pitler, T.A. (1995). Retrograde signaling at GABA-A receptor in the mammalian CNS. (Review). *Trends in Neuroscience*, 18, 333-340.

Alger, B.E. (2002) Retrograde Signaling in the Regulation of Synaptic Transmission: Focus on Endocannabinoids. *Progress in Neurobiology*, 68, 247-268

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4a ed.). Washington, DC: Author.

Ardila A. & Ostrosky-Solís F. (1991). *Diagnóstico del Daño Cerebral*. México: Trillas

Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Anderson, S.W. (1998). Dissociation Of Working Memory from Decision Making within the Human Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*; 18(1), 428-437

Bechara, A., Tranel, D. & Damasio, H. (2000). Characterization of decision making-deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123, 2189-2202.

Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision-making, and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.

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, 376-389.

Bechara, A. & Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, 40, 1675-1689.

Bechara A., Dolan, S. & Hinds, A. (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward?. *Neuropsychologia*, 40, 1690-1705.

Bechara A. (2003). Risky Business: Emotion, Decision-Making, and Addiction. *Journal of Gambling Studies*, 19, 23-51.

Block, R., O'Leary, D., Hichwa, R.D., Augustinack, J.C., Boles Ponto, L.L., Ghoneim, M.M., Arndt, S., Hurtig R.R., Watkins, G.L., Hall, J.A., Nathan, P.E. & Andreasen, N.C. (2002). Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 237-250.

Bolla, K.I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K & Cadet, J.L (2002) Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 29(1), 1337-1343.

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, 480–492.

Budney, A.J, Kandel, D.B., Cherek, D.R., Martin, B.R., Stephens, R.S. & Roffman, R. (1997). College on Problems of Drug Dependence Meeting, Puerto Rico (June, 1996): Marijuana use and dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 45,1–11.

Brailowsky S. Las sustancias de los sueños. Fondo de Cultura Económica, México; 3ª edición, 2002.

CONADIC, SSA, INP: Las Adicciones en México. México, 1999.

Cunningham, J.A., Bondy, S.J. & Walsh, G.W. (2000). The risks of cannabis use: evidence of a dose-response relationship. *Drug and Alcohol Review*, 19, 137–142.

Damasio A. Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain. Avon Books, United States; 1995.

Devane, WA, Hanus, L, Brever, A, Pertwee, RG, Stevenson, LA, Griffin, G, Gibson, D, Madelbound, A, Etinger, A, Mechoulam, R.(1992). Isolation and structure of the brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258;1946-1949.

Eldreth, D., Matochik, J., Cadet, J. & Bolla, K.I. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage* ,23 (3), 914–920.

Encuesta Nacional de Adicciones (2002) Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría, Dirección General de Epidemiología & Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.

Encuesta Nacional de Adicciones (1988). Secretaría de Salud.

Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J.A.,Kurian, V., Cadet, J.-L., Kimes, A.S. & London, E.D. (2002). Decision making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology*, 26, 682–691.

[Escohotado](#), Antonio (1999). *Historia General de las Drogas*. Espasa Calpe Mexicana.

Flores, J. C. (2006). Neuropsicología de los lóbulos frontales. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Flores, J., Ostrosky, F., y Lozano A. *Batería de Lóbulos Frontales*. México, 2007. *En prensa*

Fuster, J.M. (1999) Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 51-7

Fuster,J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31, 373-85.

Galiègue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussossoy, D., Carriere, D., Carayon, P., Bouaboula, M., Shire, D., Le Fur, G. & Casellas, P. (2005) Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, 232, 54–61.

Grant S., Contoreggi C. & London E. (2000) Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia*, 38, 1180–1187.

Haney, M., Ward, A.S., Comer, S.D., Foltin, R.W., Fischman, M.W. (1999). Abstinence symptoms following oral marijuana in humans. *Psychopharmacology* 141, 385–394.

Haney, M., Ward, A.S., Comer, S.D., Foltin, R.W., Fischman, M.W. (1999b). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 141; 4: 395-404.

Hart, C.L., Ward, A.S., Haney, M., Comer, S.D., Foltin, R.W., Fischman, M.W. (2002) Comparison of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$  – tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology*, 164, 407-15.

Herkenham, M., A.B., Little, M., Ross Johnson, M.R., Melvin, L.S., De Costa, B. & Rice, K.C (1990) Cannabinoid receptor in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 1932-1936.

Herkenham, M., Lynn, A.B., Little, M., Johnson, M.R., Melvin, L., De Costa, B. & Rice, K.C (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*; 11, 563-583.

Hollister, L. E. (1986) Health aspects of cannabis. *Pharmacology. Review*, 38, 1-20.

INEGI. Las drogas y sus usuarios. 1976.

Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.

Jones, RT, Benowitz, N, Bachman, J (1976) Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann NY Acad Sci* 282: 221–239.

Jurado S, Villegas ME, 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

Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, HG, et al. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berlin)* 2004;176:239-47.

Koob, G.F., Sanna, P.P. & Bloom, F.E. (1998) Neuroscience of addiction. *Neuron*, 21, 467-476.

Kreitzer AC & Regehr W.G. (2001a). Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron*, 29, 717-727

Kreitzer, A.C. & Regehr, W.G.(2001b) Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *Journal of Neuroscience*, 21:174-179

Lafuente, M. (2005) THC: Droga o medicamento. Determinación analítica. *Actualidades*, 31-39.

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, 800-809.

Lezak MD. Neuropsychological assessment R 3rd ed. New York' Oxford University Press; 1995.

Loeber RT & Yurgelun-Todd DA. (1999) Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. *Human Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 14: 291-301.

Lorenzo, P., Ladero, J.M., Leza, J.C. y Lizasoain, I. (2003). *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*. Madrid: Editorial Panamericana..

Lundqvist, T., Jönsson, S. & Warkentin, S. (2001.) Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicology and Teratology*; 23, 437– 443

Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81, 319-330.

Maceira, Z.J, Pinto, R.O & Sulkes, S.A. *Marihuana y Ololiuquí*. Revista de Farmacodependencia. Centros de Integración Juvenil. 1982; 3: 11-15.

Matochik, J.A., Eldreth, D.A., Cadet, J.L.& Bolla, K.I.(2005) Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and Alcohol Dependence*,77, 23–30.

Mittleman, MA, Lewis, RA, Maclure, M, Sherwood, J. & Mullen, J.E. (2001) Triggering myocardial infraction by marijuana. *Circulation*,103(23),2805-2809.

Munro, L., Thomas, KL. & Abu-Shaar (1998) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 395,381-383.

Nicoll, R. & Alger, A. (2004) The brain's own marijuana. *Scientific American*; 70-75.

NIDA <http://www.drugabuse.gov/whatsnew/meetings/frontiers/frontiersendocannabiniods.html>  
<http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/Marijuana/Marijuana3.html#acute>  
<http://www.drugabuse.gov/whatsnew/meetings/frontiers2005/addiction.html>

O'Leary, D.S., Block, R.I., Koepfel, J.A., Flaum, M., Schultz, S.K.,Andreason, N.C., Ponto, L.B., Watkins, G.L., Hurtig, R.R., Hichwa,R.D. (2002). Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 26, 802–816.

Ortiz, A., Martínez, R. y Meza, D. Grupo Interinstitucional para el desarrollo del Sistema de Reporte de Información en Drogas. Resultados de la Aplicación de la Cédula: "Informe Individual sobre Consumo de Drogas". Tendencias en el área metropolitana No. 43, Noviembre de 2007. Ed. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Perez-Reyes, M., White, W. R., McDonald, S. A., Hicks, R. E., Jeffcoat, A. R. y Cook, C. E. (1991) The Pharmacological Effects of Daily Marijuana Smoking in Humans. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40, 691-694.

Piomelli, D., Giuffrida, A., Calignano, A. y Rodríguez de Fonseca, F. (2000) The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21, 218-224

Pope, H. G. & Yurgelun-Todd, D. (1996) The Residual Cognitive Effects of Heavy Marijuana Use in College Students. *Journal of the American Medical Association*, 275, 521-527

Pope H., Gruber A., Hudson, J. I., Huestis, M. A. & Yurgelun-Todd, D. (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909-915.

Raemaekers, J.G, Berghaus, G., van Laar, M. y Drummer, O.H. (2004) Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 73, 109-119.

Roberts, AC, Robbins TW, Weiskrantz L, editors. *The prefrontal cortex: executive and cognitive functions*. New York' Oxford University Press; 1998.

Schlicker, E. & Kathmann M. *Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors* (Review)(2001) *Trends in Pharmacological Science*, 22, 565-572.

Skinner B.F. *Science and Human Behavior*. New York: The Free Press, 1953.

Stella, N., Schweitzer, P.y Piomelli, D. (1997) A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*, 388, 773-778.

Stella, N. & Piomelli, D.(2001) Receptor dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons. *European Journal of Pharmacology*, 425, 189-196.

Solowi, N., Michie, P. T. & Fox, A. M. (1995) Differential Impairments of Selective Attention Due to Frequency and Duration of Cannabis Use. *Biological Psychiatry*, 37, 731-739

Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R.A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-Term heavy cannabis users seeking treatment. *Journal of the American Medical Association*, 287(9), 123-139.

Solowij, N. & Michie P. (2007) Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32 (1), 30-52.

Tashkin, D.P. (1990). Pulmonary complications of smoked substance abuse. *The Western Journal of Medicine*, 152(5), 525–530.

United Nations Office on Drugs and Crime. (2006). *World Drug Report*. New York, NY: United Nations Publications

Vadhan, N. P., Hart, C. L., Van Gorp, W.G., Gunderson, E. W., Haney, M. & Foltin, R.W. (2007). Acute Effects of Smoked Marijuana on Decision making, as assessed by a modified Gambling Task, in experienced marijuana users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 357 – 364.

Verdejo-Garcia, A., Benbrook, A., Funderburk, F., David, P, Cadet, J.L & Bolla, K. (2007). The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 2-11.

Villatoro, J. Gutiérrez, M. Quiroz, N., Moreno, M., Gaytán, L., Gaytán, F., Amador, N. y Medina-Mora, ME. (2007). Encuesta de Consumo de Drogas en Estudiantes 2006. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. México, D.F.

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

Volkow, ND, Fowler, JS, Wang, GJ & Swanson, JM (2004) Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry*, 9, 557-569.

Volkow, N.D & Fowler, J.S. (2004) Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10 (3), 318-325.

Wallis, J.D. (2007) Orbitofrontal Cortex and its Contribution to Decision-Making. *Annual Review of Neuroscience*, 30; 31-56.

Whitlow, C., Liguori, A., Livengood, L.B., Hart, S.L., Mussat-Whitlow, B.J., Lamborn, C.M., Laurient, P.J. & Porrino, L.J. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, 107–111.

Wilson and R. A. Nicoll R. *Endocannabinoid Signaling in the Brain*. Science. 2002;296: 678–682.

Yurgelun-Todd. DA, Gruber. SA, Hanson. RA, Baird. AA, Renshaw P, Pope HG. Residual effects of marijuana use: a fMRI study. Proceedings of the 60th annual scientific meeting of the college on problems of drug dependence. NIDA Research Monograph, vol. 179; 1999. p. 78.