



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**ALTERACIONES FRONTALES
POR EL CONSUMO FRECUENTE DE
CANNABIS EN ESTUDIANTES
UNIVERSITARIOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

ANA GISELA CANSECO ALBA

DIRECTORA:

DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

REVISORA:

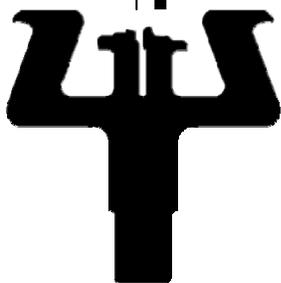
MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODALES:

DRA. MARTHA LILIA ESCOBAR RODRÍGUEZ

DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA

LIC. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES



MÉXICO, D.F.

2009



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

ALTERACIONES FRONTALES
POR EL CONSUMO FRECUENTE DE
CANNABIS EN ESTUDIANTES
UNIVERSITARIOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

ANA GISELA CANSECO ALBA

DIRECTORA:

DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

REVISORA:

MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODALES:

DRA. MARTHA LILIA ESCOBAR RODRÍGUEZ

DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA

LIC. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES



MÉXICO, D.F.

2009

Esta Tesis fue realizada con el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, Secretaria de Desarrollo Institucional, Programa Interdisciplinario en Investigación y Desarrollo para Facultades y Escuelas, Unidad de Apoyo a la Investigación en Facultades y Escuelas, a través del Macroproyecto: “Desarrollo de Nuevos Modelos para la Prevención y Tratamiento de Conductas Adictivas” (SDEI-PTID-06-12).



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

Dedicatorias

Dedico esta tesis con todo mi amor a mis padres, Aida y Miguel, a quienes agradezco su cariño, apoyo y comprensión. Gracias por ser mi guía siempre.

A mi papá, por ser simplemente el mejor papá del mundo y mi persona favorita. Gracias por la fe que siempre has tenido en mí. Serás siempre la inspiración para alcanzar mis metas. De todo corazón ¡Gracias!

A mi mamá, por enseñarme a luchar con empeño para alcanzar las metas y por ser una mujer admirable, eres sin duda mi ejemplo a seguir ¡A ti te dedico mis logros!

Agradezco a mi hermano Miguel, por ser la mejor compañía para compartir el mismo techo por tantos años y por hacerme reír tanto.

A mis abuelitos, Juan y Lola, por enseñarme todo lo que no se aprende en la escuela, por ser el ejemplo más grande de amor y entrega ¡Gracias abues, son los mejores!

A mi abuelita Conchita, por ser mi ángel. Por velar siempre por mi bienestar y mi felicidad. ¡Gracias por enseñarme a ponerle azúcar a la vida!

A Leonardo Lara, por todo su amor, su entrega y apoyo incondicional. Gracias por las tardes interminables y los desvelos, mi tesis no sería lo mismo sin tu ayuda. No hay palabras suficientes para agradecerte por estar en mi vida y hacerla mejor. Eres mi mejor amigo y mucho más ¡Te amo!

Agradecimientos

A la Dra. Feggy Ostrosky por permitirme colaborar en su laboratorio, por iniciarme en el camino de la ciencia y compartir sus conocimientos conmigo.

A la Mtra. Gabriela Orozco, por ser la mejor revisora de tesis, por su confianza y apoyo, por su siempre mejor disposición en la realización de este trabajo y su mucha, pero mucha paciencia ¡Gracias Gaby!

A la Dra. Martha Escobar, por su disposición e interés y por las acertadas correcciones a este trabajo.

A La Lic. Maura Ramírez por tener siempre las respuestas, por su entrega a la academia, gracias por el entusiasmo y las valiosas aportaciones a este trabajo.

A la Dra. Alicia Vélez, por el apoyo y la ayuda brindada en la realización de este trabajo.

A los todos los sujetos que participaron en la realización de esta investigación, gracias por el entusiasmo con el que llegaban a las evaluaciones.

A Daniel Santana, por ser mi amigo, mi apoyo y mi inspiración, gracias por ayudarme a ordenar mis ideas... ¡Te quiero amigui!

A Karla Díaz, por ser mi amiga y por su compañía en las noches en que fue redactada esta tesis ¡Gracias bonita!

A Guadalupe González (Lupis), por su cariño y cercanía, ¡gracias por ser siempre tan linda conmigo!

A toda la "Banda Drogas": Martha, César (Greñitas), Cecilia (Setzy), Juan Carlos (JC), Karina (Borji), Casilda (Cas), Andrea (Andy Panda) y Atenea, así como a la honoraria Susana (Susy 4), por los buenos momentos que vivimos juntos durante el proyecto ¡Ha sido un placer trabajar con ustedes!

A todos los integrantes del Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, Azu, Diana, Vicente, Sofía, Víctor, por ser tan buenos académicos y generar un ambiente de colaboración en el laboratorio.

A mis manos: Ángel Tovar (Angelón), gracias por aguantarme tantos años; a Leonardo Weissmann, ¡Mijo, gracias por todo!; Luis Ignacio Reyes, gracias por dejarme tener el honor de llamarme tu amiga; Francisco Valencia (Paquito), gracias por tus palabras y tu manera de ser; Frine Torres, gracias por los momentos tan divertidos. A todos les agradezco su amistad, confianza y lealtad ¡Muchas gracias por llenar mi vida de alegrías y buenos momentos!

A mis amigos los que han pasado y los que han quedado, por formar parte importante del libro de mi vida. Un agradecimiento especial a Nirvana, mi estrella, por compartir conmigo momentos importantes desde la infancia.

A mis todos mis maestros, por compartir desinteresadamente sus conocimientos y experiencia conmigo, muchos de ellos serán siempre mi inspiración.

A todos mis compañeros del PAEA, por tantas horas de clase juntos.

A todos y cada uno de los integrantes de mi familia, primero a mis tíos, sin orden específico: Conchita, Ricardo, Juan y Laura, Luis y Yola, Adela y Joaquín, Raúl y Norma, Ricardo y Flor, Fernando y Blanca, también en mis padrinos Juan y Ana, gracias a todos por creer en mí, por darme su apoyo siempre y ser la mejor familia que pude haber tenido.

A mis primos Yessica, Rene de Jesús (Chuy), Marco Antonio (Guiño), María Fernanda y Valentín, por ser parte importante de mi vida, por compartir conmigo alegrías y tristezas y porque sé que cuento con su apoyo siempre.

A mis primitos: Itzel, Samantha y Juan Sebastián, Luisito, Cesar y el bebito, Iván y Alan, Fernanda, Sarita, Diana, Tatiana y Ricardito, Enrique, Denise y a mi sobrinita: Mariana, gracias a todos por su cariño, pero sobre todo porque sus risas me recuerdan lo bonito que es ser niño.

A mis hermanitas del Hula: Cristina, Romina, Ana, Leslie, Evelin, Brenda, Monse, y por supuesto a los dos Ivanés, por ser mi parte de mi otra mitad, por compartir su amor a la danza conmigo. Y a Laura Luna por ser mi maestra desde mi infancia.

A todos aquellos que mi memoria no pudo recordar en esta noche, pero cuyo apoyo ha sido fundamental en este trabajo.

A la UNAM, mi Alma Máter, por permitirme estudiar en sus bellas instalaciones y cumplir una de mis mayores metas ¡México, Pumas, Universidad!

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
CAPITULO 1	
NEUROPSICOLOGÍA DE LOS LÓBULOS FRONTALES	
1.1 Neuropsicología	
1.1.1 Definición de Neuropsicología	5
1.1.2 Reseña Histórica de la Neuropsicología	5
1.1.3 Conceptos Importantes en Neuropsicología	6
1.1.4 Evaluación Neuropsicológica	7
1.1.5 Psicometría <i>versus</i> Neuropsicología	8
1.2 Lóbulo Frontal	
1.2.1 Anatomía	9
1.2.2 Áreas del Lóbulo Frontal	10
1.2.3 Importancia funcional del Lóbulo Frontal	11
1.3 Corteza Prefrontal y Funciones Ejecutivas	
1.3.1 Anatomía de la Corteza Prefrontal (CPF)	12
1.3.2 Filogenia y Ontogenia de la CPF	12
1.3.3 Conexiones de la CPF	13
1.3.4 Sistemas de Neurotransmisión y Modulación Neuroquímica	14
1.3.5 Regiones de la CPF	19
A) Corteza Prefrontal Orbital o Corteza Órbita Frontal (COF)	20
B) Corteza Prefrontal Medial o Corteza Fronto-Medial (CFM)	21
C) Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL)	22
C.1 Funciones Ejecutivas (FE)	23
C.2 Memoria de Trabajo (MT)	25
1.4 Neuropsicología de los Lóbulos Frontales y las Funciones Ejecutivas	
1.4.1. Atención - Series Inversas	27
1.4.2. Control Inhibitorio - Prueba STROOP	28
1.4.3. Planeación - Laberintos de Porteus y Torre de Hanoi	29
1.4.4. Flexibilidad Mental – WCST	31
1.4.5. Productividad - Fluidez Verbal y Generación de Categorías	33
1.4.6. Procesamiento Riesgo-Beneficio - IGT	34
1.4.7. Abstracción - Prueba de Refranes	35
1.4.8. Metacognición - Prueba Curva de Metamemoria	36
1.4.9. Memoria de Trabajo - Señalamiento Autodirigido/Secuencial y Ordenamiento Alfabético	37

CAPITULO 2

CONSUMO DE CANNABIS

2.1 Generalidades	39
2.2 Epidemiología Actual del Consumo de la Cannabis	42
2.3 Farmacología del Cannabis	43
2.3.1 Cannabinoides y Sustancia Activa de la Cannabis	44
2.3.2 Preparaciones y Potencia	45
2.3.3 Farmacocinética	45
2.3.4 Farmacodinamia	47
2.3.5 Receptores a los Cannabinoides	48
2.3.6 Cannabinoides Endógenos (Endocannabinoides)	51
2.4 Efectos Agudos	54
2.4.1 Efectos Centrales y Subjetivos	54
2.4.2 Efectos físicos	55
2.5 Riesgos relacionados con el abuso	
2.5.1 Adicción a la Cannabis	56
2.5.2 Tolerancia	57
2.5.3 Dependencia	59
2.5.4 Síndrome Amotivacional	60
2.5.5 Riesgos a la Salud	61

CAPITULO 3

Cannabis, Cognición y Corteza Prefrontal

3.1 Introducción	62
3.2 Efectos de la Cannabis sobre las Funciones Cognitivas en Efecto Agudo	62
3.2.1 Alteraciones en la Memoria de Trabajo y Funciones Cognitivas Superiores en Efecto Agudo	62
3.3 Efectos de la Cannabis sobre las Funciones Cognitivas en Efecto Crónico	64
3.3.1 Estudios de Neuroimagen	65
3.3.2 Estudios Neuropsicológicos	68

CAPITULO 4

MÉTODO

4.1 Justificación y Planteamiento del Problema	81
---	-----------

4.2 Preguntas de Investigación	84
4.3 Objetivos	
4.3.1 Objetivo General	84
4.3.2 Objetivos Específicos	84
4.4 Hipótesis	85
4.5 Variables	85
4.5.1 Variables dependientes	85
4.5.2 Variables independientes	85
4.6 Sujetos	85
4.6.1 Criterios de Inclusión	86
4.6.2 Criterios de Exclusión	86
4.7 Muestreo	86
4.8 Tipo y Diseño del Estudio	86
4.9 Instrumentos	87
4.9.1 Evaluación Neuropsicológica	87
4.9.2 Evaluación del Consumo de Drogas	87
4.9.3 Evaluación Clínica	88
4.10 Procedimiento	89

CAPITULO 5

RESULTADOS

I. RESULTADOS POR FRECUENCIA DE CONSUMO (Grupo 1)

5.1 Características Descriptivas de la Muestra

5.1.1 Características Demográficas	93
5.1.2 Variables de Consumo de la Cannabis	93
5.1.3 Cannabis	94
5.1.4 Policonsumo	95
5.1.5 Consumo de Alcohol	95
5.1.6 Evaluaciones Clínicas	95

5.2 Resultados de la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas

5.2.1 Resultados Totales	96
5.2.2 Resultados por subprueba de la Región Dorsolateral	96
5.2.2a Resultados en las Funciones Ejecutivas	97

5.2.2b Resultados en Memoria de Trabajo	99
5.2.4 Resultados por subprueba de la Región Orbito-Medial	101
5.2.5 Resultados por subprueba de la Región Anterior	101
5.3 Análisis de Covarianza	102
5.4 Perfiles Obtenidos por los Tres Grupos	103
5.5 Análisis de Regresión	107

II. RESULTADOS POR LA EDAD DE INICIO DE CONSUMO (Grupo 2)

5.6 Características Descriptivas de la Muestra

5.6.1 Características Demográficas	108
5.6.2 Variables de Consumo de la Cannabis	108

5.7 Resultados en la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas

5.7.1 Resultados Totales	109
5.7.2a Resultados obtenidos en la Región Dorsolateral: Funciones Ejecutivas	109
5.7.2b Resultados obtenidos en la Región Dorsolateral: Memoria de Trabajo	110
5.7.3 Resultados obtenidos en la Región Orbito-Medial	111
5.7.4 Resultados obtenidos en la Región Anterior	112
5.8 Perfiles Obtenidos por los Tres Grupos	112

CAPITULO 6

DISCUSIÓN

6.1 Efectos Cognitivos por el Consumo Frecuente de la Cannabis	115
6.2 Efectos en las Funciones Ejecutivas por el Consumo Frecuente de la Cannabis	116
6.3 Respuesta Perseverativa y Tiempo de Ejecución en los Consumidores Frecuentes de la Cannabis	121
6.5 Implicaciones Neurobiológicas de los Efectos en las Funciones Ejecutivas por el Consumo Frecuente de la Cannabis	124
6.6 Respecto a la Contribución de la CPF en la Adicción	125
6.7 ¿El Consumo Temprano de la Cannabis afecta el Desempeño Cognitivo Prefrontal?	126
6.8 Alcances, Limitaciones y Sugerencias	129
6.9 Conclusiones	130

REFERENCIAS	131
-------------	-----

REFERENCIAS DE IMÁGENES	139
-------------------------	-----

Anexos	140
--------	-----

RESUMEN

La Cannabis tiene una historia de consumo muy antigua y es actualmente la droga ilegal más usada en el mundo y en México, primordialmente por los jóvenes. Conocer su impacto en el funcionamiento neurocomportamental es una preocupación de la Salud Pública.

La intoxicación aguda por Cannabis causa marcados cambios en el estado mental subjetivo, en el funcionamiento cerebral, así como en la esfera cognitiva, es decir, en el desempeño neuropsicológico. Las deficiencias cognitivas asociadas a esta fase han sido descritas y caracterizadas ampliamente, algunas de ellas son las alteraciones en la Atención y Memoria a Corto Plazo, así como en diversas funciones superiores, las relacionadas con el Lóbulo Frontal (estrategias de planificación y organización, las tareas de Memoria de Trabajo como puede ser la aritmética mental); así como enlentecimiento en la resolución de problemas, las cuales suelen remitir de manera espontánea cuando se termina la acción de la droga. Sin embargo, la literatura actual ha propuesto que el consumo frecuente, continuado y de altas dosis conlleva a deficiencias cognitivas que persisten después de la intoxicación, por periodos largos de tiempo o incluso pueden ser permanentes, no obstante los estudios no presentan datos concluyentes, probablemente debido a diversas dificultades metodológicas, como pueden ser: el uso de autoreportes retrospectivos, la variabilidad en la sustancia en cuanto a calidad y cantidad, entre otras.

En humanos, el uso frecuente de la Cannabis se asocia con déficits en el desempeño de varios dominios cognitivos, como son deficiencias en la atención sostenida y selectiva, la Memoria de Trabajo y la Flexibilidad Mental, soportados por la Corteza Prefrontal (CPF). El estudio reciente de la CPF y de las Funciones Ejecutivas que soporta, permiten la evaluación por áreas y procesos específicos lo que, a su vez, permite conocer la naturaleza de las deficiencias encontradas.

Diversos estudios con técnicas de neuroimagen han encontrado que las deficiencias funcionales se localizan preferentemente en regiones frontales, sin embargo, las alteraciones en el metabolismo o en el flujo sanguíneo cerebral no necesariamente se traducen en deficiencias cognitivas.

Por todo lo anterior, el objetivo de la presente investigación fue evaluar el desempeño neuropsicológico prefrontal en una muestra de consumidores frecuentes de la Cannabis y compararlo con una muestra control.

La evaluación se realizó con una batería neuropsicológica, que permite evaluar las funciones cognitivas asociadas a las diversas áreas que componen a la CPF, además de ofrecer puntajes totales y por región, lo que además permitió hacer análisis cuantitativos y cualitativos del desempeño.

Se evaluaron 61 sujetos, de entre 18 y 30 años, divididos en 3 grupos: (1) 17 consumidores frecuentes, que habían consumido más de 1252 veces en sus vidas y con una frecuencia de consumo actual de 6 a 7 días a la semana; (2) 16 consumidores

moderados, que habían consumido menos de 1252 veces en su vida y con una frecuencia de consumo actual de 2 a 3 veces a la semana y (3) 28 controles, sin consumo de drogas. Además se estudió si el inicio temprano (antes de los 16 años) produce mayores deficiencias cognitivas prefrontales que en aquellos que iniciaron el consumo después, para lo cual la muestra también se dividió en: (1) 17 consumidores de inicio temprano, con una media de edad de inicio de 15.2 ± 0.5 y 7.4 ± 3.5 años de consumo y (2) 16 consumidores de inicio tardío, con una media de edad de inicio de 18.9 ± 0.2 y 5.4 ± 0.3 años de consumo.

Se obtuvieron los puntajes totales y por subpruebas y se llevaron a cabo Análisis de Varianza (ANOVA) para conocer diferencias entre grupos, además de regresiones para conocer que tanto las variables de consumo explican los puntajes obtenidos, también se graficaron los perfiles para tener una representación grafica de las diferencias.

Se encontró que los consumidores frecuentes y moderados de Cannabis presentan deficiencias en la Flexibilidad Mental, evidenciada por una mayor cantidad de errores perseverativos. Ambos grupos de consumidores presentaron una Productividad deficiente en la prueba de Fluidez Verbal. En Memoria de Trabajo visoespacial, se encontró que ambos grupos de consumidores presentaron errores perseverativos, pero además los consumidores moderados cometieron más errores de omisión. Los consumidores frecuentes presentan deficiencias en la Memoria de Trabajo Verbal. Por último respecto al primer análisis, se encontró que el Tiempo de Ejecución fue significativamente mayor en ambos grupos de consumidores en varias de las tareas. En la regresión, se observó que entre más años de consumo, menores serán los aciertos en la prueba de Flexibilidad Mental. Respecto al análisis por Edad de Inicio, no se encontraron diferencias significativas entre los consumidores de inicio temprano y tardío, pero se encontró que, comparados con los controles, los usuarios de inicio temprano tienen mayores deficiencias que los de inicio tardío.

Como se ha descrito en diversas investigaciones, las deficiencias cognitivas asociadas al consumo frecuente de la Cannabis no son globales, ya que a pesar de que los puntajes totales son diferentes entre los consumidores y los controles, los puntajes siguen estando dentro del rango de la normalidad, sin embargo, existen deficiencias en dominios cognitivos específicos, los cuales que indican que el desempeño cognitivo de la Corteza Prefrontal esta siendo afectado por el consumo frecuente. Estos déficits aparentemente están asociados a los patrones atípicos de activación en las regiones prefrontales reportados en estudios con Neuroimagen. La muestra evaluada estuvo integrada por estudiantes universitarios, por lo que los consumidores frecuentes de la Cannabis se encuentran en desventaja al competir con aquellos sin consumo de drogas.

INTRODUCCIÓN

En el humano, el Lóbulo Frontal es el de mayor extensión y de mayor importancia funcional, ya que regula todas las funciones cognitivas superiores (Portellano, 2005). Dentro del lóbulo frontal, la Corteza Prefrontal (CPF) es la más extensa y se considera como la corteza de asociación del lóbulo frontal (Fuster, 2002). Desde el punto de vista funcional y cognitivo, la CPF representa un sistema de coordinación y selección de múltiples procesos dentro de todas las opciones de conducta y estrategias con que cuenta el ser humano (Flores, 2006). La CPF se divide anatómica y funcionalmente en 3 regiones principales y cada una de ellas presenta una organización funcional particular (Fuster, 2002; Flores, 2006). Las regiones son: 1. Corteza Orbito Frontal, relacionada con la toma de decisiones basadas en estados afectivos, así como en el procesamiento de información relacionada con la recompensa, permitiendo la detección de los cambios en las condiciones de reforzamiento (Damasio, 1998; Elliot y cols., 2000; en Flores, 2006). 2. Corteza Fronto-Medial, la cual soporta procesos como la inhibición, detección y solución de conflictos, al igual que la regulación y el esfuerzo atencional (Fuster, 2002) y 3. Corteza Dorsolateral, relacionada con los procesos cognitivos más complejos, como son las Funciones Ejecutivas y la Memoria de Trabajo, hay autores que consideran que la Corteza Dorsolateral, modula todas las funciones neuropsicológicas de la Corteza Frontal (Stuss & Benson, 1986; en Miller, 2007).

Para medir los procesos cognitivos relacionados con las diferentes regiones de la CPF, se puede utilizar la evaluación neuropsicológica, ya que es de gran ayuda para determinar los efectos de las drogas en la cognición (Goldberg & Bougakou, 2005).

Actualmente el consumo de drogas es un problema de Salud Pública, debido a que la Cannabis es la droga ilegal más consumida por los jóvenes, es importante conocer las implicaciones cognitivas que puede tener su consumo frecuente.

En la investigación sobre los efectos de la Cannabis sobre la cognición, se realizan dos tipos de estudios: los de los efectos agudos (aquellos producidos por la administración de una dosis particular) y las de los efectos crónicos o a largo plazo (aquellos producidos por la administración repetida en un periodo largo de tiempo). Para estudiar estos efectos, se emplean dos técnicas principalmente: las pruebas neuropsicológicas y los estudios de neuroimagen.

Diversas investigaciones han encontrado que el uso frecuente de la Cannabis se asocia con déficits en el funcionamiento ejecutivo, atención sostenida y memoria (Block & Ghoneim, 1993; Pope, 1996; Fletcher, 1996; Solowij, 2002; Solowij, 1998). En estudios donde se han evaluado consumidores crónicos, se han encontrado deficiencias cognitivas y, de acuerdo a los autores, se requiere de una exposición de 10 años para que los efectos sean perceptibles (Fletcher, 1996; Pope, 2001, 2002; Solowij, 2002; Messinis, 2006). Sin embargo, los estudios en poblaciones jóvenes han encontrado algunas deficiencias (Block, 1993; Pope, 1996; Bolla, 2002).

Por otro lado los estudios con neuroimagen han encontrado deficiencias metabólicas y de flujo sanguíneo en regiones frontales (Volkow, 1996; Block, 2000; Lundqvist y cols.,

2001), por lo que es importante conocer las implicaciones cognitivas prefrontales que puedan tener estos hallazgos, por medio de pruebas que midan específicamente las funciones de esta región.

En neuropsicología, se han reportado alteraciones en Funciones Ejecutivas asociadas a la CPF, sobre todo, en la Flexibilidad Mental (Pope y cols., 1996, 2002; Solowij, 2002; Bolla, 2002; Lane, 2007), la fluidez verbal (Messinis, 2006; Pope, 1996) y en la Memoria de Trabajo (Fletcher, 1996; Solowij, 2002; Harvey, 2007). Estos resultados se basan en el empleo de pruebas aisladas, por lo que es difícil entender la complejidad y la naturaleza de los déficits.

Recientemente, se ha postulado que la CPF puede ser analizada funcionalmente, de acuerdo con áreas específicas, incluyendo las áreas Orbito-mediales, Dorsolaterales y Anteriores (Fuster, 2002).

Por todo lo anterior, es importante estudiar las implicaciones cognitivas del consumo frecuente de la Cannabis, específicamente en la Corteza Prefrontal. El objetivo de la presente investigación fue estudiar los posibles efectos del consumo frecuente de la Cannabis sobre el desempeño neuropsicológico prefrontal, así como conocer si las variables de consumo explican el desempeño, y si la edad de inicio temprano provoca más consecuencias que un inicio tardío.

La presente tesis está conformada por seis capítulos, organizados de la siguiente forma: En el primer capítulo se abordan los conceptos importantes de la Neuropsicología, después se habla de los lóbulos frontales, para posteriormente ahondar en la anatomía funcional de la Corteza Prefrontal. Así mismo, se revisa la neuropsicología de las Funciones Frontales y Ejecutivas, así como las pruebas usadas para su evaluación, haciendo referencia a la batería utilizada para la realización de esta tesis. En el segundo capítulo, se presentan diversos aspectos de la Cannabis como droga de abuso, su epidemiología actual, se revisan los conceptos farmacológicos más importantes y los efectos que produce. La revisión de la literatura más reciente en el ámbito de las consecuencias cognitivas asociadas al consumo de la Cannabis se presenta en el tercer capítulo; primero se revisan brevemente los efectos del consumo agudo, es decir, durante intoxicación, para después especificar los efectos cognitivos del consumo frecuente y a largo plazo, además se revisan los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen, enfatizando las alteraciones relacionadas con la Corteza Prefrontal. El desarrollo de la investigación, es decir, la justificación, las preguntas de investigación, los objetivos y las hipótesis, así como las características metodológicas y el procedimiento se describen en el capítulo cuatro. En el capítulo cinco se presentan los resultados de los diferentes análisis aplicados a los datos. Por último, la discusión de los resultados obtenidos se plantea en el capítulo seis.

NEUROPSICOLOGÍA DE LOS LÓBULOS FRONTALES

1.1 Neuropsicología

1.1.1. Definición de Neuropsicología

La Neuropsicología es la disciplina que estudia las relaciones existentes entre la función de las estructuras cerebrales y la conducta humana. Su estudio se basa en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociadas a trastornos de la actividad cerebral, provocados por enfermedad o daño. El objeto de estudio de esta disciplina es el conocimiento de las bases neurales de los procesos mentales complejos; por lo que los sujetos de estudio son primordialmente seres humanos. Las conductas estudiadas son específicas de nuestra especie, como son pensamiento, memoria, lenguaje, Funciones Ejecutivas y formas complejas de motricidad y percepción (Ardila & Ostrosky, 2000; Rain, 2002; Goldberg & Bougakov, 2005; Portellano, 2005).

1.1.2 Reseña Histórica de la Neuropsicología

El ser humano siempre se ha preguntado sobre la naturaleza de la actividad mental y su localización. Las primeras tentativas para localizar los procesos mentales en las estructuras corporales se remontan hasta los griegos (siglo V a.C.), existiendo dos teorías: la Hipótesis Cerebral y la Cardíaca. La primera, sostenida por Hipócrates, Alcmeón y Platón, planteaba que el cerebro es un órgano biológico que controla y dirige el comportamiento y, la segunda, postulada por Aristóteles, decía que el corazón es el centro de los pensamientos y sentimientos (Rain, 2002; Portellano, 2005).

La Hipótesis Cerebral prevaleció, siendo adoptada por la cultura romana con Galeno (199 d.C.), quien situaba la actividad mental en el líquido cefalorraquídeo (LCR), contenido en los ventrículos cerebrales (Hipótesis ventricular). Esta teoría fue asumida por médicos y filósofos durante quince siglos, tanto en la medicina medieval y renacentista como en la medicina árabe. Vesalio (1511-1564), se opuso a esta teoría, afirmando que la actividad mental se localizaba en el tejido nervioso del cerebro y no en el LCR. Esta idea tardó aproximadamente 100 años en aceptarse (Rain, 2002; Portellano, 2005).

La teoría dualista de Descartes (1596-1650) tuvo una importante influencia sobre las teorías posteriores relacionadas con la función del cerebro, en particular, motivó las

teorías holistas, que veían al cerebro como un sustrato de la conducta, pero no creían que las funciones estuvieran localizadas en zonas particulares, tal es el caso de Fluorens (1794-1867). Por otro lado, Gall (1758-1828) y Spurzheim (1776-1828) desarrollaron la teoría Frenológica, la cual afirmaba que cada actividad mental se situaba en un área concreta del encéfalo (Rain, 2002; Portellano, 2005). De ahí el origen del debate entre localizacionistas y antilocalizacionistas que duró muchos años.

Aunque en la primera mitad del siglo XIX predominó la concepción holista del cerebro, los descubrimientos sobre la localización de los centros del lenguaje inclinaron la balanza hacia la hipótesis localizacionista, lo que se consideró como el origen de la Neuropsicología moderna (Portellano, 2005).

1.1.3 Conceptos Importantes en Neuropsicología

Uno de los conceptos más importantes en la Neuropsicología contemporánea es el de *Sistema Funcional*, descrito por Luria (1973, 1977) y que marcó un avance significativo respecto del estricto concepto de localización de funciones en áreas corticales discretas. De acuerdo con Luria, las funciones psíquicas superiores sólo pueden existir gracias a la interacción de estructuras cerebrales altamente diferenciadas, cada una de las cuales hace un aporte específico a un todo dinámico que, además, participa en el funcionamiento del sistema cumpliendo con funciones propias. Este sistema funcional es autorregulador, ya que el cerebro juzga los resultados de cada acción en relación con el plan básico y termina la acción cuando se ha completado satisfactoriamente el programa. La presencia de daño en alguna parte del sistema funcional ocasiona un tipo muy específico de trastorno en los procesos conductuales complejos. Por tanto, de las características de un trastorno del sistema funcional se puede precisar qué área cortical del sistema funcional ha sido afectada (Luria, 1973, 1975, 1977 en Ardila & Ostrosky, 2000; Portellano, 2005).

Luria (1975) señala que la neuropsicología tiene 2 objetivos:

- ◆ Delimitar las lesiones cerebrales causantes de las alteraciones conductuales específicas, con el objeto de desarrollar métodos diagnóstico tempranos y efectuar la localización precisa del daño para tratarse lo antes posible.
- ◆ La investigación neuropsicológica, la cual aporta un análisis factorial que conduce a un mejor entendimiento de los componentes de las funciones psicológicas complejas, producto de la actividad integrada de diferentes partes del cerebro.

En su modelo teórico de la organización cerebral, Luria distingue 3 unidades funcionales básicas, que se describen brevemente en Tabla 1.1 (Ardila & Ostrosky, 2000; Portellano, 2005).

Tabla 1.1 Unidades funcionales básicas, según Luria (1986)

UNIDAD FUNCIONAL	FUNCIONES QUE REALIZA	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA
Primera unidad	<ul style="list-style-type: none">Regula el tono cortical o estado de alerta	Núcleos de la Formación Reticular situados en el Tronco Cerebral y Tálamo.
Segunda unidad	<ul style="list-style-type: none">Obtiene, procesa y almacena información.Cada lóbulo consta de áreas primarias receptoras, áreas secundarias codificadoras y áreas terciarias que realizan integración multimodal.	Lóbulo Occipital Lóbulo Parietal Lóbulo Temporal
Tercera unidad	<ul style="list-style-type: none">Programación, regulación y verificación de la actividad mental y la conductaIntencionalidad y propositividadIniciativa y control atencional.Control de formas complejas de conducta.	Lóbulo Frontal

La organización funcional del cerebro puede concebirse como una combinación dinámica de sistemas complejos de las áreas cerebrales que tienen fines específicos e inespecíficos e interconexiones múltiples: antes de que la información llegue a las regiones corticales y se realice una interpretación, los mensajes, que se reciben en el nivel periférico, son transformados e integrados progresivamente. El sistema nervioso central acepta o rechaza innumerables mensajes del exterior a partir de un balance de la actividad excitatoria e inhibitoria (Ardila & Ostrosky, 2000).

1.1.4 Evaluación Neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica consiste en un amplio rango de procedimientos, cuantitativos y cualitativos, que permiten evaluar la presencia y extensión de alteraciones cognitivas y comportamentales. La valoración cognitiva se asocia a la valoración de diversas etiologías de daño cerebral, pero también es de gran ayuda para determinar los efectos de los medicamentos en la cognición (Goldberg & Bougakov, 2005). La Neuropsicología ha aportado conceptos teóricos y datos conductuales que permiten realizar evaluaciones objetivas de la actividad cognoscitiva (Ardila & Ostrosky, 2000).

La Neuropsicología utiliza diversas técnicas de evaluación para explicar, con mayor precisión, las relaciones entre el cerebro y la conducta. En la Tabla 1.2 se resumen algunas técnicas empleadas, muchas de ellas se comparten con otras neurociencias, pero la Neuropsicología dispone, además, de un amplio repertorio de pruebas propias que le permiten realizar evaluaciones más específicas.

Tabla 1.2 Métodos y Técnicas empleadas en la Neuropsicología (Portellano, 2005)

MÉTODOS	EJEMPLOS DE TÉCNICAS	DESCRIPCIÓN
Métodos Anatómicos	Técnicas neuroquirúrgicas	Lesiones cerebrales inducidas, sólo se usan con fines terapéuticos.
	Anestesia cerebral	Inyección de un anestésico cerebral.
Técnicas de Neuroimagen	Neuroimagen anatómica	Imágenes estructurales del SN para ver alteraciones. Como la Tomografía Computarizada (CT); Resonancia Magnética Nuclear (RMI).
	Neuroimagen funcional	Imágenes de la actividad mental, la parte del cerebro más activa tendrá un mayor consumo de energía. Como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET); Resonancia Magnética Funcional (fMRI).
Técnicas de Registro	Electroencefalograma (EEG)	Registro de la actividad bioeléctrica de los potenciales de acción de poblaciones neuronales, recogida por electrodos sobre la superficie del cuero cabelludo.
	Potenciales Evocados (PE)	Consiste en un conjunto de ondas positivas y negativas del trazado EEG, de corta duración, que se valoran antes, durante y después de la presentación de un estímulo sensorial.
Técnicas Psicofísicas	Campos visuales separados	Presentación de estímulos visuales dirigidos a un hemisferio, para conocer asimetrías.
	Escucha dicótica	Presentación simultánea de dos estímulos auditivos diferentes en cada oído, para observar asimetrías.
Pruebas Neuropsicológicas	Escalas de <i>screening</i>	Método de rastreo. Por ejemplo el Minimental.
	Escalas neuropsicológicas	Pruebas generalmente de lápiz y papel, que permiten evaluar una amplia gama de funciones cognitivas.

1.1.5 Psicometría *versus* Neuropsicología

En la evaluación conductual del daño cerebral, existen dos aproximaciones: la psicométrica y la neuropsicológica. Si bien es cierto que de la psicometría provienen varios test empleados ampliamente en Neuropsicología, también es cierto que estos enfoques difieren, tanto en las presuposiciones teóricas, como en las técnicas que emplean (Junqué & Barroso, 1995, Ardila & Ostrosky, 2000).

La exploración psicométrica, se basa en el concepto unitario de organicidad, el cual presupone que cualquier tipo de lesión cerebral altera la conducta de forma similar, por lo cual, busca un patrón de ejecución que permita distinguir entre síndrome orgánico y normalidad.

Al analizar únicamente las desviaciones en la ejecución, se omiten datos cualitativos muy valiosos, por ejemplo, muchas veces el método que utiliza el sujeto para resolver un problema da más información que el hecho de que pueda resolverlo o no. Se ha encontrado que las pruebas usadas por esta aproximación son muy gruesas o inapropiadas para el diagnóstico del daño cerebral (Ardila & Ostrosky, 2000).

La evaluación neuropsicológica se considera parte de la investigación clínica del paciente. Se centra en el examen evaluativo de los defectos, que permitan analizar una serie de signos y síntomas para dar un diagnóstico adecuado. Además de este diagnóstico, el objetivo es proporcionar un análisis cualitativo del síndrome observado, enfocar el carácter del defecto al que corresponde, indicar las causas o factores que hacen frecuente este defecto y ayudar al diagnóstico topográfico de la lesión. Por lo anterior, las observaciones y las pruebas administradas deben sustentarse en un conocimiento previo de las relaciones existentes entre la función cerebral y la conducta humana (Ardila & Ostrosky, 2000).

1.2 Lóbulo Frontal

1.2.1 Anatomía

Funcionalmente, la corteza cerebral se divide en lóbulos (Figura 1.1). Particularmente, en el cerebro de los primates, se pueden identificar 4 pares de lóbulos: occipitales, parietales, temporales y frontales (Guevara, 2004).

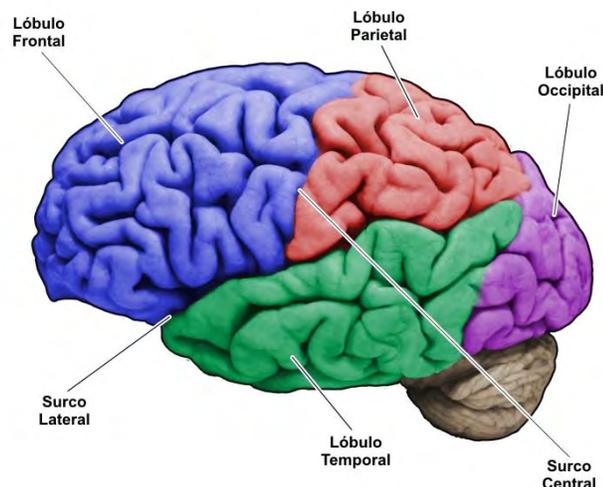


Figura 1.1 Lóbulos de la Corteza Cerebral y su localización.

El lóbulo frontal (Figura 1.2) se encuentra situado en la parte central y anterior de la corteza cerebral, ocupa toda la parte de la cara superolateral, situada por delante del surco central y por encima del surco lateral. La cara medial de este lóbulo está formada por la porción anterior del cuerpo calloso y se limita por una línea imaginaria entre el surco central y el cuerpo calloso. La superficie inferior se encuentra situada exactamente por encima de la porción orbital del hueso frontal (Barr & Kierman, 2000). Es el de mayor extensión y el de mayor importancia funcional en la especie humana, ya que regula todas las funciones cognitivas superiores (Portellano, 2005). Dentro de la zona frontal, la zona prefrontal ocupa la porción más extensa (Kaufer & Lewis, 1999; en Flores, 2006).

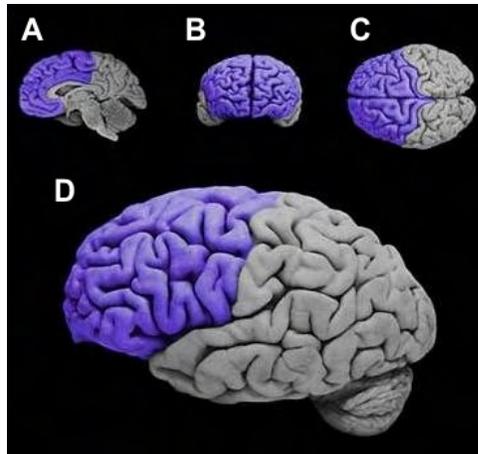


Figura 1.2 Lóbulo Frontal. De izquierda a derecha, A. Corte Sagital, B. Plano Frontal, C. Plano Dorsal y D. Plano Sagital

El Lóbulo Frontal humano es el más evolucionado de la escala filogenética y el último en madurar desde el punto de vista ontogenético (Junqué & Barroso, 1995). En la especie humana, el Lóbulo Frontal constituye la tercera parte del total del cerebro (Mesulam, 1986; Mesulam, 2002), mientras que en los chimpancés conforma el 17%, en macacos el 11%, en los perros el 7% y en gatos el 3% (Stuss & Benson, 1986; Fuster, 1989, en Junqué & Barroso, 1995; Rain, 2002; Portellano, 2005).

1.2.2 Áreas del Lóbulo Frontal

El Lóbulo Frontal se divide en dos grandes áreas (Figura 1.3): la Corteza Motora y la Corteza Prefrontal, que ocupan, respectivamente, la mitad posterior y la mitad anterior de su superficie. Atendiendo a la estructura histológica de la Capa I de la corteza, se divide en la corteza agranular, que corresponde a la Corteza Motora y que alberga también a la Corteza Premotora y en la corteza granular, que corresponde a la Corteza Prefrontal (Junqué & Barroso, 1995; Portellano, 2005). La Corteza Motora esta involucrada con la coordinación fina de los movimientos y la Corteza Premotora, influye en toda la organización de los movimientos (Miller, 2007). La Corteza Prefrontal corresponde a la corteza de asociación del Lóbulo Frontal (Fuster, 2002).

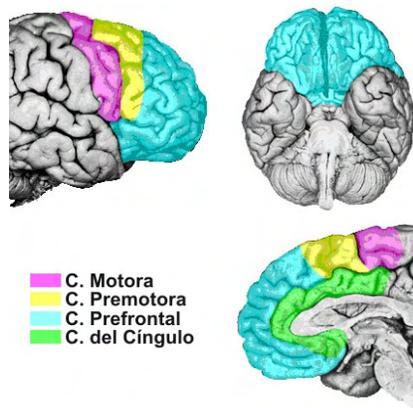


Figura 1.3 Principales divisiones del Lóbulo Frontal

1.2.3 Importancia Funcional del Lóbulo Frontal

Las culturas grecorromanas ya habían descrito la asociación entre funciones intelectuales superiores y las regiones del lóbulo frontal. Posteriormente, en el siglo XVI, Lanfranchi fue el primero en describir una secuela clínica tras una lesión en el lóbulo frontal y no fue sino hasta principios del siglo XVIII cuando Swedenborg escribió que los lóbulos frontales se relacionaban íntimamente con las funciones cognitivas superiores (Duffy & Campbell, 1994; en Jódar, 2004).

El conocimiento acerca de la funcionalidad del lóbulo frontal se atribuye al siglo XIX, cuando confluyeron dos fenómenos: por un lado la teoría localizacionista, en la que se atribuían al lóbulo frontal cualidades mentales superiores, tales como la curiosidad humana, el idealismo, el perfeccionismo, la capacidad de imitar, la agresividad, la agudeza, la medida de tiempo o el sistema de orden (Luria, 1975) y, por otro lado, la descripción del caso clínico *Phineas Gage*, realizada por Harlow en 1848 (Junqué & Barroso, 1995; Jódar, 2004).

El caso *Gage* resultó paradigmático en la historia de la Neuropsicología como ejemplo de los efectos que producen las lesiones prefrontales. El caso describe a un minero galés que sufrió un impacto producido por la explosión de un barreno que le atravesó la zona Orbitofrontal, sin que afectara sus funciones sensoriales, vegetativas o motoras. A partir de ese momento se convirtió de un trabajador responsable y bien adaptado, a un sujeto grosero, caprichoso, inestable y con gran labilidad emocional. Este es el primer ejemplo documentado de síndrome disejecutivo (Portellano, 2005).

En sus investigaciones, Ferrier (1875) observó que al extirpar el área Orbitofrontal de varios simios, éstos desarrollaban con normalidad sus funciones motoras y sensoriales, pero manifestaban una conducta excesivamente pasiva, evitativa y “poco inteligente”.

Tanto los localizacionistas como los antilocalizacionistas asumieron la importancia funcional del área frontal, relacionándola con funciones jerárquicas de gran importancia como el pensamiento y el lenguaje. A finales del siglo XIX ya se disponía de suficiente evidencia para atribuir al lóbulo frontal la sede de la actividad mental superior, albergando funciones como: pensamiento abstracto, predicción, síntesis intelectual, comportamiento ético y autoconciencia (Portellano, 2005).

Actualmente, gracias a los estudios realizados con animales y con técnicas de neuroimagen se ha podido dilucidar y profundizar progresivamente en su funcionamiento.

Ahora sabemos que la sintomatología cognitiva tras una lesión en los lóbulos frontales es muy variada y se relaciona con la localización, el tamaño, la profundidad y la lateralidad de la lesión. En este sentido, podemos hablar de trastornos en el razonamiento, en la capacidad de generar estrategias para solucionar problemas, la planificación, el lenguaje, el control motor, la motivación, el funcionamiento emocional, la personalidad, la atención y concentración, la memoria o, incluso, la percepción, así

como reducción de la capacidad de monitorizar el autocontrol de los pensamientos, habla y acciones (Junqué & Barroso, 1995; Jódar, 2004).

Por todo lo anterior, podemos decir que los Lóbulos Frontales representan la confluencia y síntesis de los aspectos perceptivos, volitivos, cognitivos y emocionales. Modulan y dan forma al carácter y a la personalidad (Junqué & Barroso, 1995).

1.3 Corteza Prefrontal y Funciones Ejecutivas

1.3.1 Anatomía de la Corteza Prefrontal (CPF)

La Corteza Prefrontal (CPF) se refiere al área de la corteza cerebral que abarca el polo anterior del Lóbulo Frontal (Afifi, 2001), corresponde a las áreas de Brodmann 9, 10 y 11. La Corteza Prefrontal (CPF) se encuentra bien desarrollada únicamente en los primates y especialmente en los seres humanos (Barr & Kierman, 2000; Afifi, 2001).

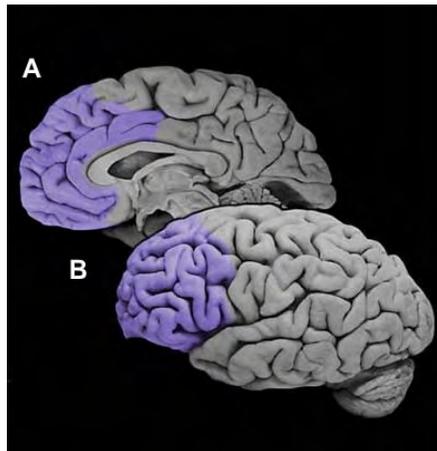


Figura 1.4 Corteza Prefrontal; constituye la mitad anterior del Lóbulo Frontal.
A. Corte Sagital; B. Plano Sagital

1.3.2 Filogenia y Ontogenia de la CPF

El desarrollo de la CPF es reciente en la filogenia de los mamíferos (Figura 1.5) y es tardía durante la ontogenia, es decir, es la estructura que más tarda en completar su desarrollo y maduración, esto representa su complejidad citoarquitectónica y funcional (Ardila & Rosselli, 2007; Fuster, 2008).

Las porciones prefrontales de la sustancia cortical del cerebro se forman únicamente en las etapas tardías de la filogénesis. Solamente en los monos inferiores se comienzan por diferenciar áreas aisladas de CPF y obtienen un importante desarrollo en los primates; sin embargo, sólo en el hombre las porciones convexas de la corteza de la región prefrontal adquieren una estructura suficientemente diferenciada (Luria, 1986).

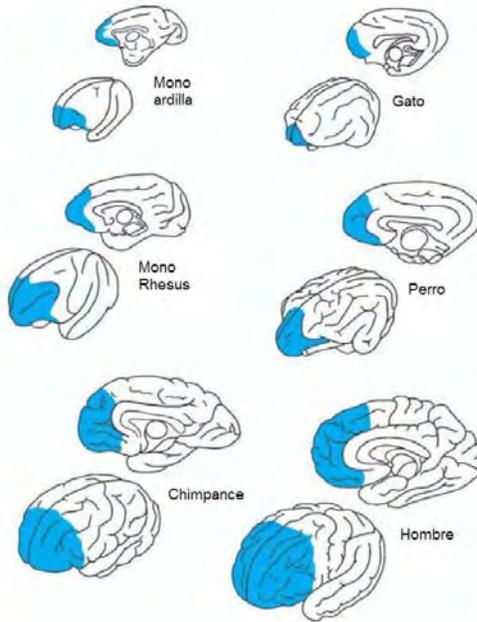


Figura 1.5 Evolución de la Corteza Prefrontal. Se observa un aumento de volumen al avanzar en la escala filogenética (Fuster, 2008).

En cuanto a la maduración de la CPF, cabe destacar que es la última parte de la corteza cerebral en madurar, es decir, en estar completamente mielinizada y conectada funcionalmente. Mientras que las cortezas prefrontal orbital y medial están completamente maduras en los primeros años de vida, la Corteza Prefrontal dorsolateral va madurando paulatinamente y termina de hacerlo después de finalizada la adolescencia (Restak, 2001; en Guevara, 2004).

La adquisición de las Funciones Ejecutivas, soportadas por la CPF, se desarrollan lentamente desde el primer año de vida, teniendo dos picos importantes a los 4 y 18 años aproximadamente, en adelante se estabiliza y declina en la vejez, como una “U invertida” (Diamond, 2002). Debido a que la CPF es la estructura que más tarda en alcanzar su neurodesarrollo, tiene mayor sensibilidad a las condiciones ambientales enriquecedoras, pero también a lo negativo como las toxinas y los estresores (Flores, Ostrosky & Lozano, 2008).

Las funciones cognitivas de la CPF del adulto humano se pueden ver como la culminación de un proceso biológico que lleva a la máxima expresión la integración temporal del lenguaje y el desempeño intelectual. Es responsable del control último de la cognición, la conducta y la actividad emocional, lo que se ha denominado como Funciones Ejecutivas (Fuster, 2002; 2008).

1.3.3 Conexiones de la CPF

La CPF tiene conexiones extensas con la corteza de los lóbulos parietal, temporal y occipital, de esta manera, tiene acceso a la experiencia sensitiva actual y a la información almacenada derivada de la experiencia pasada. También hay conexiones

recíprocas con la amígdala y el hipotálamo, así como con el tálamo, los ganglios basales y el sistema límbico, que forman un sistema que determina reacciones afectivas a situaciones presentes con base en la experiencia pasada. También regula la conducta y ejerce el control basado en las facultades mentales superiores como el juicio y razonamiento (Barr & Kierman, 2000; Fuster, 1997; en Guevara, 2004).

También las regiones de la CPF están interconectadas entre sí. Precisamente, gracias a la cantidad de conexiones con diferentes estructuras subcorticales y conexiones intracorticales, la CPF es capaz de integrar y procesar la información de todas las modalidades sensoriales para modular la conducta (Guevara, 2004).

La Corteza Prefrontal granular tiene amplias conexiones corticocorticales con prácticamente todo tipo de corteza asociativa, sensorial y paralímbica. La diversidad de enlaces anatómicos y sus especiales conexiones con el resto de áreas cerebrales complejas es importante para conocer sus implicaciones funcionales. Estas conexiones permiten monitorizar la información en todos los niveles de complejidad. Debido también a esas conexiones, el lóbulo frontal es capaz de activar o inhibir una determinada región para influenciar un determinado tipo de conexión neural. Los lóbulos frontales permiten la más alta representación interna del mundo externo (Goldman-Rakic, 1987, 1988, en Junqué & Barroso, 1995).

La actividad cortical de los lóbulos frontales está regulada por varios circuitos frontosubcorticales paralelos y segregados. En 1986, Alexander y colaboradores introdujeron el concepto de circuitos frontosubcorticales para designar a los diversos circuitos de la CPF implicados en diferentes procesos: un circuito *motor* que se origina en el área motora suplementaria; el *oculomotor* que se origina en los campos visuales frontales; el prefrontal *dorsolateral* que se origina en la misma región prefrontal y media las Funciones Ejecutivas; el del *cíngulo anterior*, involucrado en mecanismos motivacionales y otro *Orbitofrontal* originado en la corteza orbital frontal y que consta de una división medial y otra lateral. La división medial permite la integración de funciones amígdalo-visceralas en el estado interno del organismo y la lateral integra información límbica y emocional en respuestas conductuales específicas (Fuster, 2001; en Guevara, 2004).

Estos circuitos permiten seleccionar y mantener la actividad en determinadas regiones corticales relacionadas con tareas o conductas relevantes, mientras se inhiben las no relevantes, y constituyen el mecanismo funcional básico del sistema atencional anterior. De este modo, se regulan tanto las actividades motoras como las cognitivas, la conducta social y las respuestas emocionales (Guevara, 2004).

1.3.4 Sistemas de Neurotransmisión y Modulación Neuroquímica

La Corteza Prefrontal (CPF) es altamente sensible al ambiente neuroquímico debido a que recibe entradas ascendentes de los principales Sistemas de Neurotransmisión. Es la principal región a donde se proyectan los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos, incluyendo células dopaminérgicas del Área Ventral Tegmental, neuronas noradrérgicas del *Locus Coeruleus* y neuronas colinérgicas del Cerebro Basal;

además del sistema serotoninérgico (Robbins, 2000; en Cools & Robbins, 2004; Slachevsky, 2008).

Los sistemas ascendentes monoaminérgicos y colinérgicos aparentemente tienen efectos marcados en las funciones cognitivas de la CPF, así como en el mantenimiento de la activación (*arousal*) cortical (Arnsten & Robbins, 2002). También los núcleos subcorticales reciben proyecciones descendentes de las regiones prefrontales a las que proyectan (Fuster, 2008).

La distinción entre neurotransmisor y neuromodulador, es especialmente importante en el contexto de la fisiología de la CPF. Los neurotransmisores, se caracterizan por tener efectos rápidos sobre los canales iónicos que modulan la transmisión sináptica, en la CPF el Glutamato y el Ácido Gama-aminobutírico (GABA) son las sustancias químicas que actúan como neurotransmisores propiamente. Por otro lado, los neuromoduladores, se caracterizan por tener acciones relativamente lentas afectando la eficacia que tendrá el neurotransmisor para abrir canales, por lo tanto modula el efecto del neurotransmisor, en la CPF la acetilcolina y las monoaminas tienen estas acciones, de hecho se sabe que estas últimas modulan las acciones de las neuronas Gabaérgicas y Glutamatergicas. Incluso el GABA y el Glutamato pueden actuar como neuromoduladores (Fuster, 2008). A continuación se describen brevemente la implicación de los diferentes neurotransmisores y neuromoduladores en la CPF:

Aminoácidos

Al actuar como neurotransmisores se ha visto por ejemplo, que las células piramidales glutamatergicas de la CPF interconecta en la rápida y persistente actividad durante la Memoria de Trabajo, mientras que las células Gabaérgicas ayudan a modular esta red de disparo por la inhibición de respuestas a estímulos irrelevantes (Rao, 2000; en Fuster, 2008).

A. Glutamato

Es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso; se encuentra en grandes cantidades en el cerebro. Se ha propuesto que el Glutamato juega un papel importante en la conexión recíproca entre el hipocampo y la CPF. Algunas investigaciones sugieren que el hipocampo tiene implicaciones importantes en la potenciación a largo plazo (LTP) en la CPF (Jay y cols., 2004; en Fuster, 2008). Además, la co-transmisión entre los neurotransmisores (Glutamato-Dopamina) y sus receptores (N-Metil-D-Aspartato o NMDA y D₁, respectivamente) sugiere que pueden constituir las bases fisiológicas de la adquisición de la memoria ejecutiva en vías asociativas de la CPF (Fuster, 2003; en Fuster, 2008).

B. GABA

Es el neurotransmisor más abundante y es el principal transmisor inhibitorio sináptico. El GABA regula las inhibiciones locales y las transmisiones excitatorias de las neuronas prefrontales en el ejercicio de sus funciones principales (Fuster, 2008).

En el cerebro de monos, se ha visto la importancia del GABA en la inhibición de respuesta a estímulos irrelevantes en tareas de Memoria de Trabajo (Goldman-Rakic y cols, 2000; en Fuster, 2008).

Monoaminas – Catecolaminas

El trabajo de Brozosky (1979) es el primero en demostrar que las catecolaminas juegan un papel importante en la modulación de la Memoria de Trabajo (MT) espacial. Estudios farmacológicos en animales de edad avanzada y en jóvenes con depletación catecolaminérgica, indican que la Dopamina y la Noradrenalina facilitan la Memoria de Trabajo de la CPF a través de la acción de los receptores D_1 y α_2 adrenérgico (Arnsten & Robbins, 2002). La depletación de catecolaminas en la CPF dorsolateral en monos tuvo efectos en detrimento de la función al igual que aquellos con ablación de la CPF. Esto también se ha visto en ratas y *marmosets*¹ (Ramos & Arnsten, 2007).

C. Dopamina (DA)

La función de la CPF es particularmente sensible a la modulación de DA. La relación (función) entre el desempeño cognitivo y los niveles de DA es en forma de “U invertida” por lo que mucha o muy poca DA tiene como consecuencia deficiencias cognitivas (Cools & Robbins, 2004; Arnsten & Robbins, 2002; Fuster, 2008). Se sabe que la DA tiene un papel crucial en la función de la Memoria de Trabajo (MT) de la CPF, lo cual se ha podido ver en animales y en humanos (Arnsten & Robbins, 2002).

Investigaciones con monos y roedores han mostrado la importancia de la familia de receptores D_1 en la regulación de la CPF. Se ha visto, por ejemplo, que la administración sistémica de un antagonista selectivo del D_1 causa deficiencias en la MT espacial en monos (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991; Arnsten 1995; en Arnsten & Robbins, 2002) y ratas (Murphy, 1996; en Arnsten & Robbins, 2002).

Por otro lado, la administración de bajas dosis de un agonista del D_1 , mejora el desempeño de tareas de MT espacial en monos y se ve un efecto de mejora similar al administrar agonistas D_1 en monos adultos con depletación natural de DA (Arnsten, 1994; Cai & Arnsten, 1997; en Arnsten & Robbins, 2002).

Al contrario, la administración de altas dosis de un agonista del D_1 , causa deficiencias marcadas en las funciones de MT, por ejemplo, en ratas además de producir deficiencias en la MT, se observa un patrón de respuesta medianamente perseverativo (Zahrt, 1997; en Arnsten & Robbins, 2002).

En un estudio con *marmosets*, utilizando una adaptación de un test para función frontal (WCST), en el cual hay aprendizaje discriminativo incluyendo cambios intra y extradimensionales, se vio que la depletación de DA en la CPF parece facilitar los cambios extradimensionales de cambio de *set* cognitivo, mientras que no tiene otros

¹ *Mono pequeño, originario de América del Sur.*

efectos en otros aspectos del aprendizaje discriminativo, o bien de cambios de set intradimensionales (Roberts, 1994; Arnsten & Robbins, 2002).

La depletación de DA en la CPF mejora el desempeño de tareas de cambio de atención que requiere la habilidad de alterar el comportamiento de acuerdo a cambios en la relevancia de las dimensiones en un estímulo multidimensional (Cools & Robbins, 2004).

Tanto en ratas, como en monos, las deficiencias seguidas del incremento de DA inducido por drogas, se caracteriza por la perseveración, donde el animal repite la respuesta inapropiada previa. (Zahrt, 1997; Druzin, 2000; Floresco & Phillips, 2001; en Cools & Robbins, 2004), en contraste, se ha visto que en *marmosets* la depletación de DA en la CPF causa deficiencias en el desempeño de tareas de respuesta retrasada con altas demandas de mantenimiento de información (Collins, 1998; en Cools & Robbins, 2004).

La evidencia del rol de la DA en la CPF en humanos, se deriva de los pacientes con desordenes que implican al sistema DA y los estudio con fármacos dopaminérgicos en sujetos sanos.

Muchos de los síntomas del Parkinson, son similares a los que se ve en la disfunción frontal e incluye deficiencias en la Memoria de Trabajo, Planeación y Flexibilidad Cognitiva (Robbins y cols., 1998). Lange (1992) mostró que la abstinencia de L-Dopa en pacientes con Parkinson causo deficiencias en el desempeño de algunos test del CANTAB como en el de MT espacial, planeación y algunas variedades de aprendizaje discriminativo visual. Tanto la latencia como la precisión de pensamiento en la tarea de planeación se vieron afectadas (Arnsten & Robbins, 2002).

Estudios de Mattay (1996) y Mahta (2000) sobre los efectos de la anfetamina y metanfetamina, respectivamente, en voluntarios normales sanos con paradigmas asociados a la CPFDL (WCST y señalamiento autodirigido) mostraron mejoras. Mejoras significativas en el desempeño del CANTAB en los test de señalamiento autodirigido y planeación se produjeron por la administración oral de metanfetamina (Elliot, 1997) estas mejoras solo se vieron en la primera sesión, en la segunda se incremento la velocidad pero disminuyó la precisión. Un estudio más reciente (Rogers, 1999) mostró que el metilfenidato produce mejoras en la tarea de cambio de set extradimensional, pero al costo de un desempeño más lento y un incremento en los errores en el control de cambio de set intradimensional. Mientras que las drogas como el metilfenidato (y presumiblemente anfetaminas) hace que el sujeto, en un modo alterado del funcionamiento, mejore algunas formas de desempeño, como la Memoria de Trabajo, recuperación de memoria y respuesta a estímulos anteriormente irrelevantes, hay costo de otras capacidades (Arnsten & Robbins, 2002).

En conclusión, la DA en la CPF es inhibitoria y se ha relacionado con procesos como la memoria de trabajo (Knable & Weinberg, 1997; en Flores, 2006); también participa activamente en los mecanismos de recompensa (Schultz 1993, 2000; en Fuster, 2008)

y en funciones como la Flexibilidad Mental y la capacidad de planeación (Slachevsky, 2008).

D. Noradrenalina (NA)

Estudios con roedores, monos y humanos, han mostrado la influencia benéfica importante en el desempeño de tareas de Memoria de Trabajo espacial, a través de su acción sobre los receptores $\alpha-2$ adrenérgicos, por lo que se sugiere que este receptor tiene el mayor efecto en la cognición. Monos jóvenes con deficiencias en la MT inducido por depletación de catecolaminas en la CPF de forma local (Arnsten & Goldman-Rakic, 1985) o global (Cai, 1993) mejoran su desempeño considerablemente con la administración de agonistas del $\alpha-2$ (Arnsten & Robbins, 2002; Ramos & Arnsten, 2007).

La investigación con humanos, se ha centrado en compuestos afines al $\alpha-2A$, y se ha visto que agonistas de este receptor mejoran el desempeño de tareas de MT, planeación y pares asociados en jóvenes adultos normales (Jakela, 1999). En pacientes con amnesia de Korsakoff, se han observado mejoras en tareas que involucran a la CPF, pero no en aquellas que no la involucran (Mair & McAntree, 1986). En niños con Trastorno por Déficit de Atención, además de reducir los síntomas, mejora el desempeño de tareas de la CPF, como el Stroop y tareas de MT (Scahill, 2001).

En conclusión, la NA en la CPF, ha sido relacionada con la atención selectiva, la Flexibilidad Cognitiva y la Memoria de Trabajo (Slachevsky, 2008).

Monoamina – Indoleamida

E. Serotonina (5-HT)

A diferencia de las catecolaminas, se sabe relativamente poco de la influencia de la serotonina (5-HT) en la cognición de animales experimentales, especialmente en relación a la CPF. Esto es en parte por la distribución compleja de los diferentes tipos de receptores de 5-HT dentro del circuito neuronal de la CPF (Goldman-Rakic, 1999; en Arnsten & Robbins, 2002).

Existen varios métodos para manipular la 5-HT en el cerebro humano, pero determinar con precisión los efectos en la CPF, depende necesariamente de métodos indirectos de inferencia en tareas cognitivas conocidas como sensibles al daño en la CPF, Por ejemplo:

Usando agonistas indirectos de la 5-HT, se vio un efecto negativo sobre las Funciones Ejecutivas como el Stroop y la Fluidez Verbal, mientras que no afecta el desempeño de tareas menos ejecutivas (Caycedo, 1994; en Arnsten & Robbins, 2002).

La técnica de depletación de triptófano también sirve para manipular a la 5-HT y consiste en dar al sujeto una dieta deficiente en el aminoácido triptófano y debido a

que el triptófano es necesario para la síntesis de 5-HT se asume una deficiencia serotoninérgica. Con esta técnica se ha visto, por ejemplo, que no hay efecto en tareas como la Torre de Londres y el Señalamiento Autodirigido (Park, 1994). Pero si se encontraron deficiencias en paradigmas de cambio de atención y de aprendizaje invertido (es decir, inhibición de respuesta aprendida, a favor de una nueva), que se ha relacionado con la CPF Orbitomedial (Dias, 1996; en Arnsten & Robbins, 2002).

Para probar la hipótesis de que la manipulación de 5HT afecta a funciones más controladas por la COF que por la CPDL, se compararon los efectos de un agente catecolaminérgico (metilfenidato) con aquellos producidos por la depletación de triptófano en otras tareas que han probado ser sensibles a la COF, como el IGT (test de toma de decisiones). La depletación de triptófano tuvo efectos en el desempeño que imitan a algunos de los producidos por daño en la COF; mientras que el metilfenidato, no tuvo efectos (Roger & Robbins, no publicado; en Arnsten & Robbins, 2002). Por lo tanto, la 5HT parece modular funciones controladas por la COF, más que en la CPFDL.

F. Acetilcolina

La Acetilcolina (ACh) actúa como neurotransmisor excitatorio en el SN Periférico, pero en el SNC actúa como neuromodulador en las sinapsis glutamatérgicas y gabaérgicas, por lo que puede tener efectos excitatorios e inhibitorios.

La modulación de la atención, tanto arriba-abajo y abajo-arriba, está mediada por la liberación de ACh en las neuronas del cerebro anterior basal que proyectan a todo lo largo de la corteza, particularmente en la Corteza Prefrontal medial. La modulación arriba-abajo, o voluntaria, implica una estimulación directa de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal, por las neuronas del Lóbulo Frontal.

En la enfermedad de Alzheimer y algunas demencias se ha demostrado una pérdida de ACh en el SNC, que explica los déficits cognitivos. En modelos animales, con experimentos que usan microdiálisis se ha demostrado que los niveles de ACh extracelular incrementa en las estructuras del lóbulo frontal durante tareas que demandan atención (Yu & Dayan, 2005; en Amici & Boxer, 2007). Se ha encontrado que la estimulación de receptores nicotínicos mejora el desempeño de procesamiento de información visual rápida de atención sostenida, que es parte de la MT (Arnsten & Robbins, 2002).

1.3.5 Regiones de la CPF

En humanos, la CPF se divide anatómicamente y funcionalmente en tres regiones principales (Figura 1.6): Corteza Prefrontal Dorsolateral, Corteza Prefrontal Medial y Corteza Prefrontal Orbital (también llamada Ventral) y cada una de ellas presenta una organización funcional particular (Fuster, 2002; Rain, 2002; Guevara, 2004; Flores, 2006). Los componentes límbicos del lóbulo frontal incluyen el cíngulo anterior y el sector posterior de la superficie frontal orbital (Damasio, 1991; en Ardila & Rosselli, 2007).

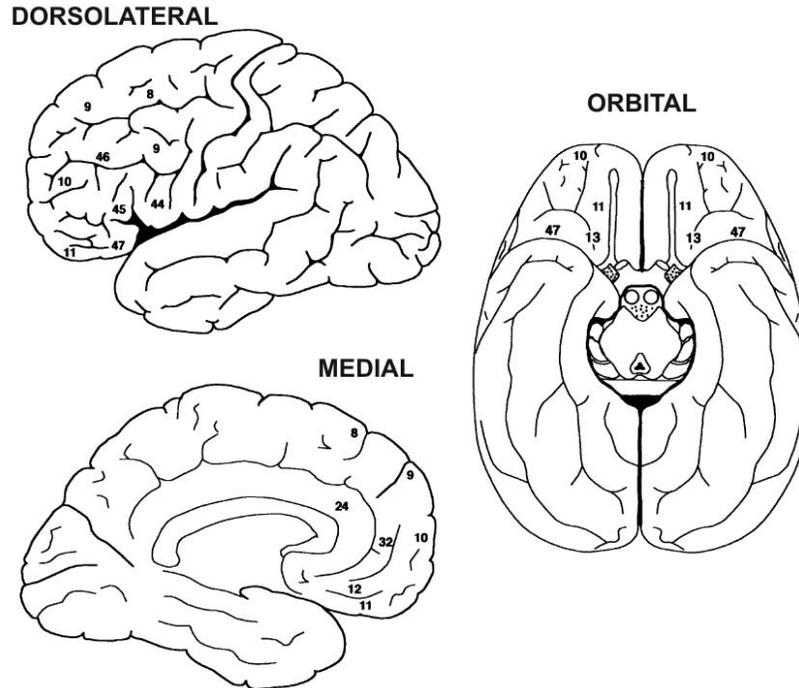


Figura 1.6 Regiones de la CPF, localización de acuerdo al mapa de Brodmann (tomado de Fuster, 2002) Porción lateral, a nivel de la convexidad cerebral (áreas 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47); Porción orbital o ventral (áreas 10, 11, 13, 47) y Porción interna o medial, constituida por la circunvolución cingular, incluido el sistema límbico que comprenden las áreas 24 y 32 y la parte interna de las áreas 8, 9, 10, 12.

A) Corteza Prefrontal Orbital o Corteza Órbita-Frontal (COF)

Situada en la cara basal anterior de cada lóbulo frontal, en la zona situada por encima de las órbitas oculares (Figura 1.7). Participa en la regulación de las emociones y en las conductas afectivas y sociales, así como en la toma de decisiones basadas en estados afectivos (Damasio, 1998).

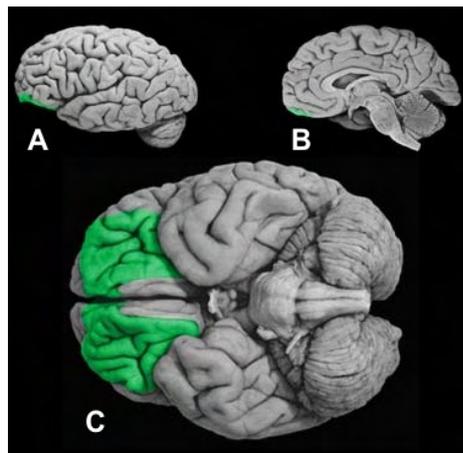


Figura 1.7 Localización de la COF. A. Plano sagital, B. Corte sagital y C. Plano ventral

El modelo de marcadores somáticos de Damasio (1998) destaca que, durante el desarrollo, la corteza COF es el soporte cerebral de los procesos de aprendizaje para las conductas y relaciones sociales. A su vez, estas conductas están basadas en procesos afectivos. El funcionamiento adecuado de esta zona permite marcar las experiencias y conductas, tanto negativas como positivas, con “marcadores somáticos”, relacionando un estado fisiológico-afectivo con una situación o conducta social específica.

La COF está involucrada en el procesamiento de información relacionada con la recompensa, permitiendo la detección de cambios en las condiciones de reforzamiento. Esta detección es necesaria para realizar los ajustes y/o cambios de conducta durante el desarrollo de una acción. Uno de los aportes fundamentales de la toma de decisiones ocurre cuando se presentan situaciones inespecíficas o impredecibles, donde COF participa marcando o señalando el valor o la relevancia de la conducta de cada una de las respuestas disponibles para la situación dada (Elliot y cols, 2000; en Flores, 2006).

Se ha reportado que cuando hay un daño en la COF se produce un síndrome neurocomportamental caracterizado por la pérdida del “tacto” social, el uso de un lenguaje crudo, inhabilidad para regular su conducta y emociones (desinhibición), labilidad emocional, insensibilidad a las necesidades de los otros, y actos antisociales, distractibilidad y desinterés por los sucesos actuales (Blumer & Benson, 1975; Cummings, 1985; Stuss & Benson, 1986; en Sbordone, 2000; Ardila & Rosselli, 2007).

B) Corteza Prefrontal Medial o Corteza Fronto-Medial (CFM)

Se localiza en las caras mediales de ambos lóbulos frontales, en la mitad anterior del fascículo cingulado (por lo que también es llamada Área cingulada). Incluye áreas pertenecientes al córtex premotor, prefrontal y límbico (Figura 1.8). Soporta procesos como la inhibición, detección y solución de conflictos, al igual que la regulación y el esfuerzo atencional. También participa en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales (Fuster, 2002).

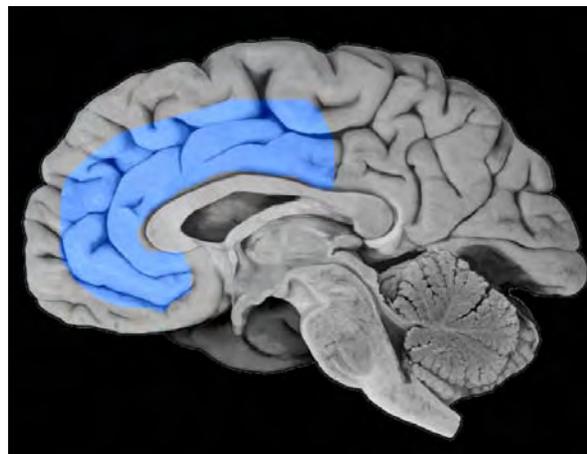


Figura 1.8 Localización de la CFM. Corte Sagital

Cada actividad humana empieza por una intención definida que se dirige a una meta específica y que se regula por un programa definido que demanda un tono cortical constante. El área medial de la Corteza Prefrontal participa con la formación reticular, por medio sus conexiones, en el mantenimiento de este tono cortical (Luria, 1986).

Una función importante de esta zona se da durante los procesos de habituación y aprendizaje, que mantiene la consistencia temporal durante las respuestas conductuales, así como la integración de las respuestas atencionales relacionadas con el flujo de los procesos afectivos. De esta forma, esta zona junto con la COF, integran influencias inhibitorias y excitatorias, lo que en su lugar modula la consistencia temporal de la habituación de la conducta y la atención (Cohen, 1993; en Flores, 2006).

El daño en esta región, produce un síndrome neurocomportamental, caracterizado por apatía, pérdida de motivación e interés en su medio ambiente, pérdida de espontaneidad y dificultad para iniciar movimientos y lenguaje, retardo psicomotor, pérdida del ambiente social y reducciones en la comunicación; así como incapacidad para concentrar la atención en comportamientos o tareas cognitivas (Cummings, 1995; en Sbordone, 2000; Ardila & Rosselli, 2007; Guevara, 2004)

C) Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL)

Situada en la zona rostral externa del Lóbulo Frontal (Figura 1.9), es la estructura cerebral más compleja y más desarrollada funcionalmente hablando en los humanos, siendo una característica propia de la especie su extenso desarrollo y su organización funcional (Stuss & Levine, 2002). También se le considera un área de asociación plurimodal y supramodal ya que no procesa estímulos sensoriales directos, es decir, son más cognitivos (Junqué & Barroso, 1995). La CPFDL es la región más relacionada con procesos cognitivos complejos, como las Funciones Ejecutivas (FE) y la Memoria de trabajo (MT); que se describirán en apartados posteriores.

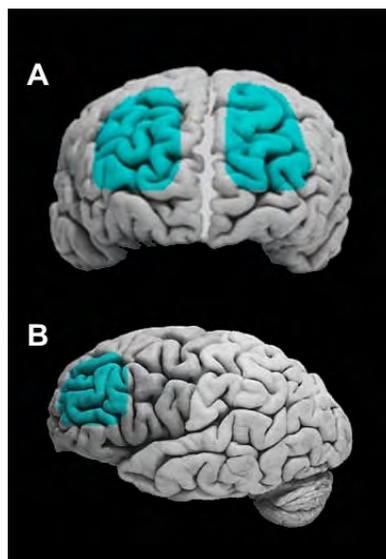


Figura 1.9 Localización de la CPFDL A. Plano Frontal, B. Plano Sagital.

Mucho de lo que se sabe de las funciones del lóbulo frontal, se basan en pacientes con alteraciones en esta área, por ello se han relacionado sus procesos cognitivos con las Funciones Ejecutivas (Stuss & Levine, 2002).

Esta corteza parece ser la principal involucrada en el monitoreo y la manipulación de la información, es decir, la Memoria de Trabajo (Owen y cols., 1996; en Stuss & Levine, 2002). De acuerdo a Goldman-Rakic (1998; en Lezak, 2004) la CPFDL tiene una función genérica de procesamiento de información en línea “*on line*” o Memoria de Trabajo al servicio de un amplio rango de funciones cognitivas.

EL CPFDL recibe e integra información acerca del ambiente externo, del interno, y del estado emocional del organismo. Estos circuitos proveen esencialmente al organismo de la habilidad de guiar su comportamiento a través de representaciones mentales del mundo percibido (por ejemplo: Memoria de Trabajo) y también puede actuar libre de la influencia de su ambiente (Bromfield y cols., 1992; en Sbordone, 2000).

En pacientes con lesiones en esta zona se observa que los defectos predominan en el control, regulación e integración de actividades cognitivas (Lezak, 2004). En el síndrome dorsolateral, el defecto más frecuente es la incapacidad de organizar una respuesta comportamental ante la presencia de estímulos nuevos o complejos. Los síntomas siguen todo un proceso e incluyen la incapacidad de alternar las conductas, utilizar estrategias apropiadas y organizar la información para adaptarse a los cambios ambientales (Ardila & Rosselli, 2007).

En resumen, podemos decir que las 3 áreas descritas anteriormente y que conforman la CPF desempeñan un papel central para establecer fines y objetivos, asimismo, se encarga de concebir los planes de acción necesarios para alcanzar dichos fines. Además, selecciona las habilidades cognitivas necesarias para implementar los planes, coordinar dichas habilidades y aplicarlas en el orden correcto. Por último, también es responsable de evaluar el éxito o el fracaso de las acciones en relación con las intenciones (Goldberg, 2001). Los lóbulos frontales realizan las funciones más avanzadas y complejas del cerebro, las denominadas Funciones Ejecutivas.

C.1 Funciones Ejecutivas (FE)

Las Funciones Ejecutivas (FE) son un grupo de habilidades superiores de organización e integración de información que están neuroanatómicamente asociadas con diferentes interacciones neurales en la Corteza Prefrontal (Robbins y cols., 1998). Debido a que los lóbulos prefrontales participan en el control ejecutivo de las diferentes formas de actividad psicológica (Baddeley, 1986; en Ardila & Rosselli, 2007), cumplen una función central en la organización de la cognición o “metacognición”; es decir, en la organización de la actividad dirigida y consciente (Luria, 1974; en Ardila & Rosselli, 2007).

Las FE son las conductas más complejas y son intrínsecas a la habilidad de responder de manera adaptativa a situaciones nuevas. Son también la base de muchas habilidades cognitivas, emocionales y sociales, se refieren a aquellas capacidades que permiten a una persona desenvolverse exitosamente a través de una conducta independiente, propositiva y autosuficiente (Lezak, 2004). Gracias a las FE, podemos organizar nuestra conducta, lo que nos permite la resolución de problemas complejos, desde su planteamiento hasta su resolución (Struss & Benson, 1986; en Portellano, 2005; Sbordone, 2000); así pues, permiten transformar nuestros pensamientos en decisiones, planes y acciones (Portellano, 2005).

Las FE son responsables directas o indirectas de todas las funciones que realiza el Lóbulo Frontal, ya que supervisan y coordinan las actividades relacionadas con la inteligencia, la atención, la memoria, el lenguaje y el control motor, así como la capacidad de filtrar la interferencia, el control de conductas dirigidas a una meta, la habilidad de anticipar las consecuencias y la Flexibilidad Mental; también incluye la moralidad, la conducta ética, la autoconciencia, la regulación de la conducta emocional y la temporalidad de la conducta, todas estas habilidades típicas del ser humano (Stuss & Levine, 2002; Ardila & Rosselli, 2007; Portellano, 2005).

Las lesiones del área prefrontal producen un patrón de síntomas denominado genéricamente *síndrome disejecutivo*. En general, las lesiones del lóbulo frontal provocan dificultades para el control del pensamiento, lentificación de los procesos cognitivos, y motores y alteraciones en la capacidad para regular las respuestas emocionales, siendo más acentuados estos síntomas cuando se produce una lesión en el área prefrontal. Los efectos que produce la lesión van a depender de la zona afectada (Tabla 1.3) aunque, genéricamente, este síndrome produce las siguientes manifestaciones (Portellano, 2005):

- a) Pérdida de la capacidad de planificar, anticipar, monitorizar e inhibir la actividad mental.
- b) Dificultad para realizar tareas de modo concentrado, con déficit atencional y distractibilidad acusada frente a estímulos externos irrelevantes.
- c) Incapacidad para establecer categorías o abstraer ideas.
- d) Pérdida de la Flexibilidad Cognitiva, tendencia a la perseveración y rigidez del comportamiento.
- e) Alteraciones en la personalidad, el humor y las emociones, con incremento de la impulsividad y desinhibición del comportamiento.

En la actualidad, el término “Funciones Ejecutivas” es un término muy vago, en donde convergen diversos procesos, no suficientemente especificados ni conceptual ni metodológicamente (Stuss & Anderson, 2002), por lo que en esta tesis se optará por usar el concepto de Funciones Frontales y Ejecutivas (Flores, Ostrosky & Lozano, 2008).

Tabla 1.3 Sintomatología del *síndrome disejecutivo*, según el área afectada (Portellano, 2005).

ÁREA LESIONADA	SINTOMATOLOGÍA
Dorsolateral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incapacidad para generar nuevas hipótesis ▪ Dificultad para la resolución de problemas complejos ▪ Pérdida de la Flexibilidad Cognitiva y acusada tendencia a perseverar ▪ Disminución de la fluidez verbal ▪ Pérdida de estrategias para realizar nuevos aprendizajes ▪ Deficiencias para iniciar la programación motora ▪ Deficiencias para realizar actividades motoras alternantes ▪ Alteración del recuerdo temporal de los acontecimientos ▪ Trastornos pseudodepresivos
Medial (cingular)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducción de la actividad espontánea ▪ Apatía y pérdida de iniciativa ▪ Alexitimia (incapacidad para identificar y expresar emociones) ▪ Hipolalia (disminución o retraso en expresión verbal) y restricción del lenguaje ▪ Laconismo en respuestas verbales, con frecuencia monosilábicas ▪ Trastornos pseudodepresivos
Orbital	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastornos pseudopsicopáticos ▪ Cambios de personalidad ▪ Desinhibición ▪ Irritabilidad ▪ Agresividad ▪ Ecopraxia (repetición involuntaria por imitación de los movimientos de otros) ▪ Incapacidad para adaptarse a las normas sociales ▪ Conducta emocional inadaptada a la situación ▪ Euforia ▪ Hipomanía

C.2 Memoria de Trabajo (MT)

En los últimos 30 años, la concepción de la memoria a corto plazo se ha ampliado. Este concepto ya no sólo hace referencia al mantenimiento “en la mente” de información que no se halla en el ambiente, sino que también hace alusión a la manipulación y transformación de esta información para planificar y guiar nuestra conducta. El concepto de memoria de trabajo o memoria operativa (*working memory*) trata de aglutinar esta rica concepción (Tirapu & Muñoz, 2005).

La Memoria de Trabajo (Baddeley, 1986) es la retención temporal de un *item* de información, para la solución de un problema o para una operación mental. Es una memoria “para el corto plazo” más que una memoria “de corto plazo”. Otra manera de definirla es como la atención centrada en una representación interna (Fuster, 2002).

La MT se define como un sistema que mantiene y manipula la información de una manera temporal, por lo que interviene en importantes procesos cognitivos, como la comprensión del lenguaje, de la lectura y de diversas formas de razonamiento (Tirapu & Muñoz, 2005). Actúa como un sistema que provee el almacenamiento temporal de la información, permitiendo el aprendizaje de nuevas tareas. Gracias a la MT se pueden realizar simultáneamente dos o más tareas (Portellano, 2005). Según Baddeley (1990, en Baddeley, 2003), la MT es una memoria *en línea* que se utiliza para realizar objetivos inmediatos y a corto plazo, así como para resolver problemas utilizando información de forma activa.

El modelo de MT contrasta con los modelos pasivos de depósito a corto plazo ejerciendo un control dinámico y activo (Baddeley, 2003). Además, en la MT se produce independientemente del almacenamiento temporal, un procesamiento activo de la información (manipulación), que puede mantenerse durante cierto tiempo, de modo que se puede realizar una acción o una serie de acciones o resolver problemas.

El modelo de Memoria de Trabajo de Baddeley & Hitch (1974; en Baddeley, 1999) supone la existencia de un sistema de atención controlador de varios sistemas subordinados. Este controlador se denomina ejecutivo central o administrador central y los sistemas subordinados son el bucle fonológico y el boceto viso-espacial, ambos responsables del mantenimiento temporal de la información (Figura 1.10).

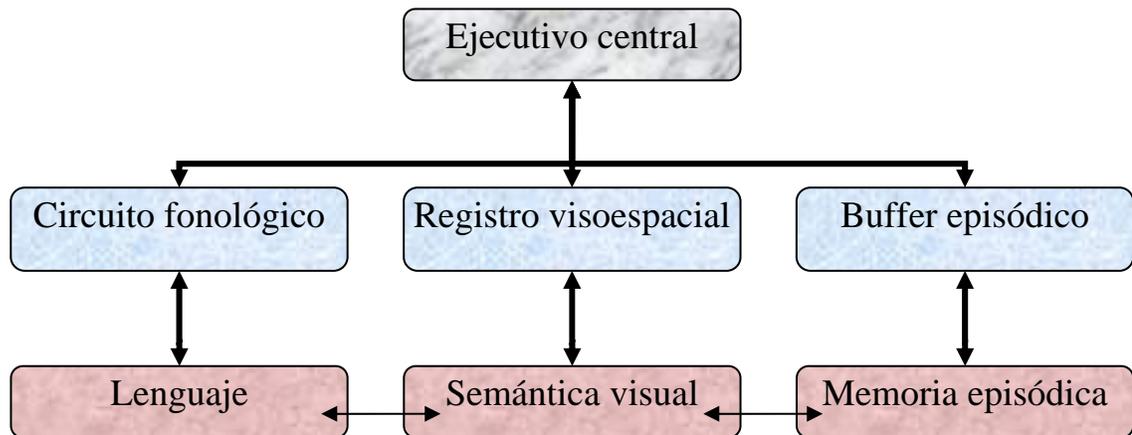


Figura 1.10. Modelo multicomponente de Memoria de Trabajo (Baddeley, 1999, 2003). En color azul el sistema fluido y en color rosa el sistema cristalizado. (Modificado de Pezzulo, 2007).

A continuación se describen los componentes del Modelo de Baddeley, 2003:

Ejecutivo central: Es el componente principal. Es responsable del procesamiento ejecutivo, incluyendo acciones, la dirección de la atención a la información relevante, supresión de la información irrelevante y de las acciones no deseadas, la supervisión de la integración de información, la coordinación de múltiples procesos cognitivos que se desarrollan en paralelo y la coordinación de los subsistemas de la MT. Baddeley (1990) identifica cuatro funciones:

1. La coordinación de tareas dobles o la capacidad de realizar dos actividades mentales simultáneamente
2. Los cambios en las estrategias de evocación
3. La activación de información almacenada en la memoria a largo plazo
4. Las funciones de atención selectiva

El *loop* o circuito fonológico, se encarga del almacenamiento temporal de los estímulos verbales. Se compone de un almacén fonológico y de un subsistema de recapitulación articulatorio.

El boceto o registro viso-espacial se encarga de crear y manipular imágenes viso-espaciales que puede ser utilizado para planificar los movimientos y para reorganizar el contenido del almacén visual.

El Buffer episódico, integra temporalmente la información fonológica, visual y espacial en una unidad con una representación episódica. De esta forma facilita una interfase entre los sistemas de la Memoria de Trabajo y la Memoria a Largo Plazo especializada en Memoria Episódica (Tulving, 1972; en Pezzulo, 2007).

Goldman-Rakic en 1987, propone que la CPF es esencial para la Memoria de Trabajo, haciendo referencia al modelo de Baddeley respecto del mantenimiento a corto plazo de la información que es relevante para una tarea (Passingham & Sakai, 2004).

1.4 Neuropsicología de los Lóbulos Frontales y las Funciones Ejecutivas

A continuación se describen las Funciones Ejecutivas y Frontales más estudiadas y las que se consideran para esta tesis, así mismo se presentan las pruebas más utilizadas para su evaluación y que forman parte de la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (Flores, Ostrosky & Lozano; 2007), que para fines prácticos se abreviará como BFE.

1.4.1. Atención

La CPF tiene una función primordial en la regulación de los procesos atencionales, es responsable de la Atención Sostenida y Selectiva, siendo fundamental en los procesos de control voluntario de la atención (Portellano, 2005; Godefroy y cols., 1996; en Flores, 2006).

La distractibilidad y la contaminación de las tareas por las estimulaciones procedentes del contexto (efecto de campo, denominado por Luria) testimonian las dificultades atencionales de los sujetos con lesiones frontales. La atención supone, a la vez, una orientación-concentración mental hacia una tarea y la inhibición de las actividades competidoras (Gil, 2005).

Las áreas dorsolaterales y cinguladas están más implicadas en el control y regulación de la atención. Así mismo, el lóbulo frontal derecho tiene mayor importancia en el control de los procesos atencionales (Portellano, 2005).

Prueba Series Inversas

Para evaluar la atención se utilizan algunos test denominados de “control mental”: contar al revés (p. ej. De 20 a 0), sustracciones en serie (p. ej. Restar varias veces seguidas, la cifra 7 a partir del 100) y subtest de memoria de dígitos (en orden directo o inverso) (Gil, 2005).

En la BFE, la subprueba de Series Inversas, esta compuesto por dos tareas, en la primera se pide que se reste consecutivamente el número 7, a partir del 100 y hasta llegar a 0; y en la segunda se pide que se reste consecutivamente el numero 3, a partir del 40 y hasta llegar a 0. En ambos casos se registran los aciertos, los errores y el tiempo de ejecución.

1.4.2. Control Inhibitorio

Una de las funciones más importantes de la CPF es la capacidad de control sobre los demás procesos neuronales que se llevan a cabo dentro y fuera de la CPF. La CPF permite retrasar las tendencias a generar respuestas impulsivas, originadas en otras estructuras cerebrales, siendo esta función reguladora primordial para la conducta y la atención (Cohen, 1993; en Flores, 2006).

Por medio del control inhibitorio la CPF puede (Cohen 1993):

1. Inhibir una respuesta ecopraxica o impulsiva en relación a un estímulo
2. Regular la competencia de activación entre diversas opciones de respuesta
3. Permitir que se active la representación adecuada para generar la respuesta correcta
4. Inhibir este patrón de respuesta cuando ya no sea relevante o útil.

Prueba STROOP

La prueba más utilizada para evaluar la capacidad de control inhibitorio es la prueba de interferencia tipo Stroop, de la cual existen toda una gama importante de presentaciones (Ardila & Rosselli, 2007). Se inspira en la evidencia de que se tarda más tiempo en la lectura de palabras que en la lectura de colores y aún más en nombrar el color de una palabra que está impresa en un color diferente (Goldberg & Boukakou, 2005). Involucra principalmente áreas frontomediales, particularmente la corteza anterior del cíngulo (Stuss y cols., 2001; Flores, Ostrosky & Lozano, 2008)

En general, consiste en 3 partes, en la primera el sujeto debe de leer una lista de palabras con el nombre de cuatro colores escritos en tinta negra. En la segunda parte tiene que leer una lista de colores (estímulos de color) y en la tercera debe nombrar el color de una palabra escrita en tinta de color diferente. Un ejemplo de los estímulos:

1ra condición
ROJO

2da condición
XXX

3ra condición
VERDE

En este caso, el sujeto debe decir “rojo” en las tres condiciones, sin embargo en la tercera condición, llamada comúnmente de interferencia, la primera respuesta automatizada será decir “verde”, la cual se debe inhibir, en favor de la instrucción “decir el color en el que esta impresa la palabra”.

El trabajo de la CPF requiere de inhibir el patrón de respuesta que en este caso tiene mayor probabilidad de activarse automáticamente (leer), mientras que selecciona y activa intencionalmente el patrón (arbitrario) que se indica en las instrucciones:

“denominar el color en el que está impresa la palabra” (Vendrell y cols., 1995, en Flores, 2006).

En la BFE, se usan dos versiones de la prueba Stroop. Ambas versiones consisten en 84 estímulos, presentados en láminas. En la primera prueba, denominada Stroop-A, se pide al sujeto que lea lo que está escrito, excepto en los casos en que la palabra está subrayada, en tal caso se pide que se denomine el nombre del color en que está impresa y no lo que está escrito. Un ejemplo de los estímulos:

AZUL	<u>AZUL</u>
VERDE	<u>ROJO</u>

En la segunda versión, Stroop-B, el evaluador va señalando las columnas de palabras que están impresas en color y se pide que lea lo que está escrito, pero cuando el evaluador diga la palabra “color” el sujeto debe denominar el color en que están impresas las palabras y no lo que está escrito.

En ambas versiones se registran dos tipos de errores y el tiempo de ejecución, los tipos de errores que se pueden cometer son:

- ◆ Errores stroop: Cuando se denomina mal el color.
- ◆ Errores no stroop: Cuando no leyó correctamente la palabra.

1.4.3. Planeación

Es una función prospectiva temporal que prepara al organismo para las acciones, de acuerdo con la información sensorial (Jódar, 2004), es una de las capacidades más importantes de la conducta humana y más impresionantes desde el punto de vista cognitivo, ya que permite la planeación del futuro (Miller & Cohen, 2001). Se define como la capacidad para integrar, secuenciar y desarrollar pasos intermedios para lograr metas a corto, mediano o largo plazo (Luria, 1989; Baker y cols. 1996; en Flores, 2006).

Planificar significa plantear un objetivo, realizar un ensayo mental, aplicar la estrategia elegida y valorar el logro o no el logro del objetivo pretendido (Tirapu y cols., 2005). Para su evaluación, se clasifica en planeación visoespacial y secuencial.

Prueba de Planeación Visoespacial: Laberintos de Porteus

Las pruebas de laberintos plantean, al menos, tres tipos de tareas: planeación, ejecución visoespacial y respeto de reglas. La planeación visoespacial involucra regiones frontales dorsolaterales principalmente derechas y el respeto de límites y reglas involucra regiones orbito-mediales. En pacientes con lesiones en las regiones prefrontales dorsolaterales se observan, principalmente, errores de planeación (camino sin salida). Por otro lado, en pacientes con lesiones orbitales y mediales se observan, principalmente, errores de respeto de límites (tocar paredes y/o atravesarlas) (Stuss & Levine, 2002).

La prueba de laberintos de Porteus, incluida en la BFE, consiste en 5 laberintos que van incrementando el grado de dificultad, debido a que progresivamente se tiene que realizar planeaciones con mayor anticipación espacial para llegar a la meta final (Flores, Ostrosky & Lozano, 2008). Se le pide al sujeto que los resuelva en el menor tiempo posible, sin tocar las paredes, ni atravesarlas y que trate de no levantar el lápiz una vez que ha iniciado.

Se registra, el numero de veces que toca las paredes, que las atraviesa y cada vez que entra a un camino sin salida (error de planeación). Igualmente, se registra el tiempo de ejecución. La Figura 1.11 es un ejemplo típico de una tarea de laberintos.

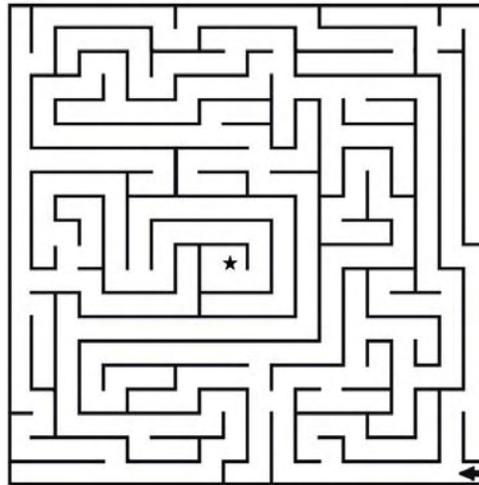


Figura 1.11 Ejemplo de estímulo para la prueba de Laberintos

Planeación Secuencial: Torre de Hanoi

La Torre de Hanoi es una de las pruebas más utilizadas para evaluación de la planeación. Es particularmente sensible al daño prefrontal ya que una de las funciones más importantes de la CPF es la selección y la secuenciación de las acciones para la conducta a futuro (Fuster, 2002).

Las condiciones para la realización de esta prueba requiere de muchos pasos intermedios para llegar a una meta final. Con frecuencia, hay que realizar pasos que desde el punto de vista inmediato van en sentido “contrario” pero que son necesarios para alcanzar una meta final a través de movimientos secuenciales.

Los estudios clínicos han reportado que la CPFDL (principalmente izquierda) representa el mecanismo principal para el óptimo desarrollo de esta prueba (Luria, 1986; Shallice, 1982; Stuss y cols. 2002, en Flores, 2006).

El instrumento consiste en una tabla con 3 postes y discos de diferentes tamaños (ver Figura 1.12). Los discos están dispuestos de manera decreciente en el poste A y pueden ser desplazados a los otros dos postes. El objetivo de la tarea es desplazar los discos de la posición A a la C, de manera que formen de nuevo la pirámide, sin

que, en ninguna de las posiciones intermedias, un disco grande descansa sobre uno más pequeño. Las instrucciones son: “debe pasar los discos del poste A al C, para lo que deberá tener en cuenta las siguientes reglas:

- ♦ sólo puede mover los discos de uno en uno y cuando saque uno debe introducirlo en otro poste;
- ♦ siempre que coloque un disco encima de otro el que se situó encima deberá ser de menor tamaño que el de abajo, y
- ♦ deberá realizarlo en el menor número de movimientos posibles” (Tirapu y cols., 2005).

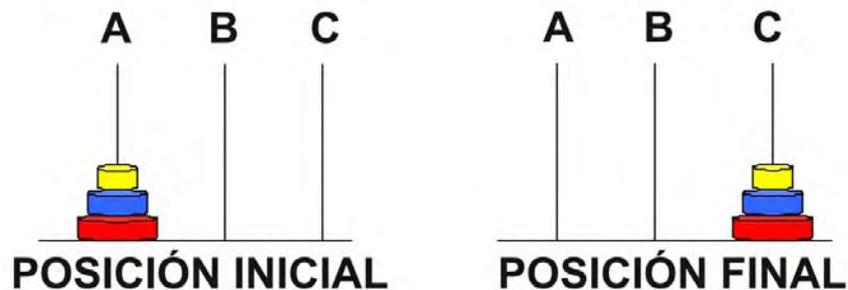


Figura 1.12. Torre de Hanoi (problema con tres fichas)

Específicamente, en la BFE se incluye un problema con tres discos y uno con cuatro. Se registran la cantidad de movimientos realizados, el tiempo requerido y dos tipos de errores: El tipo 1 que hace referencia a mover más de un disco a la vez y, el tipo 2 que se refiere a colocar un disco más grande sobre uno más chico.

1.4.4. Flexibilidad Mental

El ser humano puede verse obligado a elegir entre varias opciones de respuesta y, posteriormente, en función de las contingencias, cambiar de elección, lo que supone inhibir la primera acción y dirigirse hacia otra. Así pues, la Flexibilidad Mental se define como la capacidad de adaptar las elecciones a las contingencias de forma rápida en un ambiente no anticipado; así como la habilidad de cambiar un *set* cognitivo (Gil, 2005; Goldberg & Bougakou, 2005).

La capacidad para cambiar un esquema de acción o pensamiento depende de la evaluación del resultado, de su eficiencia y dependencia relativa a los cambios en las condiciones del medio y/o de las condiciones en que se realiza una tarea específica, además, se requiere de la capacidad para inhibir este patrón de respuestas para poder cambiar de estrategia (Robbins, 1998). También implica la generación y selección de nuevas estrategias de trabajo dentro de las múltiples opciones que existen para desarrollar una tarea (Miller & Cohen, 2001).

Se ha identificado que el área más importante durante la realización de tareas que requieren Flexibilidad Mental es la CPF dorsolateral izquierda (Konishi y cols., 2002; Monchi y cols., 2001; Nagahama y cols., 1996; en Flores, 2006).

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Esta prueba permite evaluar la Flexibilidad mental, la habilidad de retroalimentación para cambiar esquemas (*sets*) cognitivos y la conducta dirigida a metas, ya que desafía la habilidad de desarrollar y mantener una estrategia apropiada de solución de problemas a través de condiciones cambiantes para conseguir una meta futura (Goldberg & Bougakov, 2005; Gil, 2005; Flores, 2006).

Esta prueba evalúa principalmente los siguientes procesos:

- Generación de hipótesis de clasificación
- Cambio de criterio de clasificación (flexibilidad reactiva)
- Capacidad para inhibir una respuesta equivocada y evitar la tendencia a utilizarla de forma repetitiva (Flexibilidad Mental)
- Capacidad para mantener una conducta en relación al reforzamiento positivo.

La prueba contiene cuatro cartas-estímulo y 64 cartas de respuesta. Las cartas varían en forma, color y número. La tarea consiste en clasificar correctamente las cartas de un mazo en pilas colocadas frente a las cartas-estímulo. Sin embargo, el sujeto no sabe el criterio que debe emplear para clasificar, por lo que empieza a adivinar, y tras colocar cada tarjeta, se le dice si ha clasificado de forma correcta o incorrecta. Al principio el sujeto debe aprender a clasificar por color; una vez que el sujeto responde correctamente diez veces consecutivas, se modifica el criterio de clasificación al criterio de forma, sin darle ninguna otra pista, excepto, que el criterio color es incorrecto. A partir de ahí, cada vez que se aprende un criterio de clasificación, éste se cambia (Pinel, 2001).

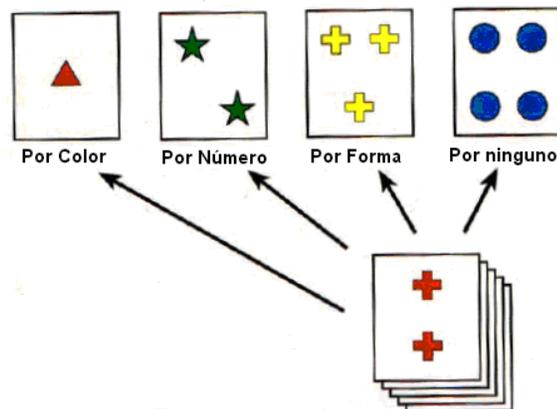


Figura 1.13 Estímulos de la prueba de WCST

En el registro de la prueba se consideran los aciertos, es decir la correspondencia del criterio de clasificación del sujeto con el criterio del evaluador (indicado por la secuencia establecida por la prueba). Asimismo, se registran los siguientes tipos de errores:

Error normal	La no-correspondencia del criterio de clasificación del sujeto con el criterio del evaluador indicado por la secuencia establecida por la prueba
Perseveraciones	Cuando en el movimiento inmediato-posterior a un error se repite el mismo criterio equivocado.
Perseveraciones de criterio	Cuando el sujeto vuelve a usar el criterio equivocado que había escogido en alguno de los cuatro intentos anteriores. No se considera perseveración de criterio al considerar el que antecede inmediatamente, en cuyo caso sería perseveración.
Errores de mantenimiento	Cuando no se mantiene la secuencia correcta y se decide cambiar de criterio de clasificación después de, al menos, tres aciertos consecutivos.

En la BFE, el subtest de Clasificación de Cartas es una versión modificada del WCST, el cual mantiene la misma estructura y sólo cambian los estímulos.

1.4.5. Productividad

La velocidad y precisión en la búsqueda y actualización de la información, así como en la producción de elementos específicos en un tiempo eficiente son importantes capacidades de la CPF y se relacionan con la Función Ejecutiva de Productividad (Lezak, 2004).

Para evaluar la Productividad se utilizan las pruebas de fluidez, de las cuales, las más utilizadas son: la prueba de fluidez léxico-semántica (número de animales), la prueba de fluidez fonológica (palabras que empiezan con una letra particular) y la de fluidez categorial (nombrar animales, colores, frutas, etc.). Tanto los estudios clínicos como los de neuroimagen reportan la participación de la CPF dorsolateral izquierda y derecha (Gil, 2005).

Prueba de Fluidez Verbal

Se ha propuesto que una prueba más propia de la CPF es la fluidez de verbos debido a que las acciones que se encuentran representadas principalmente en la corteza premotora y motora suplementaria son las zonas encargadas de la coordinación y ejecución de los movimientos y acciones complejas (Piatt y cols. 1999, en Flores, 2006) y se ha visto, en reportes clínicos, que la lesión de estas zonas, provoca una importante alteración de la capacidad de actualización y uso de verbos.

En la BFE se incluye esta subprueba, en la cual se pide decir todos los verbos o acciones que recuerde en un minuto. Se registran la cantidad de verbos, así como las intrusiones (palabras que no sean verbos) y las perseveraciones.

Prueba de Generación de Categorías Semánticas: Fluidez Léxico-Semántica

La Fluidez Semántica está más afectada por lesiones dorsolaterales y mediales derechas (Stuss y cols., 2000; en Flores, 2006).

En la BFE se utiliza el test de generación de categorías semánticas. El material es una lámina con varias figuras de animales impresas y la tarea consiste en pedirle al sujeto generar categorías con los animales.

Se registra el tipo y la cantidad de categorías generadas, así como la cantidad de elementos que contiene. Las categorías se clasifican de la siguiente manera:

- ◆ Categorías concretas: aquellas que describan características perceptuales o físicas de los animales, por ejemplo: grandes, con 4 patas.
- ◆ Funcionales: aquellas que describan propiedades activas de los animales. Por ejemplo: son rápidos, muerden.
- ◆ Abstractas: aquellas que definan propiedades semánticas- abstractas de los animales. Por ejemplo: mamíferos, domésticos.

Adicionalmente, se obtiene un Puntaje Total, para el cual se califican las categorías y se suman. Por cada categorías abstracta producida se otorga un punto, por cada funcional dos puntos y por abstracta 3 puntos.

1.4.6. Procesamiento Riesgo-Beneficio y Toma de Decisiones

Debido a la naturaleza afectiva de las relaciones sociales, las personas deben tomar decisiones personales, laborales y sociales basadas en estados afectivos y en las consecuencias psicológicas de estas decisiones. La toma de decisiones, es la habilidad para seleccionar el mecanismo de acción más adaptativa y favorable para el organismo, dentro de una serie de conductas alternas, por tanto tiene una relación estrecha con la COF (Bechara, 2000).

Prueba Iowa Gambling Task (IGT)

Esta prueba fue desarrollada por Bechara y Damasio (1994, en Goldberg & Bougakou, 2005) para evaluar las deficiencias en la Toma de Decisiones en pacientes con daño en la Corteza Prefrontal Orbital. Se encontró que estos pacientes son incapaces de prever consecuencias futuras (Bechara, 2000).

La Toma de Decisiones es un proceso complejo, en donde interactúan múltiples sistemas cognitivos y cerebrales (Goldberg, 2001), sin embargo, esta prueba permite evaluar la capacidad para tomar decisiones con base en la estimación del riesgo o beneficio (Elliot y cols. 2000). Por medio de neuroimagen funcional se ha encontrado una mayor activación de la COF durante el desarrollo de esta prueba (Bolla y cols., 2004, en Flores, 2006).

Esta prueba consiste en un juego de cartas donde el sujeto, tiene que levantar cartas de cuatro barajas diferentes (A, B, C y D). Aunque el sujeto no lo sabe, con las barajas A y B se ganan cantidades de dinero más altas, pero también se pierden más frecuentemente. Por otro lado, las barajas C y D, otorgan cantidades más bajas de dinero, pero se pierde menos. El juego concluye cuando se hayan levantado 100

cartas. En la población control, los sujetos levantan cartas al azar hasta el movimiento 30 aproximadamente, a partir del cual, optan por jugar las barajas C y D (decisiones ventajosas a largo plazo). Los pacientes con lesiones en la corteza ventromedial eligen las barajas A y B o de forma caótica a lo largo de los 100 movimientos (Tirapu, 2005).

A	B	C	D
+ \$300 - \$1,250	+ \$250 - \$300	+ \$50 - \$100	+ \$50 - \$50

Figura 1.14 IGT (*Iowa Gambling Task*), con la selecciones de A y B, las ganancias son mayores y cada diez selecciones hay perdidas más costosas. Con las selecciones C y D las ganancias son menores, pero cada diez selecciones las perdidas son menos costosas.

En la BFE se incluye una versión modificada del IGT, llamada Juego de Cartas. Los estímulos de las cartas son números que van del 1 al 5 y representan puntos. Las cartas 1, 2 y 3 tienen castigos menores y aparecen con menor frecuencia. Las cartas con más puntos (4 y 5) tienen castigos más costosos y más frecuentes. Se registran los puntos obtenidos, así como el porcentaje de riesgo, que resulta al promediar las selecciones de las cartas 4 y 5.

1.4.7. Abstracción

La posibilidad de mantener una actitud y nivel de pensamiento abstracto para analizar los aspectos no visibles de las situaciones, objetos e información que se reciben, es una propiedad muy importante del humano, soportada, principalmente, por la CPF. Con frecuencia, los pacientes con daño frontal no presentan pérdida de la capacidad de abstracción sino una tendencia al pensamiento concreto. A pesar de que los procesos abstractos pueden estar relativamente conservados y pueden ser utilizados, estos pacientes prefieren adoptar una actitud concreta, por lo que es común que estos pacientes conserven muchas capacidades de comprensión de lenguaje, incluso, a nivel sintáctico, pero tienen dificultades para determinar el sentido figurado o implícito en un mensaje verbal, como es el caso de los refranes o las metáforas (Lezak, 2004).

Prueba de Refranes

La tarea de selección de refranes propuesta por Luria (1986), es una prueba de abstracción específica para el daño prefrontal.

Abstraer y comprender el sentido de un refrán no solo implica decodificar los aspectos gramaticales y sintácticos de la oración, sino realizar un análisis abstracto para extraer

el sentido “interno” u “oculto” del mensaje. Un refrán no es un mensaje directo, si no un mensaje que utiliza una frase sólo como un medio, lo que se quiere comunicar no se encuentra explícito en la oración si no que se deduce de forma implícita a partir de un análisis no-literal de la oración (Nippold y cols., 2000, en Flores, 2006). Una de las funciones de la CPF es participar activamente en este tipo de procesos, analizando los aspectos implícitos y figurados de la información verbal (Luria, 1986; Lezak, 2004). La CPF se involucra aún más en las tareas de refranes cuando se dan varias posibilidades que se tienen que comparar entre sí para seleccionar la más apropiada. Ante la necesidad de elegir, los pacientes con daño prefrontal presentan más dificultades que cuando sólo tienen que determinar el sentido del refrán, debido a que tienen que hacer una evaluación comparativa entre las diversas opciones, las cuales pueden competir entre si (Miller & Cohen, 2001).

En la BFE se incluye la prueba de Selección de Refranes, cuyo objetivo es evaluar la capacidad de selección del significado abstracto por medio de la comparación entre varias alternativas posibles.

El material usado es una hoja con 5 refranes impresos y con tres opciones de respuesta, se le pide al sujeto que elija la opción que crea que mejor describe el significado del refrán. Se registran los aciertos y el tiempo requerido.

Prueba de Generación de Categorías Semánticas

De esta prueba, anteriormente descrita, en Productividad, se consideran la cantidad de categorías semánticas abstractas generadas.

1.4.8. Metacognición

La metacognición es el proceso con más jerarquía cognitiva y no se considera una Función Ejecutiva sino un proceso de mayor nivel, sin embargo, es un área que se empieza a estudiar en neuropsicología por su estrecha relación con la CPF y las FE (Fernández-Duque y cols., 2000, en Flores, 2006).

La metacognición se define como la capacidad para monitorear y controlar los propios procesos cognitivos (Shimamura, 2000; en Flores, 2006). La relación entre el desarrollo de la CPF con los procesos de regulación y control es muy estrecha, pues se considera que la corteza frontal representa la base para el control ejecutivo de los procesos neuropsicológicos (Stuss & Levine, 2002).

Prueba Curva de Metamemoria

Es una sencilla prueba propuesta por Luria. Se ha probado que esta tarea es particularmente sensible y específica del daño prefrontal (Luria, 1986). Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado que la CPF anterior se activa de forma significativa ante los juicios metacognitivos (Maryl y cols., 2003; Kikyo y cols., 2002, en Flores, 2006). El objetivo de esta prueba es evaluar el proceso de metamemoria (monitoreo y control metacognitivo).

En la BFE, se usa esta prueba que consiste en una lista de 9 palabras. Se pide al sujeto que prediga la cantidad de palabras que cree poder aprender en el primer ensayo. Después se leen las palabras y se pide que repita las que pudo recordar y se anotan. Adicionalmente, se le da retroalimentación de cuantas aprendió y se aplica un segundo ensayo con la misma secuencia.

Se registran las palabras aprendidas, las intrusiones (es decir, palabras que no están en la lista original) y las perseveraciones (es decir, repetir una palabra). Pero más importante aún es registrar la cantidad de:

- 1) Errores positivos que resultan de la sobrestimación del número de palabras predichas por el sujeto, y
- 2) Errores negativos que resultan de la subestimación del sujeto.

1.4.9. Memoria de Trabajo

Muchas de las pruebas de memoria, se realizan sólo evocando palabras, en la vida real, las personas deben decidir qué información les es útil retener y deben manipular la información de acuerdo a la actividad del momento, por lo tanto, las pruebas de Memoria de Trabajo deben incluir la manipulación de la información que se retiene (Goldberg & Bougakou, 2005).

Existen diversas modalidades en las pruebas de Memoria de Trabajo, la esencia de cada una de ellas es el mantenimiento de una información por un tiempo relativamente corto, mientras se realiza una acción o proceso cognitivo basándose en esta información (Baddeley, 2003). Una forma de clasificar las pruebas de MT es la división verbal/no verbal. La CPF dorsolateral izquierda se relaciona más con las pruebas verbales y la CPF dorsolateral derecha se relaciona más con las pruebas viso-espaciales. Se ha identificado que las zonas de la CPF, que se involucran en la retención simple de la información, son distintas de las zonas que se activan al manipular activamente la información retenida (Tsukiura y cols., 2001, en Flores, 2006). Desde el punto de vista cognitivo, la manipulación activa de la información requiere que el administrador central se involucre más, implicando mayores recursos neurocognitivos que cuando solo se retiene la información (Collete & Andres, 1999; en Flores, 2006).

Pruebas de Señalamiento Autodirigido y Secuencial

La prueba de señalamiento autodirigido, evalúa la capacidad para desarrollar una estrategia eficaz para resolver una tarea de Memoria de Trabajo Viso-espacial que consiste en señalar de forma autodirigida una serie de figuras e involucra áreas prefrontales dorsolaterales (Lamar & Resnick, 2004, en Flores, 2006).

Se conforma de una lámina con 25 figuras de objetos y animales. Se pide señalar con el dedo, todas las figuras de la lámina, tratando de no repetir ni omitir alguna, la regla es no señalar las figuras contiguas (es decir, no puede señalar dos figuras que estén

juntas). El sujeto tiene que desarrollar una estrategia de acción y a la vez mantener en su MT las figuras que ya señaló, para no repetir (perseverar), ni omitir alguna. Una de las condiciones de la tarea es que supere por mucho el número de elementos totales que el sujeto puede recordar produciendo un efecto de “*supraspan*” (Curtis y cols., 2000, en Flores, Ostrosky & Lozano, 2008).

Se registran, las perseveraciones, las omisiones y los aciertos, que será el número de figuras señaladas correctamente.

El objetivo de la prueba de señalamiento secuencial es evaluar la capacidad de la Memoria de Trabajo viso-espacial para un orden específico de figuras. Para su aplicación se utiliza la misma lámina de señalamiento autodirigido y se le pide al sujeto que señale las figuras en orden progresivo, inmediatamente después del evaluador. Se registran las omisiones, las intrusiones y las perseveraciones, el dato más relevante es el número de errores de orden, es decir, la cantidad de veces que el sujeto no reprodujo la secuencia correctamente.

Prueba de Ordenamiento Alfabético

Este tipo de prueba mide la capacidad del sujeto para retener una cantidad de elementos verbales en la memoria y manipularla (Flores, 2006). La región que se ha visto más involucrada en estas tareas de Memoria de Trabajo verbal es la CPDL (Collete & Andres, 1999; Serón y cols. 1999; Tsukiura y cols., 2001, en Flores, 2006).

En la BFE se incluye la prueba de Ordenamiento Alfabético, la cual consta de 3 listas de palabras. La tarea consiste en que el sujeto debe repetir las palabras pero ordenadas alfabéticamente. Se realizan varios ensayos y se registra el ensayo en el que logró realizar la tarea correctamente, así como las perseveraciones, omisiones, errores de orden y las sustituciones.

Las funciones cognitivas del la CPF son las más avanzadas dentro de nuestro repertorio cognitivo, y son las más vulnerables a tener afectaciones (Ramos & Arnsten, 2007). Dentro de las múltiples etiologías que pueden afectar el desempeño cognitivo de esta región cerebral, se encuentra el consumo de drogas, como es el caso de la Cannabis o Marihuana, de la cual se hablará en el siguiente capítulo.

CONSUMO DE CANNABIS

2.1 Generalidades

La planta Cannabis, cuyo nombre botánico es *Cannabis Sativa Lanne*, es un arbusto leñoso, alto, verde, anual, y de rápido crecimiento. El tallo es leñoso y piloso, llega a medir 4.5 metros o más. Sus hojas son en forma de palma de ramificaciones muy finas, subdivididas en folios en forma de lanceta y sus bordes dentados. Las hojas son muy características, su superficie está cubierta por unos pelos secretores, más numerosos en el envés. La flor es unisexual y su fruto contiene una sola semilla. La planta sólo lleva un tipo de flor, masculina o femenina, por lo que se le conoce como dioica (Figura 2.1). Es típica de zonas templadas, aunque su cultivo salvaje es muy extendido. Actualmente se distinguen tres especies: *C. sativa*, *C. índica* y *C. ruderalis*. (Brailowsky, 1995; Leza-Cerro, 1998; Iversen, 2000)

Actualmente, el término “Cannabis” hace referencia a una variedad de preparaciones derivadas de la planta del cáñamo, llamada *Cannabis Sativa*, tales como la marihuana o el hashish (Gutiérrez-Rojas, 2005; Wills, 2005).



Figura 2.1 A la izquierda la planta *Cannabis Sativa L.* y a la derecha la hoja de la Cannabis

De los tallos de la planta se produce fibra textil, útil en la producción de cuerda y ropa; también se usa para fabricar papel. Las semillas proveen alimento y aceite. De las hojas, las flores y la resina, aparecen preparaciones con fines medicinales y de intoxicación (Figura 2.2).

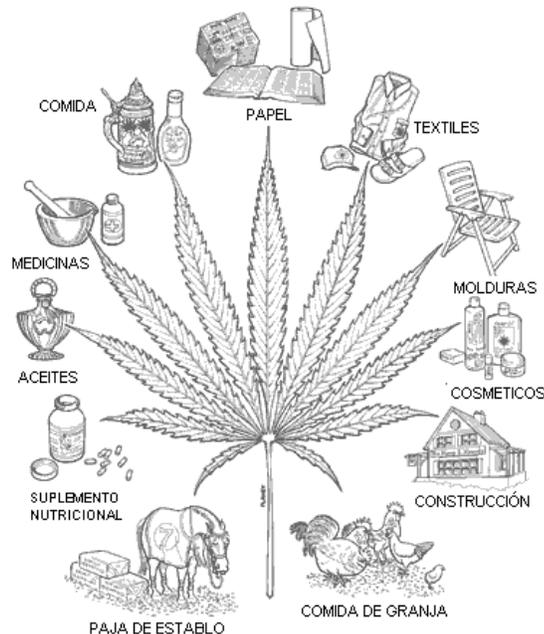


Figura 2.2 Diversos usos de la Cannabis

La Cannabis es una de las plantas con una larga historia de cultivo humano a pesar de no ser una planta alimenticia. A continuación se presenta una cronología de algunos hechos relevantes en la historia de la *Cannabis* (Brailowsky, 1995; Julien, 1998; Childers & Breivogel, 1998; Leza Cerro, 1998; Iversen, 2000; Earleywine, 2002):

- ⌚ 10, 000 años a.C., se tiene la evidencia arqueológica más antigua, encontrada en Taiwán, se cree que las fibras del tallo eran usadas en la edad de piedra.
- ⌚ En 2,727 a. C. se encontró la reseña más antigua del uso de los derivados de la Cannabis, en el imperio Chino, con la famosa farmacopea *Pen-ts'ao Ching*, en la que se hace referencia, tanto a sus propiedades medicinales como su uso textil.
- ⌚ 2,000 años a.C., en la antigua India, la Cannabis tiene también una larga tradición religiosa, como se describe en los Vedas. Así mismo, se usó con fines medicinales.
- ⌚ 1,500 años a.C. se cree que el cultivo de esta planta se extendió, desde sus regiones originarias (probablemente Asia central) hacia Occidente, fundamentalmente para extraer fibras para la manufactura de tejidos y sogas. También como alimento para pequeños animales domésticos o como condimento, aunque hay indicios del uso del aceite de *Cannabis* en la preparación de tintes y barnices.
- ⌚ 650 años a. C. la planta se utilizó por los pueblos hebreos, babilónicos y asirios.

- ⌚ 70 años d.C. la planta fue utilizada en la cultura romana como fuente de fibra textil y la incorporaron a la farmacopea occidental, gracias a las descripciones realizadas por Dioscórides de la planta como analgésico y para frenar el deseo sexual.
- ⌚ Del año 500 a 1,500 d.C., período marcado por la edad media, la *Cannabis* se introdujo a África, debido a la expansión musulmana.
- ⌚ Hacia 1500 d.C., la planta de la *Cannabis* llegó a Latinoamérica junto con los esclavos traídos de África. En muchos de estos países se utilizó de forma regular por sus propiedades psicoactivas, tanto como droga recreativa, como para ritos religiosos de los nativos. El término “marihuana” es de origen hispano-mexicano y al principio solo aludía al tabaco, aunque pronto cambió su significado para referirse a la *Cannabis* en todo el continente americano.
- ⌚ En 1,800, su uso se hizo frecuente en Europa. En Francia e Inglaterra (1840) los intelectuales ya fumaban hachís y los psiquiatras franceses (1850) recomendaban a sus estudiantes el uso de hachís como modelo de alteraciones mentales. A finales del siglo XIX, los psicólogos hablaban del hachís como una herramienta para amplificar los estados psíquicos y así estudiarlos más ampliamente. Asimismo, la *Cannabis* se puso de moda en la medicina occidental.
- ⌚ A partir de los años 60’s y 70’s su uso se popularizó, sobre todo, en el ambiente contracultural juvenil de la época. Desde entonces, su consumo ha ido aumentando en casi todos los países, incluso, en algunos, como Holanda, el consumo es legal actualmente.

La gente de todo el mundo consume preparaciones de la planta *Cannabis* por dos razones principalmente: por sus propiedades terapéuticas, se ha usado en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades en la historia de la medicina, por ejemplo, en Asia se usó constantemente en las farmacias para el tratamiento de dolor, espasmos musculares, pobre apetito, náuseas, insomnio, asma y depresión (Earleywine; 2002, Wills, 2005). La segunda razón por la que se consume es para fines de intoxicación, por sus propiedades psicoactivas, este uso es el más difundido en nuestro medio y es el que se estudia en esta tesis.

Respecto al uso de la *Cannabis* con fines terapéuticos, se tiene evidencia de su efectividad, contra la náusea y el vómito que inducen las quimioterapias, debido a que actúa como antiemético y como estimulante del apetito en pacientes con SIDA. Otros usos terapéuticos posibles son: para el tratamiento de Glaucoma, ya que ayuda a disminuir la presión intraocular; su uso como analgésico, contra los síntomas de la esclerosis múltiple y el cáncer; así como para disminuir la ansiedad; también se habla de su acción anticonvulsiva para crear medicamentos antiepilépticos, aunque éstos usos aun no están confirmados (Ameri, 1999; Wills, 2005).

2.2 Epidemiología Actual del Consumo de la Cannabis

La Cannabis es la droga ilícita más popular a nivel mundial, 4% de la población adulta la consume cada año (NIDA, 2006).

En México es la droga de mayor consumo, sin considerar al tabaco o al alcohol, se calcula que 2.4 millones de personas la han probado alguna vez, esto representa el 3.48% de la población entre 12 y 65 años, en una proporción de 7.7 hombres por cada mujer. Poco más de 2 millones (3.87%) viven en población urbana y el resto en la población rural (3.48%) de la población entre 12 y 65 años. Del porcentaje total de la población, el grupo de edad que tiene un mayor porcentaje de haberla usado alguna vez es el de 18-34 años (4.64%), por lo que es el grupo más expuesto; la media de la edad de inicio de consumo es de 18 años. También es la droga más usada en el último año, 0.61% del porcentaje total de la población (ENA, 2002).

Según el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones SISVEA (2006), de la población que acudió a los centros no gubernamentales para solicitar tratamiento por droga de impacto, los consumidores de marihuana ocupan el 4° lugar (con 5090 casos); el rango de edad entre 20 y 29 años fue el de mayor incidencia. Los consumidores reportaron tener una frecuencia de consumo diario, seguido por aquellos cuya frecuencia es de 2 a 3 veces por semana, al ingresar a tratamiento. De igual forma los Centros de Integración Juvenil (CIJ) reportaron que, en la demanda de tratamiento por droga de impacto, la marihuana ocupó también el 4° lugar.

En el 2007, el Sistema de Reporte de Información en Drogas (SRID) reportó que, de 719 casos de consumidores de drogas que ingresaron a alguna institución del sistema en el periodo de evaluación, 460 reportaron consumir marihuana (64%).

Al respecto, los datos más relevantes encontrados en este informe son: en la categoría "alguna vez en la vida", la marihuana tiene el porcentaje más alto con 64%; en las proporciones de uso del "último año" y "último mes", también la marihuana obtiene el porcentaje más alto, con 41.7% y 41.3% respectivamente; de entre las sustancias más usada para iniciar el consumo, la marihuana tiene porcentaje más alto (46%) tanto en hombres como en mujeres, excluyendo al alcohol y al tabaco.

De acuerdo a las tendencias del consumo y el perfil del usuario, el SRID reportó que el usuario de marihuana inicia su consumo entre los 15 y 19 años de edad, siendo también este grupo uno de los más afectados con 55.0%. El 100% de los casos reportó que su forma de consumo es la inhalación. El 86.3% son hombres y el 13.7 son mujeres. Las edades de los consumidores se encuentra distribuida con las siguientes proporciones, el grupo de edad con mayor incidencia es el de 15 a 19, con el 29.6%, seguido por el grupo de 30 o más, con el 26.1; seguido por el grupo de 20 a 24, con el 23.3%, seguido por el grupo de 25 a 29, con el 14.9. La mayoría de los usuarios tienen un nivel socioeconómico medio (73.7%). La escolaridad al momento de la evaluación fue en su mayor porcentaje de preparatoria completa (26.3%). Y por último, la ocupación actual de los sujetos es de subempleado o eventual, con el 29.7%, y en segundo lugar estudiante con 24.8% y el tercero fue sin ocupación, con el 20.7%.

Los resultados preeliminares de la Encuesta Nacional de Adicciones (2008), arrojaron que la marihuana sigue siendo la droga más consumida en la población mexicana, la incidencia pasó de 3.8 a 4.4% (Valadez, 2008) y la tasa detectada en el consumo subió de 1.1 a 3.3 en mujeres y de 4.5 a 8.3 en hombres (Arriola, 2008). Además, el Secretario de Salud, declaró que los adolescentes de 12 y 17 años tienen 68 veces más posibilidades de usar marihuana cuando están expuestos, más que aquellos que ya alcanzaron la mayoría de edad. Los adolescentes progresan en mayor proporción a la dependencia (Valadez, 2008).

Podemos concluir entonces, que la Cannabis es la droga ilegal más consumida en México, que la edad de inicio frecuentemente es en la adolescencia y que son los jóvenes quienes más la consumen; además de que el patrón de consumo es regular.

2.3 Farmacología de la Cannabis

Las preparaciones de la planta *Cannabis* han sido usadas como una droga recreativa por más de 4,000 años por sus efectos de alteración mental (Childers & Breivogel, 1998; Ameri, 1999).

La Cannabis, se le ha clasificado erróneamente como narcótico, como sedante y más recientemente como alucinógeno. Sin embargo, los efectos farmacológicos y biocomportamentales de la Cannabis son muy variables, ya que posee además de propiedades alucinógenas, efectos sedativos y estimulantes, por lo que se le ha clasificado por separado de las otras drogas y actualmente sabemos que representa una clase única de compuesto farmacológico. A pesar de que se le describe como alucinógeno, rara vez se presentan francas alucinaciones, excepto en dosis extremadamente altas (Solowij, 1998; Brick, 1998).

La Cannabis se ha clasificado de acuerdo con sus efectos conductuales, como un agente levemente sedativo-hipnótico con efectos clínicos parecidos a los del alcohol y ansiolítico. Sin embargo, en dosis altas puede producir euforia, alucinaciones y sensaciones de elevación (efectos similares a una leve intoxicación con LSD). La toxicidad aguda de la Cannabis es muy baja, la respiración no se deprime y no se han reportado casos de muertes causadas directamente por la intoxicación (Julien, 1998; Ashton, 1999).

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 sustancias químicas diferentes y, al menos, 66 son únicos de esta planta y reciben el nombre de “cannabinoides” y son los responsables de sus efectos característicos, recientemente se ha propuesto usar el término “fitocannabinoide” para los componentes naturales de la planta (Earleywine, 2002; Di Marzo & Pop, 2004; Grotenhermen; 2006; Pertwee, 2006).

Los tres cannabinoides más abundantes son el Cannabinol, el Cannabidiol y el Δ^9 -tetrahidrocanabinol (THC), que es el principal ingrediente psicoactivo. La combustión de la Cannabis produce varios cientos de compuestos adicionales, algunos de ellos, iguales a los producidos por la combustión del tabaco.

2.3.1 Cannabinoides y Sustancia Activa de la Cannabis

El conocimiento de cómo la Cannabis produce sus efectos, es reciente. En 1899, Word y cols. aislaron el primer componente de la Cannabis, el cannabinol (CBN), sin embargo, la atribución de que esta molécula era la que aportaba los efectos psicotrópicos de la Cannabis era errónea, dato que fue elucidado por Adams y cols. en 1940. Adams también aisló otro componente de la Cannabis, el cannabidiol (CBD) pero fracasó en determinar correctamente su estructura. En 1942, Wollner y cols. aislaron el tetrahidrocannabinol (THC), pero nuevamente, la estructura fue asignada incorrectamente. En este periodo, una gran variedad de estudios con extractos activos crudos y compuestos sintéticos fueron probados de forma particular por Adams y sus colaboradores quienes sugirieron que el THC era responsable de la acción de la Cannabis, más que los otros compuestos (Di Marzo & Pop, 2004)

Hacia 1960, Mechoulam y sus colaboradores iniciaron una larga y satisfactoria investigación sobre la Cannabis que resultaron en descubrimientos de gran interés. En 1963, aislaron y determinaron correctamente la estructura del cannabidiol. Y en 1964, después de aproximadamente 100 años de investigación, Gaoni y Mechoulam de la Universidad Hebrea de Jerusalén, aislaron, purificaron, determinaron correctamente la estructura e identificaron el Δ^9 -*trans*-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) como el componente que aporta principalmente la actividad farmacológica de la Cannabis (Di Marzo & Pop, 2004; Nicoll & Alger, 2004).

El Δ^9 -THC (Figura 2.3), es un compuesto orgánico altamente lipofílico (es decir, muy soluble en lípidos), que se absorbe y se distribuye rápidamente en los tejidos con alta vascularización, incluyendo el cerebro, donde ejerce sus efectos deseados (Zuurman y cols., 2008).

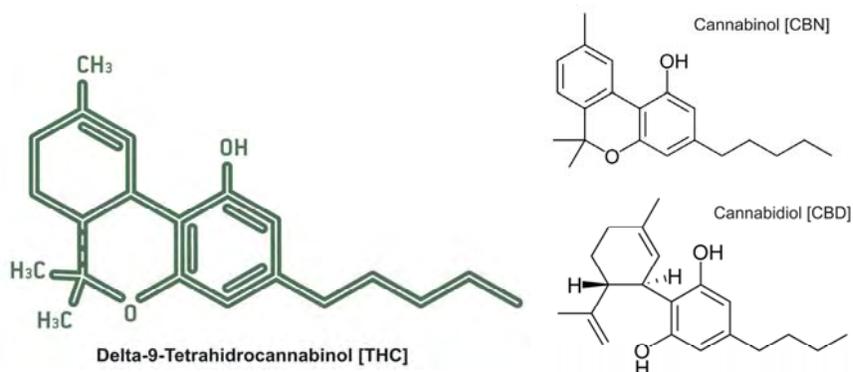


Figura 2.3 Estructura química del THC; contiene hidrocarburos aromáticos oxigenados. Los cannabinoides o fitocannabinoides, compuestos aislados de la planta *C. Sativa*, comprenden una familia de estructuras de anillos tricíclicos caracterizados por un anillo de fenol que tiene una cadena de meta alcalina en el grupo hidroxilo, un anillo central *pyran* y un anillo de ciclohexano mono insaturado (Howlett y cols., 2004).

2.3.2 Preparaciones y Potencia

Las preparaciones que se obtienen de la planta *Cannabis* varían en sus efectos. Casi toda la planta contiene ingredientes psicoactivos, pero la mayor cantidad se encuentra en la resina y en lo alto de las flores, seguido por las hojas, en el tallo existe poca cantidad y las semillas no contienen cannabinoides (Ameri, 1999).

La potencia de las preparaciones está determinada por la concentración de THC; el cual varía mucho (de 0.05 – 12%), dependiendo de la genética, el ambiente y el método de preparación (Earleywine, 2002; Stimmel, 2002).

En la tabla 2.1 se presentan algunas de las preparaciones que se obtienen de la planta *Cannabis*, para ser administrada (Earleywine, 2002; Stimmel, 2002; Wills, 2005):

Tabla 2.1 Preparaciones y potencia

NOMBRE	PREPARACIÓN	PORCENTAJE DE THC
Marihuana, también conocida como: Bhang, Ganja, Kif, Mota, Hierba	Hojas, flores y tallos secos y triturados. Esta mezcla se limpia y se fuma en pipas o en cigarros hechos a mano, llamados "churros" o "joints", en ocasiones es mezclada con tabaco. También se puede comer.	Depende de la planta. Alrededor de 0.5 - 8%. Aunque actualmente se han desarrollado algunas con alta potencia (17%)
Hashish, también conocido como Charas	Exudado resinoso, extraído principalmente de las flores de la planta y que se prensa y presenta en forma de pastillas. En general se fuma mezclado con tabaco.	Alrededor de 10-20%, aunque puede llegar a 50%
Aceite de Hashish	Resina de hashish purificada	Alrededor de 15-30%, pero puede llegar a 60-70%

Preparaciones como la Marihuana tienen menor contenido de cannabinoides, que el Hashish y el aceite de Hashish que, por tener las concentraciones más altas, causan las experiencias más dramáticas de intoxicación (Ameri, 1999).

2.3.3 Farmacocinética

1. Vías de Administración

Las vías de administración más utilizadas en el humano son la ingestión y la inhalación (vía pulmonar), siendo esta última la de mayor difusión en nuestro medio y la que consigue efectos psicomiméticos más rápidamente (Leza-Cerro, 1998; Iversen, 2004; Zuurman y cols., 2008).

Cuando se fuma, el THC se absorbe rápidamente en los pulmones y entra a la circulación sanguínea como partícula volátil, desde donde se distribuye al resto del cuerpo. Los efectos tóxicos dependen en gran medida de la habilidad del sujeto para inhalar convenientemente el humo, un fumador principiante puede conseguir entre 2 y 10% de THC, mientras que el fumador experimentado, consigue entre un 20 y 40% de la cantidad total de THC y puede aumentar si se fuma en pipa. Generalmente, los

usuarios inhalan profundamente y retienen el aliento por algunos segundos para conseguir una mayor absorción de THC en los pulmones.

El THC puede ser ingerido mezclado con alimentos, se puede cocer en un sustrato rico en aceite, como un pastel de chocolate (*brownies*), para fomentar su absorción en el tracto gastrointestinal, o bien en bebidas. La cantidad requerida para obtener los efectos psicoactivos es dos o tres veces más que cuando se fuma. La diferencia es debido a la biodisponibilidad, más droga entra a la sangre a través de los pulmones, que a través del tracto gastrointestinal (Brick, 1998; Pinel, 2001).

Los efectos objetivos y subjetivos son perceptibles a los pocos segundos, y son evidentes a los pocos minutos después de que se empezó a fumar. La cantidad de 2.5 mg en un cigarro es suficiente para producir efectos físicos y psicológicos en usuarios ocasionales. Si es ingerido, el inicio de los efectos se da a las 0.5 – 2 horas, pero la duración del efecto es más prolongada (Ashton, 1999).

2. Absorción y Distribución

Cuando se fuma, el THC entra a la circulación casi de inmediato, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 5 y 10 minutos, pero los efectos psicoactivos empiezan después de otros minutos, la relación entre los reportes de estar “*high*” y el pico de THC en sangre no correlaciona. Una explicación de esto puede ser que el “*high*” es producido por la combinación de THC y uno de sus metabolitos activos (Brailowsky, 1995; Brick, 1998). *In vivo*, THC es absorbido rápidamente y convertido en los pulmones e hígado en un metabolito: 11-hidroxi- Δ^9 -THC (Abood y Martin, 1992; en Ameri, 1999). Este metabolito es más potente que el THC y cruza más rápido la barrera hematoencefálica.

Después de entrar a la circulación sanguínea, los cannabinoides se distribuyen rápidamente en el cuerpo, localizándose primero en los tejidos con alto flujo sanguíneo (cerebro, pulmones e hígado). Las propiedades lipofílicas del THC permiten el paso a través de la barrera hematoencefálica. En el cerebro, los cannabinoides se distribuyen de diferente manera, se encuentran en altas concentraciones en la corteza (especialmente en el lóbulo frontal), en las áreas límbicas (hipocampo y amígdala), en las áreas sensoriales (visuales y auditivas), las áreas motoras (ganglio basal y cerebelo) y en el puente (Ashton, 1999; Ameri, 1999). El THC persiste más tiempo en cerebro que en la sangre (Streel; 2002).

3. Metabolismo y Eliminación

Los cannabinoides son metabolizados principalmente en el hígado, por medio del sistema del Cytocromo 450 (Streel, 2002).

Por la metabolización, se producen alrededor de 20 metabolitos, de entre los cuales, el principal es el 11-OH-THC, sustancia con actividad farmacológica semejante a la de su precursor el THC (incluyendo cambios en sensaciones subjetivas). Este metabolito circula unido, en elevada proporción, a la albúmina de la sangre y podría ser el principio activo responsable de la mayoría de efectos en los consumidores crónicos (Earleywine,

2002; Grotenhermen, 2006). Un nuevo paso metabólico por el hígado transforma estos metabolitos en compuestos conjugados sin actividad farmacológica.

El cannabinoles y el cannabidiol también sufren transformaciones metabólicas similares, siendo su primer paso el de la transformación a derivados hidroxilados.

El tiempo de eliminación del THC en plasma, es de 56 horas en usuarios ocasionales y de 28 horas en usuarios crónicos. Pero debido a la alta solubilidad en grasas, los cannabinoides se acumulan en tejidos adiposos, por lo que dura aproximadamente 7 días y la total eliminación, de una sola dosis, toma hasta 30 días (Leza Cerro, 1998; Ashton, 1999). Los niveles de metabolitos de THC en orina, no son indicadores confiables del tiempo de consumo, ni de intoxicación actual (Streel; 2002).

La eliminación, se lleva a cabo fundamentalmente por vía biliar y heces (65-70%), el resto por orina (Leza Cerro, 1998; Ashton, 1999).

Tabla 2.2 Resumen de datos farmacológicos importantes (Streel; 2002; Brick, 2005)

Dato	Vía de administración	Tiempo
Efecto máximo	Pulmonar	Entre 30 min. y 1 hora
Efecto máximo	Oral	Entre 1 y 3 horas
Duración de los efectos subjetivos	Pulmonar	Entre 2 y 3 horas, en dosis altas hasta 8.
Duración de los efectos subjetivos	Oral	Entre 5 y 8 horas
Concentración plasmática máxima	Pulmonar	7-10 minutos
Concentración máxima en el cerebro	Pulmonar	15 minutos
Vida media	Intravenosa	En sujetos no experimentados: 56 horas y en experimentados 28 horas
Vida media	Pulmonar y Oral	19-24 horas

2.3.4 Farmacodinamia

Las acciones farmacológicas del THC están mediadas por dos subtipos de receptores:

- el CB1 localizado en el Sistema Nervioso Central
- y el CB2 localizado en tejidos periféricos y en el sistema inmune

Presenta similar afinidad¹ por ambos y se comporta como agonista parcial² con mayor eficacia³ sobre CB1 (Ameri, 1999; DiMarzo, 2004; Salazar, 2005).

¹ Afinidad: tendencia de un fármaco a establecer un complejo o unión estable con su receptor.

² Produce un efecto máximo menor al posible, semejante a las producidas por su ligando endógeno

³ Eficacia: capacidad de producir su efecto

2.3.5 Receptores a los Cannabinoides

Por mucho tiempo se pensó que los cannabinoides tenían una interacción no específica con los lípidos de la membrana y la alteración de la fluidez de la misma (Ameri, 1999). Debido a que el THC es liposoluble, inicialmente se supuso que influía en el cerebro al insertarse por sí mismo a las membranas neuronales, ahora se sabe que hay receptores específicos (Pinel, 2001).

En 1988, Devane & Howlett en la *St Louis University*, unieron un compuesto radioactivo a un derivado químico del THC y observaron los sitios de unión en el cerebro de ratas. Descubrieron que el compuesto se acoplaba a lo que se conoció como receptor cannabinoide CB1 (*cannabinoid binding*).

Basado en este descubrimiento, Lisa Matsuda (1990), en el *Nacional Institutes of Health*, clonó el receptor CB1. La importancia del CB1 en la acción del THC fue probada con dos investigaciones, realizadas por separado, Ledent & Zimmer, encontraron que cuando se les bloqueaba este receptor a los ratones, el THC no ocasionaba ningún efecto, ya que el compuesto no tenía donde unirse y, por tanto, no producía ninguna actividad.

Actualmente, se sabe que el CB1 es uno de los receptores acoplados a proteínas G, más abundantes en el cerebro. Posteriormente en 1993, Munro y cols. identificaron un receptor periférico para cannabinoides denominado CB2, el cual se expresa principalmente en las células del sistema inmune (Nicoll & Alger, 2004; Petwee, 1992; en Pertwee; 2006). Actualmente, se sabe que también está distribuido en el cerebro, pero su función aún no está clara (Zuurman y cols., 2008). Evidencias recientes sugieren la existencia de un tercer receptor presente en el SNC, sin embargo aún no está caracterizado (Breivogel, 2001; Di Marzo, 2000; en Gonzáles, 2007).

El CB1 es un receptor metabotrópico que se acopla a proteínas G inhibitoras (G_i), la cual inhibe a la adenilato ciclasa, disminuye el flujo de canales de Calcio y facilita (aumenta la conductancia) a los canales de Potasio, por lo que consecuentemente inhibe a la neurona (Wilson & Nicoll, 2002; Petwee, 1997; en Gonzáles. 2007)

Los cannabinoides alteran la permeabilidad de la membrana nerviosa. La activación del receptor CB1 causa inhibición reversible de la adenilato-ciclasa⁴, a través de la inhibición de la conversión de ATP a AMP cíclico (AMPc), lo que se traduce en una inhibición de la producción y por tanto una modulación del AMPc. Entre mayor efecto psicoactivo de la droga, mayor es la inhibición de la enzima, es decir, el grado de inhibición se correlaciona con la potencia del cannabinoide. Aunque esta acción es la más conocida, el receptor CB1 tiene otros efectos: sobre la transducción, en la activación de la proteína MAP kinasa y su interacción con algunos canales iónicos (Julien, 1998; Leza, 1998; Ameri, 1999; Grotenhermen, 2006).

⁴ Enzima que estimula al AMP cíclico para alterar la excitabilidad de la neurona.

Los estudios de mapeo en el cerebro de las ratas han encontrado que los receptores CB1 se localizan principalmente en los axones y en las terminales nerviosas, mientras que se encuentran casi ausentes en las dendritas y en el soma de las neuronas. Se localizan en las neuronas presinápticas, que en las postsinápticas. (Ameri, 1999; Iversen, 2003; 2004)

La localización presináptica de los receptores CB1 sugiere que los cannabinoides juegan un papel como moduladores de la liberación en la neurotransmisión de las terminales axónicas. Se ha visto que el THC inhibe la liberación de acetilcolina, glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina y serotonina, las regiones estudiadas con mayor frecuencia son el cerebelo, el hipocampo y la neocorteza, sobretodo de ratones, pero algunos también con humanos. Los efectos de los cannabinoides se confirmaron por la demostración que los efectos inhibitorios del agonista se bloqueaban por el antagonista selectivo del CB1 (*rimonabant*) (Iversen, 2004)

En algunas estructuras, como en el cerebelo, los receptores CB1 se co-localizan con otros receptores que utilizan similares sistemas efectores, como los GABA-B. Se ha descrito el fenómeno de “convergencia receptorial”, según el cual, compuestos agonistas sobre distintos receptores pueden producir el mismo efecto bioquímico. En este caso, los del THC podrían actuar como moduladores de otros sistemas.

Por otra parte, un rasgo común a la activación de receptores opioides y dopaminérgicos, por el acoplamiento con proteínas G y la inhibición de la adenilato ciclasa, se presenta también en los cannabinoides, lo cual puede significar que este mecanismo está involucrado en las propiedades reforzadoras de estas sustancias como drogas de abuso. Un dato que apoya esta hipótesis es que los agonistas de receptores CB1 estimulan el área ventral tegmental, una importante área de recompensa y que el THC, al igual que otras drogas, aumenta selectivamente los niveles extraneuronales de DA en la “corteza” del núcleo *accumbens*, implicado también en efecto reforzador de las drogas; así mismo se ha encontrado que se los cannabinoides aumentan la DA de la CPF (Lupica, 2004; Egerton, 2006; Bonci & Jones; 2007; Orozco y cols., 2008).

El receptor CB1 se localiza en diferentes partes del cerebro y en diferentes densidades (Figura 2.4). Las densidades más altas se encuentran en los ganglios basales (sustancia nigra, globo pálido, núcleo endopeduncular y putamen caudado lateral), así como en el cerebelo, en el hipocampo e igualmente en las regiones de la médula espinal dorsal aferente primaria. En el tronco cerebral y en la amígdala existe poca densidad de este receptor. En la corteza cerebral hay una gran cantidad de receptores CB1, particularmente, en las regiones prefrontales y, sobretodo, alrededor del cíngulo y giro superior frontal (Iversen, 2003; Nicoll & Alger, 2004; Grotenhermen, 2006).

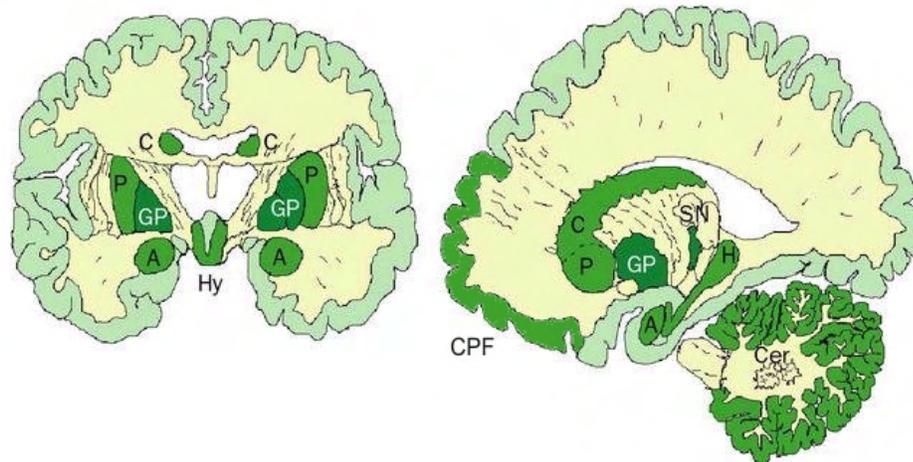


Figura 2.4 Expresión del receptor CB1 en el cerebro; la concentración mayor (verde más intenso) está en Ganglios Basales, Globo Pálido (GP) y Sustancia Nigra (SN); concentración moderada en Cerebelo (Cer), Hipocampo (H), Núcleo Caudado (C), Putamen (P), Hipotálamo (Hy), Amígdala (Am) y Corteza Prefrontal (CPF); menor en la corteza (verde claro) y muy poca en sustancia blanca (modificado de Baker, 2003).

Los receptores CB1 se localizan en áreas del cerebro que median los principales efectos psicológicos y motores de la administración de THC (Figura 2.5). Las altas densidades de este receptor en el hipocampo y en la corteza, sugieren que juega un papel importante en las funciones cognitivas como la memoria y las funciones cognitivas de orden superior. Lo anterior, es consistente con la evidencia de que los principales efectos de la Cannabis son cognitivos. Las altas densidades del receptor en ganglios basales y el cerebelo sugieren un rol importante en el control de movimiento, que es consistente con el efecto de la Cannabis para interferir con los movimientos coordinados, el equilibrio y la función motora en general (Pertwee, 1992; en Solowij, 1998; Iversen, 2004). Actualmente se ha propuesto la participación del cerebelo en procesos cognitivos, así como en el *timing* (p.e Daum & Ackermann, 1995). Las densidades en la médula espinal sugieren su influencia en la modulación del dolor, ya que la Cannabis tiene efectos analgésicos (Murray, 2007).

La poca densidad de CB1 en el tallo cerebral es consistente con los efectos sutiles de la Cannabis en las funciones cardiovasculares y respiratorias (funciones automátatas); esto también podría explicar que, aún con dosis altas, el THC no es letal (Ameri, 1999, Solowij, 1998).

REGIONES CEREBRALES DONDE ACTÚA EL THC

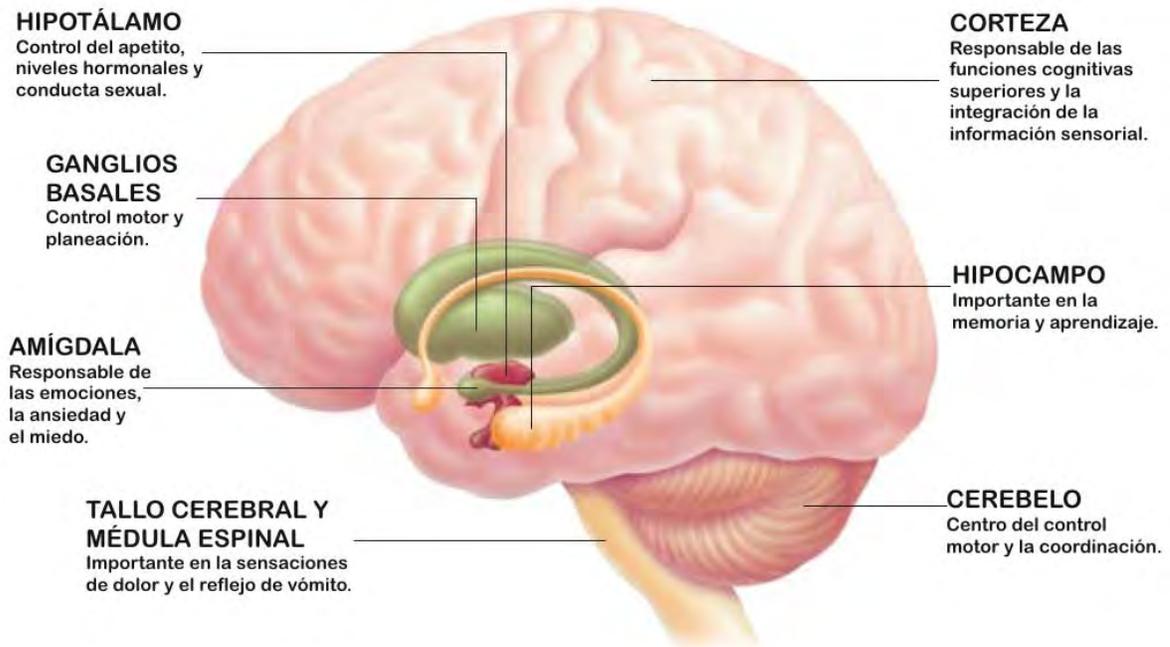


Figura 2.5 Estructuras cerebrales en donde la Cannabis ejerce sus efectos farmacológicos principales.

2.3.6 Cannabinoides Endógenos (Endocannabinoides)

Después del descubrimiento del receptor cannabinoide específico, se investigó qué ocurre con este ligando de forma natural en los tejidos de los mamíferos. Esto llevó al descubrimiento de series de derivados del ácido araquidónico (ácidos grasos poli-insaturados) que tienen acciones potentes sobre el receptor cannabinoide y son: Anandamida (N-araquidonil-etanolamina), 2- Araquinodil-Glicerol (2-AG) y Eter 2-Araquidonil-Glicerol (éter de noladín), el O-Araquidonil-Etanolamina (virodhamina) y la N-Araquidonil-Dopamina (NADA). De estos, la Anandamida es la más estudiada (Devane, 1992; en Solowij, 1998; Nicoll & Alger, 2004; Grotenhermen, 2006).

Estos cannabinoides endógenos, conocidos como endocannabinoides (Figura 2.6), se encuentran en pequeñas cantidades en el cerebro y otros tejidos y actúan como neuromoduladores (Iversen, 2003; Grotenhermen, 2006).

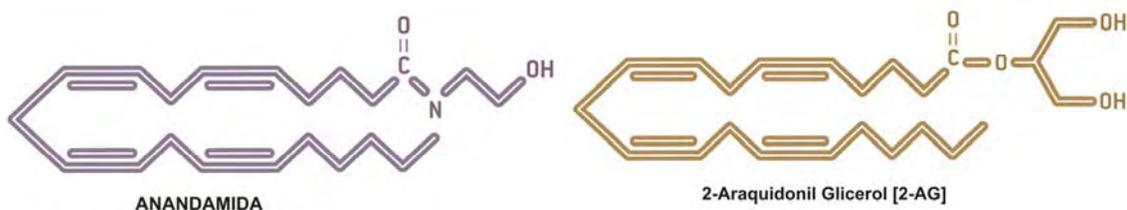


Figura 2.6 Estructura química de la Anandamida y 2-Araquidonil-Glicerol (2-AG)

A diferencia de los neurotransmisores conocidos, los endocannabinoides son lípidos y no se van sintetizando y almacenando en las células nerviosas (es decir, no se almacenan en vesículas) sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas “a demanda” por la membrana fosfolipídica (Wilson & Nicoll, 2000). Esto quiere decir que se producen al instante en el que el sistema lo requiera (Schlicker & Kathmann, 2001; en Paragano, 2006).

Tanto la Anandamida, como el 2-AG, son sintetizados en las células postsinápticas como las células de Purkinje del Cerebelo, las neuronas piramidales del Hipocampo en las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio; así como en algunas neuronas de la corteza. Al parecer, estas neuronas regulan sus entradas excitatorias e inhibitorias por la liberación de endocannabinoides. La síntesis se inicia por un influjo de Calcio a través de canales dependientes de voltaje o por la activación de una proteína G acoplada al receptor del neurotransmisor.

Una vez ocurrida su liberación, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización. En las células postsinápticas está presente la FAAH (hidrolasa de amidas de ácidos grasos), enzima que degrada la anandamida y en las presinápticas la monoglicérido-lipasa, que degrada el 2-AG. Los endocannabinoides pueden entrar a las células presinápticas o postsinápticas por el transportador de anandamida (AT) (ver Figura 2.7) (Nicoll & Alger, 2004; Franchi, 2005; Grotenhermen, 2006; Murray, 2007).

La prominente concentración de endocannabinoides (EC) y de sus receptores en el SNC (Sistema Endocannabinoide eCN), particularmente en las sinapsis GABAérgicas y Glutamatérgicas, sugiere un vínculo con la modulación de la transmisión sináptica, adecuada a las necesidades del organismo.

Los endocannabinoides presentan un mecanismo de acción que se conoce como Señalización Retrógrada en las sinapsis del SNC. Los EC se liberan de la terminal postsináptica, llegan al espacio extracelular y estimulan de manera retrógrada al receptor CB1 de la terminal presináptica. La activación de los receptores CB1 conduce a la inhibición transitoria de la neurotransmisión.

Los EC altamente lipofílicos salen de la neurona postsináptica atravesando un mecanismo de difusión retrógrada, se ligan en la neurona presináptica al CB1 acoplado a una proteína G cuya activación restringe el ingreso de los iones calcio y la liberación de los neurotransmisores calcio dependiente. Cuando esto ocurre en las terminales GABAérgicas determina una reducción de la inhibición mediada por el GABA y se denomina “inhibición inducida por la despolarización” (DSI) y cuando esto ocurre en las terminales Glutamatérgicas manifiesta una reducción de la excitación mediada por el glutamato y se denomina “supresión de la excitación inducida por la despolarización” (DSE). De esta manera modulan la neurotransmisión, al inhibir la liberación de aminoácidos precursores de los neurotransmisores (Iversen, 2004; Murray, 2007).

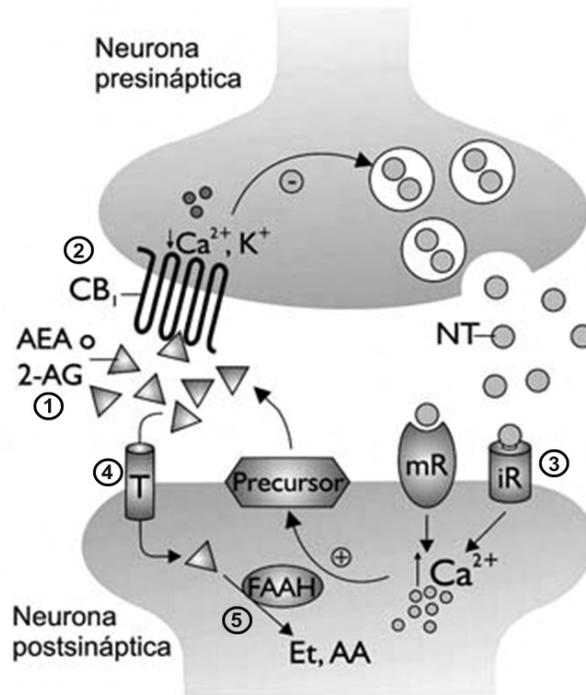


Figura 2.7 Principales acciones de los cannabinoides a nivel neuronal. Los cannabinoides se sintetizan a partir de lípidos de membrana, se producen bajo demanda y no se almacenan en vesículas como ocurre con otros neurotransmisores (NT). 1. Los endocannabinoides (AEA o 2-AG) se sintetizan como consecuencia de aumentos en el Ca^{2+} intracelular e 2. interactúan con receptores CB_1 ubicados en las neuronas presinápticas, modulando la liberación del neurotransmisor (NT). 3. Éste activa a receptores ionotrópicos (iR) y/o metabotrópicos (mR). 4. Los endocannabinoides son removidos del espacio sináptico por un transportador específico (T); 5. ya en el citoplasma, son degradados por la hidrolasa de la amida de ácidos grasos (FAAH) a etanolamina (Et) y ácido araquidónico (AA).

Aunque aún no se conoce con certeza cuál es la función del Sistema Endocannabinoide (eCB), se piensa que podría estar implicado como modulador en diferentes procesos fisiológicos del cerebro, como son: el apetito, la percepción del dolor, las emociones, el sueño, la actividad motora, entre otros, así mismo se ha propuesto que puede tener propiedades neuroprotectoras. También se ha visto su implicación en diversos procesos cognitivos, como son: el aprendizaje y la memoria, así como el reforzamiento (Di Marzo, 2004; Lichtman y cols., 2002).

La administración de THC u otros cannabinoides exógenos, no produce los mismos efectos que los endocannabinoides. Los cannabinoides exógenos provocan una activación de larga duración de los receptores CB_1 en todas las regiones cerebrales que en conjunto causa una inhibición persistente de la liberación de NT de las terminales nerviosas que expresan CB_1 . Por lo que bloquean e impiden los fenómenos de DSI y DSE (Paragano, 2006).

2.4 Efectos Agudos

Los efectos agudos o de intoxicación se pueden describir en dos planos, el psicológico (o central) que tiene que ver con los efectos de la droga en el Sistema Nervioso Central (que incluye los aspectos subjetivos) y el físico que tiene que ver con los cambios en los demás sistemas. Durante el efecto agudo también existen alteraciones cognitivas, pero éstas se detallaran en el próximo capítulo.

2.4.1 Efectos Centrales y Subjetivos

La duración de la intoxicación está determinada por la dosis y la vía de administración. Una pequeña dosis da efectos por una hora, mientras que dosis más altas duran casi 4 horas. Después de la ingestión, los efectos duran por casi 8 horas. Como casi todas las drogas de abuso, la experiencia depende del ambiente, el humor, el carácter, la vulnerabilidad a los efectos psicoactivos, las expectativas del usuario y el uso previo; así como la vulnerabilidad individual a ciertos efectos (Julien, 1998; Ameri, 1999; Wills, 2005).

A pesar de la influencia de estos factores, los cannabinoides producen un síndrome único de efectos en animales y humanos. El rasgo más prominente es un periodo inicial de euforia y relajación que es seguido de un periodo de depresión. En dosis bajas, los cannabinoides producen una mezcla de efectos de estimulación y depresión, en dosis más altas, ejercen un efecto predominantemente depresivo (Ameri, 1999).

Los efectos del THC sobre el SNC, durante la intoxicación aguda han sido descritos ampliamente, entre ellos: euforia y relajación, desinhibición y sociabilidad, alteraciones en la percepción, distorsión temporal (sensación subjetiva de enlentecimiento del tiempo), somnolencia, aletargamiento y la sensación de intensificación de experiencias sensoriales ordinarias. Anomalías en la consolidación de la memoria a corto plazo, cambios en la atención, así como alteraciones en las habilidades motoras (p.e. deterioro en la secuencia precisa de movimientos) y el tiempo de reacción. Disfunción cognitiva, empobrecimiento de las Funciones Ejecutivas, así mismo, las actividades que requieren habilidad y las tareas que requieren estados mentales múltiples, se encuentran alteradas mientras que la persona está intoxicada. Se ha visto que las personas intoxicadas encuentran dificultades para transmitir información que se les acaba de proporcionar (Hall & Solowij, 1994, 1998; Brailowsky, 1995; Wills, 2005; Howlett y cols., 2004; Gutiérrez-Rojas, 2005; Pertwee, 2006). Incluso después de una dosis muy elevada, un estímulo inesperado (como la llamada inesperada a la puerta), puede devolver el aspecto razonable de la conducta normal (Pinel, 2001).

Utilizando experimentalmente THC puro se ha podido establecer una relación dosis-efecto en sujetos no habituados:

- ◆ la dosis umbral para inducir euforia discreta es de 2 mg cuando se fuma y 5 mg cuando se ingiere.
- ◆ 7 mg fumados y 17 mg tomados producen cambios en la percepción y en el sentido del tiempo

- ♦ una dosis de 15 mg fumados o 25 mg ingeridos produce cambios marcados en la imagen corporal, distorsiones perceptuales, incoordinación muscular, ilusiones y hasta alucinaciones.

En modelos animales, los cannabinoides producen una tétrada de efectos comportamentales, que son: decremento de la actividad locomotora espontánea, hipotermia, antinociocepción y catalepsia (Pertwee & Ross, 1991; en Ameri, 1999).

Los usuarios de la Cannabis describen los efectos en diferentes dimensiones y no todos los efectos son simultáneos o se experimentan cada vez que se consume. Los principales efectos positivos por los que se consume la Cannabis es por la sensación de relajación y euforia, así como la hilaridad que provoca, también por el efecto que tiene sobre la percepción, los consumidores reportan mayor agudeza sensorial y sensaciones aumentadas, esto se conoce genéricamente como el “*high*” (Brick, 1998; Brailowsky, 1995).

Estudiar los efectos subjetivos de la intoxicación de la Cannabis es complicado, debido principalmente a lo artificial de los estudios del laboratorio. Una de las primeras investigaciones formales de la fenomenología de la intoxicación por Cannabis y la que se usa actualmente es la de Tart (1971). A continuación se describen los efectos subjetivos divididos por áreas (Earleywine, 2002).

Los efectos displacenteros del consumo son, principalmente: ansiedad y reacciones de pánico, paranoia, despersonalización y angustia extrema; así como humor depresivo (Hall & Solowij, 1994, 1998; Brailowsky, 1995). Para algunos usuarios, la boca y garganta seca y los ojos rojos son efectos negativos, pero no lo suficiente para disminuir el consumo (Earleywine, 2002). Se ha descrito una “cruda” después de la intoxicación, clínicamente se ha visto que después de una noche de consumo fuerte de la Cannabis puede llevar a pensamiento difuso y fatiga al día siguiente, aunque esto no está confirmado, ya que no todos los sujetos reportan este patrón, por el contrario, reportan sentirse calmados, con la mente clara y descansados después del consumo (Earleywine, 2002). En muy raras ocasiones, se puede producir una psicosis toxica, con alucinaciones visuales, delirios y paranoia (Stimmel, 2002).

2.4.2 Efectos Físicos

Durante el efecto agudo, se incrementa la frecuencia cardiaca de un 20 a un 60% después de alrededor de 15 minutos de ser administrada (taquicardia), este efecto dura cerca de 3 horas. La presión sanguínea se incrementa si la persona está sentada y decremента mientras está de pie. (Hall, 1994; en Hall & Solowij, 1998). También hay una irritación generalizada en las vías respiratorias, una rápida broncodilatación y leve obstrucción (Gutiérrez-Rojas y cols., 2005). Además de estos efectos, existen algunas otras acciones que tienen los cannabinoides sobre el organismo: efecto antiemético, como analgésico, relajante muscular y antiinflamatorio (Ashton, 1999).

El efecto cardiovascular de fumar marihuana se vuelve obvio por los ojos rojos característicos, que es efecto de la dilatación de los vasos sanguíneos y el incremento de la tasa cardíaca con una vasodilatación periférica (Dewey, 1986; en Ameri, 1999)

Tabla 2.3 Efectos subjetivos del “high” (Earleywine, 2002; Lukas y cols., 1995; en Ameri, 1999)

Área	Proceso	Descripción	Nivel High
SENSO PERCEPCIÓN	Visión	Perspiciacia visual y percepción profunda. Habilidad para identificar patrones en estímulos visuales sin sentido.	Alto
	Audición	Aumento de agudeza perceptual, principalmente música.	Bajo
	Tacto	Sensaciones aumentadas y adquisición de nuevas propiedades	Bajo a Mod
	Gusto	Mejor habilidad de apreciación. Mayor disfrute.	Bajo
	Percepción temporal	Distorsión del paso del tiempo, sensación de que el tiempo pasa más lento.	Mod
	Percepción espacial	Sentido desviado de la relación espacial, más vasto o variable	Mod
	Percepción del Color	Realce en la habilidad para distinguir colores	Alto
	Percepción de la Profundidad	Percepción en dimensiones, las imágenes toman apariencia de 3° dimensión	Mod
	Alucinación	Ver objetos que no existen. Es muy raro.	Alto
	Sinestesia	El sonido toma cualidades visuales	Alto
PSICO FISIOLÓGÍA	Emoción	Influencia placentera sobre la emotividad. Relajación/ Euforia/ Intensificación de emociones.	Mod
	Hambre	Mayor disfrute y búsqueda de alimento, “ <i>munchies</i> ”. La ingesta de calorías aumenta al 40%. El apetito aumenta sin correlación con cambios en niveles de glucosa	Bajo
	Sexualidad	Incremento en deseo y sensaciones agradables, Realce del orgasmo. Incremento de excitación, disfrute y sensibilidad.	Mod
	Sueño	Somnolencia, menor latencia y mejoría en la calidad subjetiva. Sensación de caer dormido muy fácil	Alto Bajo
COGNICIÓN	Imaginación	Mejora en habilidad imaginaria	Bajo
	Pensamiento	Pensamiento centrado en el momento actual. Más <i>insights</i> espontáneos acerca de si mismos./Apreciación del humor sutil/Aceptación de ideas contradictorias	Alto
	Memoria	Alteraciones en recuerdo inmediato y/o mayor recuerdo de sucesos pasados.	Alto

2.5 Riesgos Relacionados con el Abuso

El consumo continuo de la Cannabis puede llevar hacia un consumo perjudicial o de abuso y llevar a la aparición de un trastorno por dependencia. La capacidad de la Cannabis para producir euforia o placer es el factor más determinante de su consumo. Este efecto reforzador se debe a la estimulación del sistema de recompensa límbico mediado por la dopamina y los opioides endógenos, produciendo un incremento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, efecto que producen otras drogas reforzadoras. Se ha descrito el desarrollo de tolerancia farmacológica y síndrome de abstinencia en humanos por el consumo frecuente de la Cannabis (Maldonado y De Fonseca., 2002).

2.5.1 Adicción a la Cannabis

La adicción es un trastorno psicoorgánico crónico, es un proceso complejo del cerebro que resulta de la recurrente intoxicación a una droga y está modulado por factores genéticos, del crecimiento, de la experiencia y del ambiente. Los cambios neurobiológicos que acompañan a la adicción no son totalmente entendidos aún, se piensa que la adicción involucra, predominantemente, un proceso de recompensa mediado por el circuito límbico. Los estudios con neuroimagen han implicado a otras áreas cerebrales, especialmente la corteza frontal (Goldstein & Volkow, 2002; Corominas y cols., 2007).

En el proceso de la adicción a las drogas de abuso se encuentra involucrada la Dopamina (DA), ya que la concentración de ésta se incrementa en regiones mesolímbicas del cerebro, al momento de la ingesta y esto es crucial para sus efectos reforzantes, ya que este neurotransmisor es crucial en el aprendizaje apetitivo instrumental (Corominas y cols., 2007). Actualmente se tiene evidencia de que los cannabinoides tienen la capacidad de incrementar la función dopaminérgica en el Núcleo Accumbens y alterar la actividad de la DA en el Área Ventral Tegmental (Lupica, 2004) Sin embargo, este incremento de Dopamina *per se* es insuficiente para producir adicción, ya que las drogas de abuso aumentan la DA en sujetos que prueban la droga por primera vez (*naive*), así como en adictos. Esto implica que el papel de la DA en la adicción esta mediado por cambios funcionales o estructurales en circuitos modulados por este neurotransmisor, como es la corteza frontal. En la adicción, el procesamiento prefrontal de arriba-abajo, se encuentra reducido, comprometiendo las conductas que normalmente se mantienen bajo monitoreo y simulando una reacción parecida al estrés, en las cuales el control inhibitorio esta suspendido, además los cambios en la función del sistema dopaminérgico en la CPF son responsables de algunas alteraciones cognitivas propias de la adicción, como la falta de Flexibilidad Cognitiva y la dificultad para cambiar el foco de atención (Goldstein & Volkow, 2002; Corominas y cols., 2007)

La Corteza Frontal y sus funciones de supervisión son poco reguladas en la adicción humana, la relevancia de la motivación, la cognición superior y procesos de automonitoreo no pueden ser menospreciadas.

Goldstein & Volkow (2002) han propuesto un modelo de adicción, llamado síndrome de deterioro de la respuesta de inhibición y atribución saliente o "I-RISA" (por sus siglas en inglés), en el cual, cuatro comportamientos son agrupados e interconectados en un *loop* de retroalimentación positivo y que depende del funcionamiento de los circuitos de la Corteza Prefrontal, así como la senda del circuito de recompensa subcortical (Figura 2.8). El modelo se resume en la siguiente tabla, con énfasis únicamente a la adicción a la Cannabis:

Tabla 2.4 Procesos de la adicción y la implicación de la CPF (Goldstein & Volkow, 2002)

Conducta	Descripción	Implicación de la CPF
Intoxicación	Proceso de corto plazo por la administración, asociado con concentraciones altas de DA extracelular en regiones límbicas, principalmente el núcleo accumbens, también hay evidencia de incremento de DA en regiones frontales.	La intoxicación por Cannabis se asocia con: <ul style="list-style-type: none"> - Mayores niveles de metabolismo de glucosa en CPF (orbital y estriado) solo en consumidores. - El flujo sanguíneo cerebral se encuentra elevado en la CPF. - La activación de la CPF parece estar asociada con la percepción subjetiva de intoxicación y que es reforzante. Debido a que solo se encuentra en usuarios, la experiencia previa parece ser importante.
Craving y Administración convulsiva	La sola búsqueda es suficiente para activar los circuitos frontolímbicos. El <i>craving</i> involucra la anticipación futura de la recompensa de la droga	Un rol importante de la corteza dorsolateral en la anticipación de la administración, también se habla de la implicación de la corteza Orbitofrontal, sin embargo no se ha podido demostrar en la Cannabis.
Abstinencia	Alteraciones en neuroimagen durante la abstinencia	No comprobado en la Cannabis, el síndrome de abstinencia de esta droga no es tan dramático. Sin embargo se han encontrado alteraciones metabólicas y del flujo sanguíneo en abstinentes.

De acuerdo a este modelo y a la evidencia de neuroimagen, la corteza frontal participa en los estadios cíclicos que componen a la adicción, jugando un papel importante en la cognición y cambios emocionales que perpetúan la auto-administración, principalmente la atribución saliente y la poca inhibición.

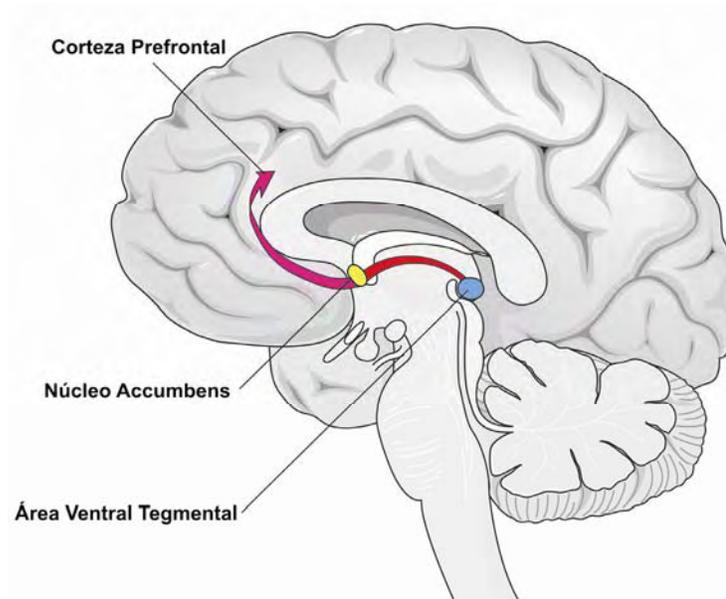


Figura 2.8 Circuito de recompensa

2.5.2 Tolerancia

Generalmente, sucede que si una droga se administra repetidamente, con el tiempo, se vuelve menos efectiva, lo que significa que, para conseguir el mismo efecto del principio, progresivamente se deben tomar dosis mayores, esto es, se crea tolerancia a la sustancia (Iversen, 2000).

La administración crónica de la Cannabis en animales provoca tolerancia a muchos de los efectos agudos del THC, incluyendo irrupciones en memoria, decremento de locomoción, hipotermia y analgesia (Childers & Breivogel, 1998). La tolerancia aparece aún con dosis bajas, pero es más patente con dosis altas, con las cuales los animales parecen volverse casi insensibles (Iversen, 2000).

En humanos bajo condiciones de laboratorio, la administración de THC, varias veces al día, provoca tolerancia a los efectos de humor, temperatura, presión intraocular y deficiencias en las habilidades motoras (Brick, 1998). Algunos otros efectos de tolerancia se presentan en la memoria, sueño, electroencefalograma, tasa cardiaca, presión arterial y efectos antieméticos (Jones, 1983; Pertwee, 1991, en Ashton, 1999).

Se piensa que la tolerancia a la Cannabis es resultado de la adaptación del cerebro a la presencia continua de la droga, parece ser ocasionada por la disminución de la sensibilidad o del número de los receptores CB1 (Maldonado y De Fonseca., 2002; Iversen, 2000).

La tolerancia se desarrolla rápido, pero al parecer también desaparece rápido. Los usuarios crónicos frecuentemente necesitan incrementar la cantidad para obtener los mismos efectos (Julien, 1998; Stimmel, 2002; Goldstein, 2003). Muchos usuarios crónicos reportan que necesitan de menor dosis para provocar el efecto, lo que se conoce como “tolerancia inversa” (Brick, 1998). La capacidad de fijación a tejidos grasos podría explicar el fenómeno de la tolerancia inversa asociada con el consumo crónico. Tras períodos de abstinencia en consumidores crónicos, se ha visto que la inhalación de dosis mínimas de THC provoca los efectos agudos. Esto puede explicarse debido a una liberación de sustancias activas a la sangre desde sus reservorios grasos (Leza Cerro, 1998).

Sin embargo hay poca evidencia de tolerancia desarrollada en humanos que resulte del uso intermitente, la tolerancia se desarrolla después de un uso prolongado en altas dosis (Childers & Breivogel, 1998; Iversen, 2000).

La tolerancia al efecto deseado del “*high*”, se ha observado en periodos de 2-3 semanas de consumo regular, por lo que algunos autores piensan que este efecto explica que la Cannabis ha sido considerada como la entrada a otras drogas, sin embargo, esto no está confirmado (Ashton, 1999).

2.5.3 Dependencia

Según el DSM-IV (1994) el término dependencia a una sustancia, se define como un conjunto de síntomas que revelan el uso continuado de una sustancia por parte de un

individuo, con independencia de los problemas que conlleve su consumo. Algunos de estos síntomas son la tolerancia y el síndrome de abstinencia, que es un estado físico alterado que se presenta al suspender el consumo (Iversen, 2000).

En estudios de laboratorio con humanos, altas dosis de Cannabis, cada 4 horas, por 10 a 20 días, causa síndrome de abstinencia cuando la droga es suspendida abruptamente. Por la definición operacional, esto significa que el THC causa dependencia física, sin embargo, los síntomas no son observados rutinariamente en los pacientes que van a tratamiento (Brick, 1998).

El potencial de dependencia de las preparaciones de la Cannabis es bajo, la mayoría de los usuarios parecen ser capaces de detener el consumo fácilmente y sin complicaciones (Wills, 2005). El uso infrecuente de dosis bajas, aparentemente no produce abstinencia pero la suspensión del uso frecuente en dosis elevadas produce los siguientes síntomas de abstinencia (Stimmel, 2002; Wills, 2005):

- * Irritabilidad y Agresividad
- * Inquietud y ansiedad
- * Insomnio y dificultades de sueño
- * Disforia y cambios de humor
- * Decremento en el apetito y pérdida de peso
- * Temblor
- * *Craving* (búsqueda incesante de la sustancia)

El cuadro empieza entre 1 y 3 días después de suspender el uso, los picos se presentan entre los días 2 y 6, puede durar de 4 a 14 días (Budney; 2003).

2.5.4 Síndrome Amotivacional

Otro problema relacionado con el uso crónico de la Cannabis es conocido como *Síndrome Amotivacional*, algunos de los síntomas reportados son (Schwartz, 1987; en Brailowsky, 1995; Stimmel, 2002; Castle & Solowij, 2004):

- ✘ Pérdida de interés general, asociado con apatía y pasividad
- ✘ Pérdida del deseo de trabajar, o pérdida del interés en el desempeño del trabajo, resultando en pérdida de productividad y superación personal
- ✘ Pérdida de energía y fatiga
- ✘ Irritabilidad y mal humor
- ✘ Deficiencias en concentración
- ✘ Tendencia al aburrimiento
- ✘ Pérdida de la preocupación de la apariencia y el higiene
- ✘ Estilo de vida que prioriza la obtención y consumo
- ✘ Pérdida del interés para socializar
- ✘ Bajo umbral de frustración
- ✘ Pensamiento lento
- ✘ Deficiencias en la memoria
- ✘ Deficiencias de coordinación

2.5.5 Riesgos a la Salud

En la tabla 2.3 se resumen los riesgos a la salud relacionados con el abuso de la Cannabis (Hall & Solowij, 1998; Gutiérrez-Rojas, 2005; WHO, 1997; Ashton, 1999; Kalant, 2004):

Tabla 2.3 Efectos adversos relacionados con el consumo crónico de la Cannabis

SISTEMA	EFFECTOS ADVERSOS
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none">- Deficiencia en la función respiratoria.- Incremento de síntomas de bronquitis crónica, como la tos, producción de flemas y dificultad para respirar (asma).- Afectación del funcionamiento de los pulmones- Síntomas de obstrucción respiratoria y enfisema- Cáncer de boca, lengua y pulmón
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">- Cardiotoxicidad parecida a la del tabaquismo, ya que ambas sustancias son similares en sus efectos cardiovasculares.
Inmunológico	<ul style="list-style-type: none">- Disminución de la respuesta inmune
Endocrino	<ul style="list-style-type: none">- Acción inhibitoria en hormonas hipofisarias- Cambios en el patrón de secreción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
Reproductor	<ul style="list-style-type: none">- Decremento en la cantidad de espermias- Incremento de complicaciones de parto- Aún no se conoce su efecto teratógeno, pero se ha reportado mayor frecuencia de malformaciones y cánceres infantiles.
Digestivo	<ul style="list-style-type: none">- Enfermedades del hígado

El consumo de la Cannabis tiene efectos sobre diversas funciones cognitivas, durante el efecto agudo o intoxicación los cuales suelen remitir de manera espontánea después de que la droga ejerce su efecto, actualmente se ha propuesto que algunos de estos efectos u otros, pueden persistir después de la intoxicación, o incluso ser permanentes (efectos crónicos), por lo que en el siguiente capítulo se revisará la literatura reciente acerca de las consecuencias del consumo frecuente de la Cannabis, haciendo énfasis en el desempeño cognitivo prefrontal, ya que es el objetivo del presente trabajo.

Cannabis, Cognición y Corteza Prefrontal

3.1 Introducción

En la investigación sobre los efectos de la Cannabis en la cognición se realizan, principalmente, dos tipos de estudios: los de efectos agudos, que se refieren a los producidos por la administración de una dosis particular y los de efectos crónicos o de largo plazo, es decir, los relacionados con las consecuencias producidas por la administración repetida durante un periodo largo de tiempo. Aunque no son necesariamente permanentes, persisten más allá de la fase de eliminación de la Cannabis del cuerpo y por tanto, no son atribuibles al efecto agudo. En la literatura generalmente se usa el término “residual” para referirse a estos efectos (Solowij, 1998).

Para estudiar estos efectos, se utilizan dos técnicas principalmente: las pruebas neuropsicológicas y los estudios de neuroimagen. En la primera, se obtienen perfiles y puntajes del desempeño cognitivo y, en la segunda, se obtienen datos de la actividad cerebral, los cuales pueden dar un sustento anatómico-funcional a los hallazgos cognitivos. Aunque, en menor medida, también se utilizan técnicas electrofisiológicas (p.e. EEG y Potenciales Relacionados a Eventos).

3.2 Efectos de la Cannabis sobre las Funciones Cognitivas en Efecto Agudo

Durante la intoxicación aguda por Cannabis, hay un estado alterado de la consciencia que se caracteriza por cambios emocionales que consisten en una leve euforia y relajación, además de alteraciones perceptuales, como son la distorsión del sentido del tiempo y la intensificación de experiencias sensoriales ordinarias, además hay pérdida de asociaciones, lo cual hace posible que el usuario se pierda en un ensueño placentero y fantasías mientras hace difícil sostener la actividad mental dirigida a metas. Las personas se encuentran aletargadas y somnolientas. Esta experiencia subjetiva se conoce como el “*high*” (Solowij, 1998). Debido a estas notables alteraciones de la conciencia y la percepción, no es difícil imaginar que existan también cambios en las funciones cognitivas.

Las deficiencias cognitivas encontradas durante el efecto agudo de la Cannabis son variadas, la atención y la concentración, así como la memoria a corto plazo se encuentran particularmente afectadas.

La extensión de las alteraciones cognitivas depende de la dosis, el escenario, la experiencia y muchos otros factores. Altas dosis, en escenarios controlados (laboratorios) producen deficiencias dramáticas en algunas tareas, sobre todo, en personas con poca experiencia. Estas personas parecen estar procesando la información menos rápidamente y menos eficientemente (Chait & Perry, 1994; Earleywine, 2002)

La Cannabis tiene un impacto variado en diversas medidas, generalmente, no altera el desempeño en tareas sencillas, pero sí en las complejas. Por ejemplo, en una simple tarea de aprendizaje de palabras, sólo se presenta un pequeño cambio durante intoxicación. La capacidad para recordar el material verbal proporcionado antes de la intoxicación, al parecer, está intacta si se les pide que las evoquen mientras están intoxicados. Esto sugiere que el THC afecta el aprendizaje y la adquisición de información, pero no la recuperación de la memoria. Aunque ha y otros estudios donde se han encontrado deficiencias en el proceso de adquisición, almacenamiento y recuperación de memoria en varias tareas (Earleywine, 2002; Curran, 2002; Ramaekers, 2006).

Las alteraciones cognitivas encontradas frecuentemente durante la intoxicación aguda son (Solowij, 1998; Earleywine, 2002; Curran, 2002; Ramaekers, 2006):

- ◆ Deficiencias en el desempeño de tareas que requieren exactitud perceptual
- ◆ Deficiencias en la atención sostenida y dividida
- ◆ Lentificación de los tiempos de reacción
- ◆ Afectación del control motor fino y destreza manual

Diversos estudios han mostrado que la Cannabis afecta en la ejecución de una gran variedad de tareas cognitivas y psicomotoras. Se ha propuesto que, al existir alteraciones en todas las modalidades sensoriales (principalmente distorsión subjetiva de la percepción del tiempo y del espacio), éstas pueden subyacer el desempeño insatisfactorio de test neuropsicológicos complejos (Solowij, 1998).

3.2.1 Alteraciones en la Memoria de Trabajo y Funciones Cognitivas Superiores en Efecto Agudo

La Memoria de Trabajo o de corto plazo se encuentra particularmente afectada, ya que muchas de las tareas incluyen retener alguna información en la memoria mientras que se manipula otra (Solowij, 1998; Ameri, 1999; Egerton, 2006). Este efecto se ha visto aún con dosis bajas (Makela y cols., 2006).

Otras de las funciones cognitivas superiores que se afectan por la intoxicación aguda por Cannabis se describen a continuación (Chait & Perry, 1994; Earleywine, 2002; Ramaekers, 2006):

- ◆ Alteraciones en la habilidad para desempeñar aritmética mental; por ejemplo, tareas donde se pide restar de 7 en 7 desde el 100.

- ◆ Deficiencias en tareas de estimación temporal y de distancias, viéndose un efecto de subestimación, es decir, se calcula menos tiempo del que realmente pasa.
- ◆ Deficiencias en la lectura en voz alta, ya que los sujetos se tardan más y cometen más errores.
- ◆ Incremento en el tiempo de reacción inhibitorio, es decir, complejo o de elección.
- ◆ Mayor número de errores y menor número de decisiones correctas en tareas de planeación, como la Torre de Londres.
- ◆ Menor desempeño en tareas de inhibición motora, como los paradigmas *Go-no Go*¹ o tiempo de reacción de *Stop*, presentando mayores errores de inhibición y de omisión.

Los estudios no han sido concluyentes al determinar si existen deficiencias en tareas de inhibición (Stroop).

Sin embargo, en usuarios experimentados se ve un efecto mínimo en la exactitud de las medidas cognitivas, de Flexibilidad, en el Cálculo Mental y el Razonamiento, a pesar de que se incrementa significativamente el número de respuestas prematuras y el tiempo requerido para completar las tareas, por lo que las deficiencias presentan un efecto de tolerancia (Hart y cols., 2001).

Además de lo reportado en estos estudios, se ha propuesto que también la planeación y las estrategias de organización, junto con otras funciones del Lóbulo Frontal, se ven afectadas, pero aun no se han investigado a profundidad ya que muchos de los datos provienen de las observaciones clínicas (Solowij, 1998; Egerton, 2006).

3.3 Efectos de la Cannabis sobre las Funciones Cognitivas en Efecto Crónico

Durante el proceso agudo existen deficiencias en los procesos cognitivos. Se sospecha que estas disfunciones cognitivas pueden persistir después de la intoxicación y que el uso crónico puede causar deficiencias cognitivas duraderas. Los efectos agudos son más prominentes, pero se han visto algunas similitudes entre las deficiencias en efecto agudo y crónico. A pesar de que existen muchas investigaciones del efecto agudo de la Cannabis, existe un atraso en los estudios de los efectos a largo plazo del consumo de la Cannabis sobre las funciones cognitivas (Solowij, 1998).

A continuación se expone lo que se reporta en la literatura más reciente acerca de los efectos a largo plazo o crónico del consumo de la Cannabis y se reportan dos tipos de estudios: los de neuroimagen y los neuropsicológicos.

¹ Paradigma Go no Go: tareas de inhibición de tareas motoras.

3.3.1 Estudios de Neuroimagen

Los estudios con diversas técnicas de neuroimagen (Tomografía por Emisión de Positrones, Resonancia Magnética) han encontrado alteraciones, tanto estructurales como funcionales (flujo sanguíneo cerebral anormal y menor metabolismo) por el consumo a largo plazo de la Cannabis. En la Tabla 3.1 se resumen las principales técnicas (Lundqvist, 2005; Verdejo-García, 2007).

Tabla 3.1 Principales técnicas de neuroimagen utilizadas en el estudio de los correlatos neuroanatómicos del consumo de la Cannabis (Verdejo-García, 2007)

TIPO DE ALTERACIÓN	TÉCNICAS DE IMAGEN
Estructural/sustancia gris y blanca	Resonancia Magnética (RM)
Flujo sanguíneo/metabolismo	PET (Tomografía por Emisión de Positrones) SPECT (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple)
Activación durante tareas cognitivas	Resonancia Magnética Funcional (fMRI) PET Trazado de Oxígeno

A. Hallazgos Estructurales

Usando una técnica de morfometría (Resonancia Magnética) se detectó que, en consumidores crónicos, existen alteraciones focales en diversas regiones cerebrales de interés, como son: reducciones en la densidad del tejido de la sustancia gris en el giro hipocampal e incrementos en la densidad del tejido de la sustancia blanca en la Corteza Parietal y Temporal, el Giro Fusiforme y el Giro Parahipocampal (Matochik y cols., 2005). Grant (2003) sugiere que estas alteraciones son consistentes con los hallazgos neuropsicológicos que muestran un efecto específico residual del consumo de la Cannabis sobre los mecanismos de la memoria.

B. Hallazgos Funcionales

Las alteraciones asociadas a los efectos residuales de la Cannabis se localizan, de modo preferente, en las regiones frontales y en el Cerebelo. A continuación se presentan algunos de estos estudios.

En un estudio que midió el metabolismo de la glucosa (PET), se encontró que los consumidores crónicos de marihuana presentan un menor metabolismo relativo cerebelar, comparado con los controles. Cuando a estos sujetos se les inyectó THC, se incrementó el metabolismo en Corteza Prefrontal, tanto en los controles como en los consumidores, pero el incremento fue significativamente mayor en los consumidores, adicionalmente, sólo los consumidores presentaron un incremento en la Corteza Orbitofrontal y los ganglios basales. Los autores sugieren que, debido a que el Cerebelo tiene altas densidades del receptor CB1, los decrementos del metabolismo en los consumidores durante la línea base (sin intoxicación) se pueden atribuir a cambios en estos receptores. Además, el Cerebelo tiene conexiones

neuroanatómicas con el sistema límbico y la Corteza Prefrontal, que juegan un papel importante en los procesos de recompensa (Volkow y cols., 1996).

Block y cols. (2000) encontraron hipoactividad (flujo sanguíneo menor) en una larga región de los hemisferios cerebelares posteriores bilaterales, vermis y la Corteza ventral frontal derecha e izquierda (área 11 de Brodmann). Además de que, comparado con el promedio de la actividad de todo el cerebro de los controles, los usuarios de marihuana mostraron valores más bajos (9%). El Cerebelo se ha asociado con el sistema de *timing* interno y presentar alteraciones en el sentido del tiempo después de fumar marihuana es común.

Un estudio con CBF (flujo sanguíneo cerebral), encontró que existe una media de flujo sanguíneo hemisférico menor y valores frontales (específicamente en lóbulo frontal superior derecho) menores en los consumidores comparados con los controles. Se encontraron valores regionales significativamente menores en Prefrontal derecho, superior frontal y áreas centrales. Lo que sugiere que el nivel funcional de los lóbulos frontales se encuentra afectado por el uso de la Cannabis. Es difícil dar dimensión de estos hallazgos a lo cognitivo, sin embargo, estos mismo autores evaluaron esta muestra y encontraron disfunción cognitiva, asociadas con deficiencias Prefrontales.

También se discute que este flujo sanguíneo reducido, puede ser reflejo de la pasividad y apaciguamiento que se observa en usuarios de largo plazo que no están intoxicados. Además, en otros estudios, se ha visto un incremento del flujo sanguíneo después de la administración, que puede estar reflejando un esfuerzo de compensación (Lundqvist y cols., 2001).

C. Hallazgos Anatómicos en Condiciones de Activación

En estudios con fMRI se ha encontrado que los consumidores crónicos presentan una disminución de la activación en la CPDL durante una tarea de Memoria de Trabajo espacial, comparado con los controles, a las 24 horas de abstinencia y este efecto persiste con 28 días de abstinencia. También se vio que los consumidores presentaron un aumento en la activación del cíngulo en ambas condiciones de abstinencia (Yurgelun-Todd y cols., 1999). Sin embargo, los mismos autores, en un estudio similar, encontraron que los consumidores mostraron una mayor activación del CPDL y el cíngulo anterior pero también en otras áreas, como los ganglios basales (Kanayama y cols., 2004). Estos resultados indican que aún con un periodo extendido de abstinencia, existen patrones corticales diferenciales en la activación de las zonas normalmente implicadas en la resolución de tareas de Memoria de Trabajo (CPDL y cíngulo), sin embargo, los hallazgos no son contundentes, ya que en el primero se vio una disminución en la CPDL y, en el segundo, un aumento. Los autores sugieren que los consumidores pueden estar compensando sus alteraciones recurriendo a la hiperactivación de estas regiones y a la implicación de otras regiones normalmente no relacionadas con estos procesos.

En otro estudio, se encontró que existen decrementos en el flujo sanguíneo de la Corteza Prefrontal, incrementos en regiones del Cerebelo relevantes en la memoria y

una lateralización alterada en el hipocampo durante la ejecución de una tarea de recuperación de memoria verbal y una tarea de atención selectiva, comparado con los controles (Block y cols., 2002).

Por otra parte, en tareas de inhibición (Stroop), usuarios con un alto consumo de marihuana no presentan déficits en el desempeño pero, comparados con los controles, presentaron hipoactividad metabólica en el cíngulo anterior derecho, en la Corteza Prefrontal derecha e hiperactividad bilateral en el hipocampo a los 25 días de abstinencia. Lo anterior sugiere que los usuarios de marihuana tienen alteraciones metabólicas persistentes en regiones del cerebro responsables del funcionamiento ejecutivo cognitivo pero que pueden estar compensándolo con una red neural alternativa durante el desempeño de la tarea (Eldreth y cols., 2004).

En un estudio (Bolla, 2005) se midió el metabolismo cerebral durante la resolución del Test Iowa Gambling Task, en consumidores severos de Marihuana, a los 25 días de abstinencia. Se encontró una relación dosis-dependiente entre el desempeño bajo en la prueba y el incremento en el uso de Marihuana, así como en las alteraciones funcionales del cerebro. Los consumidores mostraron mayor activación de la región derecha del Cerebelo y menor activación de la Corteza Orbitofrontal derecha y la Corteza dorsolateral derecha, que los controles. Por lo que el uso severo de marihuana se asocia con disfunciones en la funcionalidad cerebral, además de presentar una tendencia a concentrarse en los aspectos reforzantes inmediatos de las situaciones.

En un estudio con resonancia magnética funcional y una de tarea Memoria de Trabajo tipo Sternberg² (Jager, 2006), en el desempeño de la tarea, no se encontraron déficits en jóvenes adultos usuarios de Cannabis *versus* controles, con una semana de abstinencia. Además se encontraron pocas diferencias en las regiones activadas del cerebro entre usuarios y controles durante la ejecución, pero los usuarios mostraron un pequeño incremento en la actividad de la Corteza Parietal superior derecho, en respuesta a la carga de información en la memoria, que los controles. Esta región está implicada en el almacenamiento de corto plazo de la información y evocación de la información verbal. Los autores, discuten que los resultados indican que aún cuando las áreas implicadas con la Memoria de Trabajo se activan de forma similar entre usuarios y controles, los usuarios requieren de una mayor activación para alcanzar un desempeño similar, que podría ser insuficiente en un paradigma más difícil. Este autor también encontró que en una tarea de aprendizaje asociativo, a pesar de que no se encontraron diferencias estructurales, existe menor actividad cerebral en la Corteza Prefrontal y el hipocampo (Jager, 2007).

Los estudios anteriores nos hablan de la implicación de distintas subdivisiones de la Corteza Prefrontal y el cerebelo en las alteraciones cerebrales vinculadas al consumo de la Cannabis, sin embargo, los resultados aún no son concluyentes y sería conveniente estudiar más dominios cognitivos Prefrontales con técnicas de neuroimagen funcional.

² Tarea de reconocimiento

Las características metodológicas de los estudios anteriores, se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 3.2 Características metodológicas de los estudios con neuroimagen.

Autor/Año	Método	Numero de sujetos	Media de edad (años)	Frecuencia de uso (media)	Años de consumo (media)	Abstinencia (media)	Condición de evaluación
Matochik y cols. (2005)	MR	11/E 8 /C	25.4/E 29.7/C	34.7 joints/semana	7.5	20 días	Reposo (<i>Rest</i>)
Volkow y cols. (1996)	PET-BGM	8/EyC	31/E 35/C	5 joints/día y 5/semana	5.5	18 meses	Reposo (<i>Rest</i>)
Block y cols. (2000)	PET-CBF	17/E 12/C	22.4/EyC	7 veces/semana	2	33.5 horas	Reposo (<i>Rest</i>) a
Lundqvist y cols. (2001)	PET-CBF	14/E	29.9/E	diario	8.3	2 días	Reposo (<i>Rest</i>)b
Yurgelun-Todd y cols. (1999)	fMRI	8 E y C	35.5/E 30.8/C	diario		24 horas/28 días	Activación
Kanayama y cols., (2004)	fMRI	12/E 10/C	37.9/E 27.8/C	diario	NR (5000 veces/vida)	21 horas	Activación
Block y cols., 2001	PET	18/E 13/C	NR	diario	>2 años	26 horas	Activación
Eldreth y cols. (2004)	PET-O	11/EyC	34.5/EyC	4 días/semana	> 2 años		Activación
Jager (2006)	fMRI	10/E y C	22.7E/22.8C	2-17 joints/sem	7.1 años	1 semana	Activación
Bolla (2005)	PET-O	11/E y C	26E/31C	41 joints/sem	7.9	25 horas	Activación

Método: MR= Resonancia Magnética, PET= Tomografía por Emisión de Positrones, BGM= Metabolismo de la Glucosa Cerebral; CBF= Flujo Sanguíneo Cerebral, fMRI= Resonancia Magnética Funcional, PET-O= PET Trazado de Oxígeno
 Numero de Sujetos y Medias de edad: E=Experimental y C=Control
 Condición de evaluación: Reposo (*Rest*) a= el sujeto esta quieto, sin hablar y con ojos cerrados; Reposos (*Rest*)b= se pide al sujeto que ese relajado y no piense/ Activación= Medición durante un paradigma cognitivo,

3.3.2 Estudios Neuropsicológicos

En los estudios neuropsicológicos se han encontrado que las deficiencias cognitivas son, principalmente, en memoria y en Funciones Ejecutivas. A continuación se revisan extensamente los estudios más recientes sobre el consumo frecuente, crónico o elevado de Cannabis sobre la cognición.

Pope & Yurgelun-Todd (1996) con el objeto de evaluar si el consumo frecuente de marihuana se asociaba con efectos neuropsicológicos residuales, se evaluaron dos muestras de estudiantes universitarios: (1) 65 usuarios frecuentes, que habían fumado marihuana entre 22 y 30 días en los últimos 30 días (edad media de 21 años) y (2) 64 usuarios esporádicos que habían fumado entre 0 y 9 días en los últimos 30 días (edad media de 20 años). Los sujetos tenían una abstinencia controlada de un mínimo de 19 horas antes de ser evaluados. La evaluación neuropsicológica se realizó con una batería de pruebas estandarizadas para medir: funcionamiento intelectual general, habilidad de abstracción, atención sostenida, fluidez verbal y la habilidad para aprender y evocar nueva información verbal y visoespacial.

Los usuarios frecuentes mostraron mayores deficiencias que los esporádicos en funciones atencionales y ejecutivas, evidenciadas por un mayor número de perseveraciones (tanto dentro como fuera de la categoría, es decir, perseveraciones y perseveraciones de criterio) en el test de WCST. Menor aprendizaje de listas de palabras, los usuarios frecuentes evocaron menos palabras en todos los ensayos. No se encontraron diferencias significativas en fluidez verbal, sin embargo, los usuarios frecuentes, con un CI bajo, presentaron una tendencia a producir menor cantidad de palabras (palabras con F, A y S). En el test de Stroop y en pruebas de memoria verbal y visoespacial, no existieron diferencias significativas entre grupos.

Al analizar las muestras “puras” definidas como aquellos sujetos que no tenían uso de ninguna otra droga, se vio que las perseveraciones en el WCST fueron significativamente mayores en usuarios frecuentes, que en esporádicos, lo mismo se vio en el tiempo requerido para realizar el test Stroop.

Estos autores sugieren que aunque la marihuana puede producir algún compromiso del funcionamiento de la memoria, el efecto principal se ve en el sistema atencional/ejecutivo, ya que el funcionamiento de memoria *per se* parece no estar afectado. Los datos sugieren que hay varios sistemas cerebrales afectados por la marihuana, pero los efectos más pronunciados se presentan en la atención sostenida, mediada por estructuras del tronco cerebral y la capacidad de cambiar la atención, asociada con la Corteza Prefrontal. Al controlar la inteligencia premórbida, se vio que los resultados son atribuibles a un efecto residual de la marihuana.

En un estudio de Solowij y cols. (2002) se examinaron los efectos de la duración del uso de la Cannabis en áreas específicas del funcionamiento cognitivo, en usuarios que buscaban tratamiento por dependencia a la Cannabis. La muestra estuvo integrada por: (1) 51 usuarios de largo plazo (LP), con una media de edad de 42 años y una media de uso regular de 24 años; (2) 51 usuarios de corto plazo (CP), con una media de edad de 29 años y 10 años de uso regular y (3) 33 no usuarios de Cannabis, con una media de edad de 35 años.

Los resultados obtenidos después de una media de 17 horas de abstinencia, fueron los siguientes: los grupos no difirieron en los *ítems* completados en el test de velocidad de comprensión, sin embargo, los usuarios cometen más errores, es decir, sacrifican la precisión por la velocidad. Los usuarios de LP obtuvieron una curva de

aprendizaje más pobre, es decir, recordaron menos palabras, que los usuarios de CP y los controles. Se vio un desempeño más bajo en la condición de interferencia del test Stroop, en ambos grupos de usuarios *versus* los controles. En el WCST, no se encontraron diferencias en el desempeño entre grupos, excepto por los usuarios de LP, que presentaron mayor número de errores de mantenimiento. En una tarea que consiste en recitar el alfabeto (con diferentes modalidades de en voz alta y en silencio) el tiempo empleado aumentó junto con la duración de uso de Cannabis. Ambos grupos de usuarios subestimaron (infravaloración, estimación baja) el tiempo, cerca de un tercio del tiempo real. En una tarea de retención de corto plazo, en condiciones de distracción, los usuarios de LP evocan menos palabras que los usuarios de CP y que los controles. Por último, los usuarios de LP procesan más lento, en una tarea de sumas seriales.

Se sugiere que la duración del uso contribuye más al desarrollo de deficiencias cognitivas que la cantidad o la frecuencia de uso. Al analizar la inteligencia premórbida se vio que las deficiencias cognitivas son resultado del uso de la Cannabis.

Los resultados confirman que se desarrollan deficiencias cognitivas como resultado del uso prolongado de la Cannabis y que éstas perduran más allá de la intoxicación aguda y son, aún mayores, con el incremento de los años de uso. Las deficiencias se desarrollan gradualmente pero sólo se vuelven significativas y detectables neuropsicológicamente después de 1 o 2 décadas de uso. Sin embargo, alteraciones en el funcionamiento cerebral se puede manifestar desde antes.

Para demostrar que las deficiencias en el aprendizaje y cognición son consecuencia del consumo de la Cannabis, Block & Ghoneim (1993) compararon a un grupo de usuarios de Cannabis con diferente frecuencia de consumo por semana, con un grupo control. Ambas muestras se parearon cuidadosamente, no sólo por edad y escolaridad, sino también por su índice intelectual calculado en el 4° grado de primaria, para conocer el desempeño intelectual antes del inicio del consumo. Las muestras quedaron constituidas por: (1) 52 consumidores frecuentes, que fumaran 7 veces o más a la semana; (2) 28 consumidores moderados, que fumaran 5 a 6 veces por semana; (3) 64 consumidores esporádicos, que fumaran de 1 a 4 veces por semana. Todos los consumidores debían de haber mantenido ese consumo por mínimo 2 años y (4) 72 sujetos no consumidores de drogas conformaron el grupo control. La media de edad de todos los sujetos fue de 23 años. La evaluación se realizó con una batería de pruebas estandarizadas para medir la habilidad académica general, así como el desempeño cognitivo y psicomotor a las 24 horas de abstinencia.

Se encontró que los usuarios frecuentes de marihuana presentan deficiencias en el desempeño de tests que implican cálculo mental (pensamiento cuantitativo), así como la correcta y apropiada expresión verbal, comparados con los controles. También mostraron un desempeño más bajo en pruebas de vocabulario, habilidad de interpretación de materiales literarios y habilidad educativa. Además, se encontró que el uso frecuente de marihuana se asocia con decrementos en la codificación y evocación de palabras, el uso moderado y esporádico, no se asoció con esto. Los usuarios moderados, mostraron mayor porcentaje de respuestas correctas en un test

de formación de conceptos que los controles, esto sólo se vio en los conceptos difusos (*fuzzy*).

Los autores sugieren que el consumo de marihuana 7 o más veces a la semana puede producir deficiencias en el funcionamiento del SNC que perduran al efecto agudo de la droga, sin embargo, aún con este método que toma en cuenta la habilidad intelectual premórbida, es difícil establecer una relación causal entre el consumo y deficiencias ya que existen muchas variables sin controlar.

Para comprobar la hipótesis de que el consumo a largo plazo de Cannabis se asocia con deficiencias cognitivas, se realizó un estudio en Costa Rica (Fletcher y cols., 1996). En este estudio se hicieron dos cohortes por edad: (1) el cohorte mayor fue de ≈ 45 años: a) 17 consumidores, que habían consumido Cannabis en promedio 34 años y b) 30 no consumidores. Todos ellos se observaron desde 1973. Al momento de la evaluación, el grupo de consumidores fumaban una mediana de 5.2 cigarros por día, de dos a siete veces por semana. (2) el cohorte menor de ≈ 28 años: c) 37 consumidores, que habían consumido Cannabis un mínimo de 8 años y un máximo 12 años y d) 49 no usuarios. Todos ellos se observaron en el año 1990 para el momento de la evaluación, los consumidores fumaban de dos a siete días a la semana, una mediana de 3.8 cigarros al día. Se midió la memoria a corto plazo, la Memoria de Trabajo y habilidades atencionales de cada sujeto a las 72 horas de abstinencia.

En los resultados de memoria, se encontró que en 2 tests de memoria de corto plazo que consistían en aprendizaje de listas de palabras, los usuarios de mayor edad se desempeñaron peor que sus controles no usuarios, al codificar palabras a razón más baja, se vio una tendencia a evocar menos palabras sólo en usuarios de mayor edad. Los resultados de atención selectiva y dividida, asociada con Memoria de Trabajo, en los usuarios de mayor edad obtuvieron siempre un desempeño menor que sus controles.

No se vieron diferencias en el desempeño del cohorte de menor edad *versus* sus controles. Al parecer, las deficiencias en el desempeño por parte de los usuarios se presentan en los test más difíciles (test de cancelación y de competición), ya que en tareas donde no se manipula material simbólico, como en test de tiempo de reacción, y las que son auto-controladas, como el test de desempeño continuo y el WCST, así como en los procedimientos largos, como test de vigilancia, no se asocian con el uso de la Cannabis.

En conclusión, el uso a largo plazo de la Cannabis se asocia con irrupciones en memoria de corto plazo, Memoria de Trabajo y habilidades atencionales en usuarios de mayor edad. Los autores sugieren que el pobre desempeño en usuarios de mayor edad refleja deficiencias en sistemas cerebrales asociados con memoria a corto plazo y con Memoria de Trabajo, que esta mediada por regiones anteriores del cerebro, en particular, la Corteza Prefrontal.

Con la finalidad de estudiar el desempeño neuropsicológico de consumidores de largo plazo de Cannabis, Pope y cols. (2001) evaluaron individuos de entre 30 y 55 años, divididos en tres grupos: (1) 63 usuarios frecuentes actuales que habían fumado

Cannabis al menos 5000 veces en sus vidas y que fumaban diario al entrar al estudio, (2) 45 usuarios frecuentes no actuales que habían fumado, al menos, 5000 veces en su vida, pero menos de 12 veces en los últimos 3 meses (5000 episodios equivale a fumar diario por 13 años); y (3) 72 controles que habían fumado menos de 50 veces en su vida, pero no en el último año. Los sujetos se sometieron a 28 días de abstinencia controlada y se les evaluó neuropsicológicamente en los días 0, 1, 7 y 28. Los días 0, 1, y 7, se les aplicaron test para medir atención, aprendizaje y memoria verbal, así como memoria visoespacial. El día 28 se administraron 6 tests adicionales para medir, funciones atencionales y ejecutivas.

No se encontraron diferencias en el desempeño en los días 0, 1, 7 y 28 en tests de atención; en aprendizaje y memoria de listas de palabras. Se encontró un desempeño menor en los usuarios actuales *versus* los controles, excepto en el día 28. En el test de memoria visoespacial, sólo en el día 0 se vio que los usuarios actuales cometieron más errores que los controles. En los tests adicionales aplicados el día 28, tampoco se encontraron diferencias significativas, excepto en el WCST cuando no se analiza el CI verbal, los consumidores actuales generan menos categorías que los controles.

Por lo que este estudio falló en demostrar déficits neuropsicológicos en consumidores frecuentes de Cannabis después de un periodo de abstinencia de 28 días. Los autores sugieren que los déficits cognitivos parecen detectables hasta con 7 días de abstinencia, pero no lo son a los 28 días, por lo que los déficits asociados con el consumo de la Cannabis es un fenómeno reversible, asociado con la exposición reciente a la droga, más que un fenómeno irreversible, asociado con el uso acumulativo en la vida.

En una segunda publicación de estos autores (2002), usando la misma muestra (se agregaron 14 usuarios y 15 controles, del sexo femenino), se discute si el uso de la Cannabis puede producir toxicidad acumulativa relacionada con la duración de uso. Únicamente en el día 28, se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en dos variables: mayor número de perseveraciones en el WCST y en el puntaje crudo del test de matrices progresivas de Raven, entre los usuarios actuales y los controles. Entre los usuarios actuales de largo plazo, no se encontraron asociaciones entre los episodios y el desempeño, aunque algunas se aproximaron a ser significativas, como en el puntaje crudo de las matrices progresivas y en la escala de memoria del WAIS, además, se vio que en el test de retención visual existió una menor evocación libre a los 30 minutos. En estos casos, mientras más se incrementa el número de episodios de por vida, menor es el desempeño en los tests.

Estos hallazgos sugieren, de acuerdo con los autores, que las deficiencias en el desempeño son temporales y reversibles, más que irreversibles y que van en incremento de acuerdo con la duración de uso; aunque aún no se puede decir si el uso produce neurotoxicidad acumulativa.

En una tercera publicación (2003), con esta misma muestra, estos autores, estudiaron los déficits neurocognitivos del uso temprano de la Cannabis, considerado antes de los 17 años. La hipótesis fue que los individuos que inician el consumo de la Cannabis en una edad temprana, cuando el cerebro aún se está desarrollando, pueden ser más

vulnerables a presentar déficits neuropsicológicos que los individuos que inician el consumo después.

Se estudiaron 122 consumidores severos de largo plazo y se compararon con 87 sujetos con una exposición mínima de Cannabis. Todos fueron evaluados a los 28 días de abstinencia monitoreada. Los consumidores se dividieron en 69 usuarios de inicio temprano (*early-onset*), los cuales habían iniciado el consumo antes de los 17 años y 53 usuarios de inicio tardío (*late-onset*).

Los 69 usuarios tempranos difieren negativamente de los otros grupos, en algunas medidas, como el CI verbal, la evocación total y la evocación a los 30 minutos, errores en tareas de atención y tiempo de reacción, en las categorías semánticas y en el total de categorías del WCST; así como en el total del test de matrices progresivas. Las diferencias desaparecen al ajustarlas al CI verbal. Los autores sugieren tres hipótesis que, separadas o juntas, explicarían estos resultados, una es que los usuarios tempranos tenían capacidades cognitivas innatas más bajas antes de iniciar su consumo, la segunda es que no es innato, sino producto de una educación más deficiente, ya que los déficits fueron, en su mayoría, verbales, y la última hipótesis es que el uso temprano de la Cannabis tiene un efecto potencialmente neurotóxico irreversible.

Para determinar si los efectos neurocognitivos son dosis-dependientes a diversas variables de consumo de marihuana (cigarros/semana, duración y cigarros/semana x duración de consumo). Bolla y cols. (2002) estudiaron a 3 grupos de consumidores: (1) 7 consumidores esporádicos, con una media de consumo de 10.5 ± 4 cigarros/semana y una edad media de 42.6 ± 6.1 ; (2) 8 consumidores moderados, con una media de cigarros a la semana de 42.1 ± 18.2 y 21.9 ± 5.3 años de edad y (3) consumidores frecuentes, que consumían 93.9 ± 15.4 cigarros a la semana con una edad media de 20.7 ± 2.4 .

La evaluación se realizó con una batería neuropsicológica para medir: memoria verbal y visual, atención y concentración, Funciones Ejecutivas, tiempos de reacción y destreza manual. La evaluación se realizó con 28 días de abstinencia. En los resultados se obtuvo que los usuarios frecuentes evocaron menos palabras que los usuarios esporádicos, en el test de WSCT, los usuarios frecuentes completaron menos categorías que los usuarios esporádicos, la cantidad de errores perseverativos aumenta conforme aumenta la cantidad y frecuencia de consumo. Asimismo, los usuarios frecuentes tuvieron un desempeño más pobre en el tiempo de reacción simple.

En el análisis de regresión, se encontró que mientras aumentan los cigarros por semana, el desempeño neurocognitivo decrementa en pruebas de memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, Funciones Ejecutivas (WCST), rapidez psicomotora y destreza manual. Se vio una interacción entre el CI y los cigarros por semana en el test de Stroop, es decir, los sujetos con menor CI y mayor consumo tienden a presentar puntajes más bajos en esta prueba. Tantos más cigarros fumen a la semana, el desempeño decrementa en test que miden memoria, Funciones Ejecutivas, rapidez psicomotora y destreza manual; las cuales están asociadas con el

hipocampo, la Corteza Prefrontal y el cerebelo. Estas regiones tienen altas densidades de receptores cannabinoideos, por lo que es posible que el THC esté causando un deterioro en estas regiones cerebrales.

La duración no está relacionada con el desempeño, aunque, en este estudio, la media de duración de uso es baja (aproximadamente 2 años). El uso severo de marihuana se asocia con un menor desempeño en test de memoria, Funciones Ejecutivas y destreza manual.

Existe una asociación entre el incremento de uso de marihuana y el decremento de Funciones Ejecutivas, de acuerdo con los resultados en el WCST (menor número de categorías), un desempeño pobre en esta prueba indica dificultad para incorporar la retroalimentación como guía y una respuesta incorrecta de selección de cambios.

En un estudio de Messinis y cols. (2006) se evaluó el funcionamiento cognitivo de usuarios actuales y frecuentes de marihuana, definido por una frecuencia de consumo de 4 días a la semana, la muestra estuvo integrada por: (1) 20 usuarios de largo plazo (LP), con una media de años de consumo de 15.6 ± 4.8 y una media de edad de 32.6 ± 6.9 años; (2) 20 usuarios de corto plazo (CP), con una media de años de consumo de 6.9 ± 1.5 y una media de edad de 24.2 ± 2.8 y se comparó su desempeño contra (3) 24 controles, con un consumo mínimo de marihuana (≤ 20 veces en su vida) y no en los últimos 2 años. La evaluación se realizó después de una media de 5 días de abstinencia (rango de entre 36 y 240 horas). Se usó un conjunto de pruebas para medir: fluidez verbal/lenguaje, memoria verbal/aprendizaje, rapidez psicomotora/atención y Funciones Ejecutivas.

Las curvas de aprendizaje de ambos grupos de consumidores fueron similares y más deficientes que las de los controles. Usuarios de LP tuvieron un desempeño menor que los de CP y que los controles en la tarea de memoria verbal ya que evocaron menos palabras. El desempeño de ambos grupos de consumidores fue más bajo que el de los controles en las pruebas de atención, funcionamiento ejecutivo y rapidez psicomotora. En los test de fluidez (semántica y fonológica) ambos grupos de consumidores produjeron menos palabras que los controles. Adicionalmente, en un test de denominación, los usuarios de LP tuvieron un desempeño más deficiente que los controles.

Se concluye que el uso frecuente y a largo plazo, deja sutiles déficits en dominios neuropsicológicos específicos.

Lane y cols. (2007) estudiaron, específicamente, dos procesos: respuesta de perseveración y respuesta de adaptación, en dos grupos de adolescentes: (1) 22 consumidores frecuentes de marihuana, con una media de edad de aproximadamente 17 años y con una frecuencia de consumo de 4 a 5 días a la semana y una media de 3 años de consumo y (2) 31 controles que habían consumido marihuana menos de 15 veces en su vida, con una media de edad de 16 años. Para la evaluación se usó el WCST y un programa de reforzamiento concurrente de razón variable y contingencias

variables. La abstinencia no se controló, pero los sujetos reportaron haber consumido, por última vez, la tarde anterior a la evaluación.

Los consumidores obtuvieron una mayor cantidad de perseveraciones y cantidad de errores en el WCST. También mostraron una asignación significativamente deteriorada de respuesta ante el cambio de contingencias de reforzamiento, es decir, menos adaptativa. Estos datos sugieren que los usuarios que fuman marihuana regularmente en la adolescencia, muestran anomalías en procesos comportamentales importantes.

Para conocer la relación entre el uso no-agudo de Cannabis y el funcionamiento cognitivo, Harvey y cols. (2007) evaluaron dos muestras de adolescentes: (1) 34 usuarios frecuentes de Cannabis, que consumían más de una vez a la semana (entre 5 y 28 días en los últimos 28 días) y (2) 36 usuarios no frecuentes, que consumían menos de una vez a la semana (entre 1-4 veces en los últimos 28 días). La evaluación se realizó con una batería de pruebas para medir: Inteligencia, Atención y Memoria, así como Funcionamiento ejecutivo. Adicionalmente, se incluyeron medidas del funcionamiento psiquiátrico general, que podrían estar contribuyendo a la relación, más allá del uso de la Cannabis. La aplicación se realizó después de un mínimo de 12 horas de abstinencia.

Los adolescentes con un consumo frecuente de Cannabis obtuvieron un desempeño más pobre, sobre todo en 4 medidas cognitivas: en la rapidez de procesamiento de información visual, que refleja menor atención; en el total de errores y la estrategia en una tarea de Memoria de Trabajo espacial y menor aprendizaje de palabras.

Las medidas cognitivas que tienen una relación significativa al uso de la Cannabis, fueron primordialmente en Funciones Ejecutivas y Memoria de Trabajo. Estos hallazgos se presentan a pesar de un uso relativamente bajo de Cannabis en los usuarios frecuentes. El uso de la Cannabis resultó un predictor del desempeño en Memoria de Trabajo y medidas de estrategia. Los datos del funcionamiento psiquiátrico no fueron relevantes en la regresión.

Con el propósito de determinar si los usuarios severos de largo plazo de marihuana presentan diferentes estrategias en la toma de decisiones, que las personas con una exposición mínima de marihuana, Whitlow (2004) evaluó dos pequeñas muestras (1) 10 consumidores frecuentes y de largo plazo de marihuana, definido por consumo diario por 5 años, con una media de edad de 28 años y (2) 10 controles, con un consumo de entre 1 a 50 veces en su vida y no en el último año, la media de edad en este grupo fue de 25 años. Para la evaluación se aplicó el CANTAB y el IGT. En la evaluación neuropsicológica no se encontraron diferencias en el desempeño, sólo una tendencia a cometer más errores en la tarea de cambio de *set* en los consumidores. En el IGT se vio que los consumidores toman decisiones con ganancias inmediatas, pero con pérdidas más costosas. Los resultados sugieren que los consumidores frecuentes de largo plazo tienen dificultades para balancear recompensas y castigos, lo cual puede contribuir al mantenimiento en el consumo de la droga.

En resumen, los hallazgos con técnicas de neuroimagen han reportado alteraciones estructurales y funcionales, principalmente, en zonas Prefrontales y cerebelares. Asimismo, los estudios del desempeño cognitivo, han reportado alteraciones en Funciones Ejecutivas asociadas al funcionamiento de la Corteza Prefrontal.

A pesar de los hallazgos reportados, el estudio de los efectos a largo plazo del consumo de la Cannabis en humanos se ha visto limitado por varios aspectos metodológicos:

- La mayoría de los estudios son retrospectivos y han utilizado el autorreporte de los sujetos lo cual hace difícil la cuantificación del consumo
- Los efectos de la Cannabis varían dependiendo de la dosis y la vía de administración, así como del tipo, la preparación y la potencia de la sustancia, las cuales son variables difíciles de controlar.
- Como se muestra en la Tabla 3.3, existe muy poca consistencia respecto a la forma más pertinente de dividir a la muestra en estudio. Mientras que algunos autores consideran la duración de consumo como la variable relevante para la división de consumidores, otros consideran la frecuencia de consumo a la semana y, otros más los episodios de por vida.
- Los estudios también difieren en las pruebas empleadas para medir diferentes dominios cognitivos, en la Tabla 3.4 se presentan los diferentes dominios evaluados y las pruebas utilizadas en las investigaciones de los efectos del consumo crónico de la Cannabis.

Algunas características metodológicas de las investigaciones anteriormente descritas, así como la cantidad de sujetos, la edad, el sexo y la escolaridad de los grupos de estudio, además la abstinencia requerida en el momento de la evaluación se presentan en la Tabla 3.5.

Como se puede ver en esta revisión de la literatura las Funciones Ejecutivas y la Memoria de Trabajo no se evalúan específicamente, sino que forman parte de baterías que buscan evaluar el desempeño cognitivo en general de los consumidores de Cannabis. En la Tabla 3.6 se resumen los hallazgos en las Funciones Ejecutivas, que se extrajeron de los estudios descritos con anterioridad.

En el siguiente capítulo se plantea la metodología de la investigación del presente trabajo, el cual tiene como objetivo conocer el desempeño neuropsicológico prefrontal de estudiantes universitarios consumidores frecuentes de Cannabis y compararlo con una muestra control.

Tabla 3.3 División de la muestra, en el estudio de los efectos crónicos de la Cannabis

AUTOR (AÑO)	MUESTRA
Block y Ghoneim (1993)	Promedio de frecuencia semanal, mínimo por 2 años: Esporádicos: 1-4 veces Moderados: 5 o 6 veces Frecuentes: 7 o más Controles: menos de 2 veces en su vida
Pope & Yurgelun-Todd (1996)	Días de consumo en el último mes: Frecuentes: 22 a 30 días Esporádicos: 0 a 9 días
Fletcher y cols. (1996)	Dos cohortes por edad: Mayor: consumo frecuente por 34 años Menor: consumo frecuente por 8 años
Pope y cols. (2001)	Por Frecuencia y Episodios, sólo consumidores frecuentes: Actuales: al menos 5000 episodios y consumo diario. No actuales: al menos 5000 episodios, pero menos de 12 episodios en los últimos 3 meses. Controles: menos de 50 episodios en vida
Solowij y cols. (2002)	Por años de consumo: Usuarios de Corto Plazo: media de 10.2 años de consumo Usuarios de Largo Plazo: media de 239 años de consumo
Bolla y cols. (2002)	Por cigarrillos y días a la semana, mínimo de 2 años de consumo: Esporádicos: media de 10 joints y 5.8 días Moderados: media de 42 joints y 5.9 días Frecuentes: media de 93 joints y 7 días a la semana
Messinis y cols. (2005)	Usuarios frecuentes actuales: Largo Plazo: mínimo 5 años de consumo y 4 días a la semana Corto Plazo: mínimo 1 años de consumo y 4 días a la semana
Harvey y cols. (2007)	Consumidores Frecuentes: consumo mas de una vez a la semana Consumidores Infrecuentes: una o menos veces a la semana

Tabla 3.4 Funciones Cognitivas evaluadas en el estudio de los efectos del Consumo Crónico de la Cannabis.

AUTOR (año)	FUNCIÓN COGNITIVA EVALUADA	PRUEBAS
Pope (1996)	Funcionamiento Intelectual (CIV premórbido) Abstracción y Flexibilidad Mental Atención sostenida e Inhibición Fluidez Verbal Aprendizaje y evocación de inf. verbal y visoespacial	WAIS-R: Test de Vocabulario WCST Stroop Benton VFT WMS, CVLT y ROCF
Solowij (2002)	CI premórbido Tasa de procesamiento de inf. verbal Aprendizaje verbal y eficacia de evocación Atención, Flexibilidad Cognitiva Solución de problemas, Habilidad conceptual Memoria de Trabajo Estimación Temporal Retención a largo plazo Retención de corto plazo, en condición de distracción Memoria de Trabajo, Atención sostenida y dividida	WRAT-R: subtest de lectura SOC y SCOLP RAVLT Stroop WCST Tarea del Alfabeto y Números Omitidos RAVLT (retraso de 20 minutos) Trigramas de consonantes auditivos Test de adiciones seriales auditivas
Bolla (2002)	Inteligencia General Habilidad de Lenguaje Memoria Verbal y Visual Atención Funciones Ejecutivas	<i>Shipley Institute of Living Scale</i> Benton VFT WAIS-R: memoria lógica y RAVLT, ROCF Test de cancelación verbal/no verbal WAIS: SD; WCST; Stroop; JLOT y TMT
Messinis (2006)	Fluidez Verbal/Lenguaje Memoria verbal/Aprendizaje Rapidez psicomotora/Atención Funcionamiento ejecutivo	BNT y Fluidez Verbal: fonética y semántica RAVLT TMT parte A TMT parte B
Fletcher (1996)	Memoria de acuerdo al modelo de Atkinson y Shiffrin. Memoria a corto plazo y Memoria episódica Atención de acuerdo a componentes de Posner: Alertamiento, selección (Atención focalizada y Sostenida) y Asignación (Flexibilidad)	BSRT en español, recuerdo libre y claves Tarea de clasificación; Test de historias Tiempo de reacción: Test de cancelación, Test de desempeño continuo; Paradigma de competición con tareas duales y WCST
Lane (07)	Apititud Intelectual/ Flexibilidad Mental y Adaptación	<i>Shipley</i> /WCST y Programa de reforzamiento
Block (1993)	Habilidad Académica General (matemáticas, expresión, vocabulario, comprensión) Cognición y psicomotricidad	TDEI (4 test) y Test corto de hab. educativa BSRT, formación de conceptos, aprendizaje (textos y pares asociados), Tiempo. de Reacción.
Pope (2001, 2002, 2003)	Habilidad Intelectual General Atención (desempeño continuo) Aprendizaje y Memoria Verbal y Visoespacial Funciones Ejecutivas, Atención, Memoria de Trabajo Verbal y Visoespacial	WAIS-R: subtest vocabulario CPT computarizado y ACPT BSRT/ BRVRT WCST; WMS; WAIS-R: diseño con bloques; FAS; Stroop; Raven.
Harvey (2007)	Inteligencia Memoria, Atención y Funcionamiento ejecutivo	WASI CANTAB y RAVL
Whitlow (04)	Toma de decisiones	CANTAB y IGT

CIV: Coeficiente Intelectual Verbal; WAIS-R: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos Revisada; WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin; WCST: Test de clasificación de cartas de Wisconsin; Benton VFT: Test de Fluidez Verbal de Benton; WMS: Escala de memoria de Wechsler; CVLT: Test de Aprendizaje Verbal de California; ROCF: Figura Compleja de Rey-Osterreith; WRAT-R: Test de Alcance de Logro Extendido Revisado; SOC: Test de Rapidez de Comprensión y SCOLP: Test de Rapidez y Capacidad del Procesamiento de Lenguaje; RAVLT: Test de Aprendizaje Auditivo de Rey; WAIS: SD: Subtest de Sustitución de Dígitos; JLOT: Test de Orientación de Líneas (*Judgment of Line Orientation*); TMT: *Trial Making Test* (Test del trazo); BNT: Test de Denominación de Boston; BSRT: Test de Recuerdo Selectivo de Buschke; TDEI: Test de Desarrollo Educativo de Iowa; BRVRT: Test de Retención Visual de Benton; CPT: Test de Desempeño Continuo; ACPT: Test de Desempeño Continuo Auditivo; FAS: Test de Asociación de Palabras (*Controlled Oral Word Association Test*); Raven: Test de matrices progresivas de Raven; WASI: Escala de inteligencia abreviada de Wechsler; CANTAB: Batería neuropsicológica automatizada de Cambridge.

Tabla 3.5 Características descriptivas de las investigaciones neuropsicológicas sobre el consumo frecuente de la Cannabis

Autor (año)	Grupos	n	Sexo (h)	Edad media (ds/rango)	Escolaridad	Abstinencia
Pope y Yurgelun-Todd (1996)	Frecuentes	65	38	21 (18-28)	Universitarios actuales	19 horas mínimo
	Esporádicos	64	31	20 (18-24)		
Solowij y cols. (2002)	Largo plazo	51	39	42.1±5.2	14.5±2.0	17 horas (min. 12)
	Corto plazo	51	36	28.7±5.5	14.3±2.5	
	Control	33	22	34.8±11.1	14.8±1.8	
Block y Ghoneim (1993)	Frecuentes	52	42	23.4±0.7	14±.2	24 horas
	Moderados	28	22	23.4±0.7		
	Esporádicos	64	48	23.2±0.6		
	Controles	72	57	23.3±.7		
Fletcher y cols., (1996)	Cohorte Mayor-Usuarios	41	♂	45.3±1.53	≤ pr= 47%, se=32%, un=5%	72 horas
	Cohorte Mayor-No usuarios	41		45.64±1.15	≤ pr=66%, se=33%, un=4%	
	Cohorte Menor-Usuarios	37		29.29±1.04	≤ pr=62%, se=32%, un= 5%	
	Cohorte Menor-No usuarios	49		27.28±.90	≤ pr=33%, se=52 un= 15	
Pope y cols. (2001)	Actuales	63	55	36	≤ Prepa 18 (29)♦	0, 1, 7 y 28 días
	No actuales	41	30	41	≤ Prepa 6 (13) ♦	
	Controles	72	61	39.5	≤ Prepa 0	
Bolla y cols. (2002)	Frecuentes	7	7	20.7+2.4	10.7+1.5	28 días
	Moderados	8	7	21.9+5.3	10.9+1.5	
	Esporádicos	7	5	24.6+6.1	12.7+.7	
Messinis y cols. (2006)	Actuales Largo Plazo	20	11	32.65+6.93	10.35±2.96	24 horas
	Actuales Corto Plazo	20	14	24.25+2.83	10.80±2.21	
	Controles	24	13	28.42+9.04	11.17±3.20	
Lane y cols. (2007)	Frecuentes	22	15	16.86+.32	9.64±.34	Aprox. 20horas
	Controles	31	19	15.93+.24	9.61±.26	
Harvey y cols. (2007)	Regulares	34	20	16.1 (13-18)	60% actual secundaria	12 horas
	No regulares	36	21	16.4 (13-18)		
Whitlow (2004)	Usuarios	10	8	28+2	13±1	12 horas
	Controles	10	8	25+2	15±1	
Pope (2003)	Usuarios de inicio temprano	69	52	36 (32.5-41)	≤ Prepa 21 (30.4)	28 días
	Usuarios de inicio tardío	53	33	44 (35.5-50)	≤ Prepa 5 (9.4)	
	Controles	87	61	40 (34-45)	≤ Prepa 0	
Pope (2002)	Actuales severos	77	55	36 (32-43)	≤ Prepa 18 (23)	28 días
	Controles	87	61	40 (34-45)	≤ Prepa 0	

≤ Pr= escolaridad igual o menor a primaria; Se= escolaridad de secundaria y Un= escolaridad de universidad; ≤ Prepa= educación igual o menor de preparatoria; ♦= Fisher exact test.

Tabla 3.6 Extracción de los hallazgos en las Funciones Ejecutivas de los estudios revisados.

Autor (año)	Función cognitiva (Prueba)		Resultados	Discusión
Pope (1996)	Abstracción y Flexibilidad Mental (WCST)		CF: Más perseveraciones y perseveraciones de criterio	Efecto principal en sistema atencional/ejecutivo, asociado con CPF.
	Atención Sostenida e Inhibición (Stroop)		CF: Mayor tiempo de ejecución (muestras puras)	
	Fluidez verbal (Benton VFT)		CF: Menor producción (CI bajo)	
Solowij (2002)	Atención Sostenida (Stroop)		CON: Desempeño más bajo en condición de interferencia	Existen deficiencias cognitivas resultado del consumo prolongado de Cannabis y son mayores entre más se use. Las deficiencias se desarrollan gradualmente, se vuelven significativas después de 1 o 2 décadas de uso, aunque alteraciones del funcionamiento cerebral se pueden presentar antes.
	Flexibilidad Cognitiva (WCST)		LP: Más errores de mantenimiento de set	
	Estimación Temporal		CON: Subestimación temporal (1/3 tiempo real)	
	Memoria de Trabajo (tarea del alfabeto)		Aumenta el tiempo requerido, con más consumo	
	Memoria de Trabajo (adiciones seriales)		Desempeño más lento	
Bolla (2002)	Funciones Ejecutivas	Sustitución de dígitos	CON: Desempeño menor que la norma	Entre más cantidad consumida, menor desempeño en test de FE, asociadas a CPF.
		Stroop	CF: Puntajes más bajos (CI bajo)	
		WCST	CF vs CE: Menos categorías, más perseveraciones	
		TMT	CF y CM vs CE: Mayor tiempo de ejecución	
		Fluidez verbal (Benton VFT)	CF vs CE: Menor producción	
Messinis (2006)	Fluidez Verbal (BNT/ FV fon. y sem.)		CON: menos palabras; LP menor denominación	El uso severo y a largo plazo, deja sutiles déficits en dominios neuropsicológicos específicos.
	FE (TMT B)		CON: menor desempeño	
Fletcher (1996)	MT (Test de Atención Selectiva y Dividida)		USU mayores: desempeño más bajo	El consumo a largo plazo en personas de 45 años se asocia con irrupciones en MT, mediada por CPF.
	Asignación y Flexibilidad (WCST)		No diferencias	
Pope (2001)	Funciones Ejecutivas (WCST)		C. Actuales: Generación de menos categorías (CI bajo).	No déficits neuropsicológicos en consumidores después de 28 das de abstinencia, reversibilidad.
	Fluidez Verbal (FAS) e Inhibición (Stroop)		No diferencias	
Pope (2002)	Flexibilidad mental (WCST)		C. Actuales: más perseveraciones	Deficiencias temporales, que aumentan con la duración del uso
Pope (2003)	Flexibilidad mental (WCST)		EIT: Menos categorías (sin ajuste de CI)	Deficiencias en Inicio temprano: innatas, educación deficiente y el efecto neurotóxico irreversible.
Lane (2007)	Flexibilidad mental (WCST)		CON: Mas perseveraciones y errores	Anomalías en procesos comportamentales importantes en adolescentes.
	Adaptación	Reforzamiento concurrente	Respuesta no adaptativa al cambio de contingencias	
Harvey (2007)	Memoria de Trabajo	Test visoespacial	Mas errores y menor estrategia en consumidores	Mediadas de MT y FE se relacionan con el uso de Cannabis, aun en adolescentes con poco uso.
Whitlow (2004)	Toma de decisiones (IGT)		CON: decisiones con ganancias inmediatas, pero con pérdidas más costosas	CON de LP, tienen dificultades para balancear recompensas y castigos.
Block (1993)	Abstracción	Formación de conceptos	CM vs Controles: Pequeñas mejoras	Consumo crónico lleva a deficiencias en funcionamiento.
	MT	Calculo mental	Deficiencias, solo usuarios fuertes	

Abreviaturas: WCST: Test de clasificación de cartas de Wisconsin; CF: Consumidores Frecuentes; CPF: Corteza Prefrontal; CON: Consumidores; LP: Consumidores de Largo Plazo; MT: Memoria de Trabajo; FE: Funciones ejecutivas; CM: Consumidores Moderados; CE: Consumidores Esporádicos; BNT: Test de denominación de Boston; TMT: Trial Making Test;

4.1 Justificación y Planteamiento del Problema

Actualmente la Cannabis es la droga ilegal de mayor consumo tanto en México, como en el mundo. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2002) el 3.4% de la población entre 12 y 65 años, la han probado alguna vez, los jóvenes entre 18 y 34 años son quienes más la consumen y frecuentemente la edad de inicio es durante la adolescencia. Los resultados preliminares de la ENA (2008) indican que la Cannabis sigue siendo la droga ilícita más consumida entre la población mexicana.

El consumo frecuente de la Cannabis se asocia con la afectación de muchos aspectos de la vida de un individuo, desde su salud, como son las alteraciones en el sistema respiratorio y cardiovascular, hasta sus relaciones sociales. Dentro de estas afectaciones también se encuentran las alteraciones a nivel cerebral, que pueden subyacer deficiencias cognitivas, que a su vez podrían afectar considerablemente la vida académica y cotidiana de los individuos, por lo tanto se considera un problema de Salud Pública.

Los estudios del efecto de la Cannabis sobre la cognición han considerado dos etapas: la intoxicación o efecto agudo y los efectos a largo plazo o crónicos. Independientemente del tipo de efecto, los métodos empleados para su estudio son los que emplean técnicas de neuroimagen y los que utilizan pruebas neuropsicológicas. En el efecto agudo se ha reportado, de forma consistente, que el consumo de la Cannabis afecta la cognición, principalmente: la Atención, la Memoria y las Funciones Cognitivas Superiores (Solowij, 1998; Hall, 1999; Earleywine, 2002). Por otra parte, las consecuencias del consumo frecuente y prolongado son aún inciertas.

De acuerdo con la evidencia disponible, se ha sugerido que el consumo crónico de la Cannabis produce deficiencias “sutiles” en varios dominios cognitivos, ya que los estudios han fallado al encontrar deficiencias gruesas en la funcionalidad cognitiva que persisten mientras la persona está constantemente intoxicada (consumidores frecuentes) y que pueden ser o no reversibles después de discontinuar el uso o después de periodos prolongados de abstinencia (Solowij, 1998, 2002) estos hallazgos se basan en estudios donde se ha evaluado el desempeño cognitivo general, el cual aporta información sobre el funcionamiento global, pero se pierde la especificidad de las áreas cerebrales que podrían estar comprometidas por el consumo frecuente (Block, 1993; Fletcher, 1996; Pope, 1996, 2001, 2002; Solowij, 1998, 2002; Bolla, 2002; Messinis, 2006).

Investigaciones donde se ha evaluado el desempeño cognitivo en consumidores crónicos, entre 30-50 años (Fletcher, 1996; Pope, 2001, 2002; Solowij, 2002; Messinis, 2006), postulan que se requiere de un mínimo de 10 años de exposición a la Cannabis para que las deficiencias sean perceptibles y que el consumo frecuente de largo plazo conlleva a deficiencias en dominios cognitivos específicos; sin embargo, al estudiar los efectos en muestras de jóvenes se ha encontrado que las deficiencias son perceptibles años antes de lo que se propone (Block, 1993; Pope, 1996; Bolla, 2002).

A pesar de que existen estudios en jóvenes, sólo uno evaluó el desempeño en estudiantes (Pope y cols., 1996). Los autores señalaron la importancia de estudiar a estos sujetos, por las implicaciones que el consumo puede tener sobre el ámbito académico y porque el nivel educativo podría estar actuando como protector de alteraciones, de acuerdo con la teoría de la Reserva Cognitiva (Stern, 2002).

Por otra parte, con otro tipo de estudios, usando técnicas de neuroimagen, se han encontrado deficiencias metabólicas y del flujo sanguíneo principalmente en regiones prefrontales y cerebelo en personas con consumo frecuente de la Cannabis (Volkow, 1996; Block, 2000; Lundqvist y cols., 2001); además, los patrones de activación de la CPF son diferentes, durante paradigmas de Memoria de Trabajo y de Inhibición (Yurgelun-Todd y cols., 1999; Kanayama y cols., 2004; Eldreth y cols., 2004). Sin embargo, los estudios del funcionamiento cognitivo, utilizan por lo general una o dos pruebas para medir el desempeño específico de la CPF, por lo que es importante conocer las implicaciones cognitivas que puedan tener los hallazgos en neuroimagen. Además se sabe que existen altas densidades del receptor específico a los cannabinoides (CB1) en la CPF, por lo que por medio de estudios sobre la cognición se pueden hacer inferencias de las implicaciones neurobiológicas que pueda tener el consumo frecuente de la Cannabis, además la CPF está implicada en el proceso de la adicción, por lo que conocer deficiencias cognitivas específicas de los consumidores de Cannabis podrá ayudar a entender el perfil de las personas dependientes a esta droga, que se propone es diferente al de los consumidores de otras drogas de abuso.

En neuropsicología se han reportado alteraciones en Funciones Ejecutivas, soportadas por la Corteza Prefrontal, sobre todo, en la Flexibilidad Mental (Pope y cols., 1996, 2002; Solowij, 2002; Bolla, 2002; Lane, 2007), la Fluidez Verbal (Messinis, 2006; Pope, 1996) y en la Memoria de Trabajo (Fletcher, 1996; Solowij, 2002; Harvey, 2007). Estos resultados se basan en el empleo de pruebas aisladas como WCST, las tareas de alfabeto, cálculo mental, entre otras. Recientemente, se ha postulado que la Corteza Prefrontal puede ser analizada funcionalmente, de acuerdo con áreas específicas, incluyendo las áreas Orbito-mediales, Dorsolaterales y Anteriores (Fuster, 2002; Flores & Ostrosky, 2006). De esta manera se puede estudiar con mayor precisión los defectos cognitivos relacionados con cada región de la CPF.

El tiempo requerido de abstinencia para la evaluación varía mucho de un estudio a otro, la mayoría de los estudios piden entre 12 y 24 horas y algunos otros piden hasta 28 días. Sin embargo, se ha propuesto que los síntomas de abstinencia aparecen a las 24 horas del cese de uso cuando éste es constante (Budney, 2003) y los efectos de intoxicación, aún con dosis altas, no rebasan las 8 horas, por lo que para este estudio

se pidió un mínimo de 24 horas. También hay discrepancia en el criterio empleado para dividir la muestra, algunos consideran la frecuencia de uso (Pope, 1996), la duración de uso (Fletcher, 1996, Solowij, 2002), la actualidad o no actualidad del uso (Pope, 2001) o bien los episodios de consumo (Bolla, 2002; Pope, 2001). En esta tesis se juntaron los criterios de episodios y frecuencia de consumo. Por otra parte, en la mayoría de los estudios no se utilizan entrevistas psiquiátricas para excluir trastornos, que también se asocian con un pobre desempeño cognitivo, sólo se encontró a un autor que lo consideró, encontrando que no había relación entre estos datos y el desempeño cognitivo (Harvey, 2007), en este estudio la evaluación clínica forma parte de los criterios de exclusión.

Bolla (2002) encontró que las deficiencias cognitivas eran dosis-dependientes a la cantidad de Cannabis consumida, pero que la duración de consumo no presentaba el mismo patrón, sin embargo, la muestra era muy pequeña, por lo tanto, es importante conocer cuáles son las variables de consumo que explicarían las deficiencias en el desempeño de las pruebas.

Pope y cols. (2003) encontraron que los sujetos que iniciaron el consumo de la Cannabis antes de los 17 años, presentan un desempeño cognitivo más deficiente, que aquellos que iniciaron el consumo después. Sin embargo, al controlar el CI Verbal las diferencias desaparecieron. Asimismo, en los estudios con adolescentes se han encontrado deficiencias en el desempeño cognitivo (Lane, 2007 y Harvey, 2007), por lo que es importante considerar la hipótesis de que el consumo puede ser más perjudicial si comienza cuando el cerebro está aún en desarrollo. Además, como la Corteza Prefrontal es la última en alcanzar su neurodesarrollo, es interesante conocer si esta área podría estar particularmente afectada por el consumo de la Cannabis en edades tempranas, recordando que es justo en esta edad donde los sujetos inician generalmente el consumo.

Debido a la alta prevalencia de consumo de la Cannabis y que su consumo frecuente tiene efectos negativos sobre la calidad de vida de quienes la consumen, es importante conocer los efectos que podrían ser persistentes en el cerebro y que subyacen a las deficiencias cognitivas. Las deficiencias cognitivas durante intoxicación han sido bien caracterizadas, pero las consecuencias cognitivas asociadas al consumo frecuente aún no se conocen con certeza. La evidencia disponible tanto de neuroimagen, como de neuropsicología indica que la región más afectada por el consumo frecuente de la Cannabis es la Corteza Prefrontal, pero la valoración cognitiva específica de la CPF y las Funciones Ejecutivas que soporta es limitada, por lo que es difícil entender la complejidad y la naturaleza de los déficits, si es que los hay. Por otra parte, Se sugiere un rol importante del sistema cannabinoide en los procesos cognitivos de la CPF. A pesar que los estudios evalúan a muestras de jóvenes, a la fecha existen escasos estudios realizados con población universitaria. Los estudios varían en el tiempo de abstinencia, pero ningún estudio aclara la razón de dicha elección. La división de la muestra en los estudios considera muchas variables independientes (p.e. años de consumo o actualidad), sin embargo se pierde información al usar sólo un criterio. La edad de inicio de consumo al parecer también afecta de manera diferente a los consumidores frecuentes, pero no se ha estudiado a profundidad.

Por todo lo anterior es importante estudiar las consecuencias cognitivas, en particular, las soportadas por la Corteza Prefrontal, asociadas al consumo frecuente de Cannabis en estudiantes universitarios. Por lo tanto, el propósito de esta investigación es conocer el desempeño neuropsicológico prefrontal de universitarios consumidores frecuentes de Cannabis a las 24 horas de abstinencia y compararlo con una muestra control, así como buscar las variables de consumo que expliquen ese desempeño y qué tan implicada esta la edad de inicio en las deficiencias, para lo cual se aplicó una batería neuropsicológica que determina específicamente el perfil de desempeño prefrontal. Los resultados de este estudio permitirán describir los efectos del consumo frecuente de la Cannabis en la funcionalidad prefrontal en estudiantes universitarios.

4.2 Preguntas de Investigación

¿Existen diferencias en el desempeño neuropsicológico prefrontal entre los sujetos control y los sujetos consumidores de Cannabis moderados y frecuentes?

¿La edad de inicio, los años y episodios de consumo, explican los puntajes obtenidos en las pruebas?

¿Existen diferencias entre los consumidores de Cannabis con una edad de inicio temprana (antes de los 16) y los consumidores con una edad de inicio tardía (después de los 17), respecto a los no consumidores?

4.3 Objetivos

4.3.1 Objetivo General

Evaluar los efectos y las implicaciones neurobiológicas del consumo moderado y frecuente de Cannabis sobre el desempeño neuropsicológico prefrontal comparado con un grupo control, en una muestra de estudiantes universitarios.

4.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar si existen diferencias en el perfil neuropsicológico prefrontal de consumidores de Cannabis (consumo moderado y frecuente) comparado con un grupo control.
- Determinar las funciones prefrontales más sensibles al deterioro por el consumo frecuente de Cannabis.
- Determinar si por medio de un modelo estadístico las variables edad de inicio, años y episodios de consumo predicen los puntajes de las pruebas.
- Determinar si la edad de inicio del consumo de Cannabis afecta el desarrollo de las Funciones Ejecutivas soportadas por la Corteza Prefrontal.
- Analizar las implicaciones neurobiológicas de las deficiencias en las Funciones Ejecutivas debidas al consumo de la Cannabis y la contribución de la CPF en los procesos relacionados con la adicción.

- Determinar los aspectos relevantes para conducir estudios sobre los efectos cognitivos debidos al consumo de la Cannabis.

4.4 Hipótesis

H1: Los universitarios con un consumo frecuente y moderado de Cannabis presentarán diferencias en el desempeño cognitivo prefrontal comparados con los universitarios control.

H1: Los universitarios con un consumo frecuente de Cannabis presentaran deficiencias en dominios cognitivos específicos, como son la Flexibilidad Mental, la Memoria de Trabajo, la Productividad, el Procesamiento Riesgo-Beneficio, la Planeación y la Inhibición.

H1: A más años y episodios de consumo de Cannabis, menor será el desempeño cognitivo prefrontal.

H1: Los universitarios consumidores actuales de Cannabis con una edad de inicio temprana, presentarán diferencias comparados con los universitarios con una edad de inicio tardía.

4.5 Variables

4.5.1 Variables dependientes

- Desempeño neuropsicológico: puntaje total, puntaje por subprueba y perfil obtenido en la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas.

4.5.2 Variables independientes

- Consumo de Cannabis: moderado y frecuente
- Edad de inicio: temprano y tardío

4.6 Sujetos

Se evaluaron neuropsicológicamente 61 estudiantes universitarios de entre 18 y 30 años, reclutados de las diferentes facultades de la Universidad Nacional Autónoma de México. La muestra se dividió en controles y experimentales (consumidores). Para los análisis estadísticos la muestra experimental se dividió en Grupo 1: Por frecuencia de consumo y posteriormente, con los mismos sujetos, se dividió en Grupo 2 (Por Edad de Inicio), los detalles de estos dos criterios de clasificación diferentes se presentan a continuación:

- El Grupo 1, clasificado de acuerdo a la Frecuencia de Consumo, estuvo integrado por (1) 16 Consumidores Moderados, (2) 17 Consumidores Frecuentes y (3) 28 Sujetos Control.

- El Grupo 2, clasificado por Edad de Inicio, estuvo integrado por: (1) 17 Consumidores de Inicio Temprano, (2) 16 Consumidores de Inicio Tardío y (3) 28 Sujetos Control, que fueron los mismos para ambos grupos.

El Grupo Control y ambos experimentales para los dos grupos se parearon por edad y escolaridad, sin embargo se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de consumidores frecuentes del Grupo 1, por lo que se realizó un Análisis de Covarianza.

Las características descriptivas de las muestras se detallan en las Tablas 5.1.1 y 5.2.1 en el Capítulo de Resultados.

4.6.1 Criterios de Inclusión

Para el grupo experimental

- (1) Historia de consumo de Cannabis de al menos 2 años a la fecha de la investigación.
- (2) Reporte de consumo de entre 2 y 7 veces a la semana.

Para el grupo control

- (1) No reportar consumo actual, ni historia de abuso o dependencia a ninguna otra droga, excluyendo tabaco y cafeína.

4.6.2 Criterios de exclusión

- (1) Incumplimiento en los criterios de inclusión.
- (2) Historia de abuso o dependencia al alcohol (sólo se aceptó consumo normal)
- (3) Historia de alteración neurológica o psiquiátrica
- (4) Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia
- (5) Uso actual de algún medicamento psicoactivo
- (6) Alteraciones visuales o auditivas no corregidas.

4.7 Muestreo

Muestreo intencional de sujetos voluntarios, seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión.

4.8 Tipo y Diseño del Estudio

Es un estudio transversal descriptivo y comparativo grupal sin intervención, *ex post facto*.

4.9 Instrumentos

4.9.1 Evaluación Neuropsicológica

▪ **Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (BLF)** (Flores, Ostrosky-Solís & Lozano, 2008), evalúa las funciones soportadas por las regiones prefrontales: orbito-medial, dorsolateral y anterior, de ambos hemisferios cerebrales. Cuenta con datos normativos en población mexicana de acuerdo a edad y escolaridad de 6 a 80 años. Se obtiene un perfil por áreas, un total normalizado por áreas y un índice total normalizado (media de 100 y desviación estándar de 15). En la Tabla 4.1 se describen las subpruebas que componen la batería y la función que evalúa, así como el área en que se localiza.

Tabla 4.1 Pruebas que componen la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas	
Prueba	Función que evalúa
Región Dorsolateral (Funciones Ejecutivas)	
Laberintos	Planeación y respeto de límites. Control motriz
Secuencias inversas	Atención y Desempeño continuo
Clasificación de cartas	Flexibilidad Mental
Generación de clasificaciones semánticas	Productividad
Fluidez verbal	Búsqueda y actualización de elementos
Torre de Hanoi	Planeación y secuenciación
Región Dorsolateral (Memoria de trabajo)	
Señalamiento autodirigido	Memoria de trabajo visoespacial
Ordenamiento alfabético	Memoria de trabajo verbal
Memoria viso-espacial	Memoria de trabajo visoespacial secuencial
Región Orbito-Medial	
Efecto Stroop	Inhibición
Juego de Cartas	Procesamiento Riesgo-Beneficio.
Región Prefrontal Anterior	
Selección de refranes	Abstracción
Metamemoria	Metacognición

4.9.2 Evaluación del Consumo de Drogas

A. Entrevista semi-estructurada sobre la Historia de consumo: (Anexo 1), permite explorar la frecuencia de consumo, la cantidad, la edad de inicio y hacer una retrospectiva en la forma de consumo de los sujetos, es decir, determina las variaciones en el consumo a través del tiempo.

B. Cuadro de Policonsumo: (Anexo 2), proporciona datos sobre las drogas consumidas por el sujeto a través de su vida, así como su frecuencia de uso y si se consumió es en el último año. Permite clasificar el consumo en dos tipos: experimental, definido por uso menor a 10 veces en su vida y no en el último año; y no experimental, si el uso es mayor a 10 veces en su vida y se consume actualmente.

C. Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol (Saunders y cols., 1993), por sus siglas en inglés AUDIT. Es un instrumento validado internacionalmente por la OMS (1989) que permite identificar y clasificar el consumo de alcohol. Es un instrumento autoaplicable, que consta de 10 preguntas y evalúa la cantidad y frecuencia del consumo, así como las consecuencias físicas y sociales relacionadas con el uso y abuso de alcohol.

Los puntos de corte y clasificaciones se presentan en el siguiente cuadro:

Puntuación	Clasificación
0 - 7	Consumo Normal
8 - 15	Consumo Riesgoso
16 - 20	Consumo Dañino

D. Entrevista diagnóstica internacional compuesta (CIDI Drogas) (OMS, 1993): Es un instrumento de diagnóstico para el consumo de drogas, está basado en los criterios de abuso y dependencia del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Es autoaplicable, consta de 15 preguntas, permite clasificar el consumo de una sustancia en abuso y dependencia.

4.9.3 Evaluación Clínica

a. Historia Clínica: Tomada del NEUROPSI Atención y Memoria (Ostrosky y cols., 2003), proporciona información demográfica de los sujetos (edad, escolaridad, ocupación). Y permite explorar brevemente la condición física del sujeto.

b. Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck & Steer, 1993; adaptación de Jurado y cols., 1998) evalúa la intensidad de la sintomatología depresiva que presenta un individuo. El instrumento es autoaplicable, y consta de 21 reactivos. Los puntos de corte se presentan en el siguiente cuadro:

Puntaje	Clasificación
0 – 9	Normal
10-16	Leve
17 – 29	Moderada
30- 63	Severa

c. Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) (Beck, Epstein & Brown, 1988; adaptación de Robles y cols., 2001) evalúa la intensidad de la sintomatología ansiosa presente en un individuo. El BAI es una escala autoaplicable que consta de 21 reactivos que determinan la severidad con la que se presentan las categorías sintomáticas y conductuales que evalúan. Los puntos de corte se presentan en el siguiente cuadro:

Puntaje	Clasificación
0 – 5	Normal
6 – 15	Leve
16 – 30	Moderada
31 – 63	Severa

4.10 Procedimiento

Los participantes se reclutaron de las diferentes facultades de la Universidad Nacional Autónoma de México, por medio de carteles, en donde se les invitaba a participar en una investigación sobre los efectos cognitivos del consumo de la Cannabis.

A todos los participantes que atendieron a la invitación, se les explicó el procedimiento. Si estaban de acuerdo con los requerimientos, firmaron un consentimiento informado. Si cumplían con los criterios de inclusión se les informaba que recibirían una gratificación para sus viáticos, además de que se les entregaría retroalimentación sobre el desempeño en la prueba.

El estudio consistió en dos sesiones. En la Sesión 1 se aplicaron los instrumentos que permitieron determinar la entrada al estudio y en la Sesión 2, se realizó la evaluación neuropsicológica:

Sesión 1	Sesión 2
<ul style="list-style-type: none"> • Consentimiento informado • Entrevista inicial • Historia Clínica • Inventario de Depresión • Inventario de Ansiedad • AUDIT • Cuadro de Policonsumo 	<ul style="list-style-type: none"> • Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (BLF)
Grupo Experimental	
<ul style="list-style-type: none"> • Historia de Consumo 	<ul style="list-style-type: none"> • CIDI Drogas • Historia de consumo
<p>Los instrumentos del grupo experimental: Historia de Consumo y CIDI Drogas, no se aplicó a los sujetos control ya que no presentan consumo. La Historia de Consumo se aplicó en las dos sesiones para tener confiabilidad en los datos proporcionados.</p>	

A los sujetos que no presentaron consumo de Cannabis o de otra droga se les clasificó como controles. Y los sujetos con consumo de Cannabis, se les clasificó por Frecuencia de Consumo, de acuerdo a los episodios de consumo (Grupo 1) y por Edad de Inicio de consumo (Grupo 2).

Para el Grupo 1, según la Historia de Consumo se obtuvo la mediana de los episodios de consumo en la vida para dividirlos en Moderados y Frecuentes (mediana 1252).

Para obtener los Episodios de Consumo en la vida (EV) se aplicó la siguiente fórmula al reporte de cada sujeto: $EV = (x \text{ episodios/semana} \times 52 \text{ semanas/año}) \times \text{años de consumo}$

Posteriormente se realizó un ANOVA para determinar diferencias por la frecuencia de consumo de los puntajes de la BLF, respecto a los controles.

Finalmente, se sacó de la base de datos a los controles, dado que no consumen Cannabis y se realizó una regresión lineal para obtener un modelo que explique la relación dosis-puntaje en la BLF.

Para el Grupo 2, de acuerdo a la historia de consumo se dividió la muestra en consumidores de inicio temprano (≤ 16 años) y en consumidores de inicio tardío (> 16 años). Se realizó un ANOVA para determinar diferencias en los puntajes en la BLF, respecto a los controles.

Para la Sesión 2, a los sujetos del grupo experimental se les pidió un mínimo de 24 horas de abstinencia. Para controlar la abstinencia, se les monitoreo vía teléfono celular, recordándoles su cita 24 horas antes, y llamándoles para recordárselas cada 8 horas. Al momento de llegar a su cita, la primera pregunta antes de iniciar la evaluación, fue: ¿Cuándo fue la última vez que fumaste? Adicionalmente se les preguntaba si habían presentado algún síntoma por el cese del consumo y que habían hecho el día anterior. Una medida para evitar el reporte falso de los sujetos, fue explicarles durante la primera cita, que probablemente se les harían exámenes de orina aleatoriamente, para comprobar la abstinencia, por lo que tenían el 50% de probabilidad de ser evaluados por este método, y si salía positivo el examen se les sacaba automáticamente del estudio, sin la remuneración establecida.

También en la Sesión 2, al grupo experimental se les aplicó el CIDI-Drogas y se volvieron a hacer las preguntas de la Historia de Consumo, a fin de validar la información previamente reportada.

La aplicación se realizó en el Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, de Facultad de Psicología. Se realizó en un espacio sin distracciones y con buena iluminación. Las citas se concertaron de acuerdo a la disponibilidad de los sujetos, respetando el rango de 9 de la mañana a 1 de la tarde. Las citas se programaron en un rango no mayor a una semana después de la entrevista inicial.

En la Figura 4.1 se presenta un resumen del procedimiento de selección, clasificación y análisis estadístico.

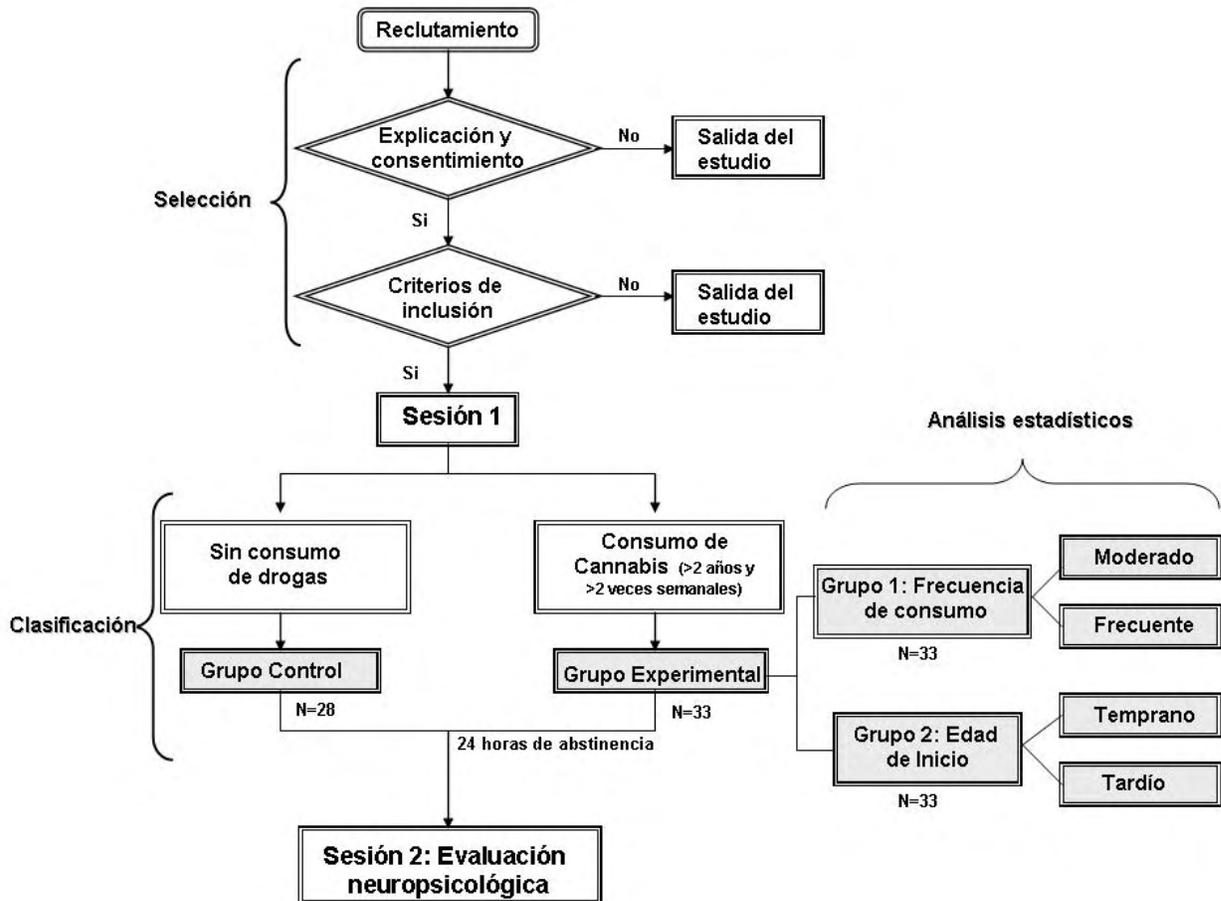


Figura 4.1 Procedimiento de Selección, Clasificación y Análisis Estadísticos de la muestra. La selección dependía de dos condiciones: que el sujeto estuviera de acuerdo con el procedimiento y firmara el Consentimiento Informado y de que cumpliera los Criterios de Inclusión. Después de la Sesión 1, se les clasificó, primero en Controles y Experimentales. El grupo experimental se dividió dos veces, formando dos grupos, para hacer los análisis estadísticos posteriores a la Evaluación neuropsicológica.

Una vez aplicada la BLF se calificó de acuerdo al manual, se obtuvieron los puntajes crudos y los normalizados de acuerdo a edad y escolaridad. La calificación se sometió a revisión por una persona externa a la investigación, pero con conocimiento de la prueba a fin de evitar errores.

Una vez calificada y revisada la prueba, se capturaron los siguientes datos por cada sujeto:

- Variables Sociodemográficas (edad, escolaridad, sexo)
- Variables Clínicas (índice de depresión y ansiedad)
- Variables de consumo (edad de inicio, años de consumo, episodios en vida)
- Puntajes obtenidos de las pruebas:
 - a. Puntaje total y Puntaje total por área
 - b. Puntajes obtenidos en cada subprueba.

La base de datos se realizó en el programa de paquetería estadística SPSS versión 11. La información fue verificada por una persona externa a la investigación.

Las variables sociodemográficas se sometieron a análisis estadísticos para obtener variables descriptivas, así como una ANOVA de una sola vía para ver diferencias entre grupos. Las variables clínicas se sometieron al mismo análisis.

Los puntajes obtenidos en la prueba, para los resultados de consumidores moderados *versus* frecuentes y por edad de inicio, se sometieron a un Análisis de Varianza (ANOVA) de una sola vía y se usó la prueba de corrección de Bonferroni, para ver las diferencias entre los grupos. Se aceptaron los datos con una $p < .05$.

También se graficaron en los perfiles de la batería las medias de los puntajes de las subpruebas de los grupos 1 y 2, a fin de hacer un análisis cualitativo.

Las Regresiones Lineales, se realizaron con las siguientes variables:

V. Dependientes	V. Independientes
- Puntaje total de la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas	→ Episodios de consumo en la vida
- Puntaje de Región Prefrontal Dorsolateral, Orbito-medial y Anterior	→ Edad de inicio
- Puntaje de las subpruebas que componen la batería.	→ Años de consumo

En el siguiente capítulo, Capítulo 5, se reportan los resultados obtenidos en esta investigación. Se organiza de la siguiente manera, primero se reportan los resultados obtenidos del Grupo 1, es decir, por Frecuencia de Consumo, así como el análisis de regresión y después se reportan los resultados por Edad de Inicio de consumo. En el último capítulo, Capítulo 6, se discuten los resultados obtenidos en esta investigación.

Capítulo
5

RESULTADOS

I. RESULTADOS POR FRECUENCIA DE CONSUMO (Grupo 1)

5.1 Características Descriptivas de la Muestra

5.1.1 Características Demográficas

En la Tabla 5.1.1 se muestran las características descriptivas de la muestra. Se encontraron diferencias significativas en la edad entre los sujetos control y los sujetos de consumo frecuente; siendo este último grupo aproximadamente 2 años más grande que los otros dos. Para controlar los efectos de la edad, se utilizó un Análisis de Covarianza (ANCOVA), en donde se encontró que la variable edad no afectó las diferencias, excepto en un puntaje, en la Tabla 5.3, se reportan estos resultados.

Tabla 5.1.1 Características descriptivas de la muestra (n=61)								
	Controles (n=28)		Consumidores THC				Diferencias entre muestras	
			Moderados (n=16)		Frecuentes (n=17)			
	13♂	15♀	9♂	7♀	11♂	5♀	ANOVA	
	M (DE)		M (DE)		M (DE)		F	p
Edad	21.82 (2.58)		22.69 (2.50)		24.29 (2.59)		5.09	*<.01 (CvsF)
Escolaridad	15.21 (1.26)		14.94 (1.95)		16.24 (2.13)		2.63	.08

5.1.2 Variables de Consumo de la Cannabis

La muestra experimental estuvo integrada por 33 sujetos, de los cuales 16 se clasificaron como de consumo moderado y los 17 restantes se clasificaron como de consumo frecuente. En la Tabla 5.1.2, se presentan las variables de consumo. Se utilizó una t de Student para muestras independientes para ver diferencias en estas variables.

Tabla 5.1.2 Características de los consumidores (n=33)				
	Moderados (n=16)	Frecuentes (n=17)		
	Media (DE)	Media (DE)	t	p
Episodios en vida	533.94 (239.55)	2324.17 (1663.74)	2.1	*<.03
Frecuencia semanal	2.56(.58)	6.6 (.78)	3.7	*<.01
Años de consumo	4.63 (2.50)	7.24 (3.51)	19.1	*<.00
Edad de inicio	17.73 (3.05)	16.35 (1.80)	-1.5	.14
Cantidad por ocasión	1/2 cigarro – 2 cigarros	1 – 2 cigarros		
Clasificación en el CIDI	80% abuso	88% dependencia		

Los episodios en vida de los sujetos de consumo moderado, vario en un rango de 343 a 1252, y los de consumo frecuente de 1252 a 5800. Esta variable se consideró de clasificación, por ser una medida que depende de la frecuencia y los años de consumo, se tomo en cuenta la mediana que fue de 1252 y se encontraron diferencias significativas entre grupos.

La frecuencia de consumo semanal, para los consumidores moderados fue en su mayoría de 2 a 3 veces por semana, dos sujetos reportaron consumir 4 veces a la semana. Los consumidores frecuentes reportaron consumir diariamente, sólo dos sujetos reportaron consumir 6 veces a la semana.

Los años de consumo son diferentes. Esto esta asociado a la edad, ya que los consumidores frecuentes son mayores y al iniciar el consumo al menos un año antes que los moderados, los años de consumo aumentan significativamente. Los consumidores frecuentes tienen al menos 2 años más de consumo.

La edad de inicio en los consumidores moderados es de aproximadamente 18 años, siendo menor para los frecuentes que fue de casi 17 años. Aunque no existieron diferencias significativas, parece ser que hay una tendencia de los consumidores frecuentes a iniciar antes su consumo.

Respecto a la cantidad consumida por ocasión, ambos grupos fluctuaron en un rango de 1/2 cigarro a 2 cigarros.

La clasificación obtenida en el CIDI Drogas, para el 80% de los consumidores moderados fue de abuso y para el 88% de los consumidores frecuentes fue de dependencia. Es decir, existieron sujetos que aunque se clasificaron como moderados, clasificaron en el CIDI como dependientes, y viceversa.

5.1.3 Cannabis

Respecto al tipo de *Cannabis* consumida, la gran mayoría de los sujetos reportó consumir *Cannabis Sativa* (51%), a la que muchos de ellos clasificaron como la normal, algunos otros reportaron preferir otras variedades de Cannabis, como son la “verde

limón” (20%), la “roja” (10%), la “golden” y por último la “skunk” (6%). Adicionalmente, el 18% reportó consumido hashish esporádicamente.

La forma de consumo más frecuente (80%) en esta muestra es por medio de inhalación, es decir, por medio de cigarros (“churros”), algunos reportaron usar *hitter* (variedad de pipa, pero cerrada) y pipa (20%). Sin embargo la mayoría reportó usar ocasionalmente todas las variedades.

5.1.4 Policonsumo

Respecto al consumo de otras drogas, 13 de los 17 consumidores frecuentes de Cannabis han consumido otras drogas ilegales, siendo más frecuente el consumo de alucinógenos, primordialmente hongos y LSD, seguido por el opio. En el grupo de consumidores moderados, 8 de los 16 sujetos, reportaron haber consumido otras sustancias y nuevamente es más frecuente el consumo de alucinógenos. En la Tabla 5.1.3 (Anexo 3) se detallan estos resultados.

5.1.5 Consumo de Alcohol

Se calcularon las variables de consumo de **alcohol** de los sujetos de acuerdo al AUDIT, en la Tabla 5.1.4a, se presentan la frecuencia y cantidad de consumo de alcohol actual, así como el puntaje total. Los consumidores moderados y frecuentes de Cannabis, presentan una frecuencia de consumo de una a dos veces a la semana, en esas ocasiones el consumo no rebasa las 4 copas estándar. El puntaje total fue un poco mayor en los consumidores frecuentes, pero al mantenerse <7, se considera que su consumo es normal.

Tabla 5.1.4a Consumo de Alcohol							
	Control	Moderado	Frecuente	ANOVA		Sig de Dif.	
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)	F	sig	CvsM	CvsF
Frecuencia semanal	.25 (.18)	1.17 (1.0)	1.10 (.97)	10.83	*<.000	.001	.001
Copas x ocasión	1.5 (1.3)	3.5 (1.6)	3.8 (1.1)	15.37	*<.000	.000	.000
Puntaje total	1.71 (1.3)	5.86 (3.0)	6.28 (1.7)	34.45	*<.000	.000	.000

5.1.6 Evaluaciones Clínicas

Se describen las mediciones psicológicas de los grupos en la Tabla 5.1.5. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas ente los grupos, se encontraron puntajes más altos de ansiedad en los consumidores comparados con los controles, siendo aún más altos en los consumidores frecuentes, la media de los puntajes de los consumidores clasifica como ansiedad leve; también se encontraron puntajes más altos en depresión por parte de los consumidores *versus* los controles, sin embargo la clasificación de todos los sujetos es de normalidad.

Tabla 5.1.5 Características clínicas de la muestra (n=61)						
		Consumidores THC				
	Controles (n=28)	Moderados (n=16)	Frecuentes (n=17)	ANOVA		
	M (DE)	M (DE)	M (DE)	F	Sig	
Ansiedad	5.54 (5.43)	8.38 (6.59)	9.31 (6.24)	2.39	0.10	
Depresión	4.61 (5.71)	8.13 (6.38)	7.44 (5.28)	2.30	0.11	

5.2 Resultados en la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (Por frecuencia de consumo)

5.2.1 Resultados Totales

En la tabla 5.2.1 se reportan el Puntaje Total y por regiones obtenidos por los tres grupos. En el puntaje total de la prueba (TFE), los controles obtuvieron un puntaje significativamente más alto que ambos grupos de consumidores, mientras que entre estos no existieron diferencias significativas. El puntaje obtenido por los controles se ubicó dentro del rango de normalidad, mientras que el de los consumidores se ubicó por debajo de la norma. En la Región Orbito-medial (ROM), se encontró que el puntaje más alto lo obtuvieron los controles, siendo éste significativamente mayor al obtenido por ambos grupos de consumidores. El puntaje de los consumidores moderados resultó más alto que el de los frecuentes, sin ser significativo. En la Región Dorsolateral (RDL), los consumidores puntuaron significativamente más bajo que los controles. Y por último, en la Región Anterior (RA), no existieron diferencias significativas entre grupos, pero se encontró que el puntaje del grupo control fue más alto que el de los consumidores. En todas las regiones los puntajes de los tres grupos se clasifican dentro del rango de la normalidad.

Tabla 5.2.1 Resultados totales de la Batería de Lóbulos Frontales (Media=100/DE=15)							
	Grupos			ANOVA		Significancia de la diferencia	
	Control (n=28)	Consumo Moderado (n=16)	Consumo Frecuente (n=17)				
REGIÓN	M (DE)	M (DE)	M (DE)	F	p	C vs M	C vs F
TFE	108.79(17.89)	82.88 (14.79)	81.88 (17.89)	18.102	*<.000	.000	.000
ROM	103.36 (15.56)	90.69 (14.03)	87.12 (14.64)	7.396	*<.001	.027	.002
RDL	110.79 (14.64)	90.50 (14.61)	90.41 (15.40)	14.203	*<.000	.000	.000
RA	98.86(18.88)	85.25 (23.90)	92.41 (17.80)	2.419	.098	----	----

5.2.2 Resultados por subprueba de la Región Dorsolateral

Esta región se divide a su vez en dos áreas cognitivas: Funciones Ejecutivas y Memoria de Trabajo.

5.2.2a Resultados en las Funciones Ejecutivas

En la Tabla 5.2.2a se muestran las medias y desviaciones de los puntajes obtenidos en las subpruebas que componen la Región Dorsolateral, en su parte de Funciones Ejecutivas.

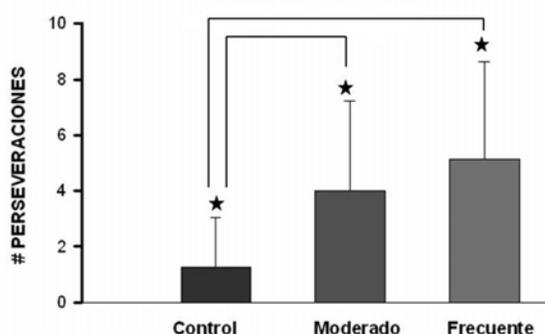
Tabla 5.2.2a Resultados Región Dorsolateral: Funciones Ejecutivas							
Prueba	Grupos			ANOVA		Sig. de la diferencia	
	Control (n=28)	Consumo Moderado (n=16)	Consumo Frecuente (n=17)	F	p	C vs M	C vs F
	M (DE)	M (DE)	M (DE)				
Laberintos. Errores planeación	0.86 (0.80)	1.50 (1.46)	1.76 (1.89)	2.66	.078		
Laberintos. Tiempo	22.06 (6.80)	22.40 (5.51)	24.00 (8.92)	.85	.430		
Resta. Aciertos	14.82 (1.39)	14.00 (1.21)	13.38 (1.89)	.86	.427		
Resta. Tiempo	61.51 (29.23)	78.69 (29.08)	102.06 (54.70)	6.12	*<.004		.003
WCST. Aciertos	52.21(4.71)	45.87 (6.91)	44.05 (6.62)	11.89	*<.000	.003	.000
WCST. Errores	8.39 (2.19)	10.12 (4.06)	9.64 (4.87)	1.35	.267		
WCST. Perseveraciones.	1.25 (1.79)	4.00 (3.22)	5.12 (3.52)	11.69	*<.000	.007	.000
WCST. Persev. De criterio	1.82 (1.98)	3.68 (2.02)	4.00 (2.80)	6.22	*<.004	.031	.003
WCST. Tiempo	287.61 (51.46)	323.81 (85.07)	328.47 (68.28)	1.60	.210		
CS. Total categorías	11.36 (2.23)	9.75 (2.11)	9.59 (2.74)	3.92	*<.025		.041
CS. % animales	6.23 (1.27)	6.31 (1.40)	6.43 (1.50)	.10	.897		
CS. Puntaje	25.50 (6.01)	23.94 (5.80)	23.65 (5.95)	.63	.531		
FV. Total verbal	27.54 (5.69)	23.38 (5.60)	21.65 (3.59)	7.69	*<.001	.038	.001
FV. Perseveración	0.68 (1.02)	0.44 (0.63)	0.41 (0.51)	.74	.477		
FV. Intrusiones	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	.00	.00		
Torre de Hanoi 1. Movimientos	8.93 (2.92)	10.00 (3.37)	10.25 (3.11)	.96	.388		
TH1. Tiempo	25.39 (19.00)	33.38 (20.47)	33.06 (19.56)	1.14	.325		
Torre de Hanoi 2. Movimientos	22.46 (7.47)	24.13 (13.38)	27.65 (9.97)	1.43	.247		
TH2. Tiempo	69.11 (41.93)	78.63 (49.48)	101.71 (53.30)	2.53	.088		

Abreviaturas: WCST: Prueba Clasificación de Cartas; CS: Clasificación semántica; FV: Fluidez Verbal.

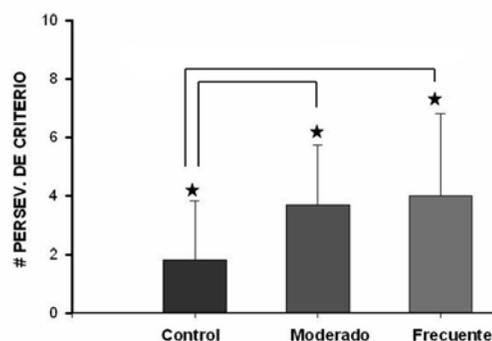
Se encontraron diferencias significativas en los puntajes entre el grupo control y el grupo de consumidores moderados en: el número de aciertos, las perseveraciones y las perseveraciones de criterio en la prueba de Clasificación de cartas (WCST); así como en la cantidad de verbos en la prueba de Fluidez verbal (FV). Entre los puntajes del

grupo control y los consumidores moderados, las diferencias significativas se encontraron en: el tiempo de ejecución de la prueba de Resta consecutiva, en el número de aciertos, las perseveraciones y las perseveraciones de criterio de la prueba de Clasificación de cartas (WCST) y en la cantidad de cantidad de verbos en la prueba de Fluidez verbal. La diferencia en el Total de categorías de la Clasificación semántica dejó de ser significativa en la ANCOVA, por lo que se excluirá de otros análisis y de la discusión. No se encontraron diferencias entre ambos grupos de consumidores. A continuación, se detallan los resultados de las subpruebas: Clasificación de Cartas y Fluidez Verbal, que fueron las pruebas en las que se agruparon principalmente las diferencias entre grupos.

a) Prueba Clasificación de Cartas: El número de aciertos obtenidos por los controles fue significativamente mayor que los obtenidos por ambos grupos de consumidores. Se observan mayor cantidad de perseveraciones y de perseveraciones de criterio en ambos grupos experimentales en comparación a los controles (Gráfica 1 y 2).

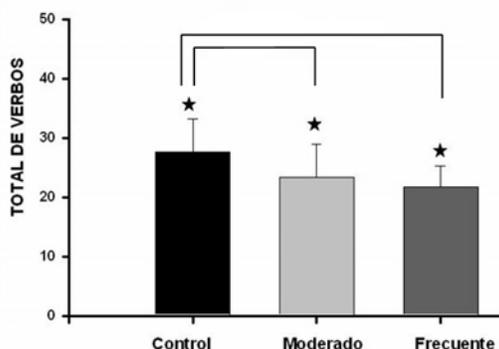


Gráfica 1. Prueba de Clasificación de Cartas. Media de los errores perseverativos de los tres grupos, los consumidores frecuentes cometieron más errores (5.12 ± 3.5), que los moderados (4 ± 3.2) y ambos grupos de consumidores cometieron significativamente más errores que los controles (1.25 ± 1.7).



Gráfica 2. Prueba de Clasificación de Cartas. Medias de errores de perseveración de criterio de los 3 grupos. Los consumidores moderados (3.68 ± 2) y frecuentes (4 ± 2.8) cometieron significativamente más errores de este tipo que los controles (1.8 ± 1.9).

b) Prueba de Fluidez Verbal: La cantidad de verbos producidos por los controles fue significativamente mayor en los controles, contra ambos grupos experimentales (Gráfica 3).



Gráfica 3. Prueba Fluidez verbal. Medias de la cantidad total de verbos producidos por los 3 grupos. Los controles, obtuvieron la mayor cantidad (27.5 ± 5.6), seguidos por los moderados (23.3 ± 5.6) y por último los frecuentes (21.6 ± 3.5). La diferencia significativa se encontró entre los controles *versus* consumidores.

5.2.2b Resultados en Memoria de Trabajo

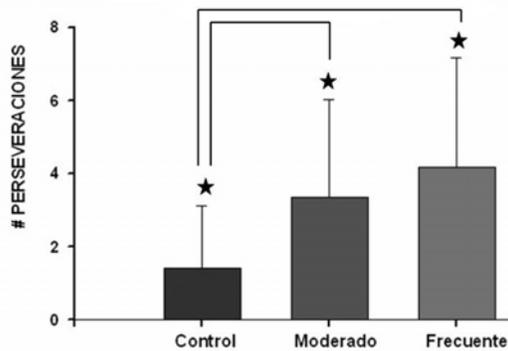
Los resultados obtenidos en la Región Dorsolateral, en su parte de Memoria de Trabajo, se describen en la Tabla 5.2.3b. En esta área se obtuvieron diferencias significativas en la prueba de Señalamiento Autodirigido en: el número de aciertos y la cantidad de perseveraciones entre el grupo control y ambos grupos de consumidores, adicionalmente los consumidores frecuentes tardaron más en completar la tarea que los controles. En la prueba de Ordenamiento Alfabético, los consumidores frecuentes cometieron significativamente más errores de orden que los controles.

Tabla 5.2.2b. Resultados Región Dorsolateral. Memoria de Trabajo							
Prueba	Grupos			ANOVA		Sig. de la diferencia	
	Control (n=28)	Consumo Moderado (n=16)	Consumo Frecuente (n=17)	F	p	C vs M	C vs F
	M (DE)	M (DE)	M (DE)				
SA. Perseveraciones	1.25 (1.50)	3.69 (2.33)	4.47(2.67)	14.37	*<.000	.001	.000
SA. Aciertos	22.50 (2.60)	17.50 (2.12)	18.41 (3.24)	21.98	*<.000	.000	.000
SA. Omisiones	1.25 (1.97)	3.06 (1.34)	1.70 (2.17)	4.74	.012	.010	
OA. Tiempo	62.64 (39.31)	95.06 (51.96)	100.59 (49.74)	4.39	*<.017		.033
TA. Errores de orden	3.93 (3.63)	4.13 (2.68)	8.38 (7.04)	5.36	*<.007		.009
SS. Nivel	3.68 (0.61)	3.25 (0.93)	3.35 (0.79)	1.95	.151		
SS. Errores de Orden	0.71 (0.85)	1.13 (1.09)	0.56 (0.73)	1.95	.150		
SS. Perseveraciones	0.00 (0.00)	0.13 (0.34)	0.00 (0.00)	3.05	.055		

Abreviaturas: SA: Señalamiento Autodirigido; OA: Ordenamiento Alfabético; SS: Señalamiento Secuencial

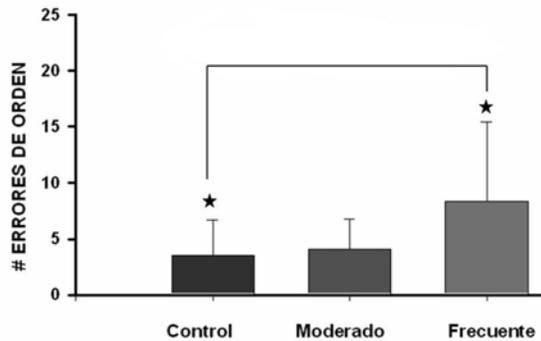
A continuación, se detallan los resultados obtenidos en las subpruebas Señalamiento Autodirigido y Ordenamiento Alfabético, por ser en las que se encontraron las diferencias significativas.

a) Prueba Señalamiento Autodirigido: Los consumidores cometieron significativamente más perseveraciones que los controles (Gráfica 4). Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y ambos grupos de consumidores en los aciertos. También se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de consumidores moderados en las omisiones.



Gráfica 4. Prueba Señalamiento Autodirigido. Media de las perseveraciones cometidas por los grupos. Los frecuentes cometieron el mayor número de perseveraciones (4.1 ± 3), seguido por los moderados (3.3 ± 2.6) y estos grupos cometieron significativamente más perseveraciones que los controles (1.4 ± 1.6).

b) Prueba Ordenamiento Alfabético: Los consumidores frecuentes tuvieron mayor número de errores de orden que los controles, además cometieron el doble de errores que los moderados aunque no llegó a ser significativo (Gráfica 5).



Gráfica 5. Prueba Ordenamiento Alfabético. Media de los errores de orden cometidos en las tres listas de palabras por los 3 grupos. Los frecuentes obtuvieron la mayor cantidad (8.3 ± 7), siendo significativamente diferente que los cometidos por los controles (3.9 ± 3.6).

Debido a que se encontraron diferencias significativas entre las perseveraciones de la prueba de Clasificación de Cartas y la prueba de Señalamiento Autodirigido, se hizo un análisis de correlación de Pearson para ver la relación entre estas variables. Este análisis no se contempló en el Método, sin embargo aporta información relevante para el análisis. En la Tabla 5.1.3c se presentan las correlaciones obtenidas. Se obtuvieron correlaciones positivas y moderadas entre las perseveraciones de ambas pruebas, con una significancia $\leq .01$.

Tabla 5.1.3c Matriz de correlación entre perseveraciones		
	WCST Perseveraciones	WCST Perseveraciones de Criterio
Señalamiento. Perseveraciones	.49**	.34**
WCST Perseveraciones	—	.57**
**sig. $\leq .01$		

5.2.3 Resultados por subprueba de la Región Orbito Medial

En la tabla 5.2.3, se reportan los puntajes obtenidos en Región Orbito Medial. En las pruebas de esta región no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, excepto por los errores de atravesar paredes en los Laberintos.

Tabla 5.2.3 Resultados Región Orbito Medial							
	Grupos			ANOVA		Significancia de la diferencia	
	Control (n=28)	Consumo Moderado (n=16)	Consumo Frecuente (n=17)	F	p	C vs M	C vs F
Prueba	M (DE)	M (DE)	M (DE)				
Laberintos. Atravesar	0.32 (0.77)	1.38 (1.36)	0.63 (0.89)	5.94	*<.004	.003	
Stroop A. Errores Stroop	0.36 (0.62)	0.44 (0.63)	0.59 (0.61)	.72	.487		
Stroop A. Puntaje	82.17 (5.68)	82.19 (2.37)	82.31 (1.92)	.41	.662		
Stroop A. Tiempo	77.25 (18.69)	79.31 (13.23)	84.00 (28.61)	.53	.587		
Juego de cartas. % cartas de riesgo	27.67 (11.46)	32.48 (7.17)	34.44 (11.49)	3.18	.05		
Juego de cartas. Total de puntos	40.54 (17.16)	33.38 (6.96)	30.75 (12.63)	2.99	.058		
WISC. Errores de mantenimiento	0.28 (0.71)	0.31 (0.60)	0.64 (1.01)	1.29	0.29		
Stroop B. Errores Stroop	0.43 (0.69)	0.13 (0.34)	0.63 (0.89)	1.98	.146		
Stroop B. Puntaje	83.56 (0.86)	83.81 (0.40)	83.38 (0.89)	0.60	0.55		
Stroop B. Tiempo	64.89 (9.28)	72.19 (14.44)	72.69 (12.81)	0.11	0.89		

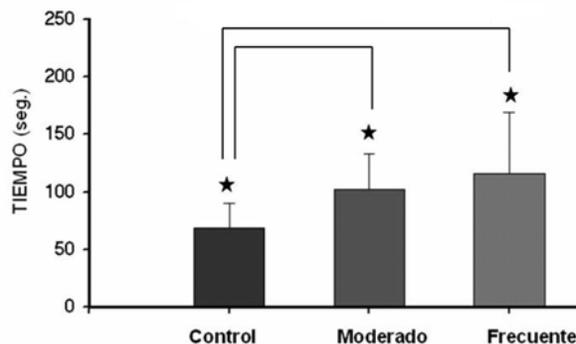
5.2.4 Resultados por subprueba de la Región Anterior

Los resultados de las pruebas de la Región Anterior se describen en la Tabla 5.2.5. En esta región no se vieron diferencias significativas entre grupos, excepto en la prueba de Refranes, donde el tiempo de ejecución fue significativamente mayor en los consumidores, comparados con los controles.

Tabla 5.2.4. Resultados Región Anterior							
Prueba	Grupos			ANOVA		Significancia de la diferencia	
	Control (n=28)	Consumo Moderado (n=16)	Consumo Frecuente (n=17)	F	p	C vs M	C vs F
M (DE)	M (DE)	M (DE)					
Categorías abstractas	6.94 (2.39)	6.00 (2.56)	6.38 (2.75)	0.16	0.86		
Promedio de animales	6.20 (1.68)	6.69 (1.92)	7.19 (1.38)	1.41	0.25		
Refranes. Aciertos	3.94 (0.64)	3.75 (0.63)	4.00 (0.84)	0.56	0.58		
Refranes. Tiempo	65.89 (18.06)	101.8 (31.55)	116.13 (54.68)	10.08	*<.00	.014	.000
Metamemoria. E-	1.28 (1.13)	1.75 (1.69)	1.50 (1.51)	0.22	0.80		
Metamemoria. E+	1.50 (1.20)	2.38 (2.75)	1.38 (1.54)	1.03	0.36		

A continuación, se detalla el único resultado significativo de esta región.

a) Prueba de Refranes: No se encontraron diferencias en los aciertos de la prueba, aunque se observó una tendencia de los consumidores frecuentes a tener más aciertos. El tiempo que ambos grupos experimentales requirieron para resolver la prueba de Refranes, fue significativamente mayor, en comparación con los controles. Mientras que en el grupo control el tiempo requerido fue de poco más de un minuto, el tiempo que requirieron ambos grupos de consumidores, fue casi del doble (Gráfica 5).



Gráfica 6. Prueba Selección de Refranes. Media del tiempo requerido por los tres grupos para completar la tarea de Refranes, se obtuvieron diferencias ($p=.00$) entre el tiempo que requirieron los controles (media 65.8 ± 18) y ambos grupos de consumidores: Moderados (media 101.1 ± 31.5) y Frecuentes (media 116.1 ± 54.6)

5.3 Análisis de Covarianza

Debido a que las medias de edad entre el grupo control y el grupo de consumidores frecuentes, resultaron significativamente diferentes, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) con los puntajes de la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas que resultaron significativas en la ANOVA, para conocer los efectos de la variable edad sobre las diferencias. En la Tabla 5.3 se presentan los resultados del análisis de covarianza, junto con los resultados de la ANOVA. Como se puede apreciar en la mayoría de los puntajes el efecto de la variable edad no afectó la significancia de las

diferencias, excepto en el puntaje de total de las Categorías Semánticas de la Región Dorsolateral: Funciones Ejecutivas; por lo que se excluirá de los demás análisis.

Tabla 5.3 Análisis de covarianza					
		ANOVA		ANCOVA	
	Puntajes	F	p	F	p
Totales	Total Funciones Ejecutivas	18.10	.000	14.28	.000
	Región Orbito Medial	7.39	.001	6.21	.004
	Región Dorsolateral	14.20	.000	10.05	.000
RDL: FE	Resta 1. Tiempo	6.12	.004	2.71	.007
	WCST Aciertos	11.89	.000	7.24	.002
	WCST Perseveraciones	11.69	.000	7.17	.002
	WCST Persev de criterio	5.49	.007	3.63	.033
	CS. Total categorías	3.92	.025	2.55	.087
	Fluidez verbal. Total	7.69	.001	6.14	.004
RDL: MT	SA. Perseveraciones	7.94	.001	6.55	.003
	SA .Aciertos	9.62	.000	8.97	.000
	SA.Tiempo	4.39	.017	3.39	.040
	OA. Errores de Orden	5.36	.007	2.98	.050
ROM	Laberintos. Atravesar	5.94	.004	6.72	.002
RA	Refranes. Tiempo	10.08	.000	9.50	.000

5.4 Perfiles

En la Figura 5.1 se presenta el perfil de la Región Dorsolateral, con sus dos divisiones: Funciones Ejecutivas y Memoria de Trabajo. En la Figura 5.2 se presenta el perfil de las regiones Orbito-medial y Anterior.

El perfil se grafica con las puntuaciones normalizadas (M=10 y DE=15), que se encuentran marcadas en ambos extremos y determinan el diagnostico. En la Tabla 5.4 se encuentra la clasificación y además a medida que el sombreado se vuelve más intenso se acerca a la zona de alteraciones severas, por lo que, la zona sin color es la normalidad.

Tabla 5.4 Diagnostico del perfil					
Puntuaciones	1-3	4-6	7-9	10 - 13	14 - 19
Diagnóstico	Alteración severa	Alteración moderada	Normal. Bajo	Normal	Normal. Alto

Los grupos están representados por colores: el negro es la línea de los controles, el amarillo es el grupo de consumo moderado y el rojo es el grupo de consumidores frecuentes. Las estrellas representan las pruebas con diferencias significativas.

Como se puede apreciar en el perfil de la Región Dorsolateral, la línea trazada por los controles (color negro) se ubica por encima de los otros dos grupos y todos los puntos se localizan en la zona de normalidad o por arriba de la misma, la línea de los consumidores moderados se ubica encima de la de los consumidores frecuentes en casi todas las subpruebas, ya que en algunas los puntos se sobreponen.

Se observan picos importantes, que clasifican como Alteración Moderada, por parte de ambos grupos de consumidores en el tiempo de la prueba Señalamiento Autodirigido. Los consumidores frecuentes tienen esta clasificación en los errores de orden de la prueba de ordenamiento alfabético y en las Perseveraciones de la prueba de Clasificación de Cartas. Clasificando como Normal Bajo, ambos grupos de consumidores obtuvieron picos en: los Aciertos y las perseveraciones de la prueba Señalamiento Autodirigido, en los Aciertos y las Perseveraciones de criterio de la prueba de Clasificación de Cartas, en el Total de Categorías de la prueba de Clasificación semántica, en el total de verbos de Fluidez verbal, así como en el tiempo de la Torre de Hanoi 1, así como en el número de movimientos y el tiempo de la Torre de Hanoi 2. Adicionalmente, los consumidores frecuentes tienen la clasificación de Normal Bajo en: el Nivel Máximo de la prueba de Señalamiento secuencial, el tiempo de la Resta 1, el tiempo de la prueba de Clasificación de cartas

En el perfil de las Regiones Orbito-medial y Anterior, se observa que las líneas tienen un patrón más similar, ubicándose en la mayoría de las subpruebas en el rango de la normalidad, excepto en la prueba de Laberintos en los errores de Atravesar paredes, donde ambos grupos de consumidores cometieron más errores de este tipo, ubicándose en el límite de la normalidad y la alteración moderada. Y en el tiempo de la prueba de Refranes, donde ambos grupos de consumidores obtuvieron una clasificación de Alteración Moderada. Cabe destacar, nuevamente se ve que la línea trazada por los controles está trazada más arriba que la de los otros dos grupos.

En general, no se aprecian alteraciones clínicamente significativas, ya que los puntajes no se ubicaron en la alteración severa, sin embargo no se pudo hablar de absoluta normalidad en estos sujetos.

Figura 5.1 Perfil obtenido por los tres grupos de estudio en la Región Dorsolateral. Grupo 1: Frecuencia de Consumo

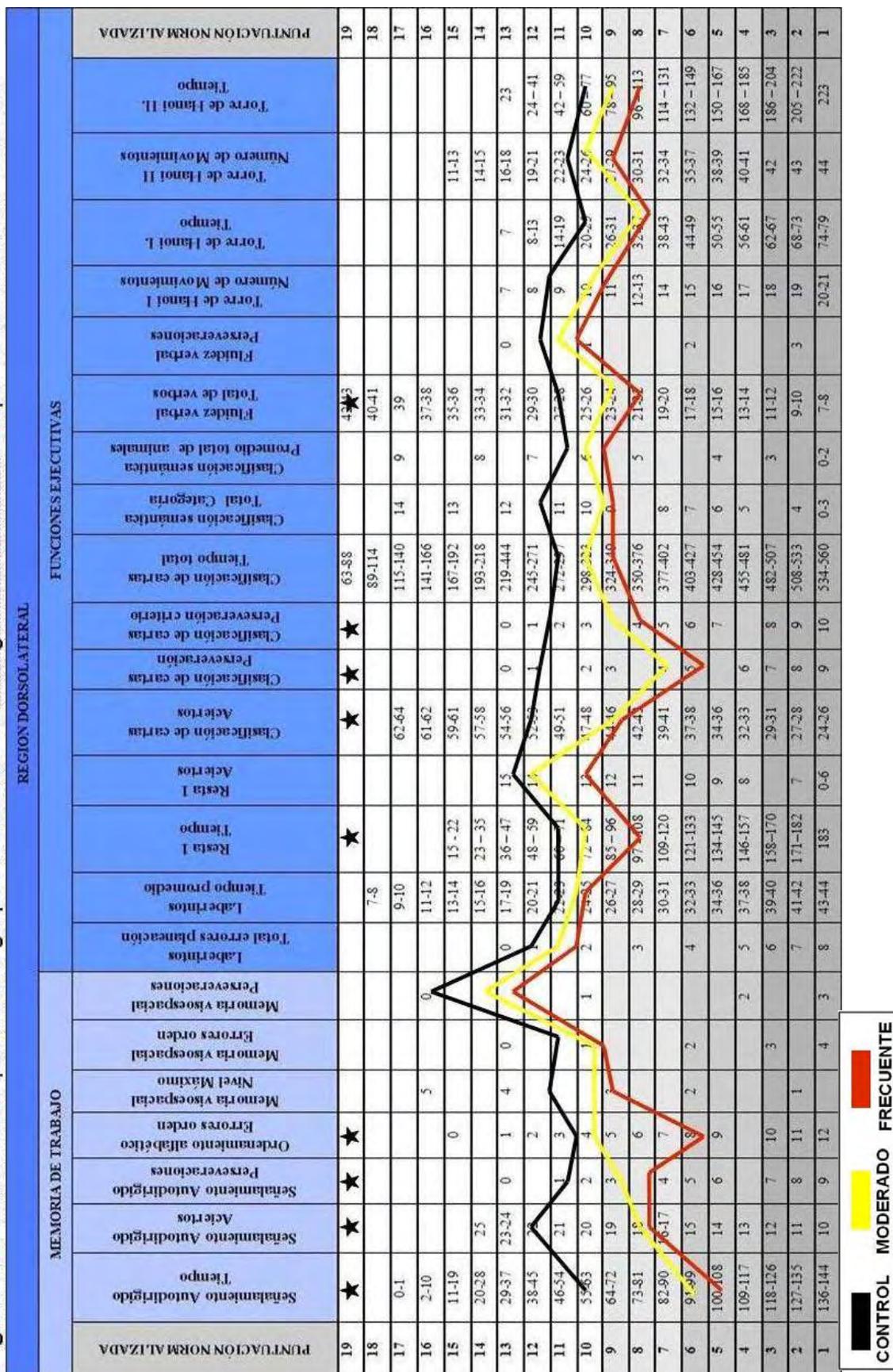
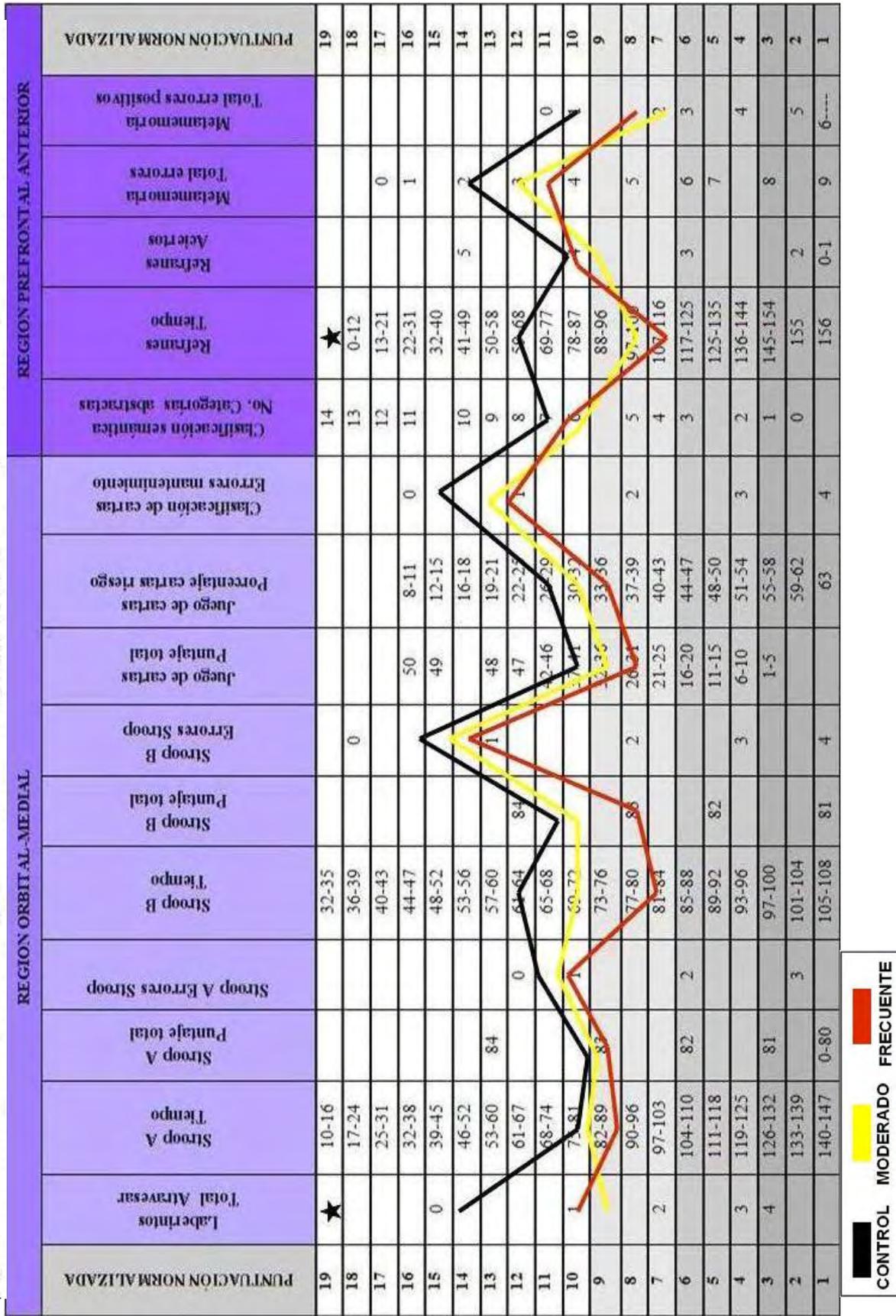


Figura 5.2 Perfil obtenido por los tres grupos de estudio en la Región Orbital Medial y Anterior. Grupo 1: Frecuencia de Consumo



5.5 Análisis de Regresión

Se realizó un análisis de regresión lineal para obtener la contribución de las variables de consumo: edad de inicio, años de consumo y episodios en la vida al desempeño de las pruebas de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas.

Las variables edad de inicio y episodios en vida, no explicaron ningún puntaje de la batería.

Las Tabla R1, resume los efectos significativos del predictor Años de Consumo. La R cuadrada total refleja el porcentaje de varianza explicado por el modelo (o bien, la proporción de reducción del error), después de ingresar todas las variables del test de Clasificación de Cartas al modelo. Se encontró un efecto años-dependiente negativo, entre el test de clasificación de cartas (aciertos, $F [1,31]=5.77$).

Tabla R1. Análisis de regresión lineal para la variable Años de consumo.

Test cognitivo (VD)	Predictor (VI)	B	t	p	R	R2 total	R2 ajustada	Error estándar del estimado
WCST Aciertos	Años de consumo	-.806	-2.402	.022	.396	.157	.130	6.27

Las Tabla R2, resume los efectos significativos del predictor Años de Consumo, en los errores de atravesar paredes en la prueba de Laberintos. Se encontró un efecto años-dependiente negativo (Errores atravesar, $F [1,31]=5.32$).

Tabla R2. Análisis de regresión lineal para la variable Episodios de consumo

Test cognitivo (VD)	Predictor (VI)	B	t	p	R	R2 total	R2 ajustada	Error estándar del estimado
Laberintos atravesar	Años de consumo	-.147	-2.50	.018	.411	.169	.142	1.098

II. RESULTADOS POR LA EDAD DE INICIO DE CONSUMO (Grupo 2)

5.6 Características Descriptivas de la Muestra

5.6.1 Características Demográficas

Para este estudio, la muestra estuvo integrada por los mismos 61 sujetos del estudio anterior, pero en esta ocasión divididos en 3 grupos diferentes: (1) 17 usuarios de inicio temprano (ITE), es decir que iniciaron el consumo antes de los 16 años, (2) 16 usuarios de inicio tardío (ITA), es decir, después de los 16 años y (3) 28 sujetos control. No se encontraron diferencias significativas en edad y escolaridad. En la tabla 5.5.1 se presentan las características descriptivas de la muestra. No se encontraron diferencias significativas en edad y escolaridad.

Tabla 5.6.1 Características descriptivas de la muestra (n=61)							
	Consumidores THC						
	Controles (n=28)		Temprano (n=17)		Tardío (n=16)		Diferencias entre muestras
	13♂	15♀	11♂	6♀	9♂	7♀	ANOVA
	M (DE)		M (DE)		M (DE)		F Sig.
Edad	21.82 (2.29)		23.24 (3.43)		23.19 (2.50)		1.99 .145
Escolaridad	15.25 (2.63)		15.59 (2.57)		15.88 (1.02)		.743 .480

5.6.2 Variables de Consumo de la Cannabis

En la Tabla 5.5.2 se presentan las variables de consumo del grupo experimental. Los usuarios de inicio temprano (ITE), empezaron a consumir a la edad de 15 ± 0.93 años, mientras que los consumidores de inicio tardío (ITA) iniciaron su consumo a los 18.88 ± 1.9 años de edad, la diferencia entre estos grupos fue significativa, ya que se empleo como variable de clasificación.

Los años de consumo, así como los episodios en la vida fueron significativamente diferentes entre los usuarios de inicio tardío y de inicio temprano.

Tabla 5.6.2 Características de los consumidores (n=33)			
	EDAD DE INICIO		
	Temprano (n=17)	Tardío (n=16)	
	Media (DE)	Media (DE)	t (p)
Edad de inicio	15 (.93)	18.88 (1.96)	-7.31 (*<.00)
Años de consumo	7.94 (3.78)	5.37 (2.96)	2.17 (.038)
Episodios /vida	2197.647 (956.92)	1052.625 (702.71)	2.20 (.035)
Clasificación por frecuencia	10 frecuentes	7 frecuentes	
	7 moderados	9 moderados	

5.7 Resultados en la Batería de Lóbulos Frontales

5.7.1 Resultados Totales

Los resultados totales obtenidos por los 3 grupos se presentan en la Tabla 5.6.1. El puntaje total de la batería (TFE), fue significativamente diferente entre los controles y ambos grupos de consumidores. Los controles obtienen un puntaje más alto, con una media de 108.7 ± 17.8 que se clasifica como normal, que los consumidores tanto los de ITA, con una media de 82.63 ± 15 , como los de ITE, con una media de 82.12 ± 17.5 , ambos puntajes se clasifican por debajo de la norma. Se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la Región Orbito Medial (ROM) entre los controles y ambos grupos de usuarios. Los ITE obtuvieron el puntaje más bajo con 86.12 ± 15.74 , seguido por el puntaje de los usuarios ITA con 91.75 ± 12.28 y el puntaje más alto lo obtuvieron los controles con una media de 103.36 ± 15.56 . Los puntajes de la Región Dorsolateral (RDL), también fueron estadísticamente diferentes entre los controles, que tienen un puntaje normal de 110.7 ± 146 y los consumidores ITA, con una media de 90.19 ± 15 y los consumidores ITE 90.71 ± 15 , ambos clasifican como normal. En los puntajes de la región anterior (RA) no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, el puntaje de los controles, es mayor que el de los grupos de los consumidores.

Tabla 5.7.1 Resultados totales de la Batería de Lóbulos Frontales (Media=100/DE=15)							
REGIÓN	Grupos			ANOVA		Significancia de la diferencia	
	Control (n=28)	Temprano (n=17)	Tardío (n=16)	F	p	C vs ITE	C vs ITA
ROM	103.36 (15.56)	86.12 (15.74)	91.75 (12.28)	7.84	*<.001	.001	.046
RDL	110.79 (14.64)	90.71 (15.04)	90.19 (15.00)	14.21	*<.000	.000	.000
RA	98.86 (18.88)	92.18 (18.57)	85.50 (22.87)	2.34	.105	.839	.110
TFE	108.79 (17.89)	82.12 (17.53)	82.63 (15.07)	18.08	*<.000	.000	.000

5.7.2a Resultados obtenidos en la Región Dorsolateral: Funciones Ejecutivas

En la Tabla 5.6.2a se muestran las medias de los puntajes obtenidos por subprueba. Los resultados significativos en esta región se agrupan en la subprueba de Resta Inversa, donde la cantidad de aciertos no fue diferente, pero el tiempo de ejecución fue significativamente mayor en los consumidores de Inicio Temprano (ITE) y los Controles. En la subprueba de Clasificación de Cartas (WCST) se encontraron varias diferencias significativas: el número de aciertos fue significativamente mayores en los controles que en ambos grupos de consumidores; ambos grupos de consumidores cometieron más errores perseverativos comparados con los controles. Los consumidores de ITE, cometieron significativamente más perseveraciones de criterio. Los consumidores de

ITE produjeron al menos 2 categorías menos que los controles. Y por ultimo, la cantidad de verbos producidos por ambos grupos de consumidores en la prueba de Fluidez Verbal, fue menor que los producidos por los controles.

Tabla 5.7.2a Resultados Región Dorsolateral. Funciones Ejecutivas							
Prueba	Grupos			ANOVA		Sig.de la dif.	
	Control (n=28)	Temprano (n=17)	Tardío (n=16)	F	p	C vs ITE	C vs ITA
	M (DE)	M (DE)	M (DE)				
L. Errores planeación	0.86 (0.80)	1.71 (1.90)	1.56 (1.46)	2.54	.088		
Laberintos. Tiempo	22.06 (6.80)	24.98 (8.02)	20.80 (6.29)	1.58	0.21		
Resta. Aciertos	14.82 (1.39)	14.06 (1.34)	13.25 (1.73)	1.32	0.27		
Resta. Tiempo	61.51 (29.23)	94.41 (41.06)	86.31 (47.92)	4.55	0.01	.021	
WISC. Aciertos	52.21(4.729)	44.59 (7.43)	45.31 (6.12)	11.43	0.00	.000	.001
WISC. Errores	8.39 (2.20)	9.82 (4.86)	9.94 (4.09)	1.28	0.29		
WCST. Persev.	1.25 (1.80)	4.65 (3.89)	4.50 (2.85)	10.78	0.00	.001	.001
WCST. P. de criterio	1.89 (2.13)	3.67 (2.64)	3.63 (1.86)	5.58	0.01	.010	
WCST.Tiempo	287.61 (51.46)	326.88 (88.82)	304.25 (60.36)	1.88	0.16		
Total categorías	11.36 (2.23)	9.24 (2.11)	10.13 (2.70)	4.58	0.01	.013	
Promedio animales	6.23 (1.27)	6.43 (1.37)	6.31 (1.54)	0.09	0.91		
Categorías. Puntaje	25.50 (6.01)	23.88 (6.27)	23.69 (5.42)	0.63	0.53		
Fluidez verbal. Total	27.54 (5.69)	21.59 (4.47)	23.44 (4.84)	7.78	0.00	.001	.042
FV. Perseveraciones	0.68 (1.02)	0.35 (0.61)	0.50 (0.52)	0.88	0.42		
T. de Hanoi 1. Mov.	8.93 (2.92)	10.18 (3.26)	9.88 (3.20)	1.00	0.37		
TH1. Tiempo	25.39 (19.00)	36.44 (21.70)	29.16 (16.64)	1.75	0.18		
T. de Hanoi 2. Mov.	22.46 (7.47)	23.65 (8.82)	28.38 (14.02)	1.87	0.16		
TH2. Tiempo	69.11 (41.93)	85.24 (48.19)	96.13 (56.82)	1.73	0.19		

Abreviaturas: WCST: Prueba Clasificación de Cartas; CS: Clasificación semántica; FV: Fluidez Verbal.

5.7.2b Resultados obtenidos en la Región Dorsolateral: Memoria de Trabajo

En las tareas de Memoria de Trabajo, se obtuvieron diferencias significativas únicamente en la prueba de Señalamiento Autodirigido. Donde el desempeño de los consumidores de Inicio Temprano (ITE) fue significativamente más bajo que los controles, obteniendo un mayor número de perseveraciones, un menor número de aciertos y un Tiempo de Ejecución mayor.

Tabla 5.7.2b. Resultados Región Dorsolateral. Memoria de Trabajo							
Prueba	Grupos			ANOVA		Sig. de la dif.	
	Control (n=28)	Consumo Temprano (n=17)	Consumo Tardío (n=16)	F	p	C vs ITE	C vs ITA
SA. Perseveraciones	1.43 (1.69)	4.29 (2.91)	3.25 (2.72)	8.37	*<.00	.001	
SA. Aciertos	22.11 (3.05)	17.59 (2.55)	19.81 (3.27)	12.39	*<.00	.000	
SA. Tiempo	62.64 (39.31)	104.53 (49.16)	89.81 (51.50)	4.84	*<.01	.012	
OA. Errores Orden	3.93 (3.63)	6.59 (7.34)	6.00 (3.50)	1.83	0.17		
SS. Nivel	3.68 (0.61)	3.35 (0.93)	3.25 (0.77)	1.95	0.15		
SS. Errores Orden	0.71 (0.85)	0.65 (0.70)	1.00 (1.15)	0.73	0.49		
SS. Perseveraciones	0.00 (0.00)	0.06 (0.24)	0.06 (0.25)	0.86	0.43		

Abreviaturas: SA: Señalamiento Autodirigido; OA: Ordenamiento Alfabético; SS: Señalamiento Secuencial

5.7.3 Resultados obtenidos en la Región Orbito-Medial

Los puntajes de esta región no fueron significativamente diferentes. Sin embargo, se observa una tendencia de los controles a presentar mejores puntajes que los otros dos grupos.

Tabla 5.7.3 Resultados Región Orbito Medial							
Prueba	Grupos			ANOVA		Sig. de la diferencia	
	Control (n=28)	Consumo Temprano (n=17)	Consumo Tardío (n=16)	F	p	C vs ITE	C vs ITA
Laberintos. Atravesar	0.32 (0.77)	1.00 (1.00)	0.94 (1.39)	3.04	0.56		
Stroop A. Errores S	0.36 (0.62)	0.71 (0.59)	0.31 (0.60)	2.24	0.12		
Stroop A. Puntaje	82.17 (5.68)	81.35 (2.47)	83.00 (1.41)	1.34	0.27		
Stroop A. Tiempo	77.25 (18.69)	88.12 (26.53)	74.69 (12.49)	2.23	0.12		
Juego de cartas. % cartas de riesgo	27.67 (11.46)	33.16 (9.71)	33.82 (9.20)	2.41	0.10		
Juego de cartas. Total de puntos	40.54 (17.16)	32.65 (10.15)	31.44 (10.03)	2.87	0.65		
WISC. Errores de mantenimiento	0.29 (0.71)	0.41 (0.80)	0.56 (0.89)	0.64	0.53		
Stroop B. Errores S	0.43 (0.69)	0.47 (0.62)	0.31 (0.79)	0.23	0.80		
Stroop B. Puntaje	83.56 (0.86)	83.59 (0.62)	83.63 (0.81)	1.02	0.37		
Stroop B. Tiempo	64.89 (9.28)	77.06 (11.28)	68.57 (14.67)	0.61	0.55		

5.7.4 Resultados obtenidos en la Región Anterior

En los puntajes de esta región, sólo se encontró una diferencia significativa, en el tiempo requerido para completar la tarea de refranes, los controles requirieron de menos tiempo para completar la tarea que ambos grupos de consumidores.

Tabla 5.7.4. Resultados Región Anterior							
	Grupos						
	Control (n=28)	Consumo Temprano (n=17)	Consumo Tardío (n=16)	ANOVA		Sig. de la diferencia	
Prueba	M (DE)	M (DE)	M (DE)	F	p	C vs ITE	C vs ITA
Categorías abstractas	6.94 (2.39)	6.47 (2.85)	5.75 (2.35)	0.36	0.70		
Promedio de animales	6.20 (1.68)	6.65 (1.46)	7.25 (1.81)	1.56	0.22		
Refranes. Aciertos	3.94 (0.64)	3.97 (0.67)	3.84 (0.85)	0.94	0.40		
Refranes. Tiempo	65.89 (18.06)	117.82 (52.01)	100.19 (32.30)	11.04	*<.00	.000	.019
Metamemoria. E -	1.28 (1.13)	1.59 (1.62)	1.75 (1.57)	0.22	0.80		
Metamemoria. E+	1.50 (1.20)	2.12 (2.47)	1.88 (2.25)	0.11	0.89		

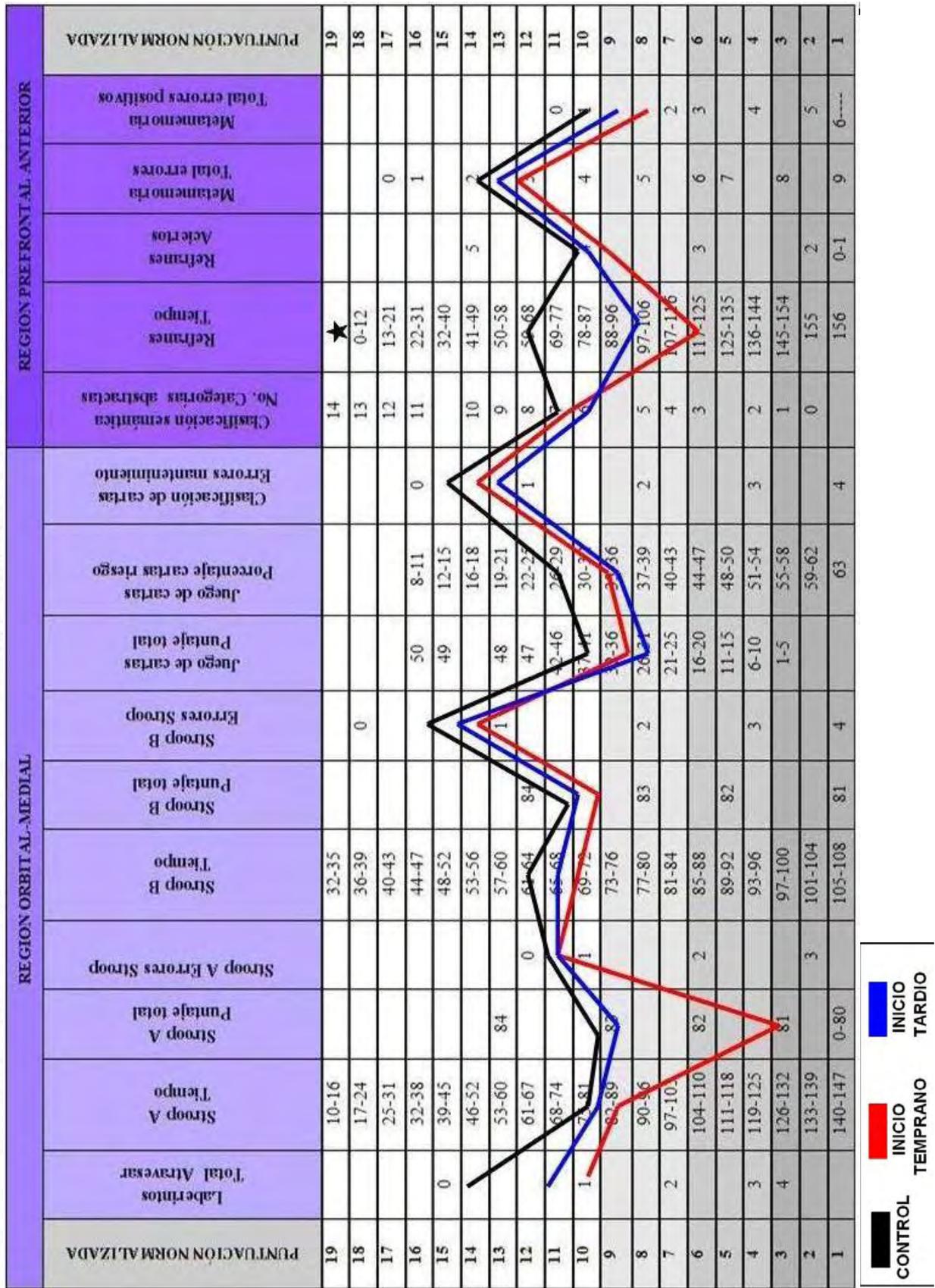
5.8 Perfiles

En la Figura 5.3 se presenta el Perfil de la Región Dorsolateral y en la Figura 5.4 el Perfil de las Regiones Orbito-medial y Anterior. Los grupos están representados por colores, el Grupo de consumidores de Inicio Temprano (ITE) están en color rojo, los de Inicio Tardío (ITA) en color azul y los Controles en color negro.

Como se puede apreciar en el Perfil de la Región Dorsolateral, la línea trazada por los controles (negro) se ubica más arriba que la trazada por los consumidores. Mientras que la de estos dos grupos (azul y roja) se comporta de forma homogénea. Se observa un pico importante en el Tiempo de la tarea de Señalamiento Autodirigido, donde los consumidores ITE clasifican como Alteración Moderada. Ambos grupos de consumidores obtuvieron la Clasificación de Normal Bajo en: los Aciertos y las Perseveraciones del Señalamiento Autodirigido, así como en los Aciertos, las Perseveraciones, las Perseveraciones de Criterio y el Tiempo en la Clasificación de Cartas y también en el Total de verbos de la Fluidez Verbal.

En el Perfil de la Región Orbito-Medial y Anterior, la línea trazada por los controles se encuentra arriba de la de los consumidores, manteniendo las mismas tendencias, excepto en el Puntaje del Stroop A, donde los consumidores ITE clasifican como Alteración Severa. Ambos grupos de consumidores presentan picos en el Puntaje Total y el Porcentaje de Riesgo del Juego de Cartas, clasificando como Normal Bajo. Y por último en el Tiempo de los Refranes donde los consumidores clasifican como Alteración Moderada.

Figura 5.4 Perfil obtenido por los tres grupos de estudio en la Región Orbito Medial y Anterior. Grupo 2: Edad de Inicio



Capítulo
6

DISCUSIÓN

6.1 Efectos Cognitivos por el Consumo Frecuente de la Cannabis

Respondiendo a la primera pregunta de investigación, que planteaba si existen diferencias en el desempeño neuropsicológico prefrontal entre los sujetos control y los sujetos consumidores frecuentes de Cannabis, los resultados obtenidos en el puntaje total de la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas (BLF) apuntan a que existen diferencias significativas, ya que los controles obtuvieron un puntaje significativamente mayor que ambos grupos de consumidores, mientras que entre éstos no existieron diferencias. El Puntaje Total obtenido por los consumidores, tanto moderados como frecuentes, se clasificó por debajo de la norma. Estos resultados son consistentes con los hallazgos en neuroimagen, donde se ha visto que existen reducciones significativas del flujo sanguíneo cerebral en la Corteza Prefrontal en consumidores crónicos en abstinencia, bajo condiciones de reposo (Lundvist 2001, Block, 2000).

Respecto al puntaje obtenido en la Región Dorsolateral, a pesar de que el puntaje de ambos grupos de consumidores se encuentra dentro de la normalidad, se encontró que difieren significativamente de los controles. Estudios actuales han encontrado que existen patrones funcionales atípicos en esta región durante la ejecución de tareas de Memoria de Trabajo, íntimamente relacionada con esta región (Yungelun-Todd y cols., 1999; Kanayama y cols., 2004) y en tareas de aprendizaje asociativo (Jager, 2007). Adicionalmente, existe evidencia reciente de una disminución de la integridad de neuronas y axones en la CPFDL, indicada por Resonancia Magnética con marcadores espectroscópicos del metabolismo (Hermann, 2007, en Solowij, 2008).

Los puntajes obtenidos en la Región Orbito-Medial, son significativamente mayores en los controles que en ambos grupo de consumidores, con una tendencia de los frecuentes, a tener menor puntaje que los moderados. En un estudio con neuroimagen se encontró una reducción significativa del flujo sanguíneo en esta región, en condiciones de reposo y de activación en consumidores (Block, 2000; Bolla, 2002).

Por último, en el puntaje obtenido en la Región Anterior, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

En resumen, los resultados obtenidos dan un sustento cognitivo a lo encontrado por medio de técnicas de neuroimagen. Por tanto, juntando estos dos métodos de estudio, podríamos decir que la Corteza Prefrontal es sensible al deterioro por el consumo frecuente de la Cannabis.

6.2 Efectos en las Funciones Ejecutivas por el Consumo Frecuente de la Cannabis

Cumpliendo con el segundo objetivo específico de esta tesis, que buscaba conocer los dominios cognitivos más sensibles al deterioro, se discuten a continuación los resultados obtenidos por subprueba, agrupándolos por Función Ejecutiva.

a. Flexibilidad Cognitiva (Clasificación de Cartas)

Se encontró que el desempeño de los consumidores, tanto moderados como frecuentes, es más deficiente que el de los sujetos control en la prueba de Clasificación de Cartas (adaptación del WCST). Esta prueba evalúa la Resolución de Problemas y la Flexibilidad Cognitiva, ya que requiere clasificar cartas basado en reglas que cambian periódicamente. Se encontró que los aciertos fueron menores en los consumidores. Sin embargo, el hallazgo de más importancia fue que los consumidores cometieron más errores perseverativos y éstos fueron de dos tipos:

- Perseveraciones, es decir, los sujetos inmediatamente después de que se les daba retroalimentación negativa volvían a cometer el mismo error
- Perseveraciones de criterio, es decir, que cuando se les daba la retroalimentación sobre el criterio de clasificación incorrecto, lo volvían a escoger en los ensayos posteriores.

Esto ya se había descrito en otras investigaciones, Pope (1996) encontró que estudiantes universitarios considerados consumidores frecuentes de Cannabis obtienen más perseveraciones dentro y fuera de la categoría. Este autor también encontró que, en consumidores de mayor edad (36 años) con un consumo prolongado y que consumían diario, igualmente cometían más perseveraciones (Pope, 2002). Así mismo, en una investigación con adolescentes se vio la misma tendencia (Lane, 2007). Por su parte Bolla (2002), encontró que la cantidad de perseveraciones y el desempeño deficiente en esta prueba aumenta conforme la frecuencia y cantidad de consumo; con esta muestra se obtuvo un resultado similar, ya que conforme aumentan los años de consumo, disminuyen los aciertos.

Por otra parte, Solowij (2002) no encontró este patrón de desempeño en usuarios con una media de 24 años de consumo, en ellos se encontró que el desempeño fue más deficiente, pero lo que más destaca fue que cometían más errores de mantenimiento, es decir, fallaron en mantener el *set* cognitivo más frecuentemente que los controles. En la presente investigación no se encontró este tipo de error, lo que podría estar asociado a que los usuarios de esta muestra presentan una media de años de consumo menor (alrededor de 7 años), sin embargo, los consumidores frecuentes cometieron al menos un error de este tipo, mientras que los controles no cometieron ninguno. Estos datos sugieren que los años de consumo afectan el tipo de error que se comete, pero que el desempeño en esta prueba es consistentemente deficiente en los usuarios de la Cannabis. Un desempeño pobre en esta prueba nos habla de una dificultad para cambiar adaptativamente la conducta en presencia de cambios de contingencias en el ambiente y dificultades para incorporar la retroalimentación como guía.

El síndrome disejecutivo, cuando el área afectada es la Región Dorsolateral, se caracteriza por la dificultad para generar nuevas hipótesis, así como para resolver problemas complejos y la pérdida de la Flexibilidad Cognitiva, con una acusada tendencia a perseverar, esto indica que el consumo de la Cannabis afecta la esta región, de manera similar a las personas, que por diferentes etiologías, tienen daño en esta región.

Por todo lo anterior, se puede concluir que la Función Ejecutiva de Flexibilidad Mental, se afecta por el consumo frecuente de la Cannabis.

b. Productividad (Fluidez Verbal y Generación de Categorías Semánticas)

Se encontró que los consumidores frecuentes producen menor cantidad de verbos que los consumidores moderados y estos dos grupos producen significativamente menos verbos que los controles.

Actualmente se propone que la Fluidez Verbal de verbos es más sensible para evaluar a la CPF, ya que las acciones se encuentran representadas en la Corteza Premotora (Piatt y cols. 1999, en Flores, 2006), en otras investigaciones se ha evaluado la Fluidez Verbal pero de tipo Semántica y Fonológica, encontrando datos discrepantes, algunos encuentran que la Productividad es baja (Messinis, 2006), pero otras no encuentran diferencias entre grupos (Pope, 1996; 2001). De acuerdo a estos resultados, la Productividad evaluada con fluidez de verbos es menor en los consumidores, por lo que esta Función Ejecutiva si se encuentra afectada.

En la Generación de Categorías Semánticas no se encontraron diferencias significativas y los resultados fueron parecidos en los tres grupos, por lo que es consistente con lo que encontró Pope (1996, 2001).

La baja Productividad, nos revela una baja velocidad y precisión en la búsqueda y actualización de la información, así como una producción deficiente de elementos en un tiempo eficiente. De acuerdo a estos resultados, la producción de categorías semánticas, al parecer, no está siendo afectada por el consumo, pero sí la fluidez de verbos. El síndrome disejecutivo, se caracteriza por la disminución de la fluidez verbal, cuando la región afectada es la Dorsolateral y los datos anteriormente descritos concuerdan con las características de este síndrome.

c. Planeación visoespacial y secuencial (Laberintos y Torre de Hanoi)

La Planeación, en sus dos modalidades parece no estar afectada por el consumo de la Cannabis, ya que no se cometieron errores de planeación en los Laberintos y los movimientos realizados en la Torre de Hanoi fueron casi los mismos en los tres grupos. Esta Función Ejecutiva no sido evaluada en otras investigaciones, por lo que es importante decir que esta capacidad de prospectiva temporal, que permite integrar secuencias y desarrollar pasos para lograr metas, al parecer no se encuentra afectada.

A pesar de que parece no estar afectada la Planeación, el tiempo requerido para la realización la Torre de Hanoi, en sus dos variantes, fue mayor en ambos grupos de consumidores, a pesar de no ser significativa, en el perfil se diagnostica como normal bajo.

d. Control Mental (Resta Consecutiva)

En la prueba de Resta Consecutiva, el desempeño fue igual en los tres grupos, es decir, todos fueron capaces de restar correctamente de forma consecutiva de 7 en 7 a partir del 100. Sin embargo, el tiempo requerido por los consumidores frecuentes fue significativamente mayor al menos por medio minuto que el de los controles. Esto podría indicar que los consumidores frecuentes sacrifican el tiempo por la precisión.

Los resultados coinciden con el estudio de Solowij (2002), pero con adiciones seriales auditivas, donde el desempeño fue acertado pero lento en los usuarios de Cannabis.

e. Memoria de Trabajo Visoespacial y Verbal (Señalamiento Autodirigido y Secuencial, Ordenamiento Alfabético)

En la tarea de Señalamiento Autodirigido, ambos grupos de consumidores obtuvieron menos aciertos que los controles, existió una tendencia de los consumidores moderados a tener menos aciertos que los frecuentes.

El desempeño de los consumidores frecuentes se caracterizó por presentar significativamente más errores perseverativos que los controles, esto quiere decir, que señalaban más de una vez la misma figura. El desempeño de los consumidores moderados se caracterizó por cometer, al igual que los frecuentes, errores perseverativos, pero además cometieron más errores de omisión (es decir, que olvidan señalar figuras) comparado con los controles y con los consumidores frecuentes. Estos resultados pueden implicar que el patrón de consumo afecta de forma diferente el desempeño de tareas de Memoria de Trabajo Visoespacial cuando la tarea es autodirigida, por una lado el consumo frecuente se caracteriza por mantener una respuesta perseverativa, es decir, por mantener un *loop* cognitivo que provoca un bajo desempeño en la prueba, ya que las figuras señaladas más de una vez se cancelan, mientras que el consumo moderado se caracteriza por omitir figuras no señaladas, lo que podría implicar una reducción del *span* de memoria, además de presentarse una respuesta perseverativa. Una de las condiciones de la prueba es superar la cantidad de elementos que un sujeto puede recordar, produciéndose así un efecto de *supraspan*, al parecer este efecto no se produce de manera adecuada en los consumidores moderados.

Los resultados obtenidos para el grupo de consumidores frecuentes, concuerdan con los reportados por Pope (1996) en donde se concluye que en consumidores frecuentes (consumo diario) la memoria *per se* no se encuentra alterada, pero si el procesamiento ejecutivo, evidenciado por una tendencia perseverativa. Así mismo, los resultados encontrados en los consumidores moderados, apoyan los encontrados por Suárez (2008) en donde los consumidores moderados (2 a 3 veces por semana) obtuvieron un

índice de memoria menor a los frecuentes (aunque los frecuentes presentaron un desempeño más pobre que los moderados en el resto de la batería).

Adicionalmente, en la prueba de Señalamiento Autodirigido, el Tiempo de Ejecución fue significativamente mayor en los consumidores frecuentes que en los controles, y el tiempo requerido por los moderados presentó una tendencia a ser mayor que el de los controles, por lo que, al menos, en esta tarea, los sujetos además de tardarse más, cometen más perseveraciones, por lo que no hay sacrificio del tiempo por la precisión.

En la tarea de Señalamiento Secuencial, no se vieron diferencias en el desempeño, por lo que, al parecer, cuando se trata de una tarea de Memoria de Trabajo donde se debe seguir un orden específico de señalamiento, los consumidores no tienen dificultades. En un estudio con adolescentes (Harvey, 2007), los consumidores cometieron más errores y una estrategia más deficiente en una tarea de Memoria de Trabajo espacial. De acuerdo con estos resultados, las deficiencias en la Memoria de Trabajo Visoespacial sólo se presentan en tareas autodirigidas. Esta deficiencia se presentó más en la perseveración y omisión, que en la estrategia de resolución, por lo que podemos hablar de una manipulación deficiente de la información a corto plazo o “en línea” al no guardar en memoria operativa los elementos ya señalados y, por tanto, volverlos a señalar u olvidarlos.

En la tarea de Ordenamiento Alfabético, se encontró que los consumidores frecuentes cometieron el doble de errores de orden que los controles. Esta tarea consiste en manipular la información de una lista de palabras, al ordenarla alfabéticamente, además de retener las palabras en la memoria, recordemos que el alfabeto es un conocimiento cristalizado en las personas con la escolaridad de esta muestra, por lo que los resultados apuntan a que hay deficiencias en la manipulación “en línea” de la información verbal, al menos con un consumo diario de la Cannabis.

El Señalamiento Autodirigido y Secuencial, así como el Ordenamiento Alfabético son tareas que involucran a la Memoria de Trabajo. Esta memoria es un sistema de multicomponentes, que incluye el mantenimiento activo y la manipulación de la información almacenada para planear y guiar el comportamiento. Por lo que es una FE de gran importancia que, al parecer, se encuentra afectada, tanto en el boceto fonológico, evidenciada por una mayor cantidad de errores al ordenar alfabéticamente un conjunto de palabras; como en la agenda visoespacial, evidente en el bajo desempeño en una tarea de señalamiento autodirigido. Los déficits encontrados en la Memoria de Trabajo se asocian con la inhabilidad de activar la CPF en respuesta a las demandas de la tarea (Block, 2002)

En los estudios de neuroimagen, se ha visto que existen alteraciones funcionales cerebrales durante la realización de tareas de Memoria de Trabajo, presentando disminución de la activación en la CPDL (Yungelun-Todd y cols., 1999) o bien, aumento en la activación de esta zona (Kanayama y cols., 2004) pero, además, se activan áreas no relacionadas generalmente con la realización de estas tareas, por lo que se sugiere un efecto de compensación.

f. Control Motriz (Laberintos)

Se encontró que los consumidores moderados cometieron más errores de Atravesar Paredes en los Laberintos que los controles, pero esto no se vio en los frecuentes, a pesar de ser significativo los puntajes variaron en un rango de sólo un error, por lo que no es un dato representativo. Discrepando de este modo con Bolla (2002), quien encontró que la destreza manual decrementa con la frecuencia y cantidad de consumo, pero en este estudio la muestra es pequeña.

g. Inhibición (Stroop a y b)

No se vieron diferencias en el desempeño de las pruebas Stroop, en concordancia con los que encontró Pope (1996) en universitarios consumidores y en consumidores severos actuales (Pope, 2001), donde no existieron diferencias en el desempeño. Igualmente, Bolla (2002) encontró que sólo existían diferencias en el desempeño en consumidores severos, con bajo CI, lo cual se puede explicar porque la muestra en estudio es de nivel universitario, por lo que se asume que el CI debe ser alto. Sin embargo, Solowij (2002) si encontró que los usuarios de largo plazo presentaban un menor desempeño en la condición de interferencia. Por lo que, aunque, no hay concordancia en los estudios, los resultados obtenidos apoyan a los hallazgos de que no hay diferencias en el desempeño de esta tarea.

Esta tarea se ha estudiado con neuroimagen (Eldreth, 2004), donde no se vieron diferencias en el desempeño, pero los consumidores presentan patrones de activación atípicos, por lo que parece que los consumidores compensan utilizando una red alternativa para resolver la tarea.

Las tareas tipo Stroop, requieren de la supresión de la respuesta más habitual, a favor de la atípica, al parecer, el consumo de Cannabis no afecta esta Función Ejecutiva, al menos conductualmente, ya que de acuerdo a la evidencia en neuroimagen si hay afectación funcional.

h. Procesamiento Riesgo-Beneficio (Juego de Cartas; IGT)

En el total de puntos y el porcentaje de riesgo no se vieron diferencias entre los grupos, aunque sí se vio una tendencia a tener un desempeño menor, acercándose a ser significativo.

En un estudio que midió el desempeño de la prueba IGT, con neuroimagen, se encontró que el desempeño decrementaba y las alteraciones en la CPF aumentaban, mientras aumentaba la cantidad de Cannabis consumida (Bolla, 2005), además, se ha visto que el procesamiento riesgo-beneficio se encuentra alterado en los consumidores (Whitlow, 2004). Por tanto, estos resultados podrían indicar que si se sigue consumiendo Cannabis, las deficiencias en el procesamiento Riesgo-Beneficio se harán más evidentes.

i. Abstracción (Categorías Abstractas y Selección de Refranes)

En la Generación de Categorías Abstractas no existieron diferencias entre grupos. Por lo que la generación de categorías abstractas está intacta en todos los sujetos.

En la tarea de Refranes, los aciertos no difirieron significativamente entre los grupos, excepto por una tendencia de los consumidores frecuentes a tener mayor calificación, al menos por un punto, que los controles. Block (1993) había visto una tendencia similar, ya que los consumidores presentaban mejoras en la formación de conceptos, pero sólo en los difusos. Aunque es difícil definir los conceptos difusos, entender el sentido de los refranes demanda que la persona extraiga el contenido no explícito de una frase. Al parecer, la abstracción es un proceso que aparentemente tiene mejoras con el consumo de Cannabis.

Sin embargo, el tiempo requerido para realizar la tarea fue significativamente mayor en ambos grupos de consumidores *versus* el de los controles, y los consumidores frecuentes requirieron aún más tiempo que los moderados.

j. Metamemoria (Curva de Metamemoria)

No se encontraron diferencias en el desempeño de esta tarea, por lo que los procesos de metacognición podrían no estar alterados por el consumo de Cannabis.

6.3 Respuesta Perseverativa y Tiempo de Ejecución en los Consumidores Frecuentes de la Cannabis

Dos de los resultados más sobresalientes, fueron la Respuesta Perseverativa y el Tiempo de Ejecución, por lo que se discutirán más ampliamente.

1. Respuesta perseverativa

Tanto en la tarea de Clasificación de Cartas, como en la de Señalamiento Autodirigido, se vio una tendencia marcada hacia la perseveración, sin embargo, aunque ambos son errores, son diferentes en cuanto a la función que se está evaluando.

Las perseveraciones en la tarea de Clasificación de Cartas se refieren a la repetición de una respuesta señalada previamente como incorrecta. Así pues, implica una incapacidad para cambiar rápidamente una respuesta, cuando ésta ya no es correcta. El comportamiento perseverativo es el resultado de la inflexibilidad en la respuesta, en particular, de la flexibilidad reactiva, que es aquella que implica la capacidad de modificar el comportamiento en función de las exigencias del contexto (Lezak, 2004).

Por lo general, las personas tenemos que cambiar nuestra conducta, ya que vivimos en un ambiente cambiante que exige que nos adaptemos a nuevas condiciones constantemente. Por tanto, la perseveración es una alteración que resulta de poca flexibilidad en el pensamiento o, dicho de otra forma, rigidez en el pensamiento.

Desde el punto de vista cognitivo, este patrón de respuesta es poco adaptativo, ya que implica una dificultad de adaptar la conducta a las contingencias ambientales. Entre las muchas teorías y modelos propuestos en la literatura sobre el rol de la CPF en el comportamiento, se encuentra la de Mesulam (2002), según la cual el encéfalo tendría un modo de funcionamiento por defecto (*default mode*), en el que el estímulo ambiental familiar evoca respuestas automáticas, inflexibles y de gratificación inmediata, entonces, la función de la CPF es suprimir y trascender este modo de respuesta, posibilitando la generación de otras respuestas más flexibles y eficientes. Dentro de este modelo una función nuclear es la supresión o inhibición de la perseveración (Slachevsky, 2005). De acuerdo a la evidencia de un funcionamiento más bajo de la CPF, encontrado en la neuroimagen y, de acuerdo con la tendencia a la perseveración encontrado en los estudios cognitivos, los consumidores frecuentes están suprimiendo el funcionamiento adecuado de la CPF, dando como resultado el funcionamiento por defecto, al menos, al no cumplir con la flexibilidad estímulo-respuesta.

Varias investigaciones han encontrado que el consumo continuado de la Cannabis conlleva a un desempeño inadecuado en pruebas de Flexibilidad Cognitiva, evidenciado por un mayor número de errores perseverativos, por lo que, al parecer esta Función Ejecutiva esta comprometida.

Por otro lado, la perseveración en la tarea de Señalamiento Autodirigido, implica deficiencias en la capacidad de mantener en la memoria los elementos ya señalados. Esta tendencia a la repetición, puede indicar que la Memoria de Trabajo Visoespacial se encuentra alterada por el consumo frecuente de la Cannabis.

Al hacer el análisis de correlación entre las perseveraciones de ambas pruebas se encontró que se relacionan significativamente de forma positiva, es decir, a mayor número de perseveraciones en la prueba de Clasificación de Cartas, mayor la cantidad de perseveraciones en la prueba de Señalamiento Autodirigido. Ahora bien, los consumidores frecuentes cometieron al menos una perseveración más en la prueba de Señalamiento Autodirigido que los moderados, misma tendencia que se cumple en las perseveraciones y perseveraciones de criterio de la prueba de Clasificación de Cartas, por lo que al parecer la tendencia se hace más evidente cuanto mayor es el consumo y se presenta en la realización de diferentes tareas.

2. Tiempo de Ejecución

Los consumidores frecuentes y moderados presentan un Tiempo de Ejecución significativamente mayor en la prueba de Resta Sucesiva y Señalamiento Autodirigido., así como en el tiempo requerido en los dos problemas de la Torre de Hanoi. También se encontró una tendencia similar en la prueba de Clasificación de Cartas y en el Stroop. Así mismo, se observó que los consumidores frecuentes requirieron más tiempo que los moderados y que los controles en la prueba de Refranes, en esta prueba el sujeto trabaja solo, es decir, se le da la hoja y el sujeto lo resuelve, con la consigna de que lo haga rápido y se le toma el tiempo.

En diversas investigaciones se ha descrito un Tiempo de Ejecución mayor en tareas cognitivas, por ejemplo, los universitarios consumidores frecuentes tardaron más que los esporádicos en la tarea Stroop (Pope & Yungelun-Todd, 1996); en tareas de Memoria de Trabajo, como Test del Alfabeto y Adiciones Seriales Sucesivas, se encontró un desempeño más lento, y además el tiempo requerido aumentaba mientras aumentaba el tiempo de consumo (Solowij, 2002); también en el test de funcionamiento ejecutivo (*Trial Making Test*), los consumidores moderados requieren más tiempo que los esporádicos (Bolla, 2002).

En la naturaleza, los fenómenos relevantes para los organismos se presentan en secuencias temporales, es necesario que la Psicología estudie la percepción del tiempo, la estimación temporal, el tiempo de reacción, entre otros. La existencia de regularidades temporales, tanto en los sucesos externos, como en los procesos cognitivos internos, han llevado a los investigadores a plantear que existe un mecanismo cerebral especializado en el procesamiento del tiempo en sus diferentes modalidades. La capacidad de procesar el tiempo y de planear secuencialmente el comportamiento es una función cognitiva esencial para que un individuo funcione adecuadamente en un mundo dinámico (Meck & Benson, 2002).

Se ha visto que los pacientes con lesiones en los lóbulos frontales presentan dificultades en tareas que involucran el ordenamiento temporal, como la secuenciación, además de tener dificultades para hacer juicios de temporalidad (estimación de intervalos).

Los sustratos neurales implicados en estos procesos incluyen al cerebelo, ganglios basales, corteza parietal y CPF. Estudios con animales confirman que el sistema endocannabinoide (eCB) está involucrado en el procesamiento temporal (Han & Robinson, 2001, Crystal, Maxwell & Hohmann, 2003; en Solowij, 2007). Adicionalmente, el sustrato anatómico de la estimación temporal es presumiblemente el núcleo estriado y resulta de la interacción entre proyecciones Glutamatérgicas de la CPF y de las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra (Meck & Benson, 2002).

Se ha propuesto que el cerebelo funciona como un reloj interno, la evidencia que subyace a esta idea, es que los pacientes con atrofia cerebelar presentan deficiencias para hacer juicios temporales (Daum & Ackermann, 1995). En estudios con neuroimagen se han visto deficiencias metabólicas y del flujo sanguíneo en esta región en consumidores frecuentes de Cannabis (Block, 2000). Adicionalmente, Solowij (2002) encontró que los consumidores de largo plazo subestiman el tiempo un tercio del tiempo real. Y debido a que es una de las regiones con más densidades de receptor CB1, es posible inferir que la administración repetida de la Cannabis, conlleva a problemas en la estimación temporal.

Clínicamente, se ha visto que el consumo continuado de Cannabis, conlleva al entecimiento en el pensamiento (Stimmel, 2002). Adicionalmente, ya que el Tiempo de Ejecución fue mayor en las pruebas, podemos sugerir que dada la reducción en la Fluidez Verbal (ver Productividad), la cual evalúa la producción en un tiempo eficiente, la actualización y búsqueda de elementos, el defecto se encuentra en la rapidez de

pensamiento, más que en la actualización y búsqueda, lo cual apoya la hipótesis de un procesamiento de información más lento.

En esta investigación no se midió la estimación temporal, sin embargo, en la mayoría de las pruebas se les pedía responder lo más rápido posible y los consumidores de Cannabis consistentemente tardaron más en completar las tareas que los controles. Por lo que, podría ser que los sujetos percibieron que trabajaban rápido, cuando el tiempo real fue mucho mayor.

Así pues, aunque el Tiempo de Ejecución es una medida indirecta del procesamiento temporal, se propone que en estudios posteriores sería interesante determinar la naturaleza y el tipo de proceso que está siendo afectado por el consumo frecuente de la Cannabis. Es decir, definir si es un problema de procesamiento de información más lento, una percepción alterada, o bien un problema en el procesamiento temporal (incorrecta codificación de los eventos temporales).

6.4 Implicaciones Neurobiológicas de los Efectos en las Funciones Ejecutivas por el Consumo Frecuente de la Cannabis

Investigaciones actuales han propuesto que los déficits cognitivos persistentes resultantes de la administración repetida de la Cannabis involucran al sistema cannabinoide endógeno (eCB).

El receptor CB1, es el receptor metabotrópico más abundante en el cerebro y esta involucrado en muchos eventos fisiológicos y comportamentales importantes (Howlett y cols., 2004) esta localizado en las terminaciones presinápticas y su activación inhibe la transmisión sináptica. Se ha sugerido que, el sistema eCB puede modular la actividad neuronal de otros sistemas de transmisión, como son el sistema dopaminérgico, GABAérgico y glutamatérgico y esta distribuido en altas densidades en regiones involucradas con la cognición, particularmente en el hipocampo, Corteza Prefrontal, cíngulo anterior, ganglios basales y cerebelo.

El sistema eCB, tiene sus ligandos endógenos, la Anandamida y el 2-AG, por mencionar algunos, llamados endocannabinoides. Estos son sintetizados a demanda a través del anclaje de precursores en la membrana y están involucrados en varios procesos de señalización de rango corto (Piomelli, 2003, en Solowij, 2007). Además, median el flujo de información en el cerebro a través de una señalización retrógrada, modulando la liberación inhibitoria y excitatoria de neurotransmisores, cruciales en la plasticidad sináptica, supresión de la despolarización inducida por inhibición o excitación, potenciación de largo-plazo (y por tanto, de aprendizaje), memoria y otras funciones cognitivas superiores. Consistentemente con esta noción, al sistema eCB se le ha involucrado con una serie de funciones de conducta como la ingesta de comida, la motricidad, las emociones, entre otras (Di Marzo, 2004), así también se ha sugerido que juega un papel importante en varias funciones cognitivas (Pattij y col., 2008). Datos de estudios preclínicos (Egerton y cols., 2006; Solowij & Michie, 2007) apuntan a la participación del sistema eCB en el Funcionamiento Ejecutivo, como es la Flexibilidad Cognitiva y la Memoria de Trabajo.

Las altas densidades del receptor CB1 en la CPF, sugieren que el sistema eCB puede estar modulando la liberación de otros neurotransmisores que a su vez intervienen en las Funciones Ejecutivas, como sería el caso del GABA, el glutamato, la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. Actualmente, se ha encontrado receptor CB1 en las terminales presinápticas de estos neurotransmisores (para una revisión, ver Pattij, 2008). Aunque no se ha encontrado CB1 en terminales dopaminérgicas, si existe evidencia de que agonistas del CB1 como el THC, produce un incremento de la transmisión de Dopamina en la Corteza Prefrontal (Jentsch, 1997; en Pattij, 2008) y el núcleo accumbens (Cheer y cols., 2004; en Pattij, 2008). Estos hallazgos ilustran que de manera indirecta que el sistema eCB modula la acción dopaminérgica, presumiblemente a través de la inhibición del GABA en neuronas dopaminérgicas en la CPF (Pistis, 2001; en Pattij, 2008) y Área Ventral Tegmental (Lupica, 2005). La modulación de la transmisión de Dopamina, es de particular importancia, ya que la DA esta involucrada de forma crucial en el Funcionamiento Ejecutivo.

La investigación ha demostrado que, como resultado de la exposición a cannabinoides, existen alteraciones en el funcionamiento de las regiones con grandes cantidades de receptor CB1 en el cerebro y que son relevantes cognitivamente por los sistemas de neuromodulación (DA, 5-HT, GABA y Glutamato). Alteraciones en la funcionalidad del sistema eCB, como la irrupción de la regulación del receptor, desensibilización y cambios en la eficacia del flujo, acompañan al desarrollo de tolerancia y dependencia, es decir, neuroadaptaciones, que ocurren frecuentemente después de la administración crónica de cannabinoides (Hoffman, 2003 & Sim-Selley, 2003; en Solowij, 2007).

En conclusión, podemos decir que el uso a largo plazo de la Cannabis puede resultar en la alteración del funcionamiento del receptor cannabinoide, que se ha asociado con la modulación de sistemas de neurotransmisión importantes en tareas cognitivas, debido a que la CPF, el hipocampo y el cerebelo juegan un papel importante en las FE, la memoria y la destreza manual; y por la abundante densidad de receptor cannabinoide en estas regiones es plausible pensar que el THC tiene un efecto nocivo en estas regiones cerebrales. Adicionalmente, se propone que la exposición a cannabinoides exógenos puede interrumpir la señalización interneural y el procesamiento de información cerebral, modulada por el sistema eCB.

6.5 Respecto a la contribución de la CPF en la Adicción

La Adicción es un proceso complejo del cerebro, que resulta de la administración repetida de una droga. Los cambios neurobiológicos que subyacen a la adicción, se presentan principalmente en lo que se conoce como Circuito de Recompensa, al aumentarse la DA en el espacio sináptico de las regiones límbicas, se promuevan las acciones reforzadoras de las drogas de abuso. Sin embargo, retomando el modelo de Goldstein & Volkow (2002) que sostiene que el aumento de DA no es suficiente para desencadenar un proceso adictivo, sino que se requiere de cambios funcionales o estructurales en circuitos relacionados con este neurotransmisor, como es el caso de la CPF. Esta hipótesis ha sido sustentada con los hallazgos de neuroimagen, en los

cuales se han encontrado alteraciones funcionales en esta zona en personas adictas a varios tipos de drogas.

Partiendo de la noción de que:

1.-El THC tiene la capacidad de incrementar la liberación de DA en estructuras del sistema mesocorticolímbico, incluyendo a la CPF (Jentsch, 1997; en Pattij, 2008).

2.-El receptor CB1 tiene altas densidades en estructuras importantes en el desarrollo de la adicción, como el área ventral tegmental y los ganglios basales (como en núcleo accumbens). Las cuales tienen proyecciones ascendentes importantes hacia la CPF.

3.- Y que la evidencia científica con estudios de neuroimagen han mostrado alteraciones funcionales y estructurales de la CPF (Lundqvist, 2001), así como los hallazgos cognitivos que han mostrado deficiencias en las Funciones Ejecutivas, mediadas por la CPF.

La aportación desde la perspectiva neuropsicológica, en el caso específico de los procesos cognitivos, es importante para complementar el modelo de adicción que considera a la CPF como una parte fundamental del proceso de la adicción, y también proporciona la oportunidad de proponer técnicas de diagnóstico y tratamiento adecuados para las disfunciones específicas que puedan localizarse en los adictos a la Cannabis.

Goldstein & Volkow (2002) consideran que el proceso más afectado es la inhibición y en varias investigaciones, incluyendo esta tesis, se ha encontrado que el consumo frecuente de la Cannabis resulta en una tendencia marcada a la perseveración, más que deficiencias en procesos inhibitorios. Por lo que en el consumo de la Cannabis, hay una tendencia promitente a tener un pensamiento inflexible y a no adaptar las respuestas a las contingencias, y menor tendencia a no inhibir respuestas automáticas.

Por lo tanto, se considera que la CPF juega un rol importante en abuso de sustancias/adicción y la disfunción en esta área puede estar asociada con la persistencia del comportamiento auto-destructivo del uso de drogas y resistencia al tratamiento (Bolla, 1998; en Bolla, 2002).

6.6 ¿El Consumo Temprano de la Cannabis afecta el Desempeño Cognitivo Prefrontal?

La Edad de Inicio de consumo, puede ser un factor crítico en los efectos cognitivos por el consumo de la Cannabis; ya que se dice que el deterioro puede ser potencialmente mayor si el consumo comienza en periodos significativos del desarrollo, como es el caso de la adolescencia. Durante esta etapa el cerebro aún se está desarrollando, por lo que es más vulnerable. De acuerdo a la hipótesis de Pope y cols. (2003), los individuos que inician el consumo de Cannabis en una edad temprana, pueden ser más vulnerables a presentar déficits neuropsicológicos que los individuos que inician el consumo después.

Ahora bien, debido a que la Corteza Prefrontal (CPF), es la última en madurar, es decir, en estar totalmente mielinizada y conectada funcionalmente (Restak, 2001; en Guevara, 2004) y a que la adquisición de las Funciones Ejecutivas, soportadas por la CPF, se desarrollan lentamente desde el primer año de vida, teniendo dos picos importantes a los 4 y 18 años, en adelante se estabiliza y declina en la vejez, como una “U” invertida (Diamond, 2002), se puede considerar que la adolescencia es un periodo altamente sensible en el desarrollo. Por lo tanto, es importante evaluar neuropsicológicamente la CPF en consumidores de Cannabis, que iniciaron su consumo durante la adolescencia, ya que podrían tener más déficits cognitivos que aquellos que iniciaron a consumir pasada esta etapa.

De acuerdo con esta hipótesis, en esta tesis se evaluaron a 17 sujetos con una edad de inicio temprana (alrededor de 15 años) y 16 sujetos con una edad de inicio tardía (alrededor de los 18 años) y se comparó su desempeño con 28 controles. Los resultados obtenidos no fueron los esperados, ya que las diferencias significativas se presentaron entre ambos grupos de consumidores comparados con los controles, pero no entre estos dos grupos. Sin embargo, si se vio una tendencia de los consumidores de inicio temprano (ITE) a presentar más diferencias con los controles, que los de inicio tardío (ITA).

En el Puntaje Total de la batería, el puntaje mas alto lo obtienen los controles, seguido por los consumidores de ITA y el más bajo lo obtienen los consumidores ITE. Por lo que, aún cuando no son significativamente diferentes los puntajes entre consumidores, si existe una tendencia a que el desempeño sea más deficiente en aquellos que iniciaron el consumo en edades tempranas.

La región que parece más afectada es la Región Orbito-Medial, que esta implicada en procesos como la regulación de emociones, la toma de decisiones (Damasio, 1998), los ajustes de la conducta (Elliot y cols., 2000), la inhibición, la detección y solución de problemas, así como la regulación de la atención y estados motivacionales (Fuster, 2002), conductas muy relacionadas con el consumo y abuso de drogas. Los resultados son consistentes con los anteriores que encuentran que los sujetos consumidores que inician el consumo la adolescencia tienen más déficits en estas conductas.

De acuerdo a los puntajes de las subpruebas relacionadas con la Región Dorsolateral, en su parte de Funciones Ejecutivas, los resultados significativos se agruparon en el test de Clasificación de Cartas. Donde tanto consumidores ITE, como ITA se desempeñaron más deficientemente comparado que los controles, destacando que los errores perseverativos fueron más frecuentes en ambos grupos de consumidores. En un estudio de Lane (2007), se vio que los adolescentes presentaban una tendencia marcada a la perseveración, por lo que presumiblemente, esta tendencia se mantiene desde la adolescencia y mientras continúe el consumo.

Ambos grupos de consumidores, generaron menos palabras que los controles, en la prueba de Fluidez Verbal, y los consumidores de ITE aún menos que los consumidores de ITA. Debido a que se había visto que los consumidores frecuentes generan menos

verbos que los moderados, podríamos suponer que la poca Productividad es consecuencia del consumo temprano, como del consumo frecuente, lo cual también se vio en la Productividad de Categorías Semánticas. Una explicación similar a la anterior, se puede dar al mayor tiempo de ejecución de los consumidores de ITE, en la prueba de restas consecutivas.

Los puntajes de la Región PFDL, en su sección de Memoria de Trabajo visoespacial autodirigida, los aciertos fueron menores en los consumidores de ITE, que los de ITA y los aciertos de los controles, encontrándose una mayor tendencia a la perseveración y un Tiempo de Ejecución mayor en los consumidores ITE *versus* los controles. Al parecer hay una tendencia a que la Edad de Inicio afecta el desempeño de tareas de Memoria de Trabajo.

A pesar, de que el puntaje de la ROM, es menor en los consumidores, no se vieron diferencias importantes en las subpruebas, por lo que el desempeño es similar en los tres grupos, pero consistentemente más bajo en los consumidores. En el perfil de desempeño los consumidores de Inicio Temprano obtienen una clasificación de Alteración severa en el puntaje del Stroop A, a pesar de que no fue significativo, es posible que la inhibición esté afectada por el consumo temprano de la Cannabis, aunque al ser un dato más cualitativo se tendrá que investigar más.

El único puntaje significativo en las RA, es el tiempo de ejecución de la tarea de refranes. Por lo que, el tiempo de ejecución también es sensible a la edad de inicio de consumo.

Retomando, las 3 teorías que plantean Pope y cols. (2001). Donde la primera es que las deficiencias son innatas, la segunda es que tienen que ver con la escolaridad deficiente y la tercera que la Cannabis produce neurotoxicidad acumulativa. Podemos en primera, desacreditar la segunda teoría, ya que todos los sujetos de esta muestra se encuentran estudiando la universidad. Sin embargo, las otras dos son aún vigentes, ya que los resultados obtenidos no permitieron clarificar esta cuestión, aunque, al menos la tendencia la perseveración, la pobre Flexibilidad Mental y el tiempo de ejecución, parecen ser efecto del consumo. Una cuestión interesante para próximas investigaciones es la Memoria de Trabajo.

Debido a que ambos grupos de consumidores no difirieron en la ejecución y que su desempeño es aún normal, podemos afirmar, que los resultados son consistentes, con la suposición de que los individuos con altas funciones intelectuales o Reserva Cognitiva, tienen un umbral más alto para desarrollar déficits neurocognitivos después de un factor de daño cerebral, como puede ser la exposición a cannabinoides exógenos (Stern, 2002).

6.7 Alcances, Limitaciones y Sugerencias

Este tipo de estudios son innovadores en México y tienen los siguientes alcances:

- Conocer las consecuencias cognitivas resultantes del consumo será de ayuda para dar sustento a los hallazgos obtenidos con otras técnicas, como las de neuroimagen.
- Ayudan a entender las posibles funciones neurobiológicas del Sistema Endocannabinoide.
- Describir el perfil cognitivo del consumidor frecuente de la Cannabis podrá ser de ayuda para la prevención y el tratamiento de la adicción, ya que al conocer la naturaleza de las deficiencias cognitivas, los tratamientos se pueden enfocar a mejorar y/o rehabilitar las funciones comprometidas.
- Conocer las consecuencias del consumo frecuente podrá aportar datos objetivos que contribuyan al debate actual sobre el uso terapéutico de la Cannabis y la consecuente legislación.
- Conocer las implicaciones del inicio del consumo de la Cannabis durante la adolescencia, podrá ser de ayuda para que la prevención de la adicción se enfoque a esta población, que es además la más expuesta y vulnerable.

En la presente investigación, como en la mayoría de los estudios de este tipo se tienen varias limitaciones:

- La cuantificación del consumo es complicada, debido a que se usan autoreportes, además la Cannabis es una droga ilícita, por lo que no se tiene control de la calidad, ni de la potencia de la misma.
- No se tuvo un control absoluto sobre la abstinencia de los sujetos, por un lado las medidas fisiológicas no son confiables, y por otro el internar a los sujetos para ser monitoreados resulta muy costoso.
- Debido a que se excluyó a los sujetos con comorbilidad psiquiátrica (síntomas de ansiedad y depresión) y consumo excesivo de alcohol, no se pueden generalizar los resultados a todos los consumidores de la Cannabis ya que estos factores son características propias de los consumidores de drogas.

Algunas sugerencias para futuras investigaciones son:

- Aumentar la cantidad de sujetos evaluados, ampliar el rango de edad y de consumo. Incluir evaluaciones de sujetos con consumo de alcohol y con comorbilidad psiquiátrica para poder generalizar los resultados a la población de consumidores.
- Se deben buscar maneras efectivas de monitorear la abstinencia.
- Se deberá evaluar si las deficiencias encontradas tienen un correlato en la vida académica y cotidiana de los sujetos.
- Esclarecer si existe recuperación parcial o total de las funciones afectadas después de un periodo mayor de abstinencia y los factores que podrían contribuir en ésta recuperación.

- Para conocer si las deficiencias neuropsicológicas son premórbidas o consecuencia del consumo, se sugieren estudios longitudinales y/o pruebas de Coeficiente Intelectual, que suelen ser buenos indicadores, aunque lo ideal sería tener esos datos, previo a que se presente el consumo.
- Realizar más estudios con técnicas de neuroimagen funcional durante la ejecución de tareas prefrontales.

6. 8 Conclusiones

- Ya que no existen deficiencias cognitivas prefrontales globales, no podemos hablar de alteraciones frontales, sin embargo si existen afectaciones de funciones cognitivas específicas, como son la Flexibilidad Mental, la Productividad y la Memoria de Trabajo, las cuales son cruciales para el adecuado funcionamiento académico.
- La Respuesta Perseverativa y el Tiempo de Ejecución extendido, parecen ser las características que describen el perfil cognitivo del consumidor frecuente.
- Al parecer, el patrón de consumo afecta de manera distinta la ejecución de tareas de Memoria de Trabajo Visoespacial, ya que en la tarea de Señalamiento Autodirigido, los consumidores con una frecuencia de consumo diario muestran mayor número de perseveraciones, que indica que los sujetos tienden a formar *loops* cognitivos. Por otro lado, los consumidores con una frecuencia de consumo de 4 veces a la semana, además de presentar repuestas perseverativas, omiten con mayor frecuencia, indicando que el *span* de memoria podría estar reducido.
- El bajo desempeño prefrontal podría estar contribuyendo a la adicción, ya que esta región esta íntimamente relacionada con el proceso adictivo. La perseveración, más que la inhibición, parece ser la característica que acompaña a la persistencia en el consumo a pesar de las consecuencias negativas.
- A pesar de que no se pudo determinar si la edad de inicio es un factor que influye en las deficiencias cognitivas, los resultados señalan que existe una tendencia de los consumidores actuales, que iniciaron su consumo antes de los 16 años, a tener un desempeño cognitivo menor que aquellos que iniciaron a consumir después y de aquellos que no consumen drogas.

REFERENCIAS

1. Afifi A. & Bergman, R., (2001) *Neuroanatomía funcional. Texto y Atlas*. México: McGraw Hill Interamericana. pp. 375-376.
2. Ameri, A. (1999) *The Effects of Cannabinoids on the Brain*. *Progress in Neurobiology* 58: 315-348.
3. Amici, S. & Boxer, A. (2007) *Oiling the Gears of the Mind. Roles for acetylcholine in the modulation of attention*. En Miller, B & Cummings, J. (2002) *The human frontal lobes. Functions & Disorders*. EUA: The Guilford Press. pp. 135-144
4. Ardila, A. & Rosselli, M. (2007) *Neuropsicología Clínica*. México: Manual Moderno. pp. 187-197; 277-281.
5. Ardila, A. & Ostrosky-Solís, F. (2000) *Diagnostico del daño cerebral. Enfoque neuropsicológico*. 3° edición. México: Trillas.
6. Arnsten, A. & Robbins, T. (2002) *Neurochemical Modulation of Prefrontal Cortical Function in Humans and Animals*. En Stuss, D. & Knight, R. (2002) *Principles of Frontal Lobe Function*. EUA: Oxford University Press. pp. 51-83.
7. Arriola, M. (2008, 23 de Septiembre). Encuesta Nacional de Adicciones 2008 (columna). Crónica de hoy (en línea). Disponible en: http://www.cronica.com.mx/nota.php?id_notas=386715
8. Ashton, C. (1999) *Adverse effects of cannabis and cannabinoids*. Review article. *British Journal of Anaesthesia* 83 (4): 637 – 49.
9. Baddeley, A. (1999) *Memoria humana, teoría y práctica*, España: Mc-Graw-Hill. 1° edición.
10. Baddeley, A. (1998) *Recent developments in working memory*. *Current Opinion in Neurobiology* 8:234-238.
11. Baker, D., Pryce, G. Giovannoni, G & Thompson, A. (2003). *The therapeutic potential of cannabis* (Review). *The Lancet Neurology* 2:291-298.
12. Barr & Kierman, (2000). *El sistema Nervioso Humano. Un punto de vista anatómico*. México: McGraw-Hill Interamericana. 7° edición. pp. 242, 271.
13. Bechara A., Damasio, H., Damasio, A. (2000) *Emotion, Decision making and the Orbitofrontal Cortex*. *Cerebral cortex* 10: 295-307
14. Block, R. I. & Ghoneim, M. M. (1993). *Effects of chronic marijuana use on human cognition*. *Psychopharmacology* 110: 219–228.
15. Block RI., O’Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM (2000) *Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users*. *Neuroreport* 11: 749-53.
16. Block R. O’Leary D. Hichwa R. Augustinack J. Boles Ponto L. Ghoneim M. Arndt S. Hurtig R. Watkins L. Hall J. Nathan P. Andreasen N. (2002) *Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 72 : 237–250
17. Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL.(2005) *Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users*. *Neuroimage* 26: 480-92.
18. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL.(2002) *Dose-related neurocognitive effects of marijuana use*. *Neurology* 59:1337-43.

19. Bonci, A. & Jones, S. (2007) *The Mesocortical Dopaminergic System*. En Miller, B & Cummings, J. (2002) *The human frontal lobes. Functions & Disorders*. EUA: The Guilford Press. pp. 145-162.
20. Brailowsky, S. (1995) *Las sustancias de los sueños, Neuropsicofarmacología*. México: Fondo de cultura económica, Colección: la ciencia para todos/130. pp. 271- 282.
21. Brick, J. & Erickson C. (1998) *Drugs, the Brain and Behavior. The pharmacology of abuse and dependence*. New York: The Haworth Medical Press. pp. 1-53, 99-117.
22. Budney, A. Hughes, J., Moore, B. & Vandrey, R. (2003) *Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome*. *Am J Psychiatry* (161):1967–1977.
23. Castle, D.J. & Solowij, N. (2004) *Acute and subacute psychomimetic effects*. En Castle, D. & Murray, R. (editores) *Marijuana and Madness. Psychiatry and Neurobiology*. EUA: Cambridge University Press.
24. Chait, L. & Perry, J. (1994) *Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance*. *Psychopharmacology* (115):340-349
25. Childers, S & Breivogel C. (1998) *Cannabis and cannabinoid systems*. *Drug and alcohol Dependence* 51: 173-187.
26. Cools, R., Robbins, T. (2004) *Chemistry of the adaptative mind*. *Phil. Trans. R. Soc. Land* 362, 2871-2888.
27. Corominas, M. Roncero, C. Bruguera, E. & Casas, M. (2007) *Sistema dopaminérgico y adicciones*. Revisión en Neurociencia. *Revista de Neurología* 44(1): 23-31.
28. Curran, H., Brignell, C. Fletcher, S., Middleton, P. & Henry, J. (2002) *Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users*. 164(1):61-70.
29. Damasio, A. (1998) *The Somatic Marker Hypothesis and the Possible functions of the prefrontal cortex*. En Roberts A., Robbins T., Weiskrantz L. (1998) *The Prefrontal Cortex. Executive and Cognitive Functions*. EUA: Oxford University Press. pp. 36 – 50.
30. Daum & Ackermann (1995) *Cerebellar contributions to cognition*. Review article. *Behavioural Brain Research* 67: 201-210.
31. Diamond, A. (2002) Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood; cognitive function, anatomy, and biochemistry. En Stuss, D. & Knight, R. (2002) *Principles of Frontal Lobe Function*. EUA: Oxford University Press. pp 466-503.
32. Di Marzo, V. & Pop, E. *The Chemical Constituents of Cannabis sativa and the Endocannabinoid System*; en Di Marzo V. (2004) *Cannabinoids*. EUA: Landes Bioscience. pp. 1-7.
33. Earleywine, M. (2002) *Understanding Marijuana, a new look at the scientific evidence*. EUA: Oxford University Press.
34. Egerton, A. Allison, C. Brett, R & Pratt, J. (2006) *Cannabinoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30: 680-695.

35. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. (2004) *Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users*. *Neuroimage* 23(3):914– 20.
36. Encuesta Nacional de Adicciones (2002). México: Instituto Nacional de Psiquiatría.
37. Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, Morris R, Krauskopf D, Satz P (1996) *Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men*. *Arch Gen Psychiatry* 53:1051–1057
38. Flores J.C; (2006) *Neuropsicología de Lóbulos Frontales*. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
39. Flores, Ostrosky & Lozano (2008) *Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación*. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 8(1): 141-158.
40. Franchi, A. (2005) *Marihuana, endocannabinoides y sus receptores*. Argentina: *Revista Química Viva*: 3, 86-90.
41. Fuster, J. (2002) *Frontal Lobe and Cognitive development*. *Journal of Neurocytology* 31: 373-285
42. Fuster, J. (2008) *The Prefrontal Cortex*. 4º edición. Inglaterra: Academic Press. Elsevier.
43. Gil, R. (2005) *Neuropsicología*. España: Manual Masson. Pags. 157 – 177.
44. Goldberg, E. (2001). *El cerebro ejecutivo: Lóbulos frontales y mente civilizada*. España: Editorial Crítica.
45. Goldberg E. & Bougakov D, (2005) *Neuropsychologic Assesment of Frontal Lobe dysfunction*. *Psychiatric Clinics of North America* 28: 567-580.
46. Goldstein A. (2003) *Adicción. De la biología a la política de las drogas*. España: *Ars Medica*. pp 195-206.
47. Goldstein, R. & Volkow, N., (2002). *Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for de involvement of the frontal cortex*. *Am J Psyquiatry* 159: 1642-52.
48. Gonzalez, R. (2007) *Acute and Non-acute Effects of Cannabis on Brain Functioning and Neuropsychological Performance-* *Neuropsychol Rev.* 17 (3):347-61.
49. Grant, I; González, R; Carey, CL; Natarajan, L; Wolfson, T. (2003) *Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta analytic review*. *J Int Neuropsychol Soc* 9: 679-89.
50. Grotenhermen, F. (2006) *Pharmacology of Cannabinoids*. *Neuroendocrinology Letters* Nos.1/2. Vol. 25, 14-22.
51. Guevara, M. A., Hernández, M., Durán, P. (2004). *Aproximaciones al estudio de la Corteza Prefrontal*. México: Universidad de Guadalajara.
52. Gutierrez-Rojas, L.; Martínez-Ortega J.M.; Martínez-González M.A. (2005) *Efectos del cannabis en consumidores jóvenes*. Artículo de revisión. *Revista de medicina, Universidad de Navarra* 49: 9-15.
53. Hall, W & Solowij, N. (1998) *Adverse effects of cannabis*. *Lancet* 352: 1611-16.
54. Hart, C., Gorp, W, Haney, M., Foltin, R. Fischman, M. (2001) *Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance*. *Neuropsychopharmacology* 25 (5): 757-765

55. Harvey, M. Sellman, J., Porter, R. y Frampton, C. (2007) *The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition*. Drug and alcohol Review 26, 309-319.
56. Howlett, A., Breivogel, C., Childers, S., Deadwyler, S., Hampson, R., Porrino, L. (2004). *Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress*. Neuropharmacology (47): 345-358.
57. Iversen, L. (2000) *The Science of Marijuana*. USA: Oxford University Press
58. Iversen, L. (2003). *Cannabis and the Brain. Invited Review*. UK: Brain, 123, 1252-1270. Department of Pharmacology, University of Oxford
59. Iversen, L. (2004). *How Cannabis works in the brain*. En Castle, D. & Murray, R. (editores) *Marijuana and Madness. Psychiatry and Neurobiology*. EUA: Cambridge University Press
60. Jager, G., Kahn, R., Van Den Brick, W., Van Ree, J & Ramsey, N (2006) *Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study*. Psychopharmacology 185: 358-368.
61. Jódar V. (2004). *Funciones cognitivas del lóbulo frontal*. Revista de Neurología 39 (2): 178 – 182.
62. Julien R. (1998) *A primer of Drug Action*. EUA: Freeman and company. pp. 319-349.
63. Junqué, C. & Barroso, J. (1995). *Neuropsicología*. España: Síntesis. pp. 17-68, 348-396.
64. Jurado S, Villegas, ME, Mendez 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.
65. Kalant, H. (2004) *Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996*. Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28: 849-863.
66. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. *Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study* (2004). Psychopharmacology 176: 239-47.
67. Lane S., Cherek D, Tcheremissine O. Steinberg J. and Sharon J. (2007) *Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents*. Addictive Behaviors 32: 977–990
68. Leza Cerro JC., Lorenzo P., Ladero JM., Lizasoain I. (1998) *Drogodependencias*, España: Panamericana. pp.191-213.
69. Lezak, M. *Executives Functions and Motor Performance*, en Lezak, M., Howieson, D. Loring, D. (2004) *Neuropsychological assessment*. EUA: Oxford. 4º ed. pp. 611-638.
70. Lichtman, A., Vervel, S., Martin, B (2002) *Endocannabinoids in cognition and dependence*. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (66): 269-285.
71. Lundqvist T., Jönsson S. Warkentin S. (2001) *Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users*. Neurotoxicology and Teratology 23: 437– 443
72. 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.

73. Lupica, C., Riegel, A. & Hoffman, A. (2004) *Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits*. British Journal of Pharmacology (143): 227-234.
74. Luria, A .R. (1986). *Las Funciones Corticales Superiores del Hombre*. México: Fontamara.
75. Makela, P., Wakeley, J., Gijsman, H, Robson, P., Bhagwagar, Z & Rogers, R. (2006) *Low Doses of Δ -9 Tetrahydrocannabinol (THC) Have Divergent Effects on Short Term Spatial Memory in Young, Healthy Adults*. Neuropsychopharmacology (31): 462–470
76. Maldonado R & de Fonseca FR (2002) *Cannabinoid Addiction: Behavioral Models and Neural Correlates*. The Journal of Neuroscience 22(9):3326–3331
77. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. (2005) *Altered brain tissue composition in heavy marijuana smokers*. Drug Alcohol Depend; 77: 23-30.
78. Meck and Benson (2002) *Dissecting the Brain's Internal Clock: How Frontal-Striatal Circuitry Keeps Time and Shifts Attention*. Brain and Cognition 48: 195-211.
79. Messinis L, Kyprianidou A., Malefaki s, Papathanasopoulos P. (2006). *Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users*. Neurology, 66: 737-739
80. Mesulam, M. (2002) *The Human Frontal Lobes: Transcending the Default Mode through Contingent Encoding*. En Stuss, D. & Knight, R. (2002) *Principles of Frontal Lobe Function*. EUA: Oxford University Press. pp. 8-29.
81. Miller, E.K. & Cohen, J.D. (2001). *An integrative theory of prefrontal cortex function*. Annual Review of Neuroscience 24: 67-202.
82. Murray, R., Morrison, P., Henquet, C. & Di Forti, M. (2007) *Cannabis, the mind and society: the hash realities*. Nature Reviews Neuroscience 8: 885-895.
83. National Institute on Drug Abuse. (NIDA) (2006). *CEWG - Epidemiologic trends in drug abuse: Advance report*. DHHS Publication No. NIH 04-5363. Rockville, MD.
84. Nicoll, R. & Alger, B. (2004) *The brain's own marijuana*. EUA: Scientific American. Pags.70-75.
85. Núñez-Domínguez (2001) *Deterioro cognitivo tras consumo de Cannabis*. Revista de Neurología 33 (5): 482 – 486.
86. O'Leary DS, Block RI, Koeppe JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC. (2002) *Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition*. Neuropsychopharmacology 26(6):802– 16.
87. Orozco, G y cols. (2008) *Papel de sistemas no-dopaminérgicos en las propiedades discriminativas de la anfetamina*. En *Neurobiología del Hedonismo*. México: Manual Moderno pp. 193-158.
88. OMS (1993) CIDI Drogas
89. Ostrosky-Solís, F., Gómez, E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. & Pineda, D. (2003) *NEUROPSI Atención y Memoria Manual*. México: Biblioteca Teletón.
90. Paragano, A. y cols. (2006) *Sistema endocannabinoide, obesidad y síndrome metabólico*. Rev CONAREC (22), 87:224-237
91. Passingham, D. & Sakai, K. (2004) *The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging*. Current opinion in Neurobiology 14: 163- 168.
92. Pattij, T. & Cols. (2008) *Cannabinoid modulation of executive functions*. European Journal of Pharmacology 585:458-463.

93. Pertwee, R. (2006) *Cannabinoid pharmacology: the first 66 years*. British Journal of Pharmacology 147:S163-S171.
94. Pezzulo, G. (2007) *Working Memory*. Institute of Cognitive Science and Tecnology. Revisado 15 octubre 2008, disponible en http://www.istc.cnr.it/doc/1a_20070514155721t_working_memory.pdf.
95. Pínel J. (2001) *Biopsicología*. España: Pearson Practice Hall, 4º edición. pp. 148, 460 – 463
96. Pope Jr HG, Yurgelun-Todd D. (1996) *The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students* JAMA 275(7):521–7.
97. Pope Jr HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. (2001) *Neuropsychological performance in long-term cannabis users*. Arch Gen Psychiatry 58(10):909– 15.
98. Pope H; Gruber A., Hudson J, Huestis M., Yurgelun-Todd D. (2002) *Cognitive measures in long-term cannabis users*. Journal of Clinical Pharmacology, 42: 41s-47s.
99. Pope H; Gruber A., Hudson J, Huestis M., Yurgelun-Todd D. (2003) *Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association?* Drug and Alcohol dependence 69: 303-310.
100. Portellano J. A. (2005) *Introducción a la Neuropsicología*. España: Mac Graw Hill
101. Rain G. (2002). *Principios de Neuropsicología humana*. México: Mac Gaw Hill. pp. 322-359.
102. Ramaekers, J., Kauert, G., Ruitenbeek, P., Theunissen E., Schneider, E., Moeller, M. (2006) *High-Potency Marijuana Impairs executive Function and Inhibitory Motor Control*. Neuropsychopharmacology 31: 2296-2303.
103. Ramos, B. & Arnsten, A. (2007) *Adrenergic Pharmacology and Cognition: Focus on the Prefrontal Cortex*. Pharmacol Ther 113(3): 523-536.
104. Robbins, T. (1998). *Dissociating executive functions of the prefrontal cortex*. En: Roberts A., Robbins T., Weiskrantz L. (1998) *The Prefrontal Cortex. Executive and Cognitive Functions*. EUA: Oxford University Press. pp. 117 – 130.
105. Robles R, Varela r, Jurado S, Páez F. (2001) *Versión Mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas*. Rev Mex Psicol; 18(2):211-218.
106. Salazar, M., Peralta, E. y Pasor J. (2005) *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. España: Editorial Medica Panamericana. Pags. 331-335
107. Saunders, J.B., Aasland, O.G., Babor, T.F., de la Fuente, J.R., Grant M. (1993) *Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II*. Addiction 88: 791-804.
108. Sbordone R. *The executive functions of the brain*; en Groth – Marnat G. (Editor) (2000) *Neuropsychological assessment in clinical practice*. Canada: John Wiley and Sons.
109. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA). Reporte (2006). Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología.
110. Sistema de Reporte de Información en Drogas (2007). Ortiz A, Martínez R., Meza D. Resultados de la Aplicación de la Cédula: “Informe Individual sobre

- Consumo de Drogas". Tendencias en el área metropolitana No. 43 Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
111. Solowij, N. (1998). *Cannabis and cognitive functioning*. New York: Cambridge University Press.
 112. Solowij, N., Stephens, R., Roffman, R., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., Vendetti, J. (2002) *Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment* JAMA 287 (9):1123 – 31.
 113. Solowij N. & Michie P. (2007) *Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia?* Journal Psychiatry Neurosci 32 (1): 30-52.
 114. Solowij & Battisti (2008) *The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review*. Current Drug Abuse Reviews 1: 81-98.
 115. Slachevsky A., Pérez, C. Silva, J, Orellana, G. Prenefeta, M., Alegria, P. Peña, M. (2005) *Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación*. Chile: Revista chilena de neuropsiquiatría 43 (2): 109-121.
 116. Slachevsky A., Labos, E., Fuentes, P., Manes, F. (2008) *Tratado de Neuropsicología Clínica del Adulto. Bases conceptuales y técnicas de evaluación*. Argentina: Librería Akadia.
 117. Stern Y. *What is cognitive reserve? Theory and research application of a reserve concept*. J Int Neuropsychol Soc 2002; 8: 448-460.
 118. Stimmel, B. (2002) *Alcoholism, Drug addiction, and the Road to Recovery. Life on the edge*. USA: The Haworth Medical Press. pp. 147-158.
 119. Streel, E. Verbanck, P. & Pelc, I. (2002) *Pharmacology and Neurobiology of Cannabis*. En *CANNABIS 2002 REPORT*. Ministry of Public Health of Belgium
 120. Stuss, D.T. & Anderson. V. (2004). *The frontal lobes and theory of mind: developmental concepts from adult focal lesion research*. Brain and Cognition. 55(1):69-83. Review.
 121. Stuss, D.T & Levine, B. (2002). *Adult Clinical Neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes*. Annual Review of Psychology, 53: 401-33.
 122. Suárez-Hesketh, C. (2008) *Marihuana: Efectos crónicos en la Atención y en la Memoria en estudiantes universitarios*. Tesis de Licenciatura, Facultad de Psicología, UNAM. México. DF.
 123. Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M. (2005) *Memoria y Funciones Ejecutivas*. Revisión. España: Revista de Neurología; 41 (8): 475-484
 124. Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M., Pelegrín-Valero, C., Albéniz-Ferreras, A. (2005) *Propuesta de un protocolo para la evaluación de las Funciones Ejecutivas*. Revista de Neurología; 41 (3): 177-186
 125. Valadez, B. (2008, 19 se Septiembre). Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Subió 51% cifra de adictos en 6 años. Milenio.com. Disponible en: <http://www.milenio.com/node/82175>.
 126. Verdejo-García, A., Pérez-García, M., Sánchez-Barrera, M., Rodríguez-Fernández, A., Gómez-Río, M (2007) *Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis*. Revisión. Revista de Neurología 44 (7): 432-439.
 127. Volkow, N., Gillespie, H., Mullan, N., Tancredi, L., Grant, C., Valentine, A. & Hollister, L. (1996) *Brain metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication*. Psychiatry Research: Neuroimaging 67: 29-38.

128. Whitlow, C. T., Liguori, A., Livengood, L. B., Hart, S. L., Mussat-Whitlow, B. J., Lamborn, C. M. (2004). *Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task*. *Drug and Alcohol Dependence*; 76, 107–111.
129. Wills, S. (2005) *Drugs of abuse*. England: Pharmaceutical Press. pp. 65-92.
130. Wilson, R. I. & Nicoll, R. A. (2002) *Endocannabinoid signaling in the brain*. *Science*; 296: 678-682
131. World Health Organization. Division of mental health and prevention of substance abuse. *Cannabis: a health perspective and research agenda*. WHO/MSA/PSA/97. OMS: Ginebra, 1997.
132. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Hanson RA, Baird AA, Renshaw P, Pope HG. (1999) *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 179: 78.
133. Zuurman, L., Ippel, A., Moin, E & Gerven, J. (2008) *Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 67(1): 5–21

REFERENCIAS DE ÍMAGENES

Capítulo 1

Figura 1.1 Lóbulos de la Corteza Cerebral y su localización. Modificado y traducido de Atlas Sylvius (2004)

Figura 1.2 Lóbulo frontal. Modificado de Atlas Sylvius (2004)

Figura 1.3 Principales divisiones del Lóbulo Frontal. Modificado y traducido de Averill, E (2005) *Prefrontal Cortex- Neurologists Perspective*

Obtenido 16 de febrero del 2008, de http://www.humboldt.edu/~morgan/pre3_s05.htm

Figura 1.4 Corteza Prefrontal. Modificado de Atlas Sylvius (2004)

Figura 1.5 Evolución de la Corteza Prefrontal. Modificado y traducido de Fuster (2008)

Figura 1.6 Regiones de la CPF. Modificado y traducido de Fuster (2002)

Figura 1.7 Localización de la COF. Modificado de Atlas Sylvius (2004)

Figura 1.8 Localización de la CFM. Editada

Figura 1.9 Localización de la CFDL. Editada

Figura 1.10. Modelo de Memoria de Trabajo de Baddeley. Editada

Figura 1.11 Ejemplo de estímulo para la prueba de Laberintos. Editada

Figura 1.12 Torre de Hanoi. Editada

Figura 1.13 Estímulos de la prueba de WCST. Traducido de Fuster (2008)

Figura 1.14 IGT. Editado. Obtenido 20 de enero de 2008, de <http://www.cogsci.ucsd.edu/~bcipolli/SU08/COGS17/>

Atlas Sylvius: Williams, S; White, L; Mace, A. (2004) *SYLVIUS FOR NEUROSCIENCE. A visual glossary of human neuroanatomy*. NEUROSCIENCE, 3° edition

Capítulo 2

Figura 2.1 Cannabis Sativa L.; hoja de Cannabis. Modificado, obtenido 20 marzo de 2008, de <http://www.davidicke.com/forum/showthread.php?p=285522> y <http://www.dicts.info/picture-dictionary.php?w=cannabis>

Figura 2.2 Diversos usos de la Cannabis. Traducido, obtenido 20 marzo de 2008, de <http://www.420magazine.com/forums/blogs/user/hemp-quotes/>

Figura 2.3 Estructura química del THC. Modificado de Nicoll & Alger (2004)

Figura 2.4 Expresión del receptor CB1 en el cerebro. Modificado de Baker (2003)

Figura 2.5 Estructuras cerebrales en donde la Cannabis ejerce sus efectos farmacológicos principales. Traducido y modificado de Nicoll & Alger (2004).

Figura 2.6 Estructura química de la Anandamida y 2-AG. Modificado de Nicoll & Alger (2004)

Figura 2.7 Principales acciones de los cannabinoides a nivel neuronal. Modificado de Rodríguez, U., Carrillo, E., Soto, E. (2005) *Cannabinoides: neurobiología y usos médicos*. Obtenido 10 diciembre de 2008, de <http://www.elementos.buap.mx/num60/htm/3.htm>

Figura 2.8 Circuito de recompensa. Modificado de Sibley, D. (2007) *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*. Wiley-Interscience.

HISTORIA DE CONSUMO

Nombre del usuario: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino () Femenino ()

Escolaridad: _____

1. Sustancia que consume: _____
2. Frecuencia de consumo:
 - a. Dos o tres veces al año
 - b. Dos o tres veces al mes
 - c. Una vez a la semana
 - d. Dos o tres veces a la semana
 - e. Diario
 - f. Más de una vez al día.
3. Cantidad más frecuente de consumo por ocasión
4. ¿Cuándo empezó a consumir?
5. ¿Cuánto tiempo lleva consumiendo?
6. ¿Cómo ha cambiado su consumo a través del tiempo? (Especificar dosis a través del tiempo):
7. ¿Ha intentado seriamente dejar de consumir? SI NO ¿Cuántas veces? _____
8. ¿Cuánto ha sido el mayor tiempo que ha permanecido en abstinencia?
9. ¿Qué tipo de Cannabis consume con más frecuencia?
10. ¿Cuál es la forma de consumo más frecuente?
11. ¿Cómo la adquiere?
12. ¿A que precio compra la sustancia?

CONSUMO DE SUSTANCIAS

Tipo de droga	Consumo: (1) No (2) Si	Forma de consumo: Oral, Inyectada, Fumada, Inhalada	Consumo en el ultimo año	Cantidad de veces consumidas en la vida
Cocaína				
Metanfetaminas				
Narcóticos (heroína, metadona, opio, morfina)				
Alucinógenos (LSD, hongos, mescalina, psilocibina)				
Inhalantes (cemento, solventes)				

Otras: _____

Nota: Especificar tipo.

Tabla 5.1.3 Número de ocasiones que los participantes consumidores de Cannabis reportaron haber consumido otra droga ilegal											
Sujeto	Alucinógenos				Narcóticos			Estimulantes		Inhalantes	
	Hongos	LSD	Mescalina	Psilocibina	Opio	Peyote	Heroína	Cocaína	Anfetaminas	Solvente	Cemento Pvc
MA	3					1					
AC	4										
RC	5										
MO	10							1		1	
LC		1					1	1			
VL	4				3		1				
RB		1	2		3			1			
JN	10	9				4					
AG	2	10			10		2	1			
EC	2	4							4		
ER		10	8		10			2	1		
DC				1	1			3			
JB									1		
AE	7										
FT		2			1						
AP		4						1	2		
RR					1						
AC			1								
TS											3
JO	5	5		4					6		
VL	3										

El área sombreada son los consumidores frecuentes y el área en blanco, son los consumidores moderados. Se presentan solo aquellos datos de los sujetos que reportaron algún consumo de sustancias, además del alcohol y el tabaco.