



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD JURIQUILLA**



LICENCIATURA EN NEUROCIENCIAS

TÍTULO:

**COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN
CONSUMIDORES DE TABACO, MARIHUANA Y NO CONSUMIDORES**

PRESENTA:

MARINA LEMUS PÉREZ

TUTORA:

DRA. JENNIFER LIRA MANDUJANO

FES IZTACALA

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QRO.

JUNIO, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN:

Antecedentes: el consumo de drogas tiene consecuencias en las funciones ejecutivas, debido al incremento en su consumo durante los últimos años, se ha convertido en un fuerte problema de salud pública, lo que incrementa la necesidad de realizar investigaciones clínicas dentro del área.

Instrumentos y metodología: se realizaron un total de 59 evaluaciones a estudiantes de en su mayoría estudiantes de la ENES Juriquilla utilizando la Batería de Funciones ejecutivas y lóbulos frontales 3 (BANFE-3), además se aplicó el Cuestionario de consumo de otras sustancias, Escala CAST, Test de Fagerström de dependencia a la nicotina y una entrevista inicial que incluye un cuestionario sociodemográfico y breve historial clínico. Con los resultados obtenidos se excluyeron a las personas participantes que no cumplieran con los criterios establecidos, quedando al final con una $n= 30$, con 10 participantes por grupo en control, 10 personas con consumo de tabaco y 10 del grupo de consumidores de marihuana.

Resultados: No hubo diferencias significativas en el resultado total de la BANFE-3 ni en las puntuaciones obtenidas por área anatómica. En cuanto al análisis entre grupos en las subpruebas se registró disminución en el rendimiento del control inhibitorio y una correlación entre la toma de decisiones y el puntaje de CAST en usuarios de marihuana, mientras que en quienes consumen tabaco se pudo correlacionar el tiempo de consumo con un menor rendimiento en la fluidez verbal y memoria visoespacial.

Conclusiones: en este estudio se encontró que el tiempo de consumo, frecuencia y el tipo de sustancia que se consume, modifican las consecuencias que se pueden tener en las funciones ejecutivas (FE), lo anterior refleja, la complejidad que existe al evaluar las diferentes consecuencias debido al consumo de sustancias.

DEDICATORIA:

A mis padres, Lucía y Francisco, quienes siempre me han apoyado, creído en mí y acompañado en mis metas.

A Burbuja, mi compañía en mis noches de desvelo y estudio durante tantos años.

"Dosis sola facit venenum"

-Paracelso

AGRADECIMIENTOS A:

Las personas que conforman la Universidad Nacional Autónoma de México.

Las y los docentes de la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad Juriquilla por darme una educación privilegiada llena de conocimientos y aprendizajes.

Dra. Jennifer Lira Mandujano, FES IZTACALA, UNAM, por apoyarme para investigar sobre un tema de mi interés y guiarme para poder realizar este proyecto.

Mtro. Jorge A. Sigg Alonso, Instituto de Neurobiología, UNAM y al Lic. Josué Romero Turrubiates por su entrenamiento y capacitación en la BANFE-3.

Dra. Alina Jiménez Solórzano, responsable de la Unidad de Investigación en Órtesis y Prótesis, ENES Juriquilla; por sus enseñanzas académicas en el área de neuropsicología clínica durante mi servicio social.

Dr. Alberto Prado Farías, ENES Juriquilla, UNAM, por su apoyo metodológico, tiempo y enseñanzas en estadística que me fueron de utilidad para terminar mi proyecto.

Dra. Marie C. Bedos, al Dr. Javier Sánchez López, al Dr. Oswaldo Pérez Martínez y la Dra. Mónica López Hidalgo, docentes de la ENES Juriquilla, por su apoyo académico y motivación constante durante esta última etapa de la licenciatura.

Dra. Iliana del Rocío Padilla Reyes, docente de la ENES Juriquilla por sus enseñanzas en perspectiva de género lo que me permitió ampliar mis conocimientos sobre el enfoque multidisciplinario, además de su gran apoyo sororo durante la licenciatura.

Fabián Hernández Castañeda mi novio por su apoyo, motivación, amistad y amor durante todo el tiempo en que nos hemos acompañado en este viaje.

Mis compañeras y amigas de carrera Andrea, Laura, Triana, Diana, Ana, Paula, Karen, Stacy, Omaris, Jon, Armando y Daniela quienes juntas nos acompañamos estos años. Y a las amigas que conocí durante el camino, Frida, Jomara y Vicky.

Alexis Vera por su apoyo y orientación en mis dudas sobre botánica.

El presente trabajo se realizó gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), UNAM, con el proyecto titulado "Factibilidad, aceptabilidad y eficacia de una intervención para adultos jóvenes usuarios de marihuana y tabaco" IN306223.

ÍNDICE

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	10
1.1 LAS ADICCIONES	10
1.1.2 Conceptos generales de la adicción, definición y sintomatología.....	10
1.1.3 Epidemiología del consumo de drogas en México	13
1.1.4 Epidemiología del consumo de drogas a nivel internacional.....	14
1.1.5 Factores de riesgo y protección asociados al consumo de drogas.....	16
1.2 NEUROBIOLOGÍA DE LAS ADICCIONES.....	20
1.2.1 Sistema de recompensa y dopamina	20
1.2.2 Relación de GABA y glutamato en las adicciones	29
1.2.3 Endocannabinoides y opioides en las adicciones	32
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	34
2.1 PSICOFARMACOLOGÍA DE LA MARIHUANA	34
2.1.1 Breve historia de la marihuana.....	34
2.1.2 Sistema Endocannabinoide	35
2.1.3 Marihuana y sistema endocannabinoide	42
2.1.4 Usos terapéuticos y repercusiones a la salud:	45
2.2 PSICOFARMACOLOGÍA DEL TABACO	52
2.2.1 Breve historia del tabaco	52
2.2.2 Formas de consumo del tabaco	53
2.2.3 Acetilcolina y sus receptores	62
2.2.4 Farmacología de la nicotina.....	64
2.2.5 Usos terapéuticos y repercusiones a la salud.....	66
2.3 Funciones Ejecutivas y adicciones	68
2.3.1 Definición de las Funciones Ejecutivas	68
2.3.2 Corteza prefrontal: neuroanatomía y neuroquímica.....	72
2.3.3 Consecuencias a las funciones ejecutivas por el consumo de marihuana	79
2.3.4 Consecuencias a las funciones ejecutivas por el consumo de cigarrillos	85
CAPÍTULO III. PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN.....	90
3.1 Problema	90

3.2 Justificación	92
3.3 Preguntas de investigación	92
3.4 Objetivos.....	92
3.5 Hipótesis.....	93
CAPÍTULO IV. MÉTODO	94
4.1 Participantes	94
4.1.1 Criterios de inclusión	96
4.1.2 Criterios de exclusión.....	96
4.1.3 Criterios de eliminación	96
4.2 Instrumentos	96
4.3 Consideraciones éticas	99
4.4 Procedimiento.....	99
4.4.1 Análisis de datos.....	100
CAPÍTULO V. RESULTADOS	101
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN.....	110
6.1 Limitaciones	117
6.2 Propuestas para futuras investigaciones	117
CONCLUSIONES.....	119
REFERENCIAS	120
ANEXOS	162
Anexo 1. Encuesta inicial	162

INTRODUCCIÓN

El aumento del uso de diversas drogas durante los últimos años y las consecuencias que causa su consumo en la salud, ha iniciado una serie de discusiones sobre el abuso de sustancias, tanto en la política mediante reformas para legalizar o discriminar el uso de ciertas sustancias, como en el abordaje del tema desde un eje de salud pública.

Desde este eje se debe considerar la promoción de la salud mental y por ende el bienestar cognitivo, con respecto a este último aspecto la investigación contribuye en gran medida a identificar el impacto que tiene el uso de sustancias en la cognición. Eso a su vez es la base para el diseño de futuras intervenciones, instrumentación y estrategias de prevención y en la toma de decisiones respecto al consumo de sustancias tanto a nivel individual como social.

En el presente estudio se comparó el rendimiento de las funciones ejecutivas (FE) de un grupo de usuarios de marihuana, con respecto a un grupo de fumadores de tabaco y de un grupo que señaló no consumir sustancias.

Para tener una perspectiva completa sobre el tema en los antecedentes se desarrolló el concepto de adicción, la epidemiología actual del consumo de tabaco y marihuana en México y a nivel internacional, así como los factores de riesgo y protección implicados en el uso de sustancias. También, se abordaron las implicaciones neurobiológicas de las adicciones con los respectivos neurotransmisores que se ven involucrados.

Posteriormente, se explicó la psicofarmacología de la marihuana y el tabaco, conociendo un poco de la historia de ambas sustancias, sus efectos en el sistema nervioso y las consecuencias al cuerpo con su uso frecuente. Para luego describir qué son las FE, su interacción anatómica y neuroquímica con la corteza prefrontal y las consecuencias que hay en las FE cuando se consume marihuana o tabaco,

Luego de evaluar con la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE-3) a las personas con consumo de tabaco, marihuana y no usuarias de sustancias, se procedió a realizar los análisis correspondientes para cumplir con los objetivos de la investigación.

Como objetivo general se buscó comparar el rendimiento de las FE entre los tres grupos, para identificar si había alguna diferencia relevante entre las posibles afectaciones al consumir tabaco o marihuana. Respecto a los objetivos específicos, se enfocaron en identificar alguna diferencia específica entre las FE que son evaluadas en las subpruebas de la BANFE-3, así como asociar el rendimiento evaluado con el nivel de dependencia y el tiempo de consumo respectivo a cada grupo de consumidores.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 LAS ADICCIONES

1.1.2 Conceptos generales de la adicción, definición y sintomatología

La adicción es considerada como una enfermedad crónica debido a sus síntomas, consecuencias negativas a la salud y bienestar de la persona (Boston Medical Center, 2024), lo que ha llevado a redefinir el término adicción, fomentar la investigación en los mecanismos farmacológicos y buscar mejores alternativas de tratamiento y rehabilitación.

La última definición por parte de la Organización Mundial de la Salud se encuentra en la undécima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11) donde se integra a la adicción como un “trastorno mental y del comportamiento que se desarrolla como resultado del uso de sustancias predominantemente psicoactivas, lo que incluye los medicamentos, o comportamientos específicos y repetitivos de búsqueda de recompensa y de refuerzo” (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Una definición integral de lo que involucra una adicción es mencionada por Corominas et al. (2009) quien dice que una adicción es “el conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicotrópicas con alto potencial de abuso y dependencia (las drogas)... se incluye también la realización de una conducta adictiva (como el juego patológico), que invade progresivamente todas las esferas de la vida del individuo (familia, amigos, relaciones sociales o trabajo)...produce un desinterés hacia actividades, experiencias y placeres alternativos que habían formado parte de la vida del individuo afectado”.

Respecto a la definición de droga, está se define como una sustancia química que produce cambios en el funcionamiento del sistema nervioso, afectando la percepción, estado de ánimo, comportamiento, cognición y función motora. Las drogas pueden ser naturales o sintéticas, tienen potencial adictivo, suelen utilizarse con fines recreativos y algunas pueden tener usos médicos (Koob y Volkow, 2016).

Las drogas pueden clasificarse en distintos grupos según sus efectos, una de las clasificaciones es la de la United Nations Office on Drugs and Crime (United Nations Office on Drugs and Crime, 2022) la cual es la siguiente:

1. *Depresores*: disminuyen la actividad del sistema nervioso, se incluye el alcohol, barbitúricos, tranquilizantes y opioides.
2. *Estimulantes*: aumentan la actividad del sistema nervioso, producen euforia, energía y agitación, se incluye la cocaína, metanfetaminas y MDMA.
3. *Alucinógenos*: Estas drogas producen cambios en la percepción, la cognición y la emoción, alterando la realidad percibida por quien la consume, algunos ejemplos son el LSD, la psilocibina y la mescalina.
4. *Inhalantes*: Estas drogas son sustancias químicas que se inhalan para producir efectos psicoactivos algunos ejemplos son el pegamento, la gasolina y los aerosoles.

En el caso de la marihuana, por los diferentes efectos que puede llegar a tener de diferentes tipos de sustancias, no se identifica solo en una categoría y suele ubicarse como una sustancia depresora con propiedades alucinógenas y estimulantes (Gonzales, 2020).

Referente al diagnóstico existen una serie de criterios que establece la *American Psychiatric Association* y la *International Classification of Diseases* (Tabla 1) para la adicción a sustancias o comportamientos adictivos.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos del trastorno de consumo de drogas

Criterios DSM-V	Criterios ICE-11
A. Un patrón que conduce al deterioro significativo o angustia, cumpliendo alguno los siguientes criterios en un período de 12 meses:	A. Comportamiento de consumo de sustancias o adicción comportamental que causa daño a la salud física o mental del individuo, o que amenaza su bienestar.
1. Uso de sustancias que resulte en fallas al cumplir con las obligaciones.	B. Existen dificultades para controlar el comportamiento de consumo de sustancias o adicción comportamental.
2. Uso de sustancias en situaciones donde su uso es peligroso.	C. Tendencia a dar prioridad al comportamiento de consumo de sustancias o adicción comportamental sobre otras actividades importantes.
3. Problemas legales recurrentes relacionados con las sustancias.	D. Aumento de la tolerancia a las sustancias o adicciones comportamentales, lo que lleva a la necesidad de consumir más para obtener el mismo efecto.
4. Uso continuo de sustancias a pesar de tener frecuentes problemas sociales o interpersonales causados por los efectos de la droga.	

B. Los síntomas nunca han cumplido los criterios de dependencia de sustancias de la misma clase de sustancia.

C. Necesidad de aumentar el consumo de la sustancia para sentir los efectos de la intoxicación.

D. Síndrome de abstinencia y uso de la sustancia para aliviar los síntomas.

E. Uso de la sustancia para evitar situaciones o emociones negativas.

F. Convivencia y actividades sociales reducidas por el abuso de la sustancia.

G. Mucho tiempo gastado en recuperarse de los efectos de la droga.

H. Continuar con el uso recurrente sin importar las consecuencias negativas.

E. Síndrome de abstinencia cuando se reduce o se interrumpe el consumo de sustancias o adicciones comportamentales.

F. Continuación del comportamiento de consumo de sustancias o adicción comportamental a pesar de las consecuencias negativas.

G. Pérdida de interés en otras actividades y relaciones personales debido al comportamiento de consumo de sustancias o adicción comportamental.

Elaborado con datos del American Psychiatric Association (2013) y de la Organización Mundial de la Salud (2019).

El abuso de drogas es clasificado por la United Nations Office on Drugs and Crime (United Nations Office on Drugs and Crime, 2021) en diferentes niveles antes de contar con los criterios para diagnosticarse como una adicción, estos niveles son:

- a) **Consumo experimental:** Se refiere al uso ocasional de drogas sin patrones definidos ni consecuencias negativas significativas.
- b) **Consumo recreativo:** Uso ocasional de drogas con fines de recreación o placer, sin patrones definidos ni consecuencias negativas.
- c) **Consumo habitual:** Es el uso regular de drogas, con un patrón definido y consecuencias negativas, pero no se cumplen los criterios para el diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias.
- d) **Consumo problemático:** Uso de sustancias que causa problemas significativos en distintos aspectos de la vida de las personas, pero puede o no cumplir los criterios para considerarse adicción.

- e) **Trastorno por abuso de sustancias (TAS):** Se refiere a un patrón problemático de consumo de sustancias con consecuencias negativas significativas, pueden incluir problemas de salud física y mental, problemas sociales y legales, y problemas en la realización de actividades cotidianas.

Otros de los términos que son necesarios definir para hablar de adicciones incluyen:

1) **Tolerancia:** Se define como la necesidad de aumentar el consumo de la sustancia para sentir los efectos de la intoxicación (American Psychiatric Association, 2013).

2) **Abstinencia:** Síntomas fisiológicos y cognitivos que puede presentar la persona al detener el consumo de la sustancia usada por tiempo prolongado, los síntomas cambian según cada droga y normalmente incluyen insomnio, depresión, ansiedad, temblores, náuseas, vómitos, diarrea, dolores e irritabilidad (American Psychiatric Association, 2013).

3) **Craving:** Koob y Volkow (2016) definen que el *craving* es el fuerte deseo o anhelo de consumir una sustancia a pesar de las consecuencias negativas, se considera resultante de los cambios neuroadaptativos por el consumo repetido.

1.1.3 Epidemiología del consumo de drogas en México

Durante el segundo semestre del 2021, en los Centro de Integración Juvenil a nivel nacional se atendieron 7,205 casos de pacientes que ingresaron a tratamiento por primera vez (Gutiérrez, 2022b) de los cuales la mayoría eran usuarios de anfetaminas, droga que ha aumentado su uso del 2020 a la fecha (Gutiérrez, 2022a). Para el 2023 los Centros de Integración Juvenil reportan que la droga ilícita por la cual más personas solicitan tratamiento fue la marihuana (Centros de Integración Juvenil, 2023).

Respecto al 2020, según el Informe sobre la Situación de la Salud Mental y el Consumo de Sustancias Psicoactivas (Comisión Nacional Contra las Adicciones, 2021), se atendieron en México 101,142 casos de personas que demandaron tratamiento por consumo de sustancias en los Centros de Atención Primaria en Adicciones, Centros de Integración Juvenil y Centros No Gubernamentales.

En el último reporte de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT), se registró un aumento de consumo excesivo en consumo de alcohol al

pasar de 44.3% en 2011 a 48.9% en 2016 en el caso de los hombres y de 19.7% a 24.4% en mujeres, donde el grupo de edad que más presenta dependencia al alcohol es el de 18 a 65 años. La edad donde se presentó mayor inicio de consumo en mujeres fue entre los 18 y 25 años mientras que hombres el rango va de los 17 años o menos (Villatoro-Velázquez et al., 2017a).

En el caso del tabaco se contabilizó que 14.3 millones de mexicanos son fumadores, de los cuales 3.5 millones son mujeres y 10.8 millones hombres, el promedio de cigarrillos fumados en un día es de 7.4 y la edad promedio de inicio de consumo es de 21 años en mujeres y de 18.8 años en hombres (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 2017; Instituto Nacional de Salud Pública, 2023).

Dentro de la categoría de drogas ilícitas el ENCODAT, reporta que en el consumo de marihuana en la población con uso de sustancias subió del 1.6% en 2011 al 14% en 2016, aumentando el consumo principalmente en mujeres al subir de 1.6% a 3.7%. Respecto al rango de edad con mayor dependencia a la marihuana según el sexo, en hombres son quienes se encuentran entre los 18 a 34 años con un 2% y en mujeres de 18 a 34 años con el 1.2% respectivamente, también se observó una disminución en la edad de inicio de consumo pasando de 19.8 años a 17.7 años en hombres y de 23.6 años a 18.2 años en mujeres respecto al informe del 2011 (Villatoro-Velázquez et al., 2017b).

1.1.4 Epidemiología del consumo de drogas a nivel internacional

A nivel mundial según el informe mundial de drogas de la Oficina de Drogas y Crimen de las Naciones Unidas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2022) la droga ilegal con más consumo es la marihuana, pues 209 millones de personas la consumieron durante el 2020, las prevalencias de consumo cambian según la región siendo Norte América el área con más consumo y con mayor consumo por parte de los hombres en el rango de edad de 17 a 24 años.

En el mismo informe, respecto al resto de las drogas ilegales se estima que en 2020 hubo 20 millones de usuarios de éxtasis, 61 millones de usuarios de opioides, 21 millones de cocaína y 34 millones de usuarios de anfetaminas. Así mismo, durante la pandemia del COVID-19 se vio una disminución en el consumo de drogas recreativas, particularmente

el MDMA, un incremento en el uso de sedantes de forma no médica, como las benzodiacepinas, tranquilizantes y fármacos psiquiátricos.

En cuanto a las drogas legales según el Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018 (Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud, 2019) la tasa de prevalencia de consumo de alcohol entre jóvenes de 15 a 19 años en la región de Europa es del 43.8% mientras que en el continente americano es del 38.2% y en la Región del Pacífico Occidental del 37,9%.

El mismo informe de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud (2019) reporta que en el continente americano el consumo de alcohol comienza en estudiantes de 15 años con porcentajes de entre 50% y 70% del total de estudiantes encuestados con pocas diferencias para la edad de inicio de consumo según el género. En todas las tasas de consumo excesivo de alcohol, la prevalencia es principal en hombres entre 15 a 24 años, pues, aunque sí hay mujeres consumidoras el reporte señalan que beben menos que los hombres. Otra variable que se asocia a un mayor consumo de alcohol es la situación económica pues a mayor consumo de alcohol en la población hay mayor riqueza económica en el país, a excepción de la Región de África donde los países con ingresos más bajos tienen un consumo mayor.

En el caso del tabaco, según el reporte la prevalencia a las tendencias del uso de tabaco 2000-2025 de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2019) en el 2020 los hombres de 15 años en adelante tenían una prevalencia del 36.7% de consumo, y en mujeres en 2020 la población de mujeres con uso frecuente de tabaco mayores de 15 años era del 7.8%, siendo a nivel mundial la prevalencia de consumo de tabaco en usuarios mayores a 15 años del 22.3% siendo alrededor de 1.30 mil millones de usuarios en el 2020.

En adolescentes de 13 a 15 años se reportó una prevalencia de uso global de 10.3% de consumo de cualquier producto con tabaco, siendo alrededor de 38.3 millones de consumidores de un rango de edad de 13 a 15 años, donde 25 millones son hombres. La información acerca del uso de dispositivos electrónicos de tabaco aún no está disponible en suficientes países para obtener un estimado a nivel mundial.

1.1.5 Factores de riesgo y protección asociados al consumo de drogas

Una parte fundamental para entender el consumo de drogas y poder prevenir su abuso, son los factores de riesgo y protección, los primeros se asocian con una situación o característica que aumenta la probabilidad de que una persona presente problemas con el consumo de drogas y los protectores serían las características o circunstancias que reducen la probabilidad de que se tengan problemas debido al consumo (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Si bien las causas del incremento del consumo de drogas se definen como multifactoriales, los factores de riesgo se modifican conforme la edad, factores biológicos, género y entorno sociocultural y se pueden analizar en las siguientes categorías:

Factores sociales: Estos factores involucran a aquellos que se relacionan con el entorno del individuo, se incluyen amigos, estatus económico, falta de apoyo social, falta de supervisión parental, la facilidad de obtención de la droga, la exposición a la violencia y la representación social del consumo de la droga (National Institute on Drug Abuse, 2018).

Dentro de los factores de riesgo social se incluye la representación social asociada al consumo de sustancias, ya que puede el significado que tiene su uso y la forma en que se percibe a quienes las consumen se modifica por la cultura, educación, edad, género, religión, políticas públicas vigentes e incluso los medios de comunicación mediante los cuales se llegan a perpetuar estereotipos y mitos sobre el uso de drogas (Motyka & Al-Imam, 2021).

Factores escolares y de trabajo: Dentro de estos factores se incluyen la deficiencia en el desempeño escolar, el acoso en clase, abandono temprano de la escuela, aislamiento del grupo, disponibilidad de la droga en el ambiente escolar, bajo compromiso escolar (Ttofi et al., 2016).

Personales y psicológicos: Estos se conforman por la edad del inicio del consumo, historia familiar del consumo de drogas, abusos durante alguna etapa de la vida, ansiedad, estrés, enfermedades mentales, las creencias y expectativas de las drogas. Se incluyen rasgos de la personalidad como la impulsividad, baja autoestima y la falta de habilidades sociales (Ahumada Cortez et al., 2017).

Dentro de los factores de riesgo psicológicos relacionados con la salud mental se encuentra la sintomatología relacionada a factores emocionales. Un estudio realizado en la comunidad universitaria analizó la dependencia al tabaco (Lira-Mandujano et al., 2020), su relación con los factores emocionales y los reforzamientos positivos y negativos del consumo de tabaco, se hizo uso de los instrumentos de evaluación del consumo de tabaco, escala de ansiedad de Beck y escala de afecto positivo y negativo. Como resultado se observó que la búsqueda de sensaciones positivas y la evasión de emociones consideradas como negativas son algunos de los aspectos que impactan en el reforzamiento de la conducta de fumar, además de mencionarse que quienes poseen una sintomatología moderada de ansiedad pueden llegar a un patrón agudo de consumo.

Respecto a las enfermedades mentales en la *Substance Abuse and Mental Health Services Administration del Department of Health and Human Services* de los Estados Unidos en los años 2015-2016, se relacionan los problemas mentales con el consumo de drogas en sus resultados presenta que el 64.3% de los usuarios diagnosticados con trastorno por uso de opioides presentan alguna enfermedad mental y el 26.9% una enfermedad mental severa, respecto al uso de heroína el 64.9% de los consumidores diagnosticados con trastorno por abuso de drogas se diagnosticaron también con alguna enfermedad mental y el 26.8% con una seria enfermedad mental (Jones y McCance-Katz, 2019).

Otro de los trastornos que se ha asociado frecuentemente con el consumo de drogas es el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad, principalmente por su relación con los rasgos impulsivos, señalando al TDAH como una de las causas que aumenta el riesgo abuso de alcohol y nicotina (Wilens et al., 2011).

Género: El mayor porcentaje de consumo de drogas se ha dado en hombres, principalmente en la adolescencia y jóvenes adultos (apartado 1.2), sin embargo, según el tipo de droga esto se ve modificado, pues según el informe de los Centros de Integración Juvenil de la Ciudad de México del 2018, respecto a las drogas ilegales los hombres consumen más marihuana, cocaína, crack y alucinógenos mientras que las mujeres tienen un consumo más alto de inhalables, anfetaminas y tranquilizantes (Centros de Integración Juvenil, 2018).

En su artículo “*Why College Men Drink: Alcohol, adventure, and the Paradox of Masculinity*” Caprano (2000) explica la relación de la masculinidad con el consumo de alcohol en hombres universitarios, donde explica que una de las principales razones del consumo es la idea de que el tomar alcohol afirma la masculinidad y demuestra la capacidad de tomar riesgos aseverando el concepto de masculinidad hegemónica. Igualmente se menciona que los factores emocionales que aumentan el consumo del alcohol ligados a conflictos de género, son los conflictos entre las relaciones de familia y trabajo, la restricción emocional que hay entre los hombres y la búsqueda por ser reconocidos según los estereotipos de género como hombres poderosos y exitosos.

Familiares: Se incluyen las familias disfuncionales, violencia doméstica, padres consumidores, actitud proactiva al consumo, falta de lazos afectivos, poca comunicación, crianza poco afectiva (López y Rodríguez-Arias, 2010; Martínez, 2006).

Uno de los fenómenos más presentados como factor de riesgo es el comportamiento adictivo en la familia, donde uno de los integrantes de la familia nuclear es adicto. Viendo a la familia como un sistema sociocultural que permite el desarrollo del individuo, al aplicar la teoría general de sistemas a la familia, el tener un integrante adicto modifica el sistema generando desajustes problemáticos que afectan las redes de apoyo en la familia, se afecta la relación de pareja de los padres y se crea un entorno propicio para la aparición de violencia familiar (Fantin y García, 2011; González y Martínez, 2012; Pons y Berjano, 1999).

Biológicos: Se reporta que en las familias donde los padres padecen de alguna adicción existe mayor riesgo de desarrollar conductas de riesgo como el consumo de drogas, esto implica tanto factores genéticos como la influencia de factores ambientales (Yong-Kyu, 2009).

Así mismo se han encontrado mutaciones genéticas que causan sensibilidad a determinadas sustancias y con esto un mayor riesgo de adicción. Uno de estos casos son los genes encargados de metabolizar la nicotina como lo es el gen CYP2A6, pues se sugiere que las personas con una variación en este gen pueden tener un metabolismo más rápido que las personas sin esta variante (Mwenifumbo et al., 2008) aunque este estudio no relaciona la mutación con el aumento del consumo de la nicotina, lo que es un

factor importante para investigar las posibles variaciones genéticas que pueden aumentar el riesgo de desarrollar trastorno por abuso a alguna sustancia.

En cuanto a los factores de protección, estos deben ser tomados en cuenta para poder realizar programas preventivos para el abuso de sustancias los principales factores protectores se incluyen en los siguientes grupos (National Institute on Drug Abuse, 2004; Newcomb & Felix-Ortiz, 1992):

Factores protectores familiares: Dentro de los programas preventivos en el ámbito familiar se deben considerar como objetivo principal mejorar la capacidad de apoyo de los padres, la participación familiar y la comunicación dentro de la familia. Así mismo se debe monitorear y supervisar las conductas que puedan incentivar el consumo de drogas, dar información a los padres sobre los efectos para así poder reducir un riesgo futuro de abuso.

Factores protectores sociales: Realizar actividades con otros sujetos de la comunidad, asistir a la iglesia o pertenecer a alguna comunidad, la capacidad de trabajar en grupos de forma cooperativa, seguir las normas de su entorno y tener buen acceso a la información se consideran factores protectores.

Factores protectores personales: El tener conocimiento de las leyes sobre las drogas, la autoestima alta, la valoración de la salud, el miedo a los efectos negativos de las drogas, valor de autosuperación y el cumplimiento de los compromisos personales.

Según el National Institute on Drug Abuse (2004) los momentos de riesgo para el abuso de drogas se presentan en los momentos de transición de la vida por lo que es importante planificar la prevención. Para los planes de prevención del consumo se deben seguir los siguientes principios general:

- Mejorar los factores de prevención y reducir los de riesgo.
- Deben ser dirigidos a todas las formas de abuso
- Deben ser diseñados para tratar riesgos específicos de la población o audiencia.

El mencionar los factores de riesgo y protección es parte fundamental para entender algunas de las razones multifactoriales del abuso de sustancias, y deben ser considerados para la realización de planes de prevención o rehabilitación. Así mismo el

estudio de qué factores tiene mayor relación según las características propias de cada grupo social o individuo, permite un mejor entendimiento de la problemática posibilitando la adaptación de los planes de acción tomando en cuenta las necesidades y riesgos presentes en personas con abuso de drogas.

1.2 NEUROBIOLOGÍA DE LAS ADICCIONES

1.2.1 Sistema de recompensa y dopamina

Para comprender las bases neurobiológicas de las adicciones, resulta indispensable hablar del sistema de recompensa y sus interacciones con otros neurotransmisores. Debido a que cuando una persona desarrolla una adicción, se desencadenan una serie de cambios complejos en el sistema nervioso, que afectan diversos niveles de funcionamiento. Llegando a manifestarse a nivel molecular, con alteraciones en la expresión génica y la síntesis de proteínas; a nivel fisiológico, con modificaciones en la comunicación celular; alteraciones a nivel neuroquímico con la liberación de neurotransmisores que a su vez refuerzan el consumo y como consecuencia generan cambios en la cognición y conducta del individuo.

El sistema de recompensa se ha relacionado ampliamente con la neurobiología de las adicciones. Para entender su relación se debe citar que el sistema de recompensa fue mencionado por primera vez a finales de la década de 1950, por James Olds y Peter Milner (1954) quienes por medio de electrofisiología encontraron que un grupo de roedores repetían tareas específicas (presionar una palanca) con el fin de recibir estimulación en determinadas áreas del encéfalo, principalmente en el área septal, subtálamo, giro cingulado de la corteza y el tegmento. Posteriormente el grupo de Routtenberg et al. (1971) realizó el mismo tipo de estudios en macacos, encontrando homología entre las áreas presentadas en roedores y la repetición de conductas.

Se ha descrito que el principal papel del sistema de recompensa es regular las sensaciones placenteras, desencadenando la repetición de la conducta, lo que facilita el aprendizaje y la memorización de estímulos contextuales (Becoña et al., 2016), que son aquellos que nos ayudan a conservar nuestra integridad anatómica-funcional y supervivencia, esta regulación se da mediante un reforzador positivo que promueve su

repetición. Estos reforzadores pueden ser de origen natural como la alimentación y la conducta sexual o bien mediante reforzadores artificiales como las drogas, las cuales pueden generar una conducta adictiva no beneficiosa para el individuo (Razón et al., 2017).

Algunas de las estructuras que conforman el sistema de recompensa también son parte de la vía dopaminérgica mesolímbica pues se comparten algunas estructuras del mesencéfalo y el sistema límbico, donde se poseen un alto nivel de receptores de dopamina, además de algunos otros neurotransmisores como la acetilcolina, el glutamato, GABA, moduladores endocannabinoides y endorfinas (Mantero Suárez, 2018). Las estructuras que conforman el sistema de recompensa se comunican entre sí por medio de estos receptores, ubicándose en el área central del encéfalo, las más importantes son descritas por Cooper et al. (2017), se incluyen las siguientes:

- a) **Área Ventral Tegmental:** La cual se conforma en un 60-65% de neuronas dopaminérgicas y en un 30-35% de neuronas GABAérgicas. Se ha estudiado que las neuronas dopaminérgicas aumentan su actividad en esta área con todas las drogas de abuso. Las neuronas dopaminérgicas más estudiadas de esta área tienen proyecciones en el Núcleo Accumbens (NAc) y la corteza prefrontal, aunque también hay proyecciones a la amígdala y el hipocampo. Esta área se relaciona con el aprendizaje, memoria, y conductas adictivas (Cai & Tong, 2022).
- b) **Núcleo Accumbens o estriado ventral:** Contiene principalmente neuronas que son de proyección espinosa, las cuales son inhibitoras ya que tienen producción GABAérgica, poseen una alta densidad de espinas dendríticas, son moduladas por dopamina y se clasifican en dos tipos según su vía y los receptores de dopamina, en tipo D1 de vía directa (MSN 1) o de tipo D2 de vía indirecta (MSN 2), se ha identificado que hay poblaciones de neuronas que tienen ambos receptores dopaminérgicos tipo D1 y D2 (Cooper et al., 2017).

Esta región recibe una fuerte modulación de actividad glutamatérgica por medio de sinapsis dendríticas (Pérez, 2013). Entre sus funciones se encuentran regular la conducta sexual, las respuestas al estrés, la administración de drogas y se le considera una interfase entre la motivación y la acción motora (Fernández-Espejo, 2000).

- c) **Corteza Prefrontal:** Se asocia con el control ejecutivo y tiene proyecciones hacia el NAc, donde sus proyecciones son principalmente monosinapsis glutamatérgicas. Esta estructura se encarga de las funciones ejecutivas donde se incluyen el control, regulación y la planeación eficiente de la conducta humana, lo que permite que las personas puedan realizar conductas independientes y útiles para sí mismas (Lezak et al., 2012).
- d) **Hipocampo ventral:** Envía proyecciones glutamatérgicas al NAc, proveyendo información sobre las conductas motivadas, es también un sitio de integración espacial y contextual de la información del hipotálamo, de la amígdala basolateral y del locus coeruleus. Esta estructura se ha asociado como centro de control límbico, participa en la formación de memorias a largo plazo y el procesamiento de información no espacial (Bello-Medina et al., 2018).
- e) **Amígdala:** Sus proyecciones glutamatérgicas llegan al NAc mediados por efectos del receptor dopaminérgico D1. La activación de la amígdala basolateral media las conductas ansiosas y de miedo por lo que la interacción de ambas sirve como mediadora de la recompensa y el reforzamiento. Se considera una estructura esencial para el procesamiento emocional de señales sensoriales, se relaciona con las respuestas conductuales al miedo, placer y reconocimiento de emociones (Gross y Canteras, 2012).
- f) **Tálamo:** Recibe proyecciones glutamatérgicas del NAc, especialmente en el núcleo medio del tálamo, el núcleo paraventricular, en esta región son notorios cambios de plasticidad por conductas adictivas. Entre sus funciones se encuentra

la integración de estímulos sensitivos y motores, también participa en la atención, lenguaje, memoria y función ejecutiva (Perea y Ladera, 2004).

Así mismo otras zonas como la sustancia nigra, la habénula lateral, y el tegmento lateral-dorsal inervan densamente al AVT por medio de neuronas glutamatérgicas que median la recompensa y memoria.

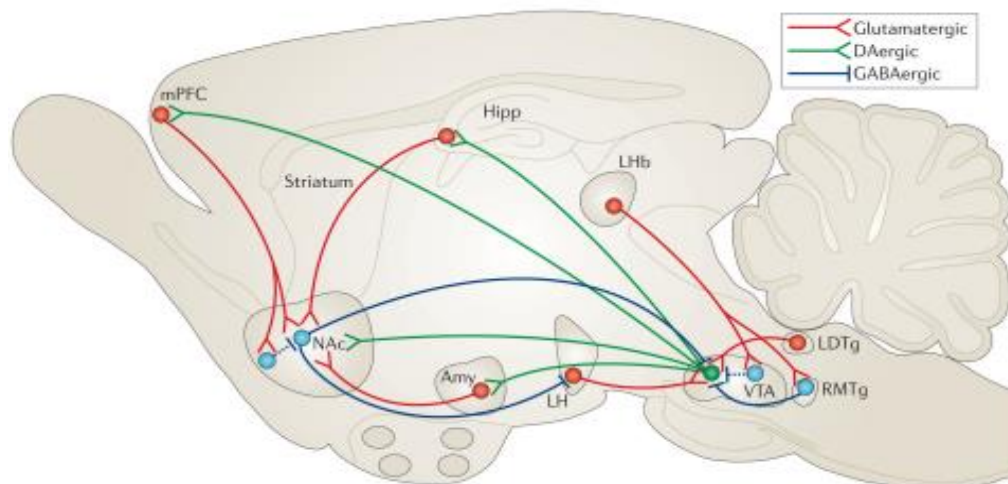


Figura 1. Esquema de las proyecciones dopaminérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas del AVT y NAc en encéfalo de rata. Se incluyen las siguientes estructuras: hipocampo (Hipp), corteza media prefrontal (mPFC), amígdala (Amy), estriado (striatum), habénula lateral (LHb), hipocampo lateral (LH), tegmento lateral-dorsal (LDTg) y tegmento rostromedial (RMTg). Tomado de Russo & Nestler, (2013).

Respecto a los neurotransmisores relacionados con el sistema de recompensa y las adicciones, la más estudiada es la dopamina (DA) la cual es un neurotransmisor catecolaminérgico involucrado en funciones como conducta motora, comunicación neuroendocrina, emotividad y afectividad, se sintetiza mediante la hidroxilación del aminoácido L-tirosina por la tirosina hidroxilasa, con la cual se forma L-Dopa la cual posteriormente por medio de la L-Dopa descarboxilasa se convertirá en dopamina. Se han identificado 5 tipos de receptores dopaminérgicos acoplados a proteínas G, estos se dividen en dos familias D1 y D2 (Bahena-Trujillo, 2000; Nagatsu et al., 1964).

El método de liberación de DA más estudiado es mediante la exocitosis, inicialmente la DA es sintetizada en el citoplasma donde luego de la formación del complejo SNARE será transportada por vesículas sinápticas. Las vesículas con DA se liberan al exterior cuando un potencial de acción despolariza la neurona y se liberan iones de Ca^{+2} que en conjunto con la calmodulina activa las cinasas CAMK I y CAMK II, las que a su vez fosforilan la sinapsina I y sinapsina II. Posteriormente de la agregación de un grupo fosfato las sinapsinas debilitan la unión de vesículas sinápticas al citoesqueleto, permitiendo su transporte a la zona activa o de anclaje donde serán procesadas para ser capaces de realizar la exocitosis. La liberación se restringe a sitios de zonas activas, ya que se encuentran alineados con los mecanismos de detección de la neurona posináptica (Liu & Kaeser, 2019).

Respecto a los receptores dopaminérgicos estos se encuentran acoplados a proteínas G, a una familia de proteínas heterotriméricas formadas por subunidades alfa, beta y gama, que conforman una cadena de aminoácidos y poseen 7 pases transmembranales. Para su activación este receptor requiere del hidrólisis de GTP, para luego activar distintos canales iónicos y segundos mensajeros que tendrán distintos efectos intracelulares (Missale et al., 1998; Kandel et al., 2021).

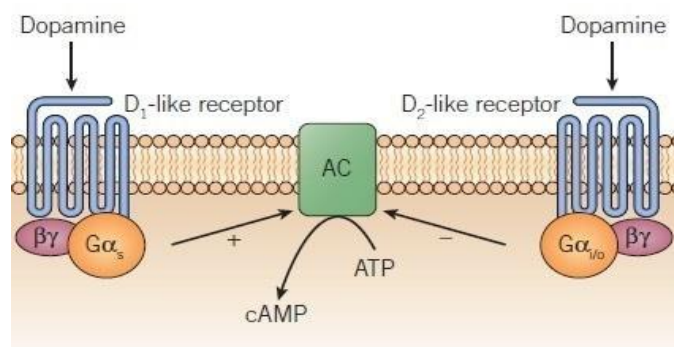


Figura 2. Receptores de dopamina tipo D1 y D2. Los receptores D1 y D2 se acoplan a proteínas G, la regulación del AMPc se da mediante la activación o inhibición de la adenilciclasa (AC). Tomado de News-Medical.net, (2020).

En su clasificación por grupos los receptores de dopamina se agrupan en dos familias farmacológicas denominadas D1 y D2, las cuales tienen efectos de agonistas y antagonistas. Los receptores D1 aumentan el flujo intracelular del AMPc y los de la familia

D2 inhiben la formación de AMPc mediante la activación o inhibición de la adenilciclase. La familia D1 incluye los receptores D1 y D5, mientras que la familia D2 está conformada por los receptores D2, D3 y D4 (Kandel et al., 2021).

La relación del sistema de recompensa con la etiología de las adicciones, sería la similitud que tienen las sustancias adictivas de comportarse como recompensas naturales y sensibilizar el sistema dopaminérgico (Cadoni et al., 2000; Schultz, 1998), al ser la dopamina el neurotransmisor principal del circuito mesolímbico esto provoca que se refuerce la conducta del consumo.

Respecto a los efectos que se tienen en los receptores dopaminérgicos por el consumo crónico de sustancias adictivas, el receptor D1 tiene una regulación a la alta, es decir; que, con el consumo de drogas como cocaína, alcohol y opiáceos, incrementa la densidad de este receptor en el NAc y en el estriado dorsal (May et al., 1998; Nader et al., 2002).

Estos efectos en la regulación de dopamina en el NAc también son vistos en los astrocitos, vía que no está descrita aún por completo. En un estudio publicado por Corkrum et al. (2020) se ha identificado que los astrocitos poseen receptores a dopamina, uno de los receptores identificados fue el D1 el cual es modulado durante el consumo de psicoestimulantes por el incremento de Ca^{+2} , lo que promueve la liberación de ATP y la activación de receptores presinápticos adrenérgicos alfa 1, otro modulador involucrado es el inositol trifosfato (IP3) y la fosfolipasa C (PCL) ambas sustancias activadas por el receptor D1 y las cuales se ven involucradas en la cascada del ATP lo cual influye en la plasticidad sináptica. En otras áreas como el hipocampo, corteza, amígdala y el estriado dorsal los astrocitos también tienen un papel importante en la plasticidad (Covelo & Araque, 2018).

En el receptor D2 se encuentra en alta densidad en el NAc, área ventral tegmental, neostriado, tubérculo olfatorio y formación molecular hipocámpal (Djouma & Lawrence, 2002). En las adicciones hay datos contradictorios, pues se describe que en el consumo

de sustancias adictivas hay un periodo de aumento de receptor D2 en el NAc y el estriado dorsal, pero en otras investigaciones no se encuentra de manera clara esta alza en modelos animales (Chen et al., 1998; Henry et al., 1998).

En humanos el receptor D2 ha reportado una disminución en cuando hay una adicción a estimulantes como la cocaína, las anfetaminas, en opiáceos, consumo de alcohol y en adicciones conductuales como el juego patológico (Volkow et al., 1993; Heinz et al., 2004). La disminución en los receptores D2 antes del consumo de alguna droga se toma como un síntoma que prevé el inicio de la adicción pues al haber una baja en los receptores se incrementa la repetición de la conducta que compensa el malestar provocado por la baja de dopamina (Wang et al., 1997).

Acerca del receptor D3, este se ha asociado principalmente con los estímulos ambientales al consumir la droga y el control de la conducta de búsqueda de la droga, así mismo se relaciona este receptor con los síntomas de tipo psicóticos que se presentan en algunos individuos por el consumo de estimulantes (Guillin et al., 2001; Sokoloff et al., 2002).

Los efectos de las drogas sobre los receptores dopaminérgicos y las regiones anatómicas afectadas varían según la frecuencia de consumo, la sustancia de consumo, la cantidad, los periodos de abstinencia e incluso el sexo del individuo (Ackerman & White, 1992). Durante el inicio de la ingesta de la droga los niveles de dopamina extracelulares aumentan por el consumo, mientras que luego del cese del consumo se da una hipofunción del sistema endógeno de la DA, lo que lleva a cambios neuroadaptativos (Acquas & Di Chiara, 1992; Rossetti et al., 1992; Wu et al., 1997).

Con los estimulantes como la cocaína, los niveles extracelulares de la dopamina aumentan, causando los principales efectos eufóricos de esta droga, ya que la cocaína bloqueará la recaptura del transportador de dopamina (Jhou et al., 2013). En el caso de las anfetaminas, otro estimulante del sistema nervioso, se elevan las cantidades de dopamina extracelular liberada por medio de vesículas y se invierte el transportador de

dopamina (Jones et al. 1998). De manera similar la nicotina es un estimulante psicomotor y promueve la liberación de dopamina en el área ventral tegmental (Rice & Cragg, 2004; Windels y Kiyatkin, 2003).

En cambio, en otras sustancias como los opiáceos, el alcohol, la nicotina y marihuana la liberación de dopamina se da por la interacción indirecta con las neuronas GABAérgicas del estriado, pues estas son las encargadas de inhibir a las neuronas dopaminérgicas, por lo que las neuronas GABAérgicas al dejar de ser activadas no detienen la liberación de dopamina, de forma que se estimula indirectamente la exocitosis (Freund et al., 2003; Rice y Cragg, 2004). En el caso del alcohol el incremento de dopamina se da a inicios del consumo, igual que los benzodiacepinas, pues ambas sustancias son depresoras del sistema nervioso, pero en su acción primaria estimulan indirectamente a receptores dopaminérgicos del AVT al NAc (Schelp et al., 2017).

En el caso particular de la cafeína, se bloquea la adenosina A2A y esto forma heterómeros con los receptores D2, al mismo tiempo que la adenosina A1 forma heterómeros con los receptores D1, lo que aumentaría la transmisión postsináptica de la dopamina al consumir cafeína (Ferré, 2016). En individuos con abuso a la cocaína, anfetaminas, marihuana, nicotina, opioides y cafeína, cuando el consumo es por periodos prolongados, existe una disminución en la expresión de receptores D2 y una menor sensibilidad a los nuevos estímulos de recompensa (Ferré et al, 2016; Yokel & Wise, 1975; Wise et al. 1976).

Otra de las variables en discusión respecto al uso de sustancias, es el sexo del individuo, principalmente en si existen o no variaciones entre los efectos de distintas drogas en el circuito de recompensa. Las investigaciones en modelos animales son mayoritariamente en machos (Zucker & Beery, 2010), por lo cual las posibles diferencias frente a las hembras no han sido investigadas a profundidad. En estos experimentos con modelos animales usando roedores, para el caso del alcohol se comúnmente utilizan paradigmas de condicionamiento para medir la motivación y cantidad de sustancia consumida por autoadministración o administración forzada, o bien mediante la exposición de vapores

de alcohol (Becker et al., 2012). En el trabajo presentado por Priddy et al. (2017) se comparó el consumo de alcohol entre machos y hembras de dos cepas de ratas la Long Evans y Wistar, de forma que no se mostraron diferencias según el sexo al desarrollo de la dependencia al alcohol. Si bien los resultados entre modelos usando ratas y los resultados con seres humanos son distintos, la investigación de Priddy et al (2017) enfatiza en la importancia de incluir la variable del sexo al investigar los efectos que se tiene en el consumo y dependencia a sustancias.

En cambio, otros estudios optan por enfocarse en ver las diferencias neuroadaptativas en el sistema de recompensa en hembras y machos y la asociación de estos cambios con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Haleem et al., 1988; Handa et al., 1994). Se menciona que las variaciones hormonales del ciclo reproductivo también modificarían las respuestas al estrés y con esto los niveles de cortisol en sangre produciendo diferentes cambios neuronales al momento de consumir drogas (Sinha, 2001; Zilberman et al., 2004). Sin embargo, la evidencia existente aún no es suficiente para explicar a detalle las causas que provocan las diferencias en el consumo entre machos y hembras.

Respecto a las hormonas las más estudiada en relación con las adicciones es el estradiol ya que esta aumenta indirectamente la liberación de dopamina en el cuerpo estriado mediante la interacción con neuronas GABA que proyectan a neuronas dopaminérgicas (Almey et al., 2016; Becker et al., 2012). En el caso de los seres humanos, en mujeres consumidoras de estimulantes como la cocaína, se ha reportado que al consumir durante la fase folicular suelen ser más susceptibles a los efectos de la droga, coincidiendo en que durante esta fase aumentan los niveles de estrógenos y disminuyen los de progesterona (Evans & Foltin, 2006; Sofuoglu et al., 1999).

Así mismo otra variable biológica que busca explicar las diferencias estadísticas que se reportan en el consumo de drogas en hombres y mujeres, son los factores metabólicos que integran la composición corporal, pues las mujeres tienden a tener más grasa en cuerpo y menos porcentaje de agua que los hombres. En drogas como el alcohol, en mujeres se alcanza mayor concentración en sangre, los efectos son más rápidos y

duraderos, por lo que existe mayor probabilidad de daño en órganos, además de que las hormonas menstruales acelerarían la absorción del alcohol en días previos a la menstruación (Repetto Jiménez, 1995; Wetherington et al., 1999).

1.2.2 Relación de GABA y glutamato en las adicciones

El ácido gamma amino butírico se considera el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, actúa mediante dos tipos de receptores, los ionotrópicos el GABA_A y GABA_C, y los metabotrópicos GABA_B. Los receptores GABA_B son receptores acoplados a proteínas G y provocan una inhibición presináptica y postsináptica lenta. Son altamente expresados en el sistema nervioso, modulan la excitabilidad y plasticidad sináptica de la corteza cerebral (Bowery, 2002; Bowery, 2009; Ulrich & Bettler, 2007).

En el caso del glutamato, este se considera un neurotransmisor excitatorio del SNC, está estrechamente relacionado con la neuroplasticidad y neurogénesis. Sus receptores se clasifican en ionotrópicos y metabotrópicos. Dentro de los ionotrópicos se encuentra la familia de receptores NMDA, AMPA y receptores de Kainato, en la familia de los metabotrópicos se encuentra el grupo 1 que activa la fosfolipasa C, los grupos 2 y 3 que inhiben la adenilciclase (Kandel et al., 2021).

Los neurotransmisores GABA y glutamato se han relacionado con las adicciones por su interacción con el sistema de recompensa, su papel en el aprendizaje y la neuroplasticidad. Respecto a la relación de GABA con las neuronas dopaminérgicas, se describe que las neuronas dopaminérgicas del AVT se encuentran en constante inhibición por liberación de GABA por el pálido ventral, área en la cual se encuentra el NAc (Floresco et al, 2003; Grace y Bunney, 1985). De igual forma el glutamato afectaría la forma de disparo de las neuronas dopaminérgicas, pues el glutamato estimula los disparos irregulares tónicos a disparos de modo ráfaga (fásicos) incrementando la actividad dopaminérgica (Chergui et al., 1994).

El receptor de GABA que más se relaciona con las adicciones es GABA_B pues se sugiere que modula la liberación de dopamina en el circuito de recompensa. Existen evidencias

de que los agonistas de receptores GABA_B bloquean la liberación de dopamina en el consumo de cocaína (Ashby et al., 1999; Bolser et al., 1995). Además, mostró que los agonistas de GABA_B reducen el deseo compulsivo de drogas en humanos y ratas, mediante el uso de baclofeno un fármaco agonista de GABA_B que al suministrarlo disminuyó los síntomas de abstinencia causados por la naloxona durante el consumo de morfina en monos (Cousins et al., 2002).

Con la nicotina se reportó que las dosis bajas de agonista de GABA_B se tenía la capacidad de reducir el autoconsumo de nicotina en ratas (Paterson et al., 2004), bloquear el reforzamiento del consumo y disminuir la ansiedad asociada a la abstinencia (Varani et al., 2014). Durante el consumo de alcohol y la aplicación de agonistas de GABA_B este impidió la adquisición de la conducta de mantenimiento de consumo en ratas y menores efectos en el síndrome de abstinencia (Colombo et al., 2003). En el caso de los psicoestimulantes se disminuyeron las autoadministraciones de estimulantes en ratas y disminución del síndrome de abstinencia (Brebner et al., 2000; Roberts et al., 1996).

Estos resultados han supuesto que los agonistas del receptor GABA_B se consideren en la investigación preclínica y clínica como un tratamiento para las adicciones, utilizando el baclofen como auxiliar en el tratamiento del alcoholismo, tabaquismo y por adicción a psicoestimulantes, pues disminuye el anhelo por el consumo de drogas y los síntomas de malestar en el periodo de abstinencia (Gupta et al., 2015).

Referente al papel del glutamato en las adicciones, se considera que este se relaciona con la plasticidad y las conductas aprendidas (Kalivas, 1995). El consumo constante de drogas y los efectos inicialmente positivos que producen, se considera una conducta aprendida cuyo reforzador vendría a ser los efectos positivos en el sistema de recompensa, se hipotetiza que la sensibilización a la DA por las interacciones en el SR produciría cambios funcionales en el AVT y por ende en el NAc (Carlezon & Nestler, 2002; Everitt & Wolf, 2002).

El glutamato se relaciona con los procesos de potenciación a largo plazo e inhibiciones a largo plazo (LTP y LTD, por sus siglas en inglés) que se dan en el hipocampo y son relacionados a la formación de memorias. Debido a que dentro del NAc se dan este tipo de adaptaciones que requieren de la activación de los receptores NMDA (receptores glutamatérgicos), se señala que hay similitudes entre los cambios neuroplásticos que se producen durante la adicción y las neuroadaptaciones relacionadas a la formación de memorias (Thomas et al., 2000). De forma que durante el consumo se presentan los procesos de LTD Y LTP en el NAc lo que contribuye a la reorganización del circuito neural, reforzando la conexión sináptica dopaminérgica en la vía mesolímbica y disminuyendo las conexiones en el área prefrontal (Hyman & Malenka, 2001).

Para que estos cambios de neuroplasticidad y memoria se presenten, requieren de la transcripción de ciertas proteínas, una es el factor CREB, el cual regula la transcripción de genes según la respuesta que tiene respecto al AMPc, interviniendo en la codificación de proteínas, neuropéptidos y factores de crecimiento neural principalmente en el NAc y el locus coeruleus (Nestler et al., 2001). Estos cambios neuroadaptativos aumentan la tolerancia a la droga y los efectos negativos cuando esta se elimina, mediante la fosforilación de CREB, lo cual a su vez incrementa la expresión del opioide dinorfina, el cual se relaciona con los síntomas de malestar en el periodo de abstinencia por consumo de psicoestimulantes, estimulando la búsqueda y consumo de la sustancia para evitar estos síntomas de malestar (Nestler, 2004).

Otra de las proteínas asociada a los cambios neuronales es Δ FOSB la cual se ha relacionado con comportamientos adictivos, y la cual posee una gran estabilidad lo que proporciona que su expresión continúe semanas después de haber detenido la ingesta. Esta proteína se ve involucrada en la regulación de recompensas naturales y de conductas adictivas al mediar la transcripción de distintos genes relacionados en la estructura de la neurona y sus espinas dendríticas como la sinaptotagmina, proteínas asociadas a microtúbulos, proteínas asociadas al citoesqueleto, proteínas relacionadas con actinas y quinasas (Robison et al., 2013).

El factor transcripcional que se ha vinculado más con la memoria y aprendizaje de la conducta adictiva es NF-Kb, el cual aumenta la densidad de sinapsis dendríticas de las neuronas MSN del NAc (Dresselhaus & Meffert, 2019). Por su parte la reducción de la actividad de MEF2 se ha visto que durante el consumo repetido de cocaína también aumenta las espinas dendríticas de las neuronas MSN del NAc con receptores D1 lo que reduce la sensibilización a los efectos de la droga (Pulipparacharuvil et al., 2008).

El consumo de sustancias puede favorecer que se transcriban estas proteínas mediante activación o inactivación de, lo que es llamado epigenética. En los genes relacionados con la transcripción de factores asociados con la conducta adictiva (CREB, Δ FOSB, NF-Kb, MEF2) los cambios ocurridos durante el consumo de sustancias incluyen la modificación de la terminales aminas de histonas por metilación, fosforilación, ubiquitinación, ADP-ribosilación, sumoilación; la metilación del ADN por las ADN metiltransferasas lo cual se considera inhibe la transcripción de algunos genes; y la modificación de genes por medio de los cambios de ARNm (Robinson y Nestler, 2011).

1.2.3 Endocannabinoides y opioides en las adicciones

El sistema endocannabinoide se compone de moléculas lipídicas que pertenecen al grupo de los terpenofenoles y principalmente participan en la remodelación de la membrana celular y en el metabolismo de lípidos (Ohno-Shosaku & Kano, 2014). Usualmente se pensaba que solo se encontraban de forma externa en plantas como la marihuana, sin embargo, se encontró que también se encuentran de manera endógena. Los endocannabinoides que poseemos se derivan del ácido araquidónico y activan a los receptores CB o RCB (Pacher et al., 2006).

Respecto a los receptores el CB1 es el receptor más abundante en el encéfalo y está ligado a proteínas G, se encuentra en el ganglio basal, corteza, NAc, cerebelo e hipocampo (Martín-García et al., 2016). Se encuentra expresado en algunas neuronas GABAérgicas del sistema de recompensa, principalmente el VTA donde los receptores presinápticos de CB1 inhiben la liberación de GABA lo que aumenta la liberación de DA (Peters et al., 2021). Esta liberación tiene efectos en otras zonas del encéfalo como la

corteza prefrontal (CPF) considerando que la CPF tiene un papel importante en el aprendizaje emocional y procesos adictivos, los efectos de CB1 serían importantes en el proceso de adicción (Serrano & Parsons, 2011; Orio et al., 2009).

En cuanto a los opioides, estos son receptores acoplados a proteínas G, se dividen en 3 subtipos que son δ -(delta), μ -(mu) y κ -(kappa), entre sus efectos se encuentra la inhibición de la producción de AMPc, inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje, la activación de canales de potasio y la modulación de la liberación de algunos neurotransmisores (Lamberts y Traynor, 2013). Se ha reportado que la activación de los receptores opioides también modula la transmisión GABAérgica, los 3 tipos de subtipos de receptores opioides inhiben a la liberación de GABA en neuronas dopaminérgicas del AVT, provocando una sensibilización a las drogas que tienen efectos sobre los receptores opioides, como es el caso del alcohol (Kang-Park et al., 2013). El receptor delta también se asocia con la memoria y aprendizaje en la adicción, en áreas como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el AVT y el NAc, de igual forma se sugiere que atribuye a las propiedades reforzantes de la morfina, cocaína y nicotina (Klenowski et al., 2014).

La neurobiología de las adicciones es un área de investigación extensa con diferentes líneas de investigación debido a todas las estructuras anatómicas involucradas, neurotransmisores, factores de transcripción de genes y las interacciones fisiológicas que tienen entre sí. Además, se debe considerar que los efectos de cada sustancia cambian por múltiples variables y sus consecuencias a nivel neurofisiológico y molecular promueven el consumo y búsqueda de la sustancia, dificultando que se detenga el uso. En el siguiente capítulo se profundizará a fondo sobre los efectos del uso de marihuana, el sistema endocannabinoide y sus diferentes usos.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1 PSICOFARMACOLOGÍA DE LA MARIHUANA

2.1.1 Breve historia de la marihuana

La marihuana es una planta perteneciente a la familia *cannabaceae*, fue clasificada de forma botánica por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Se sugieren tres subespecies de *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, sus diferencias se encuentran en sus diferentes características físicas y por la concentración de sus compuestos (Gould, 2015).

Su origen proviene de Asia Central y por más de 5000 años ha sido transportado a diferentes partes del mundo. Y sus usos han variado desde la elaboración de prendas de vestir, cuerdas y papel con cáñamo, el uso de *cannabis sativa* en la medicina tradicional China hasta su uso en rituales religiosos y festivos (Clarke & Merlin, 2014; Zuardi, 2006).

El cultivo y consumo era una práctica común entre las culturas del Oriente Medio y la India, lo que favoreció su propagación a Europa, Asia y África. Posteriormente llega a América durante la época de la colonia, con el propósito de cultivar y comercializar cáñamo para uso textil. Su uso medicinal fue difundido en el Occidente y se integró su uso dentro de la medicina y los rituales medicinales (Vallejo, 2010; Zuardi, 2006).

En México, su uso se extendió entre las curanderas y alcanzó los sectores con mayor marginación de la Ciudad de México, para luego ser popularizada por los migrantes mexicanos entre los músicos de jazz de Nueva Orleans. En México y EUA durante la segunda mitad del siglo XIX y principios del siglo XX, se comercializaba y consumía el sin restricción lo que lo convirtió en algo característico del periodo de la Revolución mexicana (Pérez, 2006; Schultes, 1982).

Debido a su alta comercialización durante la década de 1930 el gobierno estadounidense comenzó una campaña para desacreditar su consumo, esta campaña se conoció “*reefer madness*”. En México su comercialización y comercio fue prohibido por Álvaro Obregón en 1923. Luego de la prohibición comenzó su venta de manera ilegal en ambos países y en México se consideraba que su consumo era de las clases populares, militares y

prisioneros, sin embargo, se sabe que también era consumida por actores, intelectuales y personas pertenecientes a la clase alta (Murray et al., 2007; Pérez, 2006).

En las décadas siguientes se fortalecieron las políticas prohibicionistas y las sentencias por su uso y comercialización, al mismo tiempo que aumentaba el índice de grupos delictivos que traficaban con la planta. Para noviembre de 1996 el estado de California se convirtió en el primer estado en los EUA en legalizar el uso de marihuana medicinal y para el 2016 se legalizó su uso recreativo en el mismo estado, actualmente son 21 los estados donde es legal su consumo recreativo (Matthews et al., 2023).

En México durante 2017 se legalizó el uso medicinal de la marihuana y en 2021 se despenalizó el uso lúdico, luego de que la Suprema Corte de Justicia de la Nación declaró en 2018 que la prohibición del consumo recreativo es inconstitucional (Capital 21 Web, 2021). Por lo que actualmente su uso recreativo está despenalizado, pero no se posee aún el marco legal ni administrativo para su regularización.

2.1.2 Sistema Endocannabinoide

La marihuana contiene alrededor de 500 compuestos entre ellos se encuentran principalmente los cannabinoides, terpenos, flavonoides, fitoesteroles y alcaloides. Los cannabinoides son las sustancias activas que causan efectos psicoactivos y terapéuticos, estos se caracterizan por ser hidrocarburos aromáticos oxigenados y se modifican para producir diferentes cannabinoides (Morales et al., 2017). Por su parte los terpenos van a modular y complementar los efectos de los cannabinoides además de proporcionar el sabor y olor de cada variedad (Kratz y García, 2018).

Los cannabinoides se pueden dividir en fitocannabinoides llamados también cannabinoides exógenos o naturales y en los sintéticos, los primeros son aquellos que se encuentran de forma natural en la planta, los más estudiados son el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), el cannabigerol (CBG) y el cannabinol (CBN). Mientras que los sintéticos son cannabinoides diseñados para mejorar las propiedades de los cannabinoides naturales y potenciar sus efectos terapéuticos (Morales et al., 2017). Por

su parte los sintéticos se encuentran sustancias como Dronabinol, Nabilone, Rimonabant, Nabiximols (Legare et al., 2022).

De igual forma algunas especies de mamíferos cuentan con cannabinoides endógenos, que, en conjunto con sus receptores y mensajeros se les conoce como sistema endocannabinoide. Este sistema fue descrito por primera vez en 1988 por Devane et al. (1988) cuando describió un receptor metabotrópico acoplado a proteína G que era compatible con cannabinoides naturales como el THC, estos receptores se encontraron años después por Ong y Mackie (1999) en alta densidad en los terminales axónicos de neuronas con proyección a los ganglios basales, el hipocampo, corteza cerebral y cerebelosa, su falta de expresión en zonas de funciones vitales explica la baja toxicidad cardiorrespiratoria.

Los endocannabinoides son eicosanoides producto de cadenas poliinsaturadas de ácidos grasos, los dos más extensamente estudiados son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), ambos derivados del ácido araquidónico, son sintetizados a partir del hidrólisis de sus precursores en la membrana plasmática. Se inactivan mayoritariamente a través de la FAAH (hidrolasa de amidas de ácidos grasos) que degrada la anandamida en ácido araquidónico y etanolamina y el MAGL (monoacilglicerol lipasa) que degrada el 2-AG en á. araquidónico y glicerol (Fezza et al., 2014).

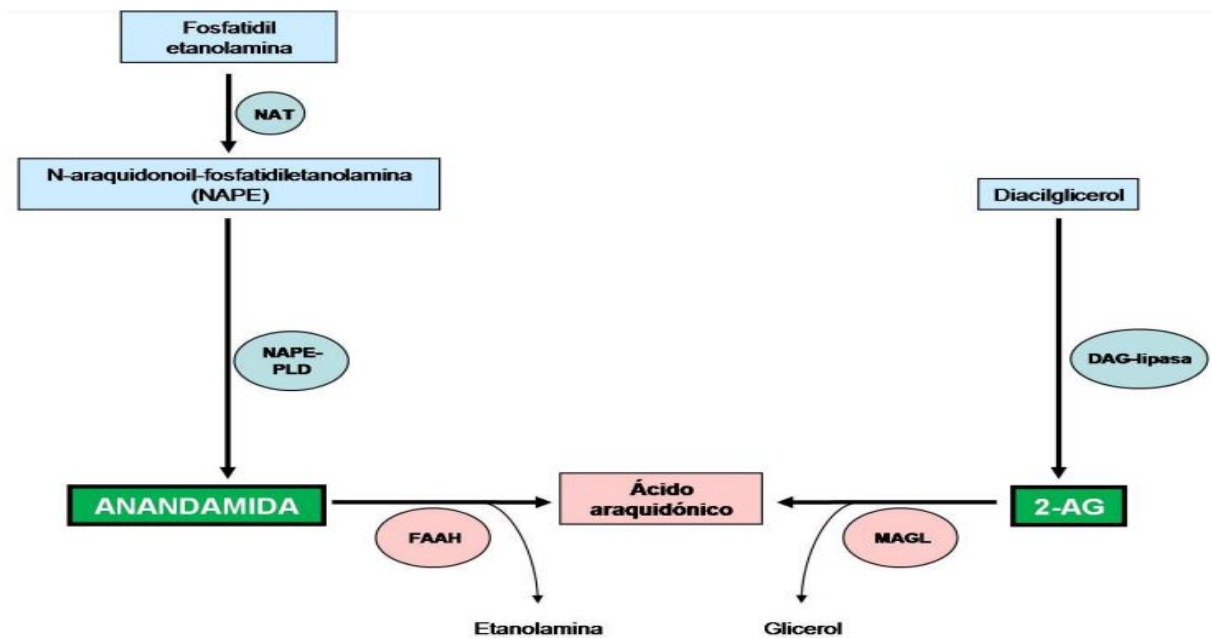


Figura 3. La ruta de biosíntesis y degradación de los endocannabinoides. En azul se muestra la ruta de biosíntesis y las rutas de degradación en rosa. Las enzimas que convierten los precursores fosfatidil etanolamina y diacilglicerol en anandamida y 2-AG respectivamente son: NAT = N-acetil transferasa, NAPE-PLD = fosfodiesterasa selectiva de N-acetilfosfatidiletanolamina, DAG- lipasa = diacilglicerol lipasa. Las enzimas que degradan la anandamida y 2-AG en metabolitos son la FAAH= hidrolasa de amidas de ácidos grasos y la MAGL = monoacilglicerol lipasa. Tomado de Cabezos (2010).

La producción de los endocannabinoides se da a demanda conforme la estimulación de receptores glutamatérgicos, GABAérgicos, colinérgicos o dopaminérgicos debido a esto no se almacenan en el cuerpo, sino que se sintetizan, liberan y degradan en su lugar de acción, por lo que no requieren de un almacenamiento. Para su recaptura la anandamida tiene un receptor especial (Katona y Freund, 2012).

Para la degradación de 2-AG la MAGL se encuentra de forma presináptica, mientras que para la anandamida (Ludányi et al., 2011) se han identificado transportadores proteicos que la transportan a través de la membrana plasmática hacia sus enzimas metabólicas, sin embargo; no se ha detallado por completo esta vía (Fowler, 2012).

Respecto a los receptores del sistema cannabinoide endógeno (SCE) los primeros identificados fueron el receptor cannabinoide 1 (CB1) y el receptor cannabinoide 2 (CB2), ambos acoplados a proteínas G con 7 pases transmembranales. En la actualidad se conoce que hay receptores metabotrópicos y vaniloides de potencial transitorio (TRPV) que se relacionan con el SCE (Kratz y Garcia, 2018). El primer receptor a mencionar es el CB1 que tiene presencia en ganglios basales lo que se relaciona con la actividad motora, el hipocampo y corteza con los efectos sobre memoria, aprendizaje. Estos receptores son los responsables del efecto psicoactivo de la marihuana y son abundantes en interneuronas GABAérgicas (Lu y Mackie, 2016).

Sobre el receptor **CB2** su presencia en células gliales aumenta significativamente, este receptor se relaciona más con las propiedades inmunomoduladoras de la marihuana y no con su efecto psicoactivo, por lo cual es estudiado para posibles usos terapéuticos (Benito et al., 2008). Ambos receptores CB1 y CB2 se han encontrado de forma intracelular en el retículo endoplásmico, endosomas, lisosomas, mitocondria (Hebert-Chatelain et al., 2017).

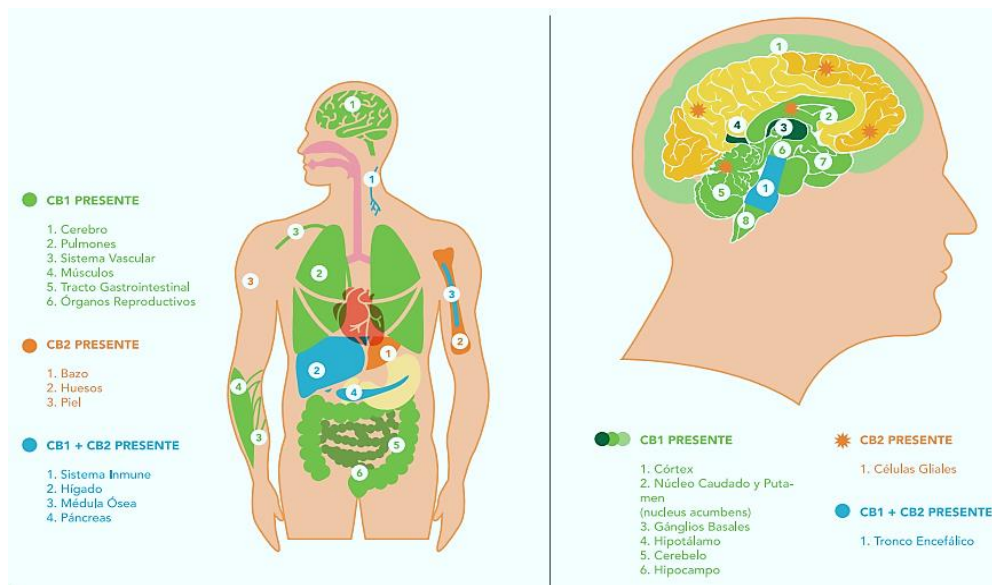


Figura 4. Esquema de las ubicaciones de los receptores CB1 y CB2 . Otros receptores que se han vinculado con el sistema endocannabinoide son los receptores del tipo GRP, los cuales son metabotrópicos acoplados a proteínas G y pueden ser modulados por

endocannabinoides. Se ubican en glándulas adrenales, bazo, sistema digestivo, núcleo caudado, putamen, hipocampo, tálamo, hipotálamo, corteza prefrontal y cerebelo. Tomado de Kratz y Garcia, (2018).

En este grupo se incluye el receptor GPR55 localizado en regiones del encéfalo relacionadas con memoria, aprendizaje, coordinación motora donde se incluye el hipocampo, hipotálamo, corteza prefrontal y cerebelo (Marichal-Cancino et al., 2017). El receptor GPR119 que se encuentra principalmente en tejido pancreático e intestinal, teniendo como principal ligando a la oleiletanolamida, participa en la homeostasis de la glucosa y es investigado para desarrollar tratamientos para enfermedades metabólicas. El receptor GPR18 que forma parte de este grupo está implicado en la neurotransmisión de lípidos endógenos, tienen entre sus ligandos cannabinoides y endocannabinoides. Se investiga para el tratamiento de la obesidad y se ha vinculado con la reducción la expresión de macrófagos proinflamatorios (Ramírez-Orozco et al., 2019).

Los receptores TRPV forman parte de la familia de receptores TRP, la cual se ha relacionado con los cannabinoides, estos receptores modulan el flujo de iones en la membrana celular (De Petrocellis et al., 2011). El receptor TRPV1 es un receptor encargado de detectar estímulos mecánicos, químicos y térmicos, además de que participa en algunos procesos del dolor e inflamación (TRP1 modulador dolor). Este receptor también puede ser activado por cannabinoides y es un posible modulador alostérico de los receptores opioides, lo cual podría servir para lograr efectos analgésicos, también es conocido como un receptor de capsaicina (Muller et al., 2019).

Respecto a la señalización de los receptores cannabinoides inicialmente se identificó la señalización retrógrada como una de las principales, sin embargo, se ha identificado que no es la única forma de señalización.

A) **Señalización retrógrada:** Es una forma utilizada de mediar la plasticidad, pues modula las sinapsis excitatorias e inhibitorias, para la señalización retrógrada se sigue el siguiente proceso:

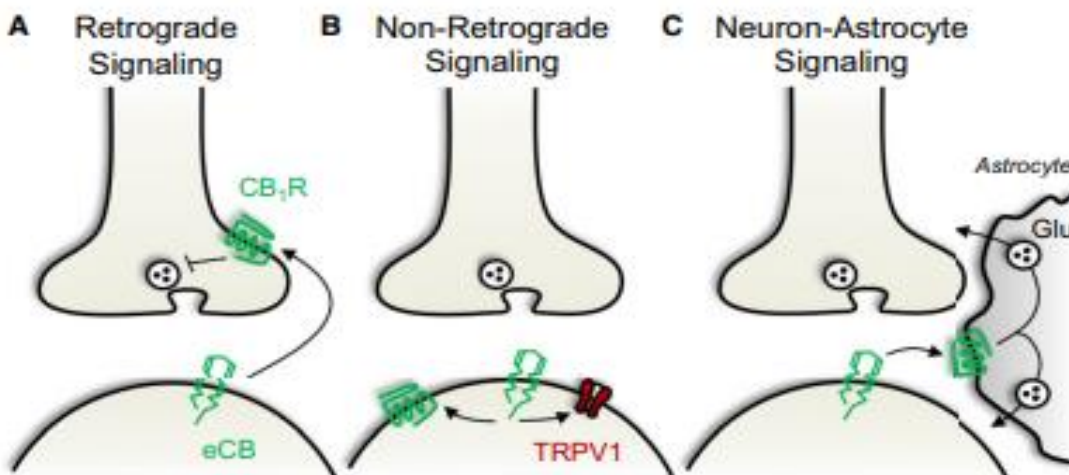
- 1.-La neurona presináptica se despolariza y libera neurotransmisores.
- 2.- Los neurotransmisores son detectados por la neurona postsináptica.
- 3.- Se eleva el Ca^{+2} intracelular. Este calcio promoverá la síntesis de endocannabinoides que serán liberados al espacio sináptico y se unirán a los receptores de la neurona presináptica.
- 4.- Los receptores a endocannabinoides van a modular la liberación de neurotransmisores en la neurona presináptica mediante la inhibición del adenilato ciclasa, la cual produce AMPc, se bloquea la entrada de calcio y aumenta la conductancia de potasio. Esto permite la modulación de transmisores como acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, D-aspartato, dopamina y GABA (Castillo et al., 2012).

Para la neuroplasticidad a corto plazo mediante el receptor CB1 la activación de este inhibe la liberación de neurotransmisores. El mecanismo será principalmente inhibir el flujo Ca^{+2} presináptico, y para la de largo plazo se inhibe la adenilato ciclasa y por ende hace una regulación a la baja del AMPc y la PKA (Brown et al., 2003; Heifets & Castillo, 2009).

B) **Señalización no retrógrada:** Se da en el receptor TRPV1, el cual tiene afinidad por la anandamida, la cual al unirse al receptor TRPV1 media la depresión a largo plazo. Se ha visto este receptor en neuronas MSN 2 del núcleo accumbens. En receptores CB2 se ha visto que son capaces de autoinhibirse por medio de neuronas piramidales de la corteza prefrontal (Dong et al., 2010).

C) **Comunicación mediante neuronas y glía:** Se han visto partes del sistema endocannabinoide en astrocitos, oligodendrocitos y microglía (Bernal-Chico et al., 2022). Actualmente, la forma en que se modulan los endocannabinoides por medio de las células gliales sigue en investigación continua. Recientemente se ha relacionado la modulación del lactato secretado en astrocitos por medio de la activación del receptor CB1, como un posible modulador de la actividad neural y

modificador de la conducta (Jimenez-Blasco et al., 2020). En estudios in vitro se ha relacionado que los endocannabinoides tienen un papel modulador en la glía en procesos de proinflamación, plasticidad, migración y homeostasis del calcio



(Martín-Moreno et al., 2011).

Figura 5. Vías de señalización de los endocannabinoides. a) Señalización retrógrada, b) Señalización no retrógrada, c) Señalización astrocitos-neuronas. Tomada de Castillo et al., (2012).

Por su parte durante la señalización, los ligando endógenos como la anandamida actúan como agonista parcial de los receptores CB₁, CB₂, al unirse a TRPV1 y GRP55. El 2-AG tiene una alta eficacia como agonista a los receptores CB₁, CB₂, GABA_A (Schurman et al., 2019). En cuanto a sus funciones fisiológicas de los endocannabinoides, se definen como un sistema modulador que influye en otros:

- 1) **Regular la plasticidad:** La modulación de los endocannabinoides sobre la liberación de neurotransmisores puede favorecer o suprimir la excitación, se cree que por medio de esta modulación se influye sobre procesos de aprendizaje, memoria, recompensa, funciones motoras, apetito y respuestas al dolor (Castillo et al., 2012).
- 2) **Influencia en el sistema endocrino:** Al tener acciones inhibitorias influye sobre la homeostasis de las hormonas del sistema endocrino, como la secreción de

prolactina, la inhibición de hormona de crecimiento e inhibición de la a hormonas tiroideas FT3 y FT4, estas variaciones son dependientes al ciclo circadiano y sexo (Meah et al., 2021).

- 3) **Relación con el sistema reproductivo:** Se han relacionado los receptores CB1 con las funciones gonadales y con la producción hormonal, un papel importante de los endocannabinoides es modular la maduración folicular y ovulación (Taylor et al., 2010). Sin embargo, con niveles altos de endocannabinoides y cannabinoides se han reportado problemas en la menstruación como oligomenorrea, inhibición de la ovulación, reducción de la duración de la fase lútea, inhibición de la implantación y problemas de desarrollo del embrión (Brents, 2016; Cui et al., 2017). Otro trastorno relacionado con una disfunción del sistema endocannabinoide es el Síndrome de Ovario Poliquístico el cual es investigado por su relación con la sobreexpresión de receptores CB1 (Juan et al., 2015).
- 4) **Metabolismo y balance energético:** Debido a su acción sobre la AMP quinasa los endocannabinoides pueden favorecer las reacciones catabólicas o anabólicas, lo cual puede aumentar el apetito (Krott et al., 2016). También se ha demostrado que al bloquear el receptor CB1 hay reducción de apetito, pérdida de peso, cambios hormonales, incremento de niveles de leptina, insulina, glucosa y triglicéridos y reducción de los niveles de adiponectina (Meah et al., 2021).

2.1.3 Marihuana y sistema endocannabinoide

El consumo de marihuana tiene diferentes formas de administración para sus usos terapéuticos o recreativos, según la vía cambia el tiempo de absorción, así como la duración de los efectos. Se describen a continuación las formas de administración.

Tabla 2.*Métodos de administración de la marihuana*

	Preparado	Tiempo de inicio	Duración	Ventajas	Desventajas
Inhalación	Flores	5-10 min	2-4 horas	Efecto rápido	Presencia de restos
	Extractos			Alta	combustión
	Aceites			biodisponibilidad	Efecto poco duradero
				Fácil de evitar	Requiere administración
				sobredosificación.	frecuente
Oral	Extractos	60-180	6-8 horas	Fácil dosificación	Efecto lento
	Aceites	min		Efecto prolongado	Riesgo de
	Comestibles				sobredosificación por
					inicio de acción tardado
					Absorción variable
Tópica	Cremas	Variable	Variable	Efecto localizado	Poca penetrabilidad
	Ungüentos			Sin efecto	Efecto localizado
	Laciones			sistémico	
				Ausencia de efecto	
				psicoactivo	
				Efecto prolongado	
Rectal	Supositorios	Variable	Variable	Psicoactividad	Baja biodisponibilidad
		(entre 15-30 min)	(entre 6-8 horas)	reducida	
				Fácil aplicación	

Se comparan los diferentes métodos de administración de la marihuana junto con sus características, ventajas y desventajas (Adaptada de Krats y Garcia, 2018).

Respecto a la inhalación por combustión la marihuana como planta, su flor puede estar contaminada debido al suelo, agua o fertilizantes donde sea su cultivo, además de que los materiales de los aditamentos que se usan para su consumo pueden llegar a contener sustancias tóxicas (metales pesados, pinturas o barnices no aptos para la combustión) debido a la falta de regulación en su fabricación. En cambio, respecto a los vaporizadores

de concentrados de diferentes cannabinoides, no hay combustión y por lo tanto no hay restos de la combustión que sean tóxicos al inhalar, pero es importante tomar en cuenta que los cannabinoides se vaporizan a diferentes temperaturas (Kratz y Garcia, 2018).

Luego de que la marihuana es fumada, una de las formas más comunes de consumo recreativo; las concentraciones de CBD y THC alcanzan una concentración máxima entre los 3 a 10 min, las concentraciones son mayores en sangre si el consumo fue oral. La biodisponibilidad depende de la duración, número e intervalo de veces que hubo inhalación, así como de la concentración de los componentes de los cannabinoides de la planta (Newmeyer et al., 2016).

Cuando se usan vaporizadores se evitan los riesgos asociados por los componentes tóxicos de la combustión, pero se asocia su uso con síntomas de bronquitis y rinitis alérgica en sus usuarios. Igualmente, estos dispositivos deben ser sometidos a estándares de calidad para evitar que se encuentren contaminados con otras sustancias como es el caso de metales pesados, solventes usados en cigarrillos electrónicos de la nicotina como glicerol o glicol de propileno, compuestos que dejan restos de combustión (Meehan-Atrash & Rahman, 2021).

Los cannabinoides son distribuidos por el sistema vascular, la distribución puede variar por la composición corporal, cuando el uso de marihuana es crónico los cannabinoides se pueden acumular en tejido adiposo llegando a tener efectos incluso semanas después (Lucas et al., 2018). El metabolismo del THC y CBD es principalmente hepático por el citocromo P450, y las enzimas principales que se ven afectadas por el consumo son CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 (Doohan et al., 2021). En su eliminación en usuarios esporádicos se ha visto que el THC tiene una vida media de aproximadamente 68.4 min y una vida media terminal de hasta 21.5 horas (Heuberger et al., 2015). Respecto a las interacciones con otros fármacos la más importante por mencionar en relación al tema es la de la marihuana y tabaco consumidos en conjunto, ya que ambos son metabolizados por el CYP1A2 lo que produce que los efectos se sumen al fumarse juntos (Anderson & Chan, 2016).

Los efectos que tendrá la sustancia varían según el estado de salud física y mental de la persona, pues las enfermedades que presente en el momento y los fármacos consumidos interaccionan con el consumo de marihuana. En la tabla 3 se mencionan los efectos por su consumo agudo:

Tabla 3.

Efectos agudos del consumo de marihuana

Efectos físicos agudos	Efectos psíquicos agudos
Alteración de la percepción sensorial	Alteración de la percepción
Alteraciones cardíacas	Alteración de las funciones cognitivas
Aumento de gasto cardíaco	(memoria a corto plazo, enlentecimiento
Aumento de la tensión arterial y posterior disminución	del pensamiento)
Disminución de la capacidad de reacción	Crisis agudas psicóticas
Disminución de la función motora	Crisis de ansiedad
Enlentecimiento psicomotor	Distorsión de la percepción temporo-espacial
Enrojecimiento ocular	Excesiva locuacidad
Pérdida de la coordinación	
Sequedad en boca	
Taquicardia	

Adaptada de Kratz y Garcia (2018).

2.1.4 Usos terapéuticos y repercusiones a la salud:

Respecto a los fitocannabinoides, es necesario conocer sus efectos y características, para así entender de manera integral la psicofarmacología de la marihuana. Inicialmente en la planta los cannabinoides se encuentran en su forma ácida donde no tienen un efecto psicoactivo, por lo que tienen que pasar por una reacción de calor donde se descarboxilan (Kratz y Garcia, 2018). Los fitocannabinoides exógenos más estudiados y sus usos terapéuticos son los siguientes:

1. THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

El cannabinoide más abundante y el que posee los efectos psicoactivos más potentes. Es agonista parcial de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, actúa sobre TRPV1 tiene efectos analgésicos, antiinflamatorios, antieméticos, orexígenicos, antitumoral, antiepiléptico, antiespástico y espasmolítico (Ligresti et al., 2016). El consumo agudo de THC se ha asociado con un aumento del tiempo de sueño, mientras que su uso crónico aumenta la interrupción del sueño, en abstinencia el THC aumentó los sueños vividos y los problemas de sueño (Kaul et al., 2021). Otra de las áreas donde se ha estudiado es para el glaucoma, pues en un estudio clínico se encontró que el consumo de 5 mg de THC redujo la presión intraocular en un estudio doble ciego, igualmente se ha investigado como posible tratamiento para reducir el dolor por enfermedad inflamatoria intestinal (Novack, 2016; Bogale et al., 2021).

2. CBD: Cannabidiol

Actúa como antagonista de GPR55 y tiene poca afinidad a CB1 y CB2. Lo más estudiado de este cannabinoide son sus propiedades terapéuticas, tiene efectos sinérgicos con TCH siendo capaz de modular su acción y reducir sus efectos secundarios (Ligresti et al., 2016).

Fue aprobado en 2018 como un fármaco usado para el tratamiento de epilepsia resistente en niños y adultos jóvenes, los resultados clínicos varían según la dosis, uso de otros fármacos y tiempo de uso (Devinsky et al., 2016). Otros usos comunes investigados son la reducción de los síntomas de ansiedad, pues se ha visto que el CBD reduce los síntomas de ansiedad, al contrario del THC que muestra aumentar los síntomas de ansiedad. Como tratamiento para la adicción a opioides pues el uso de CBD se asocia con un menor uso de opioides y disminución en los síntomas de abstinencia. Además, es estudiado ampliamente en diferentes enfermedades como Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington, EVC, principalmente por sus efectos antiinflamatorios al relacionarse con el funcionamiento glial (Ligresti et al., 2016; Scarante et al., 2021).

3. *THCV: tetrahidrocannabivarina*

Es antagonista de receptores CB1, agonista parcial a receptores CB2, a bajas dosis antagoniza los efectos del THC, se ha relacionado en el metabolismo y homeostasis de lípidos, su efecto inhibidor puede ser usado en el tratamiento de convulsiones o epilepsia (Ligresti et al., 2016).

4. *CBG: Cannabigerol*

Precursor para otros cannabinoides, interactúa con CB1, 5HT1A, CB2, alfa-2, su efecto terapéutico es referente a efectos analgésicos, neuroprotectores y como posible tratamiento preventivo y cura al cáncer de colon (Ligresti et al., 2016).

Algunos cannabinoides se ven relacionados con la extinción de memorias, lo cual se puede relacionar con memorias aversivas como un posible tratamiento y ayudaría a entender los efectos que tienen sobre la ansiedad crónica o el estrés postraumático. Así mismo se han estudiado como posibles tratamientos para gliomas (Marsicano et al., 2002; Rocha et al., 2013).

Otro grupo de componentes que le darán características de olor, sabor y efectos terapéuticos a la marihuana son los terpenos, los más frecuentes son el mirceno, pineno, limoneno y cariofileno, sus principales efectos terapéuticos son ser antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, antidepresivos o ansiolíticos (Kratz y Garcia, 2018).

En la búsqueda de usos terapéuticos de los cannabinoides se han desarrollado de manera sintética, buscando obtener los beneficios de los fitocannabinoides sin sus consecuencias negativas, algunos de estos son:

a) *Dronabinol*

Es producido a partir del THC, y usado para tratar anorexia en pacientes con tratamiento quimioterapéutico, también se ha usado como tratamiento reductor para los tics del síndrome de Tourette y tratamiento del dolor neuropático. Sus efectos secundarios incluyen taquicardia, dolor abdominal, amnesia, raramente despersonalización (Food and Drug Administration, 2004; Schimrigk et al., 2017).

Así como se estudian y buscan usos terapéuticos para los cannabinoides, también se han encontrado repercusiones a la salud por su consumo agudo, crónico o durante ciertas etapas del desarrollo.

La aparición de variedades cepas de marihuana con alto contenido de THC y bajo en otros cannabinoides como el cannabidiol que reduce y modula la psicoactividad, ha aumentado las urgencias por los efectos negativos agudos de la marihuana (Jouanjos et al., 2011). Entre los sistemas y funciones afectadas se encuentra el sistema respiratorio, sistema vascular, funciones cognitivas, sistema digestivo. A continuación, se describen más a detalle:

Tabla 4.
Repercusiones a la salud por consumo de marihuana

Referencia	Categoría	Efectos	Agudo (A) / Crónico (C)
Thomas et al. (2014)	Sistema Circulatorio	En personas con problemas circulatorios puede aumentar la posibilidad de infartos o accidentes cerebrovasculares por vasoconstricción.	C
		También produce taquicardia, vasodilatación e hipotensión.	A
Tashkin et al. (2012)	Sistema Respiratorio	Mayor prevalencia de síntomas relacionados a la bronquitis crónica, inflamación sub-epitelial e histopatología anormal de la mucosa bronquial.	C
Fonseca & Rebello (2021)	Sistema Reproductivo	Altera la producción y movilidad de los espermatozoides, modifica el ciclo ovulatorio. El consumo de la marihuana durante el embarazo presenta riesgos de parto prematuro, preeclampsia.	C

Crean et al. (2011)	Cognición/ Funciones ejecutivas	Afecta la coordinación motora, planificación, organización, resolución de problemas, toma de decisiones y procesamiento emocional. Alteraciones en la consolidación de memorias cognitivas y emocionales recientes.	Crónico, varía según el patrón de consumo.
D'Souza et al. (2005)	Psiquiatría	Cambios en la regulación de dopaminérgica y gabaérgica, lo cual incrementa la susceptibilidad a brotes psicóticos. Usuarios frecuentes presentan un riesgo mayor de síntomas psicóticos, y en usuarios con esquizofrenia pueden aumentar los síntomas negativos.	C/ Agudo en dosis altas.
Horwood et al. (2012)	Estado de ánimo	Existe una asociación entre el aumento de síntomas depresivos en personas con diagnóstico de depresión mayor usuarias de la marihuana.	Variable
Liu et al. (2019) y Ghasemiesfe et al. (2019)	Cáncer	Estudios asocian el consumo de la marihuana con el desarrollo de cáncer de lengua y pulmón mientras que otros niegan esta relación.	C
Lorenzetti et al. (2016)	Sistema nervioso	Reducción de sinapsis gabaérgica, aumento en sinapsis dopaminérgica y liberación de opioides endógenos. Alteraciones en áreas límbicas y prefrontales, menor volumen en hipocampo y amígdala, CPF, córtex parietal y estriado Estas modificaciones pueden afectar de mayor manera si el consumo se da durante el desarrollo.	Variable
Grafton et al., (2016)	Salud bucal	Existe un aumento de la prevalencia de caries y placa en usuarios de marihuana frente a grupos no fumadores.	C

Cohen & Neuman (2020)	Sistema digestivo	Se ha visto que los cannabinoides pueden tener efectos inhibidores o estimulantes en la movilidad intestinal. En caso de que exista un efecto inhibidor podrían provocar estreñimiento en personas con problemas digestivos preexistentes.	NA
--	----------------------	--	----

El sistema cannabinoide se encuentra involucrado en diversas funciones fisiológicas de forma que alguna modificación en su funcionamiento puede producir distintos tipos de patologías. En la actualidad el posible enfoque terapéutico de los cannabinoides exógenos es muy amplio, debido a la prohibición y la limitación que hubo con la experimentación de estas sustancias para conocer sus ventajas y desventajas, la reciente legalización en diferentes países alrededor del mundo ha abierto una serie de posibilidades para investigar las diferentes funciones y usos del sistema endocannabinoide y la marihuana.

El poder realizar investigaciones estrictamente científicas en donde se tome en cuenta la concentración de cannabinoides, frecuencia, edad y sexo permite buscar las dosis terapéuticas en una gran cantidad de patologías por lo que es sumamente beneficioso aprovechar el estado de legalidad que permita fijar bases para futuros proyectos donde se indague más a fondo sobre los cannabinoides endógenos y exógenos. Mientras que para los países donde se discuta la legalización del consumo lúdico, es importante que las leyes reguladoras, programas de salud y prevención de riesgo se basen en la información científica actual.

En el siguiente capítulo se abordarán los mismos temas desarrollados en este capítulo, pero enfocándonos en el tabaco para posteriormente detallar los efectos del uso de ambas drogas de forma separada en las funciones ejecutivas.

2.2 PSICOFARMACOLOGÍA DEL TABACO

2.2.1 Breve historia del tabaco

La planta *nicotiana tabacum* es robusta, mide entre 1 a 3 m de alto, de tallo erecto, sección circular, pegajosa, con pocas ramas, hojas de tamaño menor a mayor, sus flores tienen colores blanquecinos y rosáceos. Se considera que su área de origen hídrico fue en el oeste de Sudamérica, aunque su uso estaba extendido entre todas las poblaciones nativas de América (Vibrans, 2009). Se distinguen 4 tipos de la *N. tabacum* 1) la *Bright* o Virginia, 2) *Burley*, 3) *Maryland* y 4) la *Turca*, estos tipos se clasifican basándose en los métodos de curado, las características climáticas del lugar de crecimiento, así como la madurez y propiedades de la planta al momento de su cosecha (British American Tobacco Mexico, 2023a).

En Mesoamérica se consideraba que la planta de tabaco era el cuerpo de la diosa Cihuacóatl, quien es considerada por los mexicas como la madre de dioses, guerrera, creadora de los humanos y diosa de la fertilidad. Por lo que el uso de las hojas de tabaco era sagrado, se usaban para curar la fatiga, el dolor de espalda y muelas, su uso era restringido a médicos, parteras y sacerdotes, quienes no tuvieran alguno de estos oficios y usarán la planta eran severamente castigados (Instituto Nacional de Antropología e Historia, 2017; Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas, 2021).

Cuando los europeos en sus primeros viajes llegaron a explorar América, descubrieron que los pueblos nativos consumían del tabaco en forma de rollos de hojas o con la utilización de pipas, lo que captó su atención y durante el siglo XVI el tabaco fue llevado a Europa y posteriormente a otros países. Su nombre se derivó del apellido de Jean Nicot de Villemain embajador de Francia en la corte portuguesa, quien en 1560 envió hojas de tabaco a la reina de Francia Catalina de Medici quien al consumirlo para mejorar sus dolores de cabeza lo volvió popular en aquel país (De Micheli, 2014).

Para el siglo XVII la cantidad de fumadores de tabaco había aumentado, ascendiendo su consumo a los grupos sociales considerados como inferiores hasta llegar a círculos pertenecientes a la aristocracia. Llegando a ser normalizado su consumo por párrocos dentro de las iglesias y aumentando cada vez más su precio. Su alto consumo irresponsable dio paso al aumento de personas con adicción al tabaco, por lo que varios

gobiernos comenzaron a aplicar castigos a quienes se les encontrará fumando, pero esto fue por muy corto tiempo. Y finalmente encontraron más rentable aplicar estrategias fiscales al aumentar los impuestos sobre la comercialización sobre la hoja de tabaco (Torres, 2015).

Recientemente durante el último siglo se ha optado por considerar al tabaquismo como un problema de salud pública, pues el consumo de tabaco es una de las causas de muerte más prevenibles en la actualidad y es uno de los productos legales que llega a matar hasta la mitad de sus usuarios. Este movimiento comenzó en 1950 cuando se comenzaron a reunir pruebas científicas de los efectos negativos causados a la salud por fumar tabaco, por ejemplo, el cáncer; y dentro de la cual ha sido complicada su reducción por el fuerte poder económico de la industria tabacalera (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

2.2.2 Formas de consumo del tabaco

Desde el aumento de la producción y comercialización del tabaco a nivel mundial en 1881, con la invención de la máquina para enrollar cigarrillos; las formas de consumo más popular del tabaco han sido los cigarrillos manufacturados, sin embargo, en diferentes regiones alrededor del mundo el consumo de tabaco no solo es por medio de cigarrillos, sino que hay distintas formas de consumo algunas más llamativas que otras. Incluso algunas de las formas fueron inicialmente creadas para disminuir el uso del tabaco (World Health Organization, 2017).

Tabla 5.

Formas de consumo del tabaco

Referencia	Tipo de consumo	Descripción
World Health Organization (2017)	Tabaco seco	Es inhalado vía nasal o de forma oral. La región que más consume es Europa, aunque actualmente está en decadencia.
	Tabaco húmedo	Se consume manteniendo una pequeña cantidad entre las mejillas y encías.
	Goma de mascar con nicotina	Se encuentran en presentaciones de 2mg y 4 mg. Se recomienda su uso como método para la reducción del consumo de cigarrillos.

World Health Organization. (2017) y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2021)	Tabaco fumable	Se compone principalmente de hojas secas o curadas de planta de tabaco que es inhalada al fumar.	Este tipo de productos pueden ser cigarrillos enrollados por el propio usuario, manufacturados, puros, bidis que son un tipo de cigarrillo enrollado en una hoja seca del árbol de tendú; kreteks los cuales incluyen sabores y eugenol lo que da un efecto analgésico que permite fumar más; pipas, y pipas de agua como la shisha, hookah o narguile.
Organización Mundial de la Salud (2022)	Consumo de nicotina sin hoja de tabaco	Cigarrillos electrónicos	También conocidos como sistemas electrónicos de administración de nicotina, calientan los líquidos y forman aerosoles que son inhalados, contiene el componente adictivo del tabaco la nicotina. En algunos países son comercializados a pesar de sus prohibiciones y restricciones, se presentó como una opción para reducir el uso de cigarrillos pero se ha convertido en una forma de inicio al consumo de nicotina.

Nota. Dentro de estas formas para el consumo de tabaco las dos más destacadas son el consumo de cigarrillos y el uso de dispositivos electrónicos, pues son los que tienen una mayor cantidad de usuarios de diferentes edades y son los productos donde más se han estudiado sus componentes y efectos a la salud.

2.2.2.1 Cigarrillos

Comenzando con los cigarrillos manufacturados el proceso de su fabricación se basa en dos procesos el primario y secundario. En el primario se mezclan diferentes tipos de tabaco, derivados de distintas partes de la planta, se somete a un incremento de humedad, proceso de tostado y secado, para posteriormente agregar las esencias y ser almacenado. En el proceso secundario el tabaco es envuelto en papel formando una varilla, posteriormente se le agrega el filtro, finalmente los cigarros se almacenarán en cajetillas para su comercialización y distribución (British American Tobacco Mexico, 2023b).

Una de las técnicas de fabricación que se ha introducido es la del tabaco reconstituido donde distintas sustancias químicas se introducen al tabaco para expandir las paredes

celulares del tabaco, con lo cual se requiere de menos tabaco por cigarrillo y permite lograr un pH y sabor específico, adicionalmente se pueden agregar saborizantes variados. Los aditivos agregados en la producción de tabaco según la legislación de cada país deben ser reportados a las autoridades gubernamentales, en la Unión Europea está información debe ser reportada de manera obligatoria y países como Alemania es publicada para ser consultada por los consumidores (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, 2010).

Estas sustancias añadidas en los reportes presentados al público en general no se especifican detalles como el nombre completo de la sustancia o la cantidad específica agregada, pues son las recetas que cada compañía trabaja para darle el sabor representativo a los cigarrillos que fabrican. En un informe de la British American Tobacco en México, se mencionan algunos de los siguientes aditivos son añadidos dentro de los componentes del tabaco, filtro, sello, papel y adhesivos y se encuentran: sacarosa, propilenglicol, glicerol, mentol, ácido láctico, ácido benzoico, extracto de cacao, ácido acético, acetato de etilo, aceites de diferentes esencias, heptanoato de etilo, etilmatol, acetato de isoamilo, dióxido de titanio, formiato de isoamilo, tartrazina, etanol, benzaldehído, goma guar, almidón, pigmentos para el filtro y/o papel, y extractos de raíces como el lirio o la valeriana (British American Tobacco, 2023b).

Respecto a la combustión, se define como el conjunto de reacciones de oxidación que desprenden calor, requieren de dos componentes el combustible que es aquel material que liberará energía, y el comburente que será el oxígeno. Cuando se tiene la suficiente energía de activación para iniciar una combustión los elementos presentes pasan por una oxidación teniendo los siguientes residuos (Naranjo, 2011).

Carbono → Dióxido de carbono (CO_2)

Hidrógeno → Agua (H_2O)

Azufre → Dióxido de azufre (SO_2)

Nitrógeno → Dinitrógeno (N_2)

Oxígeno → Elemento oxidante

En el caso de los componentes de la combustión que no se oxiden, es decir, que la combustión sea incompleta se promoverá la aparición de otros elementos donde los más importantes son el monóxido de carbono (CO) y el hidrógeno (H).

Acerca de los componentes del tabaco y su relación con la combustión, la primera parte es el humo del cigarrillo, el cual se presenta en dos partes la particulada y la gaseosa, con una corriente principal que es la que atraviesa el cigarrillo y una secundaria que se genera en el extremo del cigarrillo. Entre las características de los componentes del humo se menciona lo siguiente:

Tabla 6.

Componentes del humo en la corriente principal y secundaria

	C. Principal	C. Secundaria
Tamaño de partículas	0.1-1.0	0.01-1.0
Temperatura	800 °C -900 °C	600 °C
Ph	6.0-6.7	6.7-7.5
O ₂	0.16	0.02
CO	10-23 mg	25-100 mg
NH ₃	50-130	200-520
HCN	400-500	40-125
Nitrosaminas	10-40 ng	200-4000 ng
Acroleína	60-100	480-1500
NOx	100-600	400-6000

Tabla tomada de Martín et al., (2004).

La corriente principal se dirige desde la cavidad oral hacia los pulmones, mientras que la secundaria es aquella inhalada por el fumador pasivo. Las características de ambas corrientes tendrán importancia pues según el pH y solubilidad de las sustancias éstas serán absorbidas a diferentes niveles del sistema respiratorio, las más solubles en vías aéreas superiores y las de baja solubilidad a nivel alveolar. Tomado de Ruiz et al. (2004).

Respecto a los componentes que conforman el humo de tabaco, algunos de estos se han estudiado en grupos, permitiendo conocer los efectos que generan en el cuerpo de las personas al fumar, mencionando a continuación los principales grupos, excluyendo la nicotina pues será explicada más a detalle en el siguiente apartado.

a) Hidrocarburos

Son un grupo de compuestos orgánicos que contienen carbono e hidrógeno, pueden encontrarse en forma líquida, gaseosa o sólidos (Secretaría de Energía, 2015). Dentro de este grupo se encuentran los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP o PAHs por sus siglas en inglés) que se forman durante la combustión incompleta de sustancias orgánicas, dentro de éstas se incluye el benzopireno el cual es cancerígeno, debido que al metabolizarse se transforman en reactivos que se unen al ADN y de los cuales en caso de no ser retirados llevan a errores en la duplicación (Ruiz et al., 2004; Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks, 2016).

b) Gases irritantes

Uno de los gases más presentes en el humo del tabaco es el monóxido de carbono (CO), el cual se produce en combustiones incompletas. El CO se forma de manera natural en el cuerpo por el catabolismo de la hemoglobina, en el caso del consumo de tabaco la cantidad de CO en sangre aumenta y debido a su gran afinidad con la hemoglobina desplaza al O₂ formando carboxihemoglobina lo que bloquea el transporte de oxígeno a los tejidos del cuerpo y bloquea la respiración celular (Bolaños y Chacón, 2017).

Otros de los gases que se encuentran en el humo del tabaco es principalmente formaldehído, dióxido de nitrógeno (NO₂), acroleína, ácido cianhídrico y acetaldehído, las cuales detienen los movimientos ciliares de la mucosa respiratoria, lo que permite que se depositen otras partículas extrañas en los alvéolos pulmonares tanto del cigarro como del medio ambiente, tienen efectos tóxicos, cancerígenos e irritan vías respiratorias superiores (Ruiz et al., 2004).

c) Radicales libres

Se genera a partir de la combustión como el óxido nítrico (NO), el cual al entrar a las vías superiores activa macrófagos alveolares y forma radicales libres los cuales producen inflamación, obstrucción bronquial o hiperreactividad en vías respiratorias. Los radicales libres más reactivos son el superóxido O₂ y el radical hidroxilo OH, ya que no son estables en su estructura y contienen orbitales externos con electrones desapareados lo que hace

que fácilmente puedan reaccionar con otros compuestos y alterar procesos fisiológicos (Paredes y Roca, 2002).

d) Metales y sustancias radioactivas

Otro factor importante a considerar es que se han encontrado restos de metales y sustancias radiactivas en el tabaco, estas provenientes de la tierra y el fertilizante que son usados durante el crecimiento de la planta, los cuales al momento de consumir tabaco llegan a los pulmones. Entre algunos de estos metales se encuentra el cadmio, berilio, arsénico, níquel y cromo (Kozak y Antosiewicz, 2023).

Esto debido a que el tabaco cuenta con transportadores de membrana selectivos para la recaptura de algunos metales, estos transportadores pertenecen a la familia ZIP de y tienen un papel importante en el metabolismo de metales. Al encontrarse en algunas plantas se comenzó a investigar sus funciones y usos, como lo pudiera ser la utilización de la planta del tabaco para la extracción de metales como cadmio y zinc de ambientes contaminados, y la investigación de los efectos del consumo de cigarrillos que contienen diferentes metales absorbidos por el tabaco durante su siembra (Kozak y Antosiewicz, 2023).

La toxicidad de estos elementos presentes en el cigarrillo se relaciona con su capacidad de interferir en el proceso celular al interactuar con proteínas y con la reparación del ADN, generando radicales libres y especies de nitrógeno reactivo, lo que a su vez induce daño oxidativo y el inicio de procesos inflamatorios (Paredes y Roca, 2002). De igual forma afectan la concentración de cofactores necesarios para enzimas antioxidantes como el cobre, zinc y selenio (Milnerowicz et al., 2015). A continuación, se mencionan algunos de estos metales y sus efectos fisiológicos:

Cadmio: una de los minerales más estudiados y mencionado en revisiones. Es irritante local, inhibe la absorción intestinal de Ca^{+2} e impide el su depósito en tejido óseo, inhibe la acción de grupos sulfhídricos lo que bloquea procesos enzimáticos esenciales en el organismo, es inductor de metalotioneínas las cuales son proteínas de baja masa que tienen un importante rol en la detoxificación de los metales (Lemus et al., 2013). Además, el cadmio sustituye al cobre y al hierro en reacciones dentro de la membrana

citoplasmática, lo que aumenta su concentración en el cuerpo. Sus iones libres pueden llegar a inhibir la ATP por medio de estrés oxidativo, se acumula en pulmones, riñón, hígado, páncreas tiroides, testículos y glándulas salivales produciendo en el cuerpo pérdida de peso, pigmentación amarilla en dientes, alteración del funcionamiento renal, problemas respiratorios, lesiones óseas y efectos cancerígenos.

Berilio: al ser inhalado una parte se acumula en pulmón y en otros órganos por medio de unión a proteínas plasmáticas, es excretado por el riñón. Compite con el Magnesio (Mg) lo que impide la correcta síntesis del ADN, es irritante y cancerígeno (Fowles et al., 2000).

Arsénico: se acumula en uñas y cabello, afecta piel, sistema nervioso y respiratorio, produce afecciones cardíacas y hepáticas al incrementar la producción de radicales libres y llega a inhibir la respiración celular (Milnerowicz et al., 2015).

Níquel: afecta principalmente al sistema respiratorio produciendo rinitis, sinusitis, alergias y cáncer, se relaciona con el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Milnerowicz et al., 2015).

Cromo: Favorece la aparición de cáncer de pulmón y afecta las vías respiratorias (Fowles et al., 2000).

Plomo: actúa como proinflamatorio, disminuye la actividad de enzimas antioxidantes al reemplazar el cobre y zinc en reacciones enzimáticas (Milnerowicz et al., 2015).

Aluminio: ha sido encontrado en muestras de tabaco y se relaciona con la disminución de enzimas antioxidantes, aumento de la respuesta inflamatoria (Milnerowicz et al., 2015).

Mercurio: altamente tóxico, afecta el sistema nervioso al atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica, causa inflamación, daño y muerte celular mediante el daño a las mitocondrias (Milnerowicz et al., 2015).

e) Nitrosaminas

Se describen como grupos de aminas que contienen un componente nitro (-NO), son estudiadas por sus efectos mutagénicos en el ADN. Estas se encuentran en el humo del

tabaco por la combustión de materiales con altas concentraciones de nitrato. Sus efectos procarcinógenos y mutagénicos se dan luego de su activación metabólica (Ruiz et al., 2004).

f) Aminas aromáticas

Son compuestos orgánicos formados por grupos $-NH$, $-NH_2$ o nitrógeno unidos a un hidrocarburo en cuya estructura se tienen uno o varios anillos de benceno, estas se consideran mutagénicas y cancerígenas (Ruiz et al., 2004).

Los diversos efectos negativos del tabaco no solo son causados por la combustión sino por los metales pesados que son absorbidos por el tabaco, generando consecuencias graves a la salud al interferir con los procesos fisiológicos del cuerpo humano.

2.2.2.2 Cigarrillos electrónicos o vapes

Respecto a los cigarrillos electrónicos o vapeadores (*vapes*) son dispositivos que funcionan mediante baterías, permitiendo calentar líquidos que formen un vapor inhalable, este vapor puede contener nicotina, saborizantes y aditamentos que pueden llegar a ser tóxicos (National Institutes of Health, 2018; Woychik, 2023). No solo existen *vapes* de nicotina también hay algunos que tienen extractos de algunas plantas incluyendo la marihuana, lavanda o manzanilla.

Fueron inventados en China en el 2003, en un intento de proveer a los fumadores de un método seguro para fumar tabaco sin riesgos a la salud y como una terapia de reemplazo a los cigarrillos. En el 2007 se comenzaron a comercializar los cigarrillos electrónicos en EUA, luego de que incrementará el consumo de tabaco entre adolescentes y adultos jóvenes, quienes son los principales usuarios de estos dispositivos, así mismo se comenzó a registrar un aumento en las hospitalizaciones relacionadas a daños en vías respiratorias por su uso, por lo que la FDA inició con la regulación de estos dispositivos tanto en su contenido, como empaquetado, advertencias y saborizantes (Gordon et al., 2022).

En México recientemente en 2022 su uso, comercialización y distribución fue prohibida, sin embargo, a pesar de su prohibición su venta ha continuado de forma ilegal y sin regulación lo que ha llevado a las autoridades a proponer estrategias para reducir su

consumo, denunciar su venta ilegal o bien regularizar y controlar su venta y producción (El Diario de Sonora, 2023).

El diseño de los cigarrillos electrónicos se ha modificado, comenzaron siendo similares a los cigarros convencionales, existen modelos recargables desechables, otros con baterías y recargables, recientemente se han diversificado en dispositivos con diferentes colores llamativos (Clapp & Jaspers, 2017). Los riesgos por su uso se asocian a la falta de regulación en los ingredientes que poseen y en los efectos negativos que tienen en la salud al ser inhalados a altas temperaturas, dentro de estas sustancias se encuentran las siguientes:

Saborizantes: existe un grupo de químicos usados como saborizantes que son considerados seguros denominados GRAS (por sus siglas en inglés Generally Recognized As Safe) los cuales son seguros para la ingestión, sin embargo, no se conoce por completo su posible toxicidad al ser inhalados, además de que algunos de los saborizantes utilizan químicos que no se encuentran en este grupo o los utilizan en concentraciones mayores a las permitidas. Las consecuencias negativas que pueden tener en la salud incluyen respuestas inflamatorias, afectaciones a las respuestas del sistema inmunológico e incremento de las infecciones respiratorias (Escobar et al., 2020; Hua et al., 2019, Tavaréz et al., 2020).

Humectantes: los principales incluyen propilenglicol (PG) y glicerina (Gli) los cuales son usados por sus propiedades como solventes (Escobar et al., 2021). Por si solos han demostrado tener consecuencias dañinas en vías aéreas al causar inflamación y afectar el metabolismo de la glucosa, por su parte en modelos animales con exposición al humo de vapeadores se ha reportado que muestran alteraciones en la homeostasis lipídica en pulmones, afectando la respuesta inmune (Madison et al., 2019).

Metales: respecto a los metales se han encontrado trazas de metales como cromo, níquel, selenio y aluminio, ocasionalmente también manganeso, cobalto, titanio y molibdeno. Debido a análisis donde tras repetidos ciclos de calor hay pérdida de metales en las bobinas de calentamiento, se cree que el contacto del líquido al calentar la bobina facilita la liberación de metales (Williams et al., 2019).

Debido a su relativamente poco tiempo en el mercado, los estudios de los efectos del consumo de cigarrillos electrónicos no han podido confirmar por sí solo su posible potencial cancerígeno, pero se han podido identificar algunas alteraciones relacionadas en el ADN (Gordon et al., 2022), que resultan en cambios procancerígenos. Lo cual es importante investigar ya que el aumento recientemente del uso de estos dispositivos supone un problema de salud, por lo que tener la información suficiente permite realizar legislaciones y una mejor toma de decisiones acerca de los protocolos o campañas necesarias para reducir el número de personas afectadas por el uso de estos dispositivos.

El resto de sus efectos serán presentados de manera integral en conjunto con los del cigarrillo al final de este capítulo, el siguiente apartado se enfoca en explicar los efectos farmacológicos de la nicotina en especial en el sistema nervioso con su consumo agudo y crónico.

2.2.3 Acetilcolina y sus receptores

Para explicar de mejor manera los efectos de la nicotina en el sistema nervioso es indispensable mencionar primero el neurotransmisor sobre el cual tiene efectos, la acetilcolina; incluyendo de manera muy breve su síntesis, receptores y funciones en las que está involucrado.

La acetilcolina fue el primer mediador químico propuesto para ser nombrado neurotransmisor por Otto Loewi en 1921, luego de una serie de experimentos donde estimulaba la inervación autonómica en el corazón de una rana (Loewi, 1921). Por la importancia de las primeras investigaciones acerca de la acetilcolina Loewi y Dale recibieron el premio nobel en fisiología médica (García, 2016).

El nombre de la acetilcolina fue propuesto debido a su estructura donde se une un ácido acético (acetil-CoA) y una colina por medio de la enzima colinacetiltransferasa (ChAT) la cual es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso para luego ser transportada a la terminal nerviosa donde es concentrada en vesículas por el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT). Luego de la entrada del Ca^{+2} y despolarización neuronal se libera la acetilcolina al espacio sináptico donde activa al receptor sináptico, para posteriormente ser catalizada en acetato y colina por la acetilcolinesterasa (AChE) en la siguiente figura

se muestra el transporte, síntesis y degradación en una presinapsis colinérgica (Brady et al., 2011).

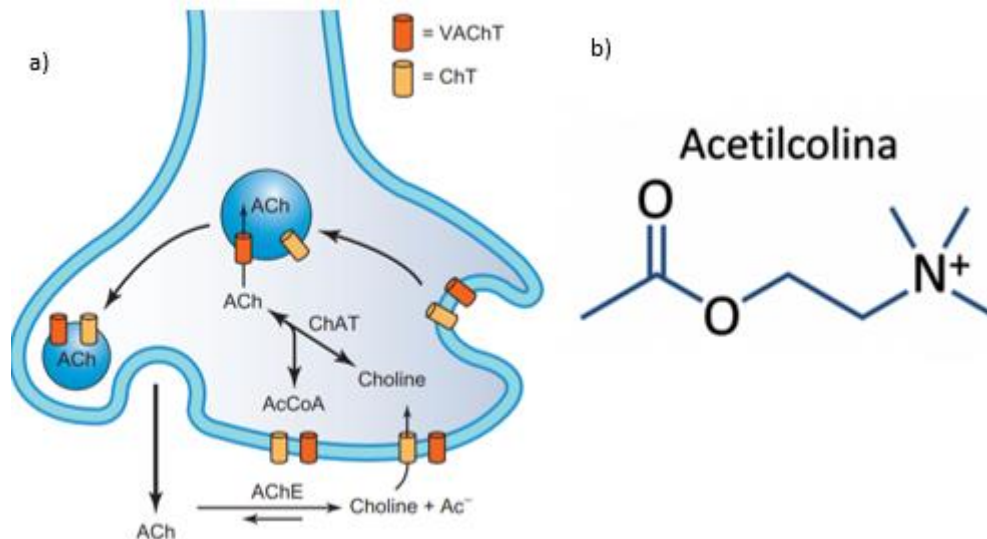


Figura 7. Mecanismos de liberación de acetilcolina de una neurona colinérgica. A la derecha se muestra el mecanismo de liberación de acetilcolina de una neurona colinérgica figura A. Tomada de Brady et al., (2011). En la izquierda la estructura química que la acetilcolina figura B. Tomada de Rosler, (2014)

Las funciones de la acetilcolina se relacionan con el metabolismo energético, el movimiento, la memoria, funciones del sistema nervioso autónomo donde se incluye la inhibición de la función cardiovascular, el aumento de la motilidad gastrointestinal, participación en la contracción muscular y genera inmunosupresión en el sistema inmune (Purves, 2017).

Dentro de sus vías hay tres subsistemas de proyección, uno de estos subsistemas se encuentra de manera abundante en el estriado donde interactúa ampliamente con las neuronas dopaminérgicas que surgen del área ventral tegmental y de la sustancia negra pars compacta. En los otros dos subsistemas las neuronas colinérgicas se originan de núcleos del prosencéfalo como el de Meynert e inervan corteza, hipocampo o tronco encefálico. También se originan desde el núcleo tegmental pedunculopontino y laterodorsal llegando al tálamo y áreas dopaminérgicas del mesencéfalo, protuberancia caudal y tronco (Graef et al., 2011).

Respecto a sus receptores se dividen en dos tipos los nicotínicos y los muscarínicos. Los muscarínicos tienen gran afinidad a la muscarina, son metabotrópicos acoplados a proteínas G, van del subtipo M1 hasta el M5. El M1 es el subtipo más abundante en la corteza y el hipocampo, mientras que el M2 se encuentra en mayor densidad en el tronco encefálico, cerebelo y tálamo, y son los dos receptores que más se han vinculado con funciones cognitivas (Graef et al., 2011).

Sobre los receptores nicotínicos, estos son muy fácilmente activados por la nicotina, son inotrópicos, es decir, que requieren un ligando específico para su activación lo que permite la entrada de iones. Se componen de 5 subunidades colocadas simétricamente alrededor del poro central, actualmente se conocen hasta 12 unidades existentes en el sistema nervioso central $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$, las cuales se mezclan y sus combinaciones resultan en diferentes efectos fisiológicos, los subtipos más comunes en el cerebro son los que contienen las subunidades del tipo $\alpha 4\beta 2^*$ y las $\alpha 7$ (Graef et al., 2011). La subunidad $\alpha 4$ se encuentra de manera amplia en el estriado y tienen una gran capacidad sobre la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y otras zonas del sistema de recompensa, lo que se vincula con los efectos adictivos de la nicotina (Flores y Segura, 2005).

2.2.4 Farmacología de la nicotina

La nicotina es un estimulante alcaloide que se encuentra en los productos derivados de la hoja de tabaco, está formado por una piridina y un pirrol (ambos del grupo de los compuestos aromáticos heterocíclicos). Su consumo más común es por inhalación, luego de fumar la nicotina se absorbe por los pulmones y plexos sublinguales, llegando al torrente sanguíneo para luego atravesar la barrera hematoencefálica y entrar al cerebro en un tiempo entre 7 a 8 segundos, el tiempo de vida media de la nicotina es alrededor de 1-3 hora. Es metabolizada por el hígado mediante las enzimas del citocromo CYP2A6 para luego ser excretada en la orina, el 70% es convertida a un metabolito llamado cotinina el cual tiene una vida media de alrededor de 15 a 20 horas (Benowitz, 2009; Estrada et al., 2000; Wishart et al., 2018)

Al ser consumida produce efectos estimulantes, pues promueve la liberación de epinefrina lo que aumenta la presión sanguínea, la respiración y el ritmo cardiaco, se

estimula el estado del ánimo y la memoria, también se suprime la producción de insulina del páncreas (Benowitz, 2009). Una vez llegando al sistema nervioso central, por su facilidad para activar los receptores nicotínicos sustituye a la acetilcolina, promoviendo la entrada de iones a la neurona e interviniendo con las funciones de la acetilcolina. Esto provocará un aumento de la liberación de acetilcolina lo que a su vez una mayor interacción con el sistema de recompensa y a largo plazo el desarrollo de una adicción. Dentro de sus efectos psicoactivos puede reducir las reacciones de estrés y ansiedad, genera un efecto placentero y estimulante, además de aumentar el estado de alerta, mejorar la concentración y tiempo de reacción en algunas funciones cognitivas (Benowitz, 2009).

Posteriormente, durante el consumo recurrente de tabaco se da una desensibilización de los receptores nicotínicos, disminuyendo su respuesta frente a la acetilcolina o a la nicotina; y produciendo un aumento en la densidad de estos. La mayoría de los fumadores consideran el primer cigarrillo del día el más placentero, pues durante el sueño los niveles de nicotina disminuyen y la reactivación de los receptores nicotínicos provoca una alta liberación de dopamina (Zaveri et al., 2015).

Respecto al síndrome de abstinencia, en el caso del tabaco este comienza luego de unas 2-12 horas de abstinencia o supresión de la sustancia. Sus efectos producen principalmente sensación de malestar, nerviosismo, ansiedad y estrés. Estos efectos se asocian con la activación del factor liberador de corticotropina (CRF), el cual al ser bloqueado reduce las recaídas en el consumo de nicotina durante la abstinencia (Benowitz, 2009).

Los estudios de heredabilidad en gemelos muestran un alto porcentaje (alrededor de 50%) de que los genes que se han relacionado con el desarrollo de una adicción al tabaco (Uhl et al. 2007). Se incluyen los vinculados con las subunidades de los receptores nicotínicos, como es la subunidad $\alpha 4$ del receptor GABA_A, los genes relacionados con las neurexinas, los de adhesión celular y matriz extracelular mismos que también se cree son comunes en adicciones a diferentes sustancias (Kauer y Malenka, 2007).

2.2.5 Usos terapéuticos y repercusiones a la salud

Con anterioridad la hoja de tabaco tenía principalmente usos medicinales, de forma externa como tratamiento para erupciones, infecciones, moretones o abscesos, en té como desparasitante, laxante o para inducir el vómito. Así mismo se usaba para reducir los dolores de cabeza y mareos. O en forma de humo se soplaban en el oído para disminuir el dolor (The University of Texas at El Paso, 2015).

Actualmente su principal uso es como psicoactivo, por sus efectos estimulantes. Debido a esto es importante no solo conocer la forma en que actúa la nicotina en el sistema nervioso, sino también los riesgos a la salud por el consumo prolongado de tabaco a distintos órganos y sistemas del cuerpo.

Tabla 7.

Riesgos a la salud asociados al consumo crónico de tabaco

Referencia		Riesgos
Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., (2014) y Gordon et al. (2022)	Distintos tipos de cáncer	Se incluye el cáncer en boca, de pulmón, de hígado, colorrectal. En vapeadores no se ha podido relacionar en humanos debido a su poco tiempo en el mercado a comparación del cigarrillo. Hay estudios en modelos animales que apuntan a que tiene efectos cancerígenos.
Chaffee et al. (2021)	Daños a la salud bucal	Se disminuye la capacidad reparadora de las células periodontales por lo cual no se puede reparar el daño e inflamación causado por el humo del tabaco. También se asocia su uso con la gingivitis, caries, lesiones en la mucosa oral y pérdidas en dientes.
Reyes-Méndez et al. (2019)	Afecciones cardiovasculares y metabólicas	Incrementa el riesgo de desarrollar un EVC debido a la disfunción endotelial en arterias y al menor suministro de sangre oxigenada que llega al miocardio, lo que aumenta la presión sanguínea. Hay anomalías lipídicas como el aumento de triglicéridos y la disminución de colesterol. El consumo de tabaco también promueve la resistencia a la insulina, por lo que se asocia su uso con el desarrollo de diabetes.

Clapp & Jaspers (2017) Staudt et al. (2018)	Vías áreas superiores e inferiores	Hay una reducción en la respuesta inmune del área nasal facilitando la adherencia de bacterias o virus y aumentando las probabilidades de desarrollar enfermedades respiratorias. El uso de cigarrillos electrónicos se relaciona con el empeoramiento de los síntomas del asma.
Gordon et al. (2022)	Bronquitis crónica	El cigarrillo produce síntomas de bronquitis de manera crónica.
Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. (2014)	E. Pulmonar Obstructiva Crónica	El fumar tabaco se relaciona estrechamente con la Enfermedad obstructiva crónica, mientras que el fumador pasivo presenta síntomas frecuentes de asma.
Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. (2014)	Afecciones relacionadas al embarazo	Hay más probabilidad de un embarazo ectópico, presencia de hendidura orofacial en nacidos que se expusieron al tabaco durante los primeros meses de gestación.

Los efectos y consecuencias del tabaco se han investigado y detallado más a profundidad conforme el paso de los años, lo cual ha permitido el desarrollo de distintos tipos de estrategias enfocadas en prevenir el desarrollo de enfermedades asociadas a su consumo crónico. Una de estas estrategias consta de disminuir la imagen positiva con la que se publicitaba el tabaco antes de las investigaciones de los riesgos a la salud. El continuar estas investigaciones también permite prever los efectos negativos que podrán tener los nuevos productos derivados de tabaco que se busquen integrar al mercado.

Sin embargo, es importante considerar que una correcta implementación de los programas de reducción y prevención del consumo de tabaco deben basarse en la información científica más reciente. De forma que se divulgue de manera objetiva la información para evitar caer en algún tipo de sesgo. Y buscando explicar de manera comprensible los procesos fisiológicos afectados, de esta manera que se promueva una comprensión más profunda de los efectos negativos lo que a su vez permite a las personas ser conscientes de los riesgos que involucra el fumar tabaco.

2.3 Funciones Ejecutivas y adicciones

2.3.1 Definición de las Funciones Ejecutivas

El término Funciones Ejecutivas (FE) comenzó a desarrollarse con la propuesta de Luria (1973) en clasificar tres unidades funcionales del cerebro 1) alerta-motivación, 2) recepción, procesamiento y almacenamiento de la información y 3) programación, control y verificación la cual es dependiente de la corteza prefrontal y juega el papel ejecutivo. Posteriormente Lezak (1982) hace referencia al “funcionamiento ejecutivo” haciendo énfasis en la forma como se da la conducta humana, definiendo entonces a las funciones ejecutivas como aquellas capacidades cognitivas necesarias para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente, se agrupan entorno a una serie de componentes implicado en la formulación, planificación y acción de las estrategias necesarias para cumplir un objetivo complejo. Otras definiciones incluyen también la autorregulación, el autocontrol y la retroalimentación como parte del concepto (Sohlberg y Mateer, 1989).

Entendiendo de esta forma que las funciones ejecutivas (FE) serán el conjunto de procesos cognitivos que permiten la resolución de situaciones novedosas mediante la utilización de habilidades que permitan lograr la meta planeada de modo eficaz. De manera neuroanatómica las funciones ejecutivas se relacionan principalmente con la corteza prefrontal en sus áreas dorsolateral, rostral, ventrolateral y orbitofrontal, aunque recientemente mediante estudios basados en lesiones y estudios de neuroimagen se ha visto también la asociación de áreas como la ínsula anterior, giro frontal inferior y el ganglio basal (Ardila et al., 2018).

Por su parte Molina (2018) menciona que las FE se pueden considerar prospectivas, es decir, se orientan hacia objetivos en el futuro basando su procesamiento de la información en experiencias anteriores, la función principal de la corteza (cx) prefrontal sería la de representar y ejecutar la integración temporal de la información, prediciendo eventos que identificamos como futuros y permitir la preadaptación.

La investigación de las FE surgió a raíz del caso de “Phineas Gage” sujeto que en 1848 tuvo un accidente donde una barra de metal le atravesó el cráneo, evento le generó alteraciones en su comportamiento mostrándose como irrespetuoso, violento, vacilante,

incapaz de llevar a cabo sus planes y obstinado. Años después de su muerte Damasio et al. (1994) estudiaron las fotos tomadas del cráneo de Cage por el neurólogo Albert Galaburda con lo que se identificó la trayectoria y regiones afectadas por el incidente, siendo la región orbitofrontal la mayormente afectada. La importancia del caso de Cage radica en que permitió comprobar que las decisiones morales y sociales tienen una base biológica, además de permitir ubicar las regiones anatómicas con mayor relación a los procesos cognitivos complejos (Muci-Mendoza, 2007).

Posterior al caso de Phineas Cage y a los postulados propuestos por Luria (1973) y Lezak (1982), el estudio de las FE comenzó a vincular funciones con regiones anatómicas y aunque no hay una contabilización exacta de las FE ya que cada autor las clasifica de manera diferente, algunas de las más mencionadas son la memoria de trabajo, planeación, control inhibitorio, toma de decisiones, flexibilidad cognitiva y fluidez verbal. Estas clasificaciones han permitido proponer diferentes modelos de las FE.

Tabla 8.
Modelos explicativos de las FE

	Modelos/ Teorías	Autores	Explicación
Atención	Procesamiento de la información	Norman & Shallice (1986)	Señala que el comportamiento se organiza en esquemas mentales de entradas/inputs externos que dan paso a una acción o respuesta.
	Teoría Integradora de la corteza prefrontal	Miller & Cohen (2001)	La CPF desempeña un papel destacado en el mantenimiento de las actividades y medios para conseguir un objetivo.
	Modelo de control atencional	Stuss et al. (1995)	Proponen 7 funciones atencionales en la CPF y una región anatómica para cada una.
	Hipótesis del filtro dinámico	Shimamura (2000)	La CPF es responsable de controlar y monitorizar la información filtrándola mediante selección, mantenimiento, actualización y redirección.
Modelos de constructo único	Hipótesis de la información contextual	Cohen et al. (1996)	Explica que el contexto en que se percibe un estímulo es un componente importante para el procesamiento cognitivo, de forma que la conducta se puede regular según el entorno social.

	Factor “g” y “i”	Planteada por Spearman (1904)	Teoría bifactorial de la inteligencia incluye: -Factor g: base común de la inteligencia se mantiene igual en cuanto a capacidades relacionadas. -Factor s: competencias específicas que varían de un individuo a otro y de una capacidad a otra.
		Diamond (2013)	Las FE se relacionan con la inteligencia fluida, la cual se enfoca en el razonamiento y solución de problemas.
	Memoria de trabajo (MT)	Baddeley & Della Sala (1996)	La retención temporal de información (MT) es la encargada de la ejecución de procesos relacionados al manejo de la información.
Modelo de secuenciación temporal	Teoría representacional	Grafman (2002)	La CPF manipula la información de otras estructuras subcorticales.
	CPF y organización temporal de la conducta	Fuster (1997)	La CPF estructura la temporalidad de la conducta mediante el control inhibitorio, set preparatorio, memoria operativo y supervisión.
Modelos jerárquicos funcionales de la CPF	Modelo del eje rostrocaudal de la CPF	Smith et al. (2007)	La CPF se organiza jerárquicamente en diferentes niveles de complejidad.
	Modelo de la puerta de entrada	Burgess et al. (2007)	Los estímulos ambientales externos generan planes para estructurar la cognición.
	Modelo funcional en cascada	Koechlin & Summerfield (2007)	Organiza la CPF en ejes anterior, posterior-medial y lateral, los procesos dependerán de la estructura temporal, se distinguen cuatro niveles de control 1) sensoriales acciones motoras, 2) contextual, 3) episódico se asocian los estímulos-respuesta en relación a su temporalidad y 4) branching se activan los episodios de comportamiento/acción de manera simultánea.

Integración emoción-cognición	Marcador somático	Damasio (1994)	Conocido cómo el marcador somático, explica como las emociones influyen en la toma de decisiones y el razonamiento, ambos procesos tienen bases neurobiológicas e incluyen procesos cognitivos.
	Hipótesis de la complejidad cognitiva y control	Zelazo & Frye (1997)	El desarrollo de las FE en la infancia permite adquirir habilidades para la autorregulación de la conducta.
	Explicado en Salehinejad et al. (2021)	Se considera que las FE frías son aquellas que no se relacionan con un estímulo emocional, mientras que las llamadas cálidas tienen una relación con algún componente emocional y pueden medirse con las mismas herramientas.	
Modelos con técnicas estadísticas	Tres factores ejecutivos	Boone et al. (1998)	Menciona que las FE se explican por los componentes de alto nivel influyen en la flexibilidad cognitiva, de MT y control inhibitorio.
	De factores	Ríos et al. (2004)	Mencionan 4 factores de las FE velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, memoria operativa y control de la interferencia.
	Tres componentes	Taylor et al. (2007)	Establece que los componentes de la MT tienen uniones relacionadas con la función de la CPF, la creación, estudio y decisión de esquemas de alto nivel para la acción y repetición de procesos.
Modelo conceptual	Flores y Ostrosky-Solís (2012)	Hay 4 niveles jerárquicos, las funciones básicas que incluyen control inhibitorio, control motor y detección de elecciones de riesgo, el segundo nivel que tiene sistema de memoria con FE incluyen la planeación, fluidez, productividad, secuenciación, flexibilidad mental, eficiencia, generación de hipótesis y en el nivel más complejo las metafunciones con la metacognición, abstracción y comprensión del sentido figurado.	
Del desarrollo	De Luca et al. (2003)	Analizan las FE en diferentes etapas del desarrollo, notando cambios en el desempeño de estas durante la infancia, adultez y vejez, se detectan 3 periodos de maduración a los 3, 9 y 14 años.	

Comprender las funciones ejecutivas mediante el conocimiento de su definición y de los modelos explicativos que existen actualmente, nos brinda una visión más profunda de

cómo la corteza prefrontal en conjunto con otras áreas maneja tareas cognitivas complejas y cómo esto influye en nuestra toma de decisiones, resolución de problemas y autorregulación. Su estudio tiene implicaciones y usos en importantes campos como la educación, la psicología, la neurociencia y la neuropsicología, ya que nos ayuda a identificar y abordar problemas en el desarrollo y funcionamiento de estas habilidades.

2.3.2 Corteza prefrontal: neuroanatomía y neuroquímica

La corteza prefrontal (CPF) es una de las áreas que ha sido mayormente vinculada con las funciones ejecutivas, la vía neurofisiológica que permite que esta área realice el procesamiento de la información es un objeto importante de investigación debido a su gran complejidad y al actual desconocimiento de sus orígenes y propósitos evolutivos (Molina, 2018). Los estudios de neuroimagen realizados en personas sanas o con algún tipo de lesión cerebral estructural son la herramienta principal para identificar algunas de las bases neuroanatómicas y su respectiva función (Cristofori et al., 2019). Este apartado se enfocará en la corteza prefrontal, aunque no es la única estructura que se ha relacionado con las FE, es la más mencionada en los modelos e hipótesis explicativas y generalmente la más evaluada en los instrumentos neuropsicológicos.

La CPF está ubicada en los lóbulos frontales, en las superficies lateral, medial e inferior, es cercana a la corteza motora y premotora, ambos lóbulos tienen conexión con la corteza temporal, parietal y occipital, así como con el sistema límbico, hipocampo y amígdala (Flores, 2006). Está irrigada por la arteria carótida interna que da lugar a las arterias anterior y media, así mismo la arteria media proporciona las ramas prerrolándica, orbitofrontal, y la arteria posterior las ramas frontopolar, callosomarginal y orbitaria (Hathaway y Newton, 2023). Aparece durante el desarrollo embriológico alrededor de las semanas 17 a 25 cuando se generan los árboles dendríticos de las neuronas piramidales. Durante la infancia y adolescencia se vincula la maduración cortical con la mejora en el rendimiento del funcionamiento de la CPF, al aumentar el volumen de materia gris y blanca, la cantidad de neurogénesis y la densidad sináptica (Teffer y Semendeferi, 2012).

En un estudio clínico Lamm et al. (2006) compararon el control inhibitorio mediante tareas Go/Nogo task usando EEG en diferentes etapas de la infancia y adolescencia, los adolescentes mostraron mejor rendimiento que los infantes. En otro estudio Eshel et al.

(2007) hicieron la comparación mediante resonancia magnética funcional entre adultos jóvenes y adolescentes en pruebas sobre la toma de decisiones económicas en situaciones de riesgo. El resultado obtenido fue que los adultos jóvenes tuvieron mejor toma de decisiones comparando los riesgos con respecto a las ganancias, lo que indicaría un mejor rendimiento conforme termina el periodo de maduración de la CPF en los inicios de la adultez.

En el aspecto evolutivo y comparativo con otras especies los seres humanos poseen importantes cambios funcionales en la CPF en comparación con otras especies de primates, lo que sugiere que evolutivamente hubo una reorganización. La materia blanca de la circunvolución de la CPF está agrandada en humanos, pero el volumen de la materia gris no tiene diferencias. Otra diferencia es que el área frontal que se relaciona con el sistema límbico es más pequeña en humanos que en primates grandes lo que resulta en que las áreas pertenecientes a la cx prefrontal tenga una mayor área dentro del lóbulo frontal (Teffer y Semendeferi, 2012).

También es importante mencionar la densidad de espinas sinápticas, en observaciones de las células piramidales de CPF en seres humanos en comparación con las de macacos, las de seres humanos son más ramificadas y con mayor número de espinas sinápticas que las neuronas piramidales ubicadas en otros lóbulos, llegando hasta tener una densidad máxima de 61 espinas por 10 μm (Elston et al., 2001), mientras que los macacos que en edad adulta tienen una densidad de 1 espina por μm en la corteza prefrontal (Dumitriu et al., 2010). De forma que es una comparación importante para destacar los cambios evolutivos y especializaciones regionales entre especies.

En modelos animales con ratas se han identificado diferencias significativas en comparación con los humanos, pues en ratas se clasifican tres divisiones citoarquitectónicamente distintas, la medial, lateral y orbital. Dentro de la región medial la cx medial prefrontal y la cx anterior cingulada son las estructuras más similares entre humanos y ratas, ambas estructuras se relacionan con las conductas adictivas, mientras que la región lateral la cual se divide a su vez de dorsolateral y ventrolateral se sugiere se presenta exclusivamente en primates.

En roedores se conoce que en la CPF predominan las neuronas excitatorias piramidales (80% a 90%) las cuales se encuentran entre las capas II-VI y las interneuronas GABAérgicas (20% a 10%), las cuales tienen diferentes subtipos incluyendo las interneuronas de parvalbúmina, somatostatina, dendríticas y del polipéptido intestinal vasoactivo (Xu et al., 2019). Mientras que en primates no se conocen a detalle las características citoarquitectónicas de cada región ni su relación a profundidad con cada proceso cognitivo (Perry et al., 2011). La división de las áreas principales en sus subdivisiones puede cambiar según el autor, de manera general algunas de las funciones y conexiones de estas áreas son las siguientes:

CPF medial (CPFm): En esta zona se incluye el área ventromedial, frontomedial y dorsomedial, tiene una gran cantidad de proyecciones hacia el hipotálamo se relaciona con la supervisión de las funciones, principalmente atención, impulsividad y aprendizaje de hábitos, también con el control motivacional (Perry et al., 2011; Van Eden & Buijs, 2000).

CPF lateral (CPFI): Se divide en tres regiones principales, la región dorsolateral que incluye las áreas 44 y 45 de Brodmann, ventromedial que incluye las áreas 44 y 45 y la unión frontal inferior que se conforma por el surco posterior ubicado en las circunvoluciones frontal medial e inferior delante del área 6 de Brodmann. La región dorsolateral es la que presenta mayor cantidad de conexiones recíprocas con la CPFOf, también se considera que la CPFI tiene interconexiones con áreas premotoras que conectan a la cx motora primaria, aunque no hay conexión directa con esta. Se relaciona con la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo especialmente en tareas con información espacial (Friedman & Robbins, 2021; Perry et al., 2011)

CPF orbitofrontal (CPFOf): Es encargada de procesar información sensorial, tiene conexiones al estriado medial, el segmento medial del tálamo e incluye las regiones de Brodman 13 y 11. Esta área también se ha relacionado con la flexibilidad cognitiva, control emocional, se considera tiene un papel importante en la toma de decisiones en relación al valor motivacional asignado de la recompensa, se ha relacionado con el control inhibitorio y conductas impulsivas (Rudebeck y Rich, 2018).

Cx cingulada anterior (ACC): Es parte del sistema límbico, tiene conexiones funcionales con la CPF medial y otras regiones por lo que se considera una región de transición entre los sistemas límbicos y corticales. Se asocia de manera importante a las adicciones ya que recibe proyecciones dopaminérgicas del área ventral tegmental la cual es parte del sistema de recompensa (Perry et al., 2011).

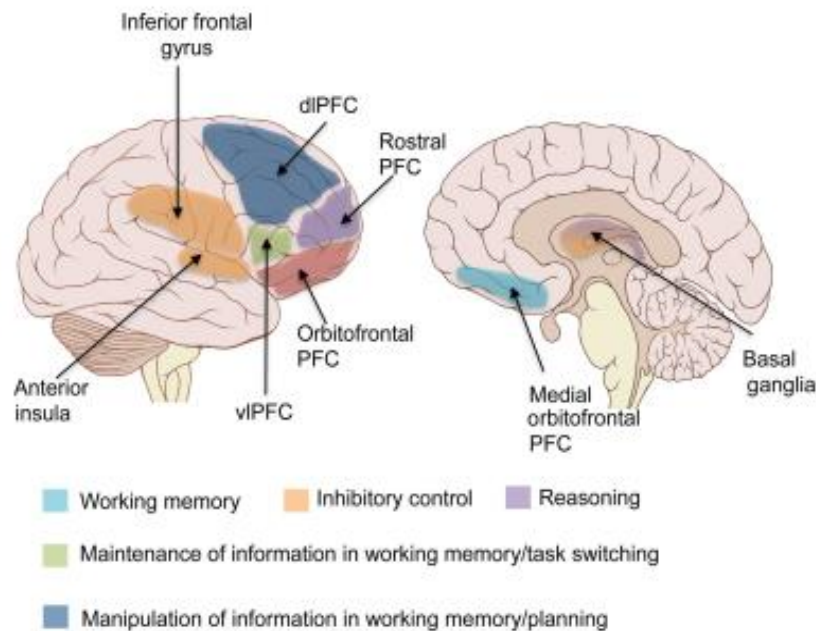


Figura 8. Organización de las diferentes áreas asociadas con funciones ejecutivas. La CPF medial orbitofrontal se relaciona con la memoria de trabajo (azul claro), el giro inferior frontal se relaciona con el control inhibitorio (anaranjado), la CPF rostral se relaciona con el razonamiento, la CPF ventrolateral se relaciona con el manteniendo de la información en las tareas de memoria de trabajo y al realizar cambios de tareas (verde) y la CPF dorsolateral se relaciona con la manipulación de la información en la memoria de trabajo y la planeación (azul fuerte). Tomada de Cristofori et al., (2019).

Acerca de la neuroquímica de la CPF, en esta área se encuentra una gran variedad de receptores a diferentes neurotransmisores incluyendo dopamina, serotonina, norepinefrina, glutamato y GABA, los estudios de la neuroquímica relacionada a las conductas adictivas se ha realizado mediante modelos animales.

Los trastornos por conductas adictivas desde el punto de vista psiquiátrico se consideran trastornos relacionados con la compulsividad e impulsividad, comenzando por un aumento en la impulsividad para pasar a un trastorno compulsivo (Koob y Moal, 2005). Respecto a la impulsividad este concepto se puede dividir en dos aspectos la 1) toma impulsiva de decisiones donde las decisiones tomadas se enfocan a la búsqueda de una recompensa llegándose a tomar decisiones que pueden ser peligrosas con tal de recibir una recompensa inmediata o por falta de control inhibitorio y 2) las acciones impulsivas que de igual forma buscan una recompensa incluso realizando una acción que puede tener consecuencias negativas, por lo cual es un concepto que se puede relacionar fácilmente con las FE vinculándose con la toma de decisiones y el manejo del control inhibitorio (Friedman & Robbins, 2021). A continuación, se describen las implicaciones que tiene la CPF en la impulsividad desde el punto de vista neuroquímico:

Tabla 9.

Corteza prefrontal y su relación neuroquímica con las conductas impulsivas

	Regiones asociadas	FE asociadas
Dopamina	En la CPFOF y el ACC.	El aumento o disminución de las conductas impulsivas , se asocia la variación con el receptor a DA activado y la forma de consumo.
	CPFm	Se vincula con la memoria en tareas visuales, memoria de trabajo y la toma de decisiones.
Serotonina	La CPF recibe inervaciones del núcleo de rafe	Hay discusión sobre si tiene o no relación con las conductas impulsivas , debido a sus resultados contradictorios en investigaciones. De los 15 diferentes subtipos de receptores descritos hasta el momento los que más se relacionan con la impulsividad son el 5-HT1 y el 5-HT2.
Norepinefrina	Las neuronas NE se localizan en núcleos del tronco y proyectan a todo el encéfalo.	Los agonistas al receptor $\alpha 2$ reducen la impulsividad e inatención en modelos animales y estudios clínicos en humanos. Respecto a los receptores $\alpha 1$ y β resultados en estudios preclínicos sugieren que al aumentar la cantidad de DA extracelular se aumenta la impulsividad.
Glutamato	Su función se relaciona en que el la liberación de glutamato controla la liberación de DA en el AVT y NAc.	Por su relación con DA respecto al sistema de recompensa se vincula con las conductas impulsivas en el consumo de sustancias. Durante la administración de antagonistas a receptores NMDA en la CPFm se registra un aumento en las conductas impulsivas.

GABA	Se ha identificado su participación en funciones de la CPF.	El papel de la relación de la impulsividad con GABA se ha estudiado mediante el consumo de benzodiacepinas, los resultados son variados pues algunos estudios reportan aumento en las conductas impulsivas y otros su disminución.
-------------	---	--

Tabla tomada de Perry et al. (2011).

Respecto a si existen o no diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la toma de decisiones e impulsividad, los resultados no son contundentes pues algunas investigaciones vinculan una diferencia de la CPF debido a las diferencias hormonales mientras otros lo atribuyen estos resultados a una distinta regulación emocional aprendida (Chen et al., 2019). En un estudio clínico realizado con la prueba de cartas de Iowa y con la utilización de tomografía por emisión de positrones (PET) los hombres muestran una mayor activación en el hemisferio derecho de la CPFOf mientras que las mujeres una mayor activación en la CPFdl izquierda y una mayor activación en la circunvolución frontal medial izquierda y lóbulo temporal. En las puntuaciones de la tarea los hombres presentaron mejor rendimiento en la tarea que las mujeres, lo que abre a la discusión la posibilidad de un dimorfismo en las vías neurales y áreas activadas que se utilizan en esta tarea (Bolla, 2004).

Sin embargo, en otras investigaciones utilizando diferentes tareas relacionadas a la toma de decisiones e impulsividad, se obtienen resultados opuestos. Pues se han reportado 1) que los hombres suelen tener más conductas impulsivas que las mujeres, 2) que las mujeres tienen conductas más impulsivas que los hombres o 3) que no hay diferencias en las conductas de ambos sexos (Perry et al., 2011; Overman, 2004).

Otro de los temas que se encuentran de manera frecuente en discusión es si existe una especialización en la lateralidad en las funciones cognitivas o en este caso ejecutivas entre personas zurdas y diestras. La función cognitiva más estudiada respecto a la lateralización es el lenguaje, la primera evidencia de que esta área tiene mayor activación en su hemisferio izquierdo es debido a los estudios realizados por Broca y Wernicke a finales del siglo XIX. Ambos mediante el cuadro clínico y localización de lesiones cerebrales en la después denominada área de Broca (Siksou, 2005), encontraron relación entre el hemisferio izquierdo y la función del lenguaje. Bajo esa premisa se han desarrollado distintos métodos experimentales para evaluar la lateralización del lenguaje.

En el caso de las funciones ejecutivas en conjunto, son pocas las investigaciones que se orientan a la lateralización, una de la más relevante a mencionar es la del grupo de Bello et al. (2019) quienes utilizaron la prueba BANFE-2, un breve estudio sociodemográfico y un test de dominancia lateral. El grupo estudiado fue de un total de 106 universitarios de entre 18 a 30 años de diferentes estratos socioeconómicos, se excluyó a quienes se encontraban en algún tratamiento médico o psiquiátrico que pudiera alterar los resultados.

Respecto a los resultados de dominancia de lateralidad se utilizó el test de Harris, donde se encontró que no en todos los participantes coincidía la lateralidad que reportaron en su cuestionario inicial. Para evaluar FE se usaron las puntuaciones de la BANFE 2, donde se pueden obtener puntajes en tres regiones la prefrontal anterior, orbitofrontal y dorsolateral, estas puntuaciones se asociaron con la lateralidad obtenida en el test de Harris. En los resultados obtenidos no se encontraron evidencias significativas entre grupos zurdos, diestros, cruzados y ambidiestros para las áreas orbitofrontal y dorsolateral, para el área prefrontal anterior el grupo de zurdos y ambidiestros obtuvieron puntuaciones mayores en el área de la media, sin embargo; existe poca evidencia empírica al respecto. En cuanto a los resultados generales de la batería el 65% de la muestra total presentó puntuaciones con un desempeño normal, al momento de ser organizados en grupos el 71% del grupo mixto, 67% de los diestros, 61% del grupo cruzado y el 57% de los zurdos tuvieron resultados de desempeño normal.

Otro trabajo en donde se usan pruebas neuropsicológicas para tratar de identificar asociaciones entre la dominancia de la lateralidad y el rendimiento cognitivo, se realizaron evaluaciones en un grupo de 58 individuos tratados de epilepsia en el Hospital Universitario de la Princesa (De Los Reyes, 2015). La muestra se dividió en 3 grupos el primer grupo tuvo 20 personas con epilepsia en el lóbulo temporal, el segundo 18 personas con epilepsia en el lóbulo frontal y el último, 20 sujetos del grupo control. Para los criterios de inclusión se consideró que los participantes tuvieran una puntuación por encima de 70 con la prueba de Coeficiente Intelectual WAIS-III, en la parte experimental la prueba aplicada fue el protocolo de evaluación neuropsicológica pre-quirúrgica del hospital. En esta prueba se evaluaron las funciones de inhibición, atención, memoria,

planeación mediante el test de Stroop, el Trail Making Test, el test de fluidez verbal y la prueba de dígitos del WAIS-III, adicionalmente se aplicó la batería de Memoria de Wechsler y el Test de Vocabulario de Boston. Las pruebas neurológicas fueron comparadas entre los 3 grupos, donde los grupos de personas con epilepsia se agruparon de forma que los criterios diagnósticos fueran similares entre sí, y que entre los grupos de sujetos sanos y epilépticos se igualaran las características demográficas para disminuir variables intergrupales.

Posteriormente, se realiza otra comparación donde se divide a las personas con epilepsia por área anatómica y lateralidad quedando en 4 grupos: 10 personas con epilepsia temporal derecha, 10 personas con epilepsia temporal izquierda, 9 con epilepsia frontal izquierda y 6 con epilepsia frontal derecha, para el análisis de estadístico se realizó la prueba H de Kruskal-Wallis y se concluyó en que no había una diferencia significativa en FE, memoria o lenguaje asociada a la lateralidad.

Por lo que, respecto a la dominancia en la lateralización de las FE hay pocos estudios enfocados en ver si existe alguna diferencia en su rendimiento al ser medidas mediante pruebas neuropsicológicas y de los pocos que se mostraron que se han realizado no ha tenido alguna diferencia significativa, lo que puede ser una posible limitación para el uso de instrumentos neuropsicológicos. Sin embargo, ya que el tema de la lateralización de funciones cognitivas es un tema que no se ha profundizado es importante realizar más investigaciones para ver si otras funciones a parte del lenguaje, muestran tienen diferencias funcionales interhemisféricas al ser evaluadas con pruebas neuropsicológicas. O bien, considerar estas variables al momento de realizar investigaciones clínicas en grupos de personas con diferente lateralidad dominante.

2.3.3 Consecuencias a las funciones ejecutivas por el consumo de marihuana

El reciente aumento de las políticas de despenalización y regulación de la marihuana, han creado la necesidad de investigaciones que permitan conocer los efectos a la salud en los consumidores incluyendo los efectos en diversas funciones cognitivas, donde se encuentran las FE. Una importante consideración al estudiar el consumo de marihuana es que los productos psicotrópicos en los últimos años han aumentado la concentración

de THC dando como resultado la potencialización de los efectos de la sustancia (Cyrus et al., 2021).

Los estudios realizados sobre las FE en consumidores de marihuana deben hacerse considerando que los diferentes tipos de consumo afectan de manera diferente a los consumidores. Además de considera variables como:

Inicio de consumo: Cuando se inicia a una edad temprana supone un riesgo para tener alteraciones neuropsicológicas a largo plazo, de igual forma el consumo crónico de marihuana en la adolescencia puede provocar cambios permanentes en el desarrollo neuronal, lo que a la larga podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos (Frolli et al., 2020)

Frecuencia y tiempo de consumo: Las deficiencias cognitivas tienen distinto nivel de gravedad. Se ha encontrado que algunos de los procesos cognitivos alterados incluyen la atención sostenida, selectiva, centrada y dividida, mismos que después de un mes pueden recuperarse cuando el consumo ha sido agudo, situación que no sucede con el consumo crónico (Herrera y Rosario, 2008)

Componente activo: Es importante resaltar que en algunas investigaciones la metodología se suele realizar con solo el $\Delta 9$ -THC mientras que otras se realizan con la planta y todos sus endocannabinoides. Además, debido al estado de ilegalidad que tiene en diferentes países, no hay regulación en la calidad del proceso de cosecha o venta, por lo cual los componentes no están estandarizados y el consumo personal puede ser variado.

Funciones comúnmente afectadas: De las funciones ejecutivas con más afectaciones se incluyen la memoria de trabajo, memoria verbal, fluidez verbal, toma de decisiones, tiempos de reacción y coordinación motora. Estas alteraciones se relacionan con la reducción del volumen del hipocampo y cambios en el metabolismo de la corteza prefrontal media y prefrontal lateral (Messinis, et al., 2006).

Instrumento de medición: Los diferentes tipos de instrumentos neuropsicológicos y de neuroimagen proporcionan diferentes tipos de mediciones para poder cuantificar el rendimiento cognitivo en sujetos sanos y en usuarios de sustancias. En el caso de los

instrumentos, estos pueden cambiar según diferentes tipos de poblaciones por lo que las limitaciones o especificaciones de estos también se verán reflejadas en las investigaciones clínicas (Fernández-Ballesteros et al.,2013).

Al momento de evaluar a personas con uso de sustancias una de FE que se menciona frecuentemente en la literatura es la memoria de trabajo. En la revisión de Oomen et al. (2018) se revisaron 85 estudios que realizaban pruebas neuropsicológicas para evaluar memoria de trabajo, dentro de las cuales una de las tareas que más se repitió fueron las pruebas n-back, las cuales constan de secuencias de estímulos en forma de dígitos o número que se representa al sujeto, de forma que decida si el estímulo anterior se relaciona con el siguiente en n cantidad de espacios. De las 85 investigaciones revisadas la metodología principal fue la de comparar grupos control frente a consumidores a quienes se les administraba una dosis específica de marihuana, en el 48% es decir 41 investigaciones encontraron diferencias significativas en la memoria de trabajo, en el 51%, que serían 43 investigaciones hubo una diferencia significativa en estos grupos y el 1% mostró una mejora en la tarea luego del consumo de marihuana.

En otro estudio donde se revisaron tareas de memoria de trabajo bajo los efectos de THC inhalado, Bossong et al. (2012) evaluaron con EEG personas durante los efectos de las sustancias, durante el montaje las personas realizaron tareas relacionadas con la memoria de trabajo. En los resultados se reportó una hipoactivación en la zona derecha dorsolateral de la corteza prefrontal y en el hipocampo en ambos hemisferios.

En el proyecto del grupo de Borgwardt en 2008, se aplicó una dosis de 10 mg de Δ^9 -THC en un grupo de 15 personas, y se realizaron 3 sesiones con placebo, THC y CBD. Cada sesión con un mes de diferencia, para después realizarse una prueba Go/No-Go mientras se realizaba un escaneo de resonancia magnética funcional, la dosis fue administrada en participantes que tenían una mínima exposición a los cannabinoides y una media de edad de 16.5 años. Resultando en que durante la aplicación de la prueba Go/No-Go con administración de THC se reportó una mayor activación en el hipocampo derecho, en la circunvolución postcentral derecha y la circunvolución lingual bilateral, en la administración con CBD la zona con mayor activación fue la circunvolución temporal superior y media y la ínsula bilateral, y en la circunvolución del cíngulo posterior derecho

al momento de realizar la tarea. El estudio concluye en que el THC puede modular la actividad de áreas relacionadas con la inhibición, esto coincidiría con los efectos adversos de su consumo al realizar tareas que requieren cierta respuesta a la inhibición.

El grupo de Hatchard et al. (2014) realizó la prueba de Stroop, la cual buscaba medir atención e inhibición en consumidores recreativos de marihuana y no consumidores, participaron un total de 24 participantes de entre 19 a 21 años, diestros, nativos de inglés. Se les solicitó no consumir 2 horas antes del estudio. En los resultados se concluyó que para la prueba de Stroop no había alguna diferencia en el rendimiento entre grupos respecto al tiempo de reacción o errores, mientras que en las imágenes de resonancia la diferencia más significativa fue una mayor activación en los usuarios de marihuana en la parte inferior de la circunvolución post central la cual se relaciona con el procesamiento de la información sensorial, así como en el opérculo rolándico, esto se menciona como una posible una estrategia compensatoria para procesar la función cerebral alterada.

Otro estudio similar fue el de Hester et al. (2009) reportó en un grupo de 16 usuarios de marihuana y 16 control con una media de 17.8 años en el grupo control y 16.2 años en el grupo con consumo de marihuana, alteraciones en el rendimiento de la prueba Go/No-go, además se tomaron imágenes de resonancia magnética donde con contraste T1 con una hipoactividad en la corteza anterior cingulada, ínsula derecha, regiones parietal inferior bilateral y frontal media en consumidores crónicos de marihuana.

En un estudio enfocado en memoria dentro del grupo de adultos jóvenes, se evaluaron dos grupos conformados por 20 consumidores y 20 personas control se aplicó el Cambridge Cognition (CANTAB), los participantes tenían edades de 21 a 30 años, se buscó que las variables sociodemográficas se encontraran balanceadas. Para las pruebas fisiológicas se realizaron análisis de orina para conocer la cantidad de THC/creatinina, se excluyeron participantes quienes usaban otras drogas. La prueba usada media las funciones ejecutivas de toma de decisiones, flexibilidad cognitiva, memoria visual, episódica y visoespacial. Los resultados mostraron que los grupos con consumidores tuvieron menor desempeño en las pruebas que evaluaban memoria visual y episódica (Selamoglu et al., 2021).

En otro proyecto con objetivo de medir la relación del consumo crónico de marihuana y el rendimiento de las FE, la muestra se conformó por 23 participantes, 11 fumadores crónicos con media de 5 años o más fumando y 12 no fumadores, con un rango de edad entre 14 a 41 años. Se usó la prueba de la torre de Hanoi y el test de factor G (Ávalos et al., 2018), al comparar el desempeño de los dos grupos, se encontró un aumento en el tiempo de procesamiento de la información en personas con consumo crónico. En otra investigación, Helena et al. (2016) se utilizó la prueba BANFE-2 y la prueba Neuropsi en consumidores universitarios de marihuana, con el objetivo de encontrar las alteraciones causadas por su uso continuo, en un grupo con rango de edad de los 18 a 30 años. Se evaluaron 80 participantes divididos en dos grupos, en el primer grupo se compararon 20 fumadores habituales con abstinencia de 24 horas frente a 20 sujetos bajo el consumo de marihuana del tipo *cannabis sativa*, en el segundo grupo se evaluaron 20 estudiantes no consumidores con 20 consumidores en abstinencia de 24 horas. Los resultados más destacados incluyen diferencias significativas en las pruebas de:

a) *Stroop*, las personas con consumo de marihuana tuvieron tiempos de respuesta más altos respecto a consumidores en periodo de abstinencia, específicamente quienes tenían una historia de consumo de más de 11 años.

b) Cartas de Iowa, al comparar consumidores en abstinencia o con consumo por sexo, los hombres presentaron un porcentaje significativamente diferente en conductas de riesgo. Una observación en sus resultados es que los consumidores tenían una mayor realización de conductas de riesgo, las conductas están vinculadas al tiempo de consumo; mayor tiempo de consumo implicaría mayor cantidad de conductas de riesgo.

En el grupo de Frolli et al. (2020) se aplicaron las pruebas WISC-4 y una batería de pruebas para evaluación neuropsicológica, en 3 grupos de adolescentes de 46 participantes cada uno con consumo agudo, crónico y sin algún tipo de consumo. Se evaluó especialmente la memoria de trabajo y memoria visual. Los resultados mostraron una disminución del rendimiento de la memoria de trabajo, habilidades de planeación y memoria visual en consumidores crónicos, además de una disminución en la velocidad de procesamiento.

Respecto a otro de los estudios que mencionan pruebas de imagenología, específicamente de resonancia magnética funcional; en usuarios de marihuana, Sarubbo (2009) menciona en su revisión que con la administración aguda de THC se modifica el flujo sanguíneo encefálico los resultados son contradictorios pues algunos individuos aumentan su flujo mientras otros lo disminuyen. En áreas como el cerebelo, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal, se ha reportado un considerable aumento del metabolismo y se conocen como zonas con una alta concentración de receptores, entre ellos los receptores endocannabinoides.

Al usar la resonancia magnética funcional, con el objetivo de evaluar los efectos neuroanatómicos debido al consumo de marihuana, se tomó una muestra de 18 no consumidores y 16 consumidores. Los resultados señalaron que en el grupo consumidor tuvo una reducción significativa en el volumen cerebral, principalmente en el lóbulo temporal (Zamudio et al., 2016). En estudios similares se vieron afectaciones estructurales en amígdala e hipocampo (Lubman et al., 2015). Respecto a las consecuencias funcionales Grigorenko et al. (2002) menciona que en modelos de roedores y estudios in vitro, ambos expuestos crónicamente a THC, se encontraron alteraciones en los genes relacionados a la migración neuronal, elongación axonal y la formación de mielina. Estos efectos en seres humanos causarían fuertes alteraciones según la edad de inicio del consumo, de forma que un consumo en edades tempranas tendría consecuencias más graves (Grigorenko et al., 2002).

Los distintos estudios mencionados permiten comprender las variaciones en las funciones ejecutivas para tener una aproximación más precisa en la evaluación de los riesgos y beneficios del consumo de marihuana para diferentes poblaciones. Lo cual es esencial tanto para la elaboración de políticas de regulación como para la prescripción médica de marihuana en entornos terapéuticos, ya que los efectos pueden variar considerablemente según las circunstancias individuales.

Para las diferentes metodologías usadas para medir las implicaciones que tiene el consumo de marihuana a la cognición, es importante considerar las variables relacionadas a la farmacología como frecuencia de consumo, tiempo de consumo, inicio

de consumo y materiales usados durante el consumo. Esto permite obtener una imagen completa y precisa de los impactos y las afectaciones en la calidad de vida de las personas. Permitiendo así una toma de decisiones más informada en términos de políticas de salud pública y tratamientos médicos relacionados con el uso de la marihuana. Pues facilita una evaluación más precisa de los riesgos y beneficios del consumo de marihuana para diferentes poblaciones, sin dejar de considerar la variación de los efectos según las circunstancias individuales.

2.3.4 Consecuencias a las funciones ejecutivas por el consumo de cigarrillos

Respecto al impacto del tabaco en las funciones ejecutivas, Richards et al. (2003) realizaron un estudio transversal en una muestra de personas a quienes se les dio seguimiento a las edades de 36, 43 y 53 años, se analizaron los resultados de tareas de aprendizaje y búsqueda visual de quienes mantuvieron durante este tiempo un consumo de más de 20 cigarrillos al día. Los resultados indicaron que en quienes mantuvieron un alto consumo de tabaco había una relación entre el consumo crónico y la reducción de la memoria verbal. Por su parte Lyvers, et al. (2014) comparó las funciones ejecutivas entre varios grupos de consumidores, clasificándolos en fumadores agudos, exfumadores, no fumadores y fumadores con largo tiempo de abstinencia, por medio de la prueba en inglés Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) se compararon los puntajes de los 4 grupos, teniendo el grupo con consumo agudo los más bajos puntajes en la prueba.

En un estudio con el objetivo de determinar si el rendimiento de las FE predice el nivel de dependencia a la nicotina, en un grupo de 26 personas con una media de 42.8 años se aplicaron las pruebas de test de atención D2, test del trazo, test de 5 dígitos, prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, juego de cartas de IOWA, el INECO frontal Screening y la escala de impulsividad de Barrat. Se logró identificar la presencia de una diferencia estadísticamente significativa en los procesos cognitivos de las personas que fuman tabaco, teniendo una asociación entre el deterioro en el control inhibitorio y un consumo alto de tabaco. En cuanto al patrón de consumo de tabaco y su relación con el rendimiento de las FE se encontró que los consumidores con menor rendimiento de la INECO Frontal Screening tienen un consumo más elevado (Rosales et al., 2018).

Por su parte Flaudias, et al. (2016) relaciona el nivel de dependencia al tabaco y el deseo de consumo con las FE, para comprobar esta relación se les aplicaron test de neuropsicología a 134 consumidores de tabaco, 81 con consumo moderado y 53 con un consumo crónico según la puntuación del test de Fagerström, de los cuales 74 fueron mujeres y 60 hombres, entre los 18-60 años hablantes nativos del francés. En las pruebas se incluían pruebas de funcionamiento intelectual, pruebas n-back, pruebas de flexibilidad cognitiva y de control inhibitorio de la adaptación francesa del Test nacional de lectura en adultos que permite medir el IQ, pruebas tipo n-back, pruebas de ordenamiento con círculos con números o letras escritas, prueba Stroop y el test de Hayling.

En sus resultados obtuvieron que no había diferencias significativas en el IQ de ambos grupos de participantes, en la FE de flexibilidad mental tampoco hubo algún tipo de diferencia, en cuanto a la inhibición el grupo de fumadores severos hubo un peor desempeño y en encuestas sobre el anhelo por consumo (*craving*) había mayores niveles en quienes tienen un consumo mayor. En la prueba de stroop no se encontró alguna medida significativa, sin embargo, se aplicó el test de Hayling por considerarse que tiene mayor sensibilidad para medir el rendimiento en la inhibición, en el test de Hayling si se encontraron diferencias significativas, considerando que la evaluación del desempeño en procesos inhibitorios es un buen predictor respecto a la dependencia a la nicotina. En la literatura se reporta que el consumo crónico de tabaco está asociado a la disminución del rendimiento de funciones ejecutivas, inteligencia en general, velocidad de procesamiento, aprendizaje visoespacial y auditivo-verbal, así como disminución en la postura estática corporal y en la destreza de movimientos finos (Durazzo et al., 2012).

En China un estudio donde 1782 participantes, de 40 años o más, con un historial de consumo frecuente de tabaco, fueron evaluados con la prueba Mini-Mental State Examination con el propósito de predecir si el tabaquismo tiene consecuencia en el deterioro cognitivo. Los resultados mostraron que la edad de inicio del consumo se veía involucrada en el daño a nivel cognitivo, siendo los consumidores de 60 años con consumo crónico los que tenían mayor número de alteraciones cognitivas (Liu et al., 2017). Otros grupos mencionan en sus resultados que el nivel de consumo es una variable

importante en los efectos pues el consumo agudo y el consumo crónico es un factor importante ya que se han visto resultados opuestos en pruebas cognitivas, siendo los consumidores con consumo agudo quienes obtienen las mejores puntuaciones frente a los consumidores crónicos (Merchán-Clavellino et al., 2019).

Martin et al. (2021) en un estudio de 174 fumadores de entre 27 a 69 años con una media de 47.44, con el 59% de mujeres, el programa tenía el objetivo de aplicar un tratamiento de intervención para dejar de fumar y posteriormente realizar pruebas neuropsicológicas. El tratamiento psicofarmacológico se dividió en 3 fases, la primera fue sobre actividades de psicoeducación para reducir el consumo de tabaco, al pasar a la segunda fase se aplicó el fármaco vareniclina el cual es un agonista parcial y antagonista en presencia de nicotina en los receptores a acetilcolina $\alpha 4\beta 2$. Las pruebas realizadas incluyeron una tarea de secuenciación de letras y números, tareas de atención y búsqueda visual, tareas go/no go, tarea de demora-descuento, cartas de Iowa y tarea de cinco dígitos, estas últimas 3 se enfocan en evaluar el control inhibitorio y toma de decisiones. Se reportó en los resultados que los fumadores con consumo crónico tenían un desempeño más bajo en la mayoría de las funciones que los de consumo agudo, una de las funciones más afectadas era de la memoria de trabajo la cual permitía predecir los años de consumo respecto al desempeño del sujeto.

Respecto a las pruebas de neuroimagen y conectividad funcional, Stoeckel et al. (2015) evaluó por medio de resonancia magnética funcional a 16 fumadores privados de fumar y se compararon con 16 personas quienes no habían fumado. Para las pruebas de neuroimagen se utilizaron las técnicas de morfometría basada en vóxeles e imagen por tensor de difusión, el grupo de fumadores fue privado de fumar durante 1 hora antes del estudio, no se consideraron otras variables como edad, género o educación, se consideraron a todos los participantes diestros, de entre 18-55 años, con visión normal o corregida, se excluyeron personas embarazadas, con enfermedades psiquiátricas o vasculares. Al comparar los estudios entre no fumadores y fumadores privados, los fumadores reportaron menor densidad en la materia gris de la ínsula anterior izquierda llegando hasta la corteza prefrontal lateral y la corteza temporal lateral, lográndose

identificar una relación entre mayor número de cigarrillos fumados y menor densidad de materia gris.

Respecto a la variable sexo, se han realizado investigaciones con el objetivo de identificar diferencias respecto al consumo y dependencia entre hombres y mujeres, realizando estudios de imagen funcional. En un grupo experimental conformado por 35 fumadores con 19 mujeres y un grupo control de 17 no fumadores con 8 mujeres, los participantes del grupo de consumo de tabaco como criterio de inclusión debían tener un consumo de al menos 6 meses y dependencia al tabaco según el cuestionario de Dependencia a la nicotina de Fagerström.

No se reportaron diferencias significativas entre las variables sociodemográficas, se realizaron dos escaneos en el grupo de no fumadores uno sin consumo de nicotina y otro con 2 mg de nicotina. Los hombres reportaron un consumo significativamente mayor de consumo de cigarrillos, sin embargo, en mujeres con consumo crónico se detectó un menor control ejecutivo en la conectividad y menor actividad en las conexiones interhemisféricas del estriado dorsal y la corteza prefrontal dorsolateral. La hipótesis es que la forma en que impacta la nicotina es diferente entre ambos sexos pues los receptores que liberan dopamina en el estriado tienen mayor velocidad en mujeres que hombres, aunque también deben considerarse las diferencias en los niveles hormonales que hay por el ciclo menstrual, ya que se ha estudiado que al cambiar los niveles hormonales con anticonceptivos se registran cambios en la cognición y la forma de conectividad neuronal (Petersen et al., 2014).

Otro tipo de estudios han comparado consumidores de marihuana con los de tabaco. El estudio del grupo de McHale y Hunt (2008) en Reino Unido, realizó 3 clases de estudios con diferentes grupos de participantes, todas las personas participantes pertenecían a la Universidad de Reino Unido con una edad media de 21.25 años. El primer estudio se dividió en 3 grupos de consumidores de marihuana, 12 personas con reciente inicio de consumo, 25 personas en abstinencia del consumo y 23 personas del grupo control, esta primera prueba evaluó la fluidez verbal, reportando diferencias significativas entre los grupos que consumen y el grupo control. La segunda prueba se enfocó en 18 consumidores de marihuana, 20 personas control y 30 fumadores de tabaco, se evaluó

el reconocimiento visual, inmediato y con retraso, no hubo diferencias significativas entre el grupo control y grupo de tabaco, pero si entre el control y el grupo con consumo de marihuana. En el tercer estudio se analizó la memoria prospectiva en los participantes del estudio dos, en promedio el grupo consumidor de marihuana tuvo un promedio más alto de minutos de retraso en oprimir el botón de respuestas durante la prueba, sin embargo, no hubo diferencias significativas.

Lovell et al. (2018) por su parte realizaron una evaluación en personas consumidoras de marihuana con consumo crónico, con dos grupos 23 consumidores exclusivamente de marihuana y 20 consumidores con consumo exclusivo de tabaco, que hubieran consumido por 10 años o más alguna de las dos sustancias, como criterio de inclusión se buscó que no tuvieran alguna comorbilidad respecto a su salud mental y física. Respecto a las pruebas se aplicó el test de Wechsler para lectura en adultos y la prueba verbal del rey la cual evalúa aprendizaje y memoria, tareas para evaluar inhibición con la prueba de sustitución de dígitos y símbolos y la Stop Signal Task, de atención con la prueba arrow flakers y una prueba de procesamiento rápido de información visual, adicionalmente se realizó un cuestionario sobre calidad de vida. El grupo de consumidores de marihuana tuvo una adquisición más baja de aprendizaje, no se logró correlacionar los puntajes de RAVLT con los índices de consumo de marihuana, respecto a las tareas de inhibición hubo un menor desempeño en los consumidores de marihuana, en el resto de las tareas de atención no hubo diferencias significativas.

Conocer las funciones ejecutivas y su evaluación es esencial debido al constante uso de las capacidades cognitivas en actividades diarias, permitiendo el cumplimiento de metas a corto y largo plazo. La evaluación de estas funciones proporciona una ventana a la salud cognitiva de una persona, permitiendo identificar posibles áreas de mejora o señales de deterioro. El investigar el funcionamiento y los estados sanos o patológicos de las FE permiten detectar a tiempo algún cambio que pueda afectar la calidad de vida de las personas y poder desarrollar estrategias de intervención y rehabilitación de manera oportuna, especializadas a las necesidades de cada persona.

En el caso del consumo de sustancias es importante cuando se consideran drogas de abuso populares como lo son como el tabaco y la marihuana, que han demostrado afectar

las funciones ejecutivas, ambas según las diferentes formas de consumo pueden tener impactos a corto y largo plazo en la cognición. Comprender estas implicaciones es esencial para tomar decisiones informadas sobre el uso de estas sustancias y para implementar estrategias en los sistemas de salud sobre reducción de daños, consumo informado y la prevención y/o tratamiento de una posible adicción.

CAPÍTULO III. PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN

3.1 Problema

El reciente aumento del consumo de sustancias adictivas en la población mundial (United Nations Office on Drugs and Crime, 2022) y las últimas legislaciones que permiten su comercialización, uso lúdico y terapéutico en distintos países, abren nuevas necesidades a la investigación sobre los efectos de estas sustancias en la salud. Abarcando dentro de los programas de salud pública las áreas que conforman la salud mental y el desempeño cognitivo.

Entre las sustancias con más consumo en México se encuentra el tabaco y la marihuana (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 2017; Gutiérrez, 2022), esto intensifica la necesidad de realizar investigaciones que permitan conocer los efectos que se asocian a su uso a corto y largo plazo en diferentes grupos poblacionales. Promoviendo la creación a futuro de políticas de salud pública o programas sociales que se enfoquen en el bienestar individual y social, considerando como parte de una buena calidad de vida no solo el cuidado físico sino también el cuidado de la salud mental.

Como forma de incrementar la información existente sobre los efectos asociados al consumo de drogas a la cognición, se han desarrollado investigaciones sobre el desempeño y alteración de las FE debido al consumo. En el caso del abuso de marihuana una de las afectaciones que se mencionan con frecuencia es la memoria de trabajo (Ávalos et al., 2018), otras funciones documentadas son memoria verbal, fluidez verbal, toma de decisiones, tiempos de reacción y coordinación motora. Estas alteraciones se relacionan con la reducción del volumen del hipocampo y cambios en el metabolismo de la corteza prefrontal media y prefrontal lateral (Messinis, et al., 2006).

Uno de los factores determinantes de los daños causados por el consumo de marihuana es la frecuencia de consumo, la cantidad y el tiempo de consumo, pues las deficiencias

cognitivas tienen distinto nivel de gravedad. Se ha encontrado que algunos de los procesos cognitivos alterados incluyen la atención sostenida, selectiva, centrada y dividida, mismos que después de un mes pueden recuperarse cuando el consumo ha sido agudo, situación que no sucede con el consumo crónico (Herrera y Rosario, 2008).

En estudios en población universitaria y consumo de marihuana utilizando la prueba BANFE-2 y la prueba Neuropsi, con el objetivo de encontrar las alteraciones causadas por su uso continuo. Se encontraron diferencias significativas en las pruebas de control inhibitorio y toma de decisiones, donde se reportó un mayor tiempo de resolución y número de errores frente a los grupos control. Una observación realizada en el estudio, es que los consumidores tenían una mayor realización de conductas de riesgo a mayor tiempo de consumo (Helena et al., 2016).

Respecto al tabaco, Lyvers, et al. (2014) comparó las funciones ejecutivas entre varios grupos con diferentes niveles de consumo de tabaco. Las comparaciones las realizó por medio de la prueba en inglés *Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)*. Logrando identificar las diferencias entre los fumadores, los exfumadores, no fumadores y fumadores con largo tiempo de abstinencia, teniendo el grupo con consumo constante los más bajos puntajes en la prueba.

Rosales et al. (2018) identificó una diferencia estadísticamente significativa en los procesos cognitivos de las personas que consumen cigarrillos, teniendo los consumidores un deterioro en el control inhibitorio relacionado con un consumo alto de tabaco. Así mismo se ha visto que el consumo crónico de tabaco está asociado a la disminución del rendimiento de funciones ejecutivas, inteligencia en general, velocidad de procesamiento, aprendizaje visoespacial y auditivo-verbal, así como disminución en la postura estática corporal y en la destreza de movimientos finos (Durazzo et al., 2012).

En estudios que buscan McHale y Hunt (2008) en Reino Unido, evalúan el consumo de sustancias en universitarios de la Universidad de Reino Unido con una edad media de 21.25 años. Con el objetivo de comparar el rendimiento en funciones ejecutivas por lo que formó 3 grupos, el primero con 18 consumidores de marihuana, 20 personas control y 30 fumadores de tabaco. Se evaluó el reconocimiento visual, inmediato y con retraso, donde no se reportaron diferencias significativas entre el grupo control y grupo de tabaco,

pero si entre el control y el grupo con consumo de marihuana. Posteriormente analizó la memoria prospectiva resultando que el grupo consumidor de marihuana tuvo un promedio más alto de minutos de retraso en oprimir el botón de respuestas durante la prueba, sin embargo, no hubo diferencias significativas.

3.2 Justificación

El alto número de consumidores de drogas en México en los últimos años (Villatoro-Velázquez et al., 2017b; Instituto Nacional de Salud Pública, 2023), en conjunto con la despenalización de drogas y la búsqueda de reducir el estigma sobre el consumo de sustancias, mientras se regula su uso y favorecen estrategias para reducción de riesgos y daños. Promueve realizar investigaciones como la presente, donde se busca describir las asociaciones entre el consumo de tabaco y marihuana con los déficits cognitivos de las funciones ejecutivas, lo que permite enriquecer el conocimiento previamente existente desde un enfoque de las neurociencias. De forma que estos conocimientos útiles puedan ser utilizados posteriormente en el área de salud pública para la creación de programas de intervención en adicciones, tanto desde la clínica, como políticas públicas, programas de rehabilitación o prevención comunitaria.

Identificar la asociación entre las afectaciones cognitivas y el uso de sustancias permite entender cómo los distintos tipos de consumo pueden alterar las distintas funciones ejecutivas, crear estrategias que permitan reducir su uso en dentro de la población estudiada y brinda a su vez las herramientas para incluir a futuro la rehabilitación neuropsicológica como parte de los programas de rehabilitación por abuso de sustancias.

3.3 Preguntas de investigación

¿Existen diferencias en el puntaje total de la evaluación de las FE mediante la BANFE-3 entre el grupo control, consumidores de marihuana y consumidores de tabaco?

¿Existe una correlación entre el desempeño de las áreas cerebrales evaluadas por la batería BANFE-3 y el consumo de marihuana/tabaco?

¿Las FE de toma de decisiones, control inhibitorio, fluidez verbal y memoria de trabajo visoespacial tienen mayor afectación por el consumo de marihuana o por el de tabaco?

3.4 Objetivos

3.4.1 Objetivo general:

- Comparar el rendimiento de las FE entre estudiantes consumidores de tabaco, marihuana y no usuarios.

3.4.2 Objetivos específicos:

1. Comparar las puntuaciones de las áreas neuroanatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral evaluadas por la BANFE-3 entre los grupos consumidores de tabaco, marihuana y no consumidores.
2. Comparar las puntuaciones de las funciones de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre los grupos consumidores de tabaco, marihuana y no consumidores.
3. Identificar la asociación entre el nivel de dependencia y el tiempo de consumo con el rendimiento de las funciones de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre consumidores de tabaco.
4. Identificar la asociación entre el nivel de dependencia y el tiempo de consumo con el rendimiento de las funciones de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre consumidores de marihuana.
5. Identificar la asociación entre las puntuaciones totales de las áreas neuroanatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral; con el tiempo de consumo en consumidores de marihuana.
6. Identificar la asociación entre las puntuaciones totales de las áreas neuroanatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral; con el tiempo de consumo en consumidores de tabaco.

3.5 Hipótesis

H: El rendimiento del grupo control será más alto con respecto al grupo de personas usuarias de marihuana y de fumadores de tabaco, siendo el de consumidores de marihuana el de menor desempeño.

H0: No habrá diferencias entre el rendimiento de las FE entre los grupos de personas usuarias de marihuana, fumadores de tabaco y grupo control.

H1: El rendimiento de alguno de los grupos con consumo de marihuana o tabaco será igual o incluso mayor que el del grupo control.

CAPÍTULO IV. MÉTODO

4.1 Participantes

En una primera fase 90 personas respondieron la encuesta inicial donde se incluyeron preguntas relacionadas a datos generales, al historial clínico, datos sociodemográficos y hábitos de consumo. Del total de 90 personas, 36 cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales 6 fueron eliminadas del grupo control por encontrarse alteraciones cognitivas en sus resultados de la prueba BANFE- 3. Entre las razones por las cuales no se incluyeron al resto de personas que respondieron la encuesta se encuentran: diagnóstico de TDAH, alto consumo de bebidas alcohólicas, consumo de medicamentos que alteran las funciones ejecutivas, dificultad para asistir a la evaluación y policonsumo.

Respecto a las características de las personas participantes, éstas se recabaron mediante la encuesta inicial, donde se incluyen preguntas referentes a los datos socioeconómicos y sobre el historial clínico.

Respecto a algunos datos sobre la población total el 90% son estudiantes pertenecientes a la ENES Juriquilla, solo 1 persona se encuentra casada y el 90% son de lateralidad diestra. Aunque la lateralidad no se consideró como un criterio de inclusión o exclusión, se buscó homogeneizar mediante la convocatoria a los tres grupos con personas, buscando que fueran participantes preferentemente diestros, esto debido a que no se tienen las suficientes investigaciones anatómicas y neuropsicológicas para determinar si existe alguna relación entre la lateralidad y el desempeño de las funciones ejecutivas.

Tabla 10.

Datos sociodemográficos por grupo

	Grupos		
	Control (n=10)	Marihuana (n=10)	Tabaco (n=10)
Sexo % (n)	Mujeres 50 (5)	Mujeres 30 (3)	Mujeres 40 (4)
	Hombres 50 (5)	Hombres 70 (7)	Hombres 60 (6)
Edad, media (DE)	22.80 (1.932)	21.40 (1.578)	21.40 (1.776)

Respecto a los datos de vivienda de la población total, la mayoría de las personas participantes provienen de estados fuera de Querétaro, de forma que el 50% proviene de la zona metropolitana de la CDMX-EDOMEX. El 63.3% rentan una vivienda, el tipo de vivienda más habitual es una casa independiente con el 46.7%, el 50% comparten

vivienda con compañeros(as) de piso (*roomies*) y el 56.6% viven en la zona de Juriquilla. Sobre los datos económicos, de las 30 personas participantes el 36.6% trabaja con una media de 8.10 horas a la semana, además el 86.7% de la población tienen como principal sustento económico el apoyo de su familia nuclear.

Respecto a los datos de la historia clínica, las preguntas se enfocaron en corroborar si se cumplían los criterios de inclusión para participar en el proyecto. Una de las preguntas fue respecto a la actividad física, donde el 73.3% realiza algún tipo de actividad física; y de esas personas el 30% destinan más de 5 horas a la semana.

Tabla 11.
Datos de la historia clínica de la población

		% (n)
Enfermedades	Crónicas	
	Enfermedad pulmonar*	3.3 (1)
	Adicción	6.7 (2)
	Disminución de agudeza visual o auditiva*	33.3 (10)
	No aplica	56.7 (17)
	Trastornos afectivos o psiquiátricos	
	No aplica	93.3(28)
Uso de medicamentos*	Sí*	6.7(1)
	No	90 (27)
Intervención neurológica	Sí	10 (3)
	No	100 (30)

Nota. *Dentro del apartado “Uso de medicamentos” se registró en la encuesta uso del inhalador seretide para el asma (enfermedad pulmonar), sodimel para el vitíligo e isotretin para el acné, los cuales no tienen algún efecto secundario que pueda afectar la cognición. En el apartado de “Trastornos afectivo o psiquiátricos” una persona participante quien tuvo epilepsia durante la niñez fue aceptada en el protocolo ya que su situación médica que encuentra estable y refería en su entrevista tener 10 años sin una crisis epiléptica ni uso de medicamentos. En el apartado de “Disminución de agudeza visual o auditiva”, las personas participantes aceptadas hacían uso con anterioridad de anteojos o lentes de contacto para corregir la disminución visual.

4.1.1 Criterios de inclusión

- Tener entre 18 a 28 años.
- Ser hablante nativo de español.
- Ser estudiante o egresado(a) de estudios de nivel superior.
- Tener al menos 6 meses de consumo de tabaco o marihuana para grupos de consumo de sustancias. Este criterio se basó en el tiempo recomendado para estudiar la toxicidad de los fármacos según la guía del ICH S6 de la Agencia Europea de Medicina (2011).

4.1.2 Criterios de exclusión

- Tener consumo de riesgo moderado o alto de acuerdo al ASSIST para sustancias diferentes a marihuana o tabaco, según el grupo correspondiente.
- Tener alguna enfermedad neuropsiquiatría o crónico degenerativa que pueda afectar las funciones ejecutivas.
- Estar bajo algún tratamiento médico que pueda afectar el funcionamiento normal del sistema nervioso.

4.1.3 Criterios de eliminación

- Dejar inconcluso el proceso de investigación, al no agendar la cita para la evaluación neuropsicológica.
- Pertenecer al grupo control y encontrarse según sus resultados de la BANFE-3 alguna alteración en el funcionamiento de las FE.

4.2 Instrumentos

Encuesta inicial: se realizó por medio de *Microsoft forms* una encuesta digital donde se incluyó un breve estudio socioeconómico y un cuestionario médico general básico (Anexo 1). El objetivo del breve estudio socioeconómico es recabar datos relacionados con el estatus económico, formación académica, lugar de residencia y tipo de vivienda, buscando de esta forma que la población sea lo más homogénea posible y con esto poder controlar variables relacionadas al ambiente. Respecto al cuestionario médico general básico se organizó de forma que permitiera recabar de manera general la historia clínica del participante con el objetivo de identificar enfermedades psiquiátricas y/o neurológicas que pudieran afectar el rendimiento de las FE.

Prueba de detección de consumo alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST, por sus siglas en inglés

The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test): Es un cuestionario dirigido a personas con uso de diversas sustancias, desarrollado por la OMS consta de 8 preguntas diseñadas para identificar el nivel de riesgo en el consumo de drogas y si se requiere necesaria alguna intervención. Es utilizado en la atención primaria de adicciones pues evalúa el uso de tabaco, alcohol, marihuana, cocaína, estimulantes, sedantes, alucinógenos y opiáceos.

Sus preguntas se enfocan en la frecuencia de consumo, principales síntomas de abstinencia y las posibles situaciones de conflicto originadas por el consumo. Da como resultado un indicador de consumo no problemático que no requiere intervención, consumo con riesgo moderado que requiere intervención breve y un consumo con riesgo alto que requiere un tratamiento intensivo (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

Prueba de detección de abuso de al cannabis (Cannabis Abuse Screening Test): Es una herramienta que permite autoevaluar el consumo de marihuana, se conforma por 6 preguntas, cuyos resultados permiten conocer el nivel de dependencia del usuario. Las preguntas se enfocan en la frecuencia, si el consumo ha causado problemas, si existen intentos fallidos por dejar la sustancia y en los hábitos de consumo. Cuando el puntaje es menor que 7, se considera una adicción moderada y cuando es igual o mayor que 7, una adicción severa (Legleye et al., 2009).

Cuestionario de Fagerström de dependencia a la nicotina: Es un cuestionario enfocado en evaluar el consumo de tabaco, permite conocer el grado de dependencia del usuario con base a preguntas relacionadas a la frecuencia y hábitos de consumo, enfocándose en la tolerancia, prioridad y continuidad con que se usa fuman cigarrillos. Cuando el puntaje total de la prueba es de 0 a 3, se considera una dependencia baja, entre 4 a 6, una dependencia media y mayor o igual a 7, una dependencia alta (Heatherton, 1991).

Batería neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales 3(BANFE-3): Es una batería de pruebas neuropsicológicas que evalúan las funciones ejecutivas,

se encuentra estandarizada a la población mexicana y desarrollada dentro de la facultad de psicología de la UNAM (Flores et al., 2021). Dentro de su calificación la batería BANFE-3 se divide en diferentes subpruebas según las áreas anatómicas donde hay FE que tienen mayor relación anatómica-funcional, encontrándose el área orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral. De acuerdo a esa clasificación, la prueba BANFE-3 incluye las siguientes 14 subpruebas por área neuroanatómica:

Tabla 12.

Subpruebas que conforman la BANFE-3

	SUPRUEBAS	FE EVALUADA
COF y CPFM	Efecto Stroop	Control inhibitorio
	Juego de cartas	Toma de decisiones, respecto a evitar riesgos y mantener beneficios.
	Laberintos	Seguimiento de reglas.
CPFDL	Señalamiento autodirigido	Memoria de trabajo visoespacial
	Memoria de trabajo visoespacial	Memoria de trabajo y procesamiento serial de la información
	Ordenamiento alfabético de las palabras	Evalúa la capacidad del administrador central en la memoria de trabajo
	Clasificación de cartas	Flexibilidad mental está basada en la Wisconsin Card Sorting Test
	Laberintos	En esta área anatómica se permite evaluar la planeación visoespacial.
	Torre de Hanoi	Planeación secuencial
	Suma y resta consecutiva	Ordenamiento de secuencias y memoria de trabajo
	Fluidez verbal	Capacidad de producir de forma eficiente el lenguaje en determinado tiempo
CPFA	Clasificaciones semánticas	Capacidad de agrupación y procesamiento abstracto
	Selección de refranes	Comprensión del sentido figurado
	Metamemoria	Evalúa la capacidad de realizar predicciones futuras de acuerdo al monitoreo del desempeño en determinada actividad

Adaptada de Flores et al., (2021).

En este proyecto se analizaron las subpruebas de juego de cartas, stroop versión A, señalamiento autodirigido, fluidez verbal, las pruebas mencionadas evalúan las siguientes FE:

Fluidez verbal: evalúa la capacidad de producir palabras de forma fluida en un tiempo determinado (Flores et al., 2021).

Juego de cartas -Toma de decisiones: se refiere al proceso cognitivo en el que se elige una opción sobre varias alternativas disponibles, se realiza por cada individuo según los objetivos, valores, procesamiento de información y evaluación de riesgos sobre beneficio (Marina, 2017).

Señalamiento autodirigido-Memoria de trabajo visoespacial: forma parte de la memoria de trabajo y se refiere al manteniendo temporalmente breve de la imagen visual de un estímulo para su uso en algún proceso cognitivo (Restrepo et al., 2018).

Stroop A- Control inhibitorio: es la capacidad de controlar impulsos automáticos, lo que permite una autorregulación del comportamiento, pensamiento y emociones. Es una función importante para que se puedan cumplir las normas socialmente establecidas (Diamond, 2013).

4.3 Consideraciones éticas

Este estudio cumple con los Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos establecida en la Declaración de Helsinki, así como con el Consentimiento Informado la aprobación bioética fue dada por la Facultad de Estudios Superiores Iztacala con el número de registro CE/FESI/102022/1562.

Todos los datos obtenidos de las personas participantes fueron usados solamente para los objetivos descritos en esta investigación. Se resguardo en todo momento la identidad de las personas participantes. Durante las evaluaciones no se realizó ningún tipo de juicio de valor relacionado al consumo y se promovió la búsqueda de información relacionada al uso de sustancias con enfoque de reducción de riesgos y daños.

4.4 Procedimiento

El reclutamiento de participantes se realizó por medio de carteles físicos y digitales colocados en espacios universitarios de la ENES J, también se realizaron invitaciones personales y de voz a voz entre la comunidad estudiantil. Una vez que algún participante mostraba interés por participar en la investigación un QR integrado al cartel lo vinculaba a un chat de WhatsApp donde se le explicaba a cada participante el protocolo de investigación, se le solicitaba revisar y aceptar el protocolo de investigación para posteriormente responder la encuesta inicial.

Mediante la encuesta inicial se seleccionaron a quienes cumplieran los requisitos de inclusión, y no presentaran criterios de exclusión, posteriormente se agendó una fecha para realizar las BANFE-3. Todas las evaluaciones fueron realizadas en la ENES J, con la menor cantidad de ruido ambiental posible y sin distracciones visuales. A cada participante de los grupos de consumidores se le solicitó llegar con mínimo dos horas sin consumo, descanso y alimentos previos.

Durante la evaluación, se discutían dudas sobre el consentimiento informado previamente enviado y se realizaba la firma de manera presencial. Posteriormente, se explicaban las indicaciones para la aplicación del BANFE-3 y se aplicaba el Test de adicción al cannabis escala de CAST o el Cuestionario de Fagerström de dependencia a la nicotina según correspondiera.

Posteriormente se realizó la revisión de los resultados de la BANFE-3 y la entrega de los informes correspondientes a cada participante. En cada informe se incluyeron los resultados de la BANE-3, el cuestionario ASSIST, el CAST o Cuestionario de Fagerström según correspondiera. A todas las personas participantes con alguna alteración o con dependencia a cualquier sustancia, se les canalizó a servicios de rehabilitación neuropsicológica e intervenciones psicoterapéuticas, además de la posibilidad de agendar una reunión para aclarar cualquier duda relacionada a sus resultados. Adicionalmente, se les envió material para estimulación cognitiva en casa, señalando que es un apoyo que de ninguna forma sustituye el seguimiento profesional.

4.4.1 Análisis de datos

Para obtener los resultados anteriores se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics Base. Para conocer si los grupos a comparar cumplían con los supuestos de normalidad se usaron la prueba de Shapiro-Wilk o el supuesto de homogeneidad la Levene. Correspondiente a los resultados de estas pruebas, se compararon los puntajes mediante el uso de ANOVA o Kruskal-Wallis. Para las correlaciones se usó el coeficiente de Spearman y como prueba post hoc para Kruskal-Wallis se utilizó Dunn Bonferroni.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

Para cumplir el objetivo general de la investigación el cual consiste en comparar el rendimiento de las FE entre estudiantes consumidores de tabaco, marihuana y no usuarios, se comenzó por describir los resultados de la BANFE-3 en los tres grupos estudiados. Dando los siguientes resultados:

Tabla 13.

Resultados por área anatómica y resultados totales de la BANFE-3

			Control n(%)	Marihuana n (%)	Tabaco n (%)
Orbitofrontal	Normal		10 (100)	8 (80)	8 (80)
	Alteración leve-moderada		0	2 (20)	2 (20)
Prefrontal Anterior	Normal alto		1 (10)	1 (10)	1 (10)
	Normal		9 (90)	7 (70)	6 (60)
	Alteración leve-moderada		0	1 (10)	3 (30)
	Alteración grave		0	1 (1)	0
Dorsolateral	Normal		10 (100)	10 (100)	10 (100)
Total	Normal		10 (100)	9 (90)	10 (100)
	Alteración leve-moderada		0	1 (10)	0

Posteriormente, el primer puntaje comparado fue el total de la prueba BANFE-3, se realizó un análisis no paramétrico pues el grupo de consumidores de marihuana no cumplió el supuesto de normalidad con el estadístico Shapiro-Wilk ($p=0.008$), al comparar los tres grupos con la prueba Kruskal-Wallis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($X^2 = 0.862$, $p > 0.05$). Las medianas de los puntajes finales de la BANFE-3 se representan en el siguiente diagrama:

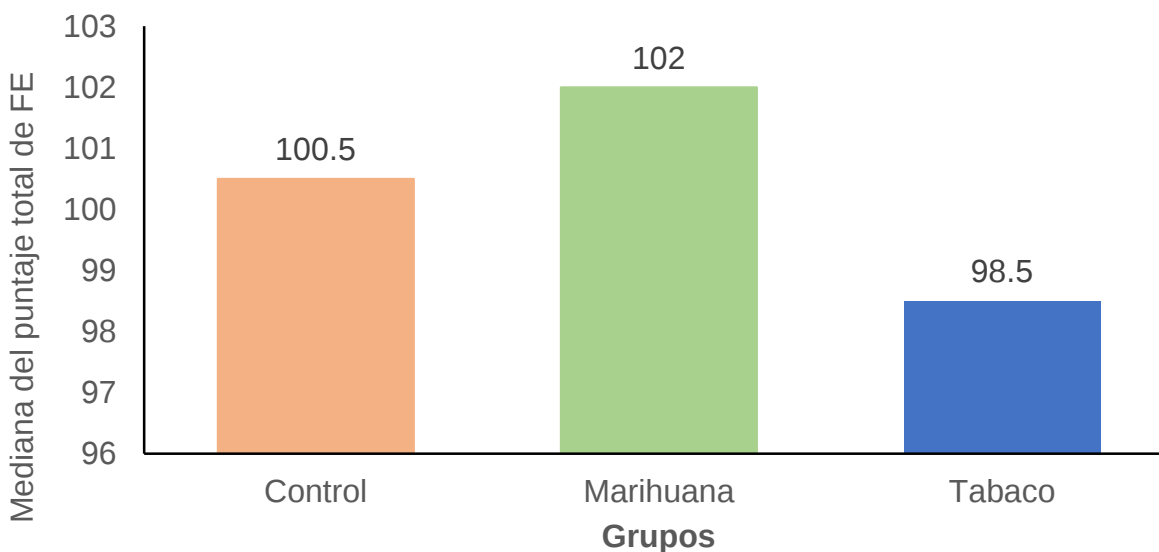


Figura 9. Medianas del puntaje total de la BANFE-3 entre los tres grupos.

A continuación, para cumplir el primer objetivo específico, el cual consiste en comparar las puntuaciones de las áreas neuroanatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral; evaluadas por la BANFE-3, se compararon los resultados por área entre los tres grupos. Para el área orbitofrontal se realizó un ANOVA de un factor ya que se cumplieron los supuestos de normalidad de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$) y de homogeneidad con el estadístico de Levene ($p > 0.05$). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($F(2,27) = 2.155, p = 0.135$).

Respecto al área prefrontal anterior y dorsolateral se realizó estadística no paramétrica debido a que el grupo de no consumidores no cumplió con el supuesto de normalidad de acuerdo con el estadístico Shapiro-Wilk ($p < 0.05$). Por lo que se realizó la prueba Kruskal-Wallis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al área prefrontal anterior ($X^2 = 2.219, p = .330$) ni para el área dorsolateral ($X^2 = .280, p = .869$).

El segundo objetivo específico tiene como finalidad comparar las puntuaciones de las funciones de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre los grupos consumidores de tabaco, marihuana y no consumidores. Los datos descriptivos sobre los puntajes corresponden a los siguientes.

Tabla 14.*Estadística descriptiva de las subpruebas preseleccionadas de la BANFE-3.*

			Rango	Media (DE)
Fluidez verbal	Control	Palabras totales	5-45	25.1 (11.21)
		Perseveraciones	0-4	0.8 (1.22)
	Tabaco	Palabras totales	14-39	23.3 (7.93)
		Perseveraciones	0-1	0.1 (0.31)
	Marihuana	Palabras totales	20-37	27.7 (5.9)
		Perseveraciones	0-2	0.3 (0.67)
Juego de cartas	Control	Puntos totales	16-56	34.6 (11.45)
		Porcentaje de riesgo	13-43	28.1 (9.5)
	Tabaco	Puntos totales	-2 -63	38 (16.76)
		Porcentaje de riesgo	7-52	24.5 (12.44)
	Marihuana	Puntos totales	14-46	33.1 (8.96)
		Porcentaje de riesgo	19-49	33.2 (10.72)
Señalamiento autodirigido	Control	Aciertos	13-25	21.9 (3.9)
		Tiempo	33-130	75.8 (32.64)
		Perseveraciones	0-8	2.5 (2.75)
	Tabaco	Aciertos	17-25	22 (2.62)
		Tiempo	55-145	96.9 (33.78)
		Perseveraciones	0-4	0.9 (1.66)
	Marihuana	Aciertos	14-25	21.7 (3.67)
		Tiempo	59-100	78.2 (13.43)
		Perseveraciones	0-6	0.8 (1.87)
Stroop A	Control	Aciertos	81-84	83.1 (1.1)
		Tiempo	57-130	83.2 (21.31)
		Errores	0-1	0.1 (0.31)
	Tabaco	Aciertos	79-84	81.8 (2.09)
		Tiempo	67-135	96.9 (23.24)
		Errores	0-1	0.1 (0.31)
	Marihuana	Aciertos	79-84	81.4 (1.64)

Tiempo	67-140	90.3 (24.01)
Errores	0-3	0.8 (1.03)

Nota. La subprueba de juego de cartas evalúa la FE de toma de decisiones, el señalamiento autodirigido sirve se usa para evaluar la memoria visoespacial y la subprueba Stroop A, evalúa el control inhibitorio.

Para conocer si existe alguna diferencia significativa entre los resultados de las subpruebas entre los tres grupos control, consumidores de tabaco y consumidores de marihuana. Se evaluó cada subprueba con respecto al rendimiento entre grupos.

En la prueba de fluidez verbal se utilizó estadística paramétrica para evaluar los reactivos del total de palabras y perseveraciones, ya que se cumplió el supuesto de homogeneidad de Levene ($p > 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos al aplicar una prueba ANOVA, para total de palabras ($p = 0.527$) ni para el puntaje de perseveraciones ($p = 0.171$).

En la prueba de juego de cartas debido a que se cumplió con los supuestos de normalidad de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$) y de homogeneidad con el estadístico de Levene ($p > 0.05$), se aplicó la prueba ANOVA para evaluar los reactivos del porcentaje de cartas de riesgo y los puntos totales, no se obtuvieron diferencias significativas para ninguno de los puntajes ($p > 0.05$).

Con la prueba de señalamiento autodirigido la cual contiene los reactivos de perseveraciones, tiempo y aciertos. Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica, los puntajes de perseveraciones y aciertos se compararon con un ANOVA pues se cumplió con el supuesto de homogeneidad de Levene ($p > 0.05$), al aplicar la prueba no hubo diferencias significativas entre grupo. En el puntaje de tiempo, debido a que no se cumplió con el supuesto de homogeneidad de Levene, se aplicó la prueba estadística de Kruskal-Wallis y no se encontró alguna diferencia significativa entre los grupos ($p > 0.05$).

Respecto a stroop A solo el puntaje de tiempo cumplió con el supuesto de homogeneidad de Levene, por lo que la prueba usada en este puntaje fue ANOVA, donde no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0.05$). En los reactivos de errores y aciertos al no cumplir el supuesto de homogeneidad de Levene ($p < 0.05$) se aplicaron pruebas no paramétricas, como resultado, en el puntaje de errores de stroop A se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al aplicar la prueba de Kruskal Wallis ($X^2 = 6.21, p = 0.044$), diferencia que se comprobó con la prueba post hoc Dunn Bonferri donde se encontró significancia por par entre control-marihuana y tabaco-marihuana ($p = 0.030$). Para el puntaje de aciertos no se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa.

Para seguir con los siguientes objetivos, fue necesario medir el consumo de los grupos con uso de tabaco y marihuana, por lo que se analizaron los resultados de la prueba de detección de consumo alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST). En el grupo de personas usuarias de marihuana tiene un consumo principalmente semanal (40%), seguido de un consumo mensual (30%), con un puntaje medio de 10.6 puntos, su consumo se clasifica como de riesgo problemático principalmente moderado (100%) y según su puntuación en el CAST el abuso es mayormente moderado (70%).

Mientras que el grupo con uso de tabaco, sus resultados en la prueba ASSIST reportan un consumo diario o casi diario (70%), con un puntaje medio de 19.1 puntos, calificando el riesgo problemático como principalmente moderado (70%). Según el cuestionario Fagerström se reporta un nivel bajo de dependencia a la Nicotina (90%).

Respecto al tiempo de consumo por grupos, los datos son los siguientes:

Tabla 15.
Tiempo de consumo por grupos

	Marihuana Media (DE)	Tabaco Media (DE)
Edad de inicio del consumo	18.25 (1.96)	17.83 (2.53)
Tiempo de consumo en meses	30 (16.99)	30 (27.67)

Una vez obtenidos los datos de las variables independientes que describen el consumo y las variables dependientes que miden el rendimiento de las funciones ejecutivas. Se

inició por el objetivo específico tres, el cual es identificar la asociación entre el nivel de dependencia y el tiempo de consumo con el rendimiento de las funciones de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre consumidores de tabaco.

En este análisis respecto al nivel de dependencia se encontró una correlación negativa entre la puntuación del cuestionario de Fagerström con el total de palabras de la subprueba de fluidez verbal ($r = -0.67$, $p = 0.03$).

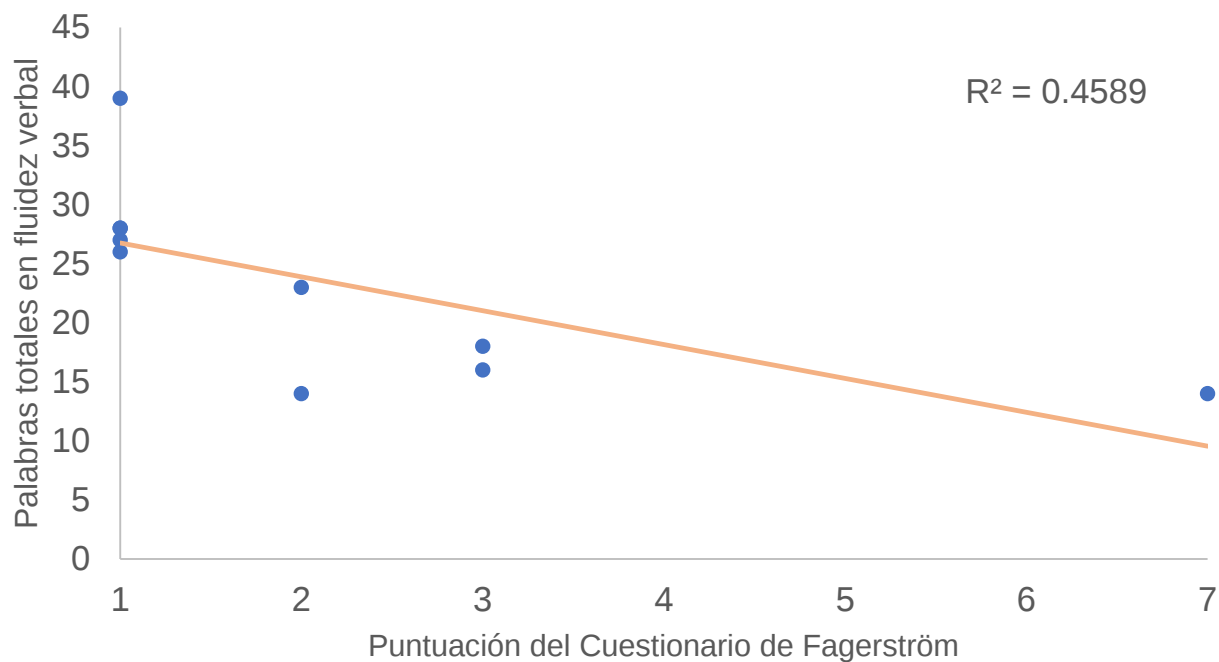


Figura 10. Correlación de la Puntuación total de Fagerström de dependencia a la nicotina con el número de palabras totales en la prueba de fluidez verbal.

En el caso del tiempo de consumo, se reportó una correlación negativa con el el tiempo de consumo de tabaco en meses con los aciertos de señalamiento autodirigido ($r = -0.69$, $p = 0.02$).

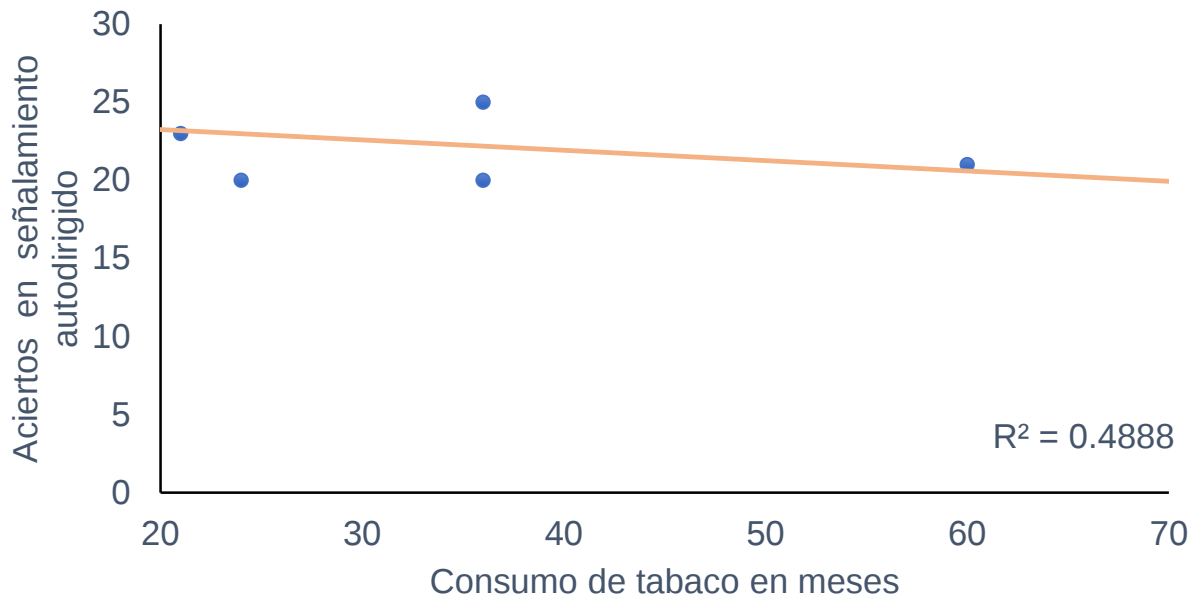


Figura 11. Correlación entre el consumo de tabaco en meses y los aciertos de la prueba de señalamiento autodirigido

Para el objetivo específico cuatro, se buscó identificar la asociación entre el nivel de dependencia y el tiempo de consumo con el rendimiento de las funciones de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre consumidores de marihuana. En este análisis se reportaron dos resultados, una correlación positiva entre la puntuación total del instrumento CAST y el porcentaje de cartas de riesgo ($r = 0.66$, $p = 0.03$) y una correlación negativa entre la puntuación total del instrumento CAST y el tiempo de realización de la prueba Stroop A ($r = -0.64$, $p = 0.045$).

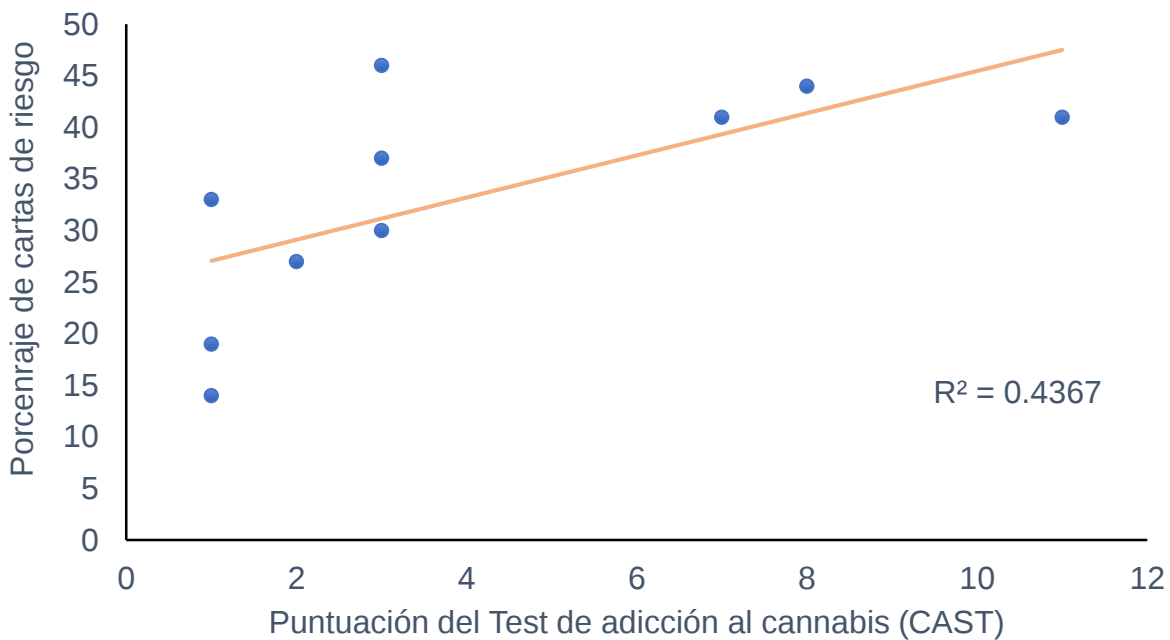


Figura 12. Correlación entre la Puntuación CAST y el porcentaje de las cartas de riesgo en la prueba de juego de cartas

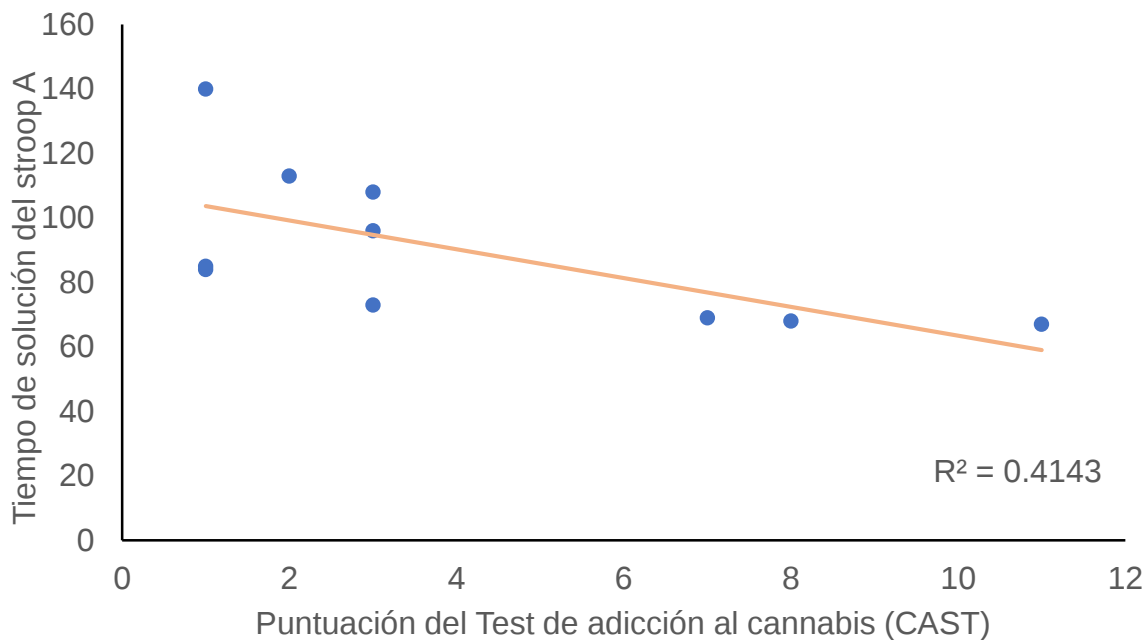


Figura 13. Correlación entre la Puntuación CAST y el tiempo de solución de la prueba Stroop A

En el objetivo específico número cinco, el cual constó de identificar la asociación entre las puntuaciones totales y las de las áreas neuroanatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral; con el tiempo de consumo en consumidores de marihuana, no se encontró alguna correlación entre los puntajes obtenidos por la BANFE-3 y el tiempo de consumo de marihuana.

Por último, el objetivo específico seis, buscó identificar la asociación entre las puntuaciones totales y las de las áreas neuroanatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral; con el tiempo de consumo en consumidores de tabaco. En este objetivo se reportaron dos correlaciones significativas, ambas negativas, la primera entre el tiempo de consumo en meses y la puntuación del área dorsolateral ($r = -0.71$, $p = 0.02$) y la segunda entre el tiempo de consumo en meses y la puntuación total obtenida en la prueba BANFE-3 ($r = -0.73$, $p = 0.016$).

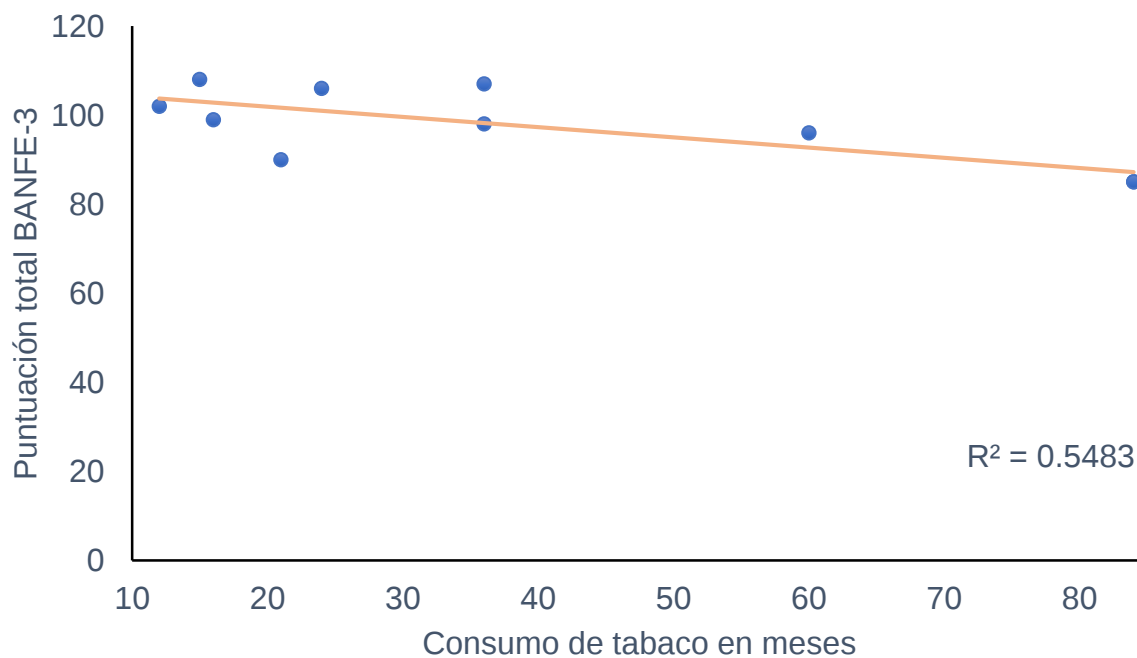


Figura 14. Correlación entre el Consumo de tabaco en meses y la Puntuación total de la BANFE-3

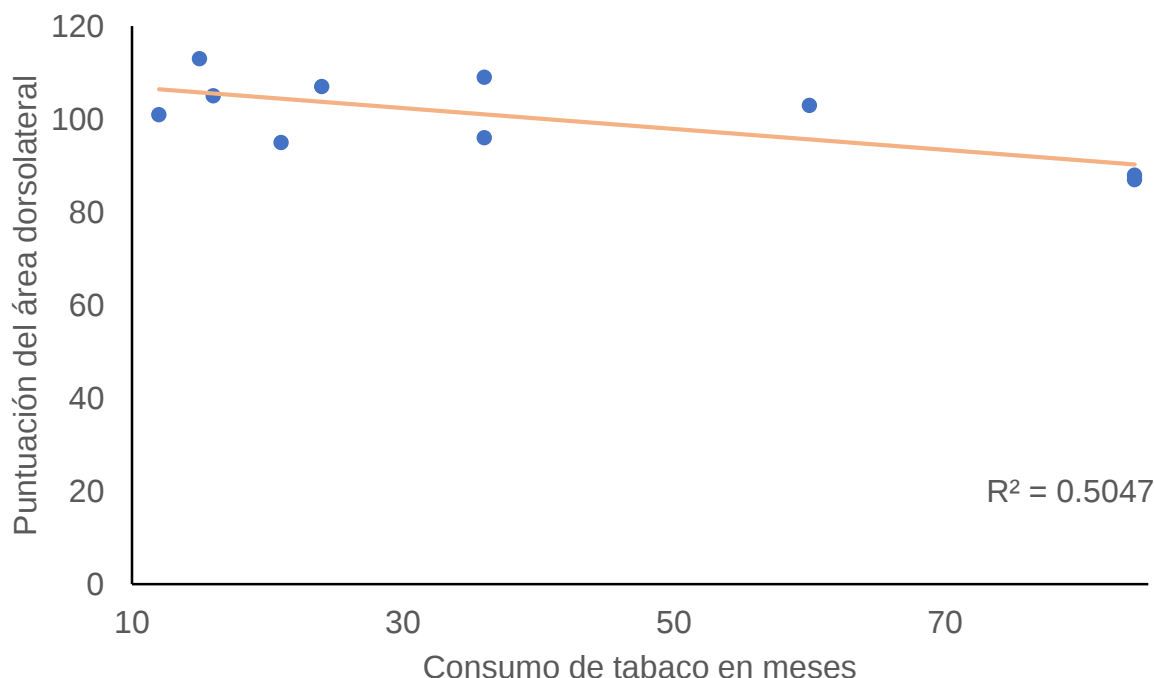


Figura 15. Correlación entre el Consumo de tabaco en meses y la Puntuación del área dorsolateral

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta investigación consiste en comparar el rendimiento de las FE entre estudiantes consumidores de tabaco, marihuana y no usuarios, en el análisis estadístico de los puntajes obtenidos de la BANFE-3 no se encontraron diferencias significativas en los puntajes totales ni en los subpuntajes dados por área neuroanatomía. En estudios similares donde se comparan grupos de consumidores de tabaco frente a consumidores de marihuana como los de Lovell (2018) y McHale y Hunt (2008) tampoco se encuentran diferencias significativas en los puntajes totales de las pruebas cognitivas aplicadas, sin embargo, McHale y Hunt si encuentran diferencias cuando se evalúa entre un grupo control y quienes hacen uso de marihuana.

Es posible que en la presente investigación no haya una diferencia significativa en el grupo de marihuana y control respecto a los puntaje y subpuntajes totales debido al tamaño de la muestra, a la gran variabilidad en el tiempo de consumo o al factores protectores como lo es principalmente la estimulación cognitiva, lo cual podría coincidir con los distintos resultados obtenidos en los diagnósticos de la BANFE-3 donde solo una

persona con consumo se registra con alteración leve-moderada y el resto tiene un puntaje total normal con algún área anatómica alterada.

Vinculado a la estimulación cognitiva, la cual es una variable importante para el diseño aplicado, es importante considerar el tipo de población estudiada ya que la mayoría (90%) pertenece a la ENES Juriquilla. Por lo cual la mayoría de la población que al ser compuesta por estudiantes posee un entorno con gran influencia por las dinámicas académicas, lo que supone que la estimulación cognitiva dada en el entorno puede ser un factor diferencial en los resultados de esta población estudiada frente a otras.

Con relación con esta variable, en estudios clínicos en personas con trastornos por el abuso de sustancias (TAS) donde se ha integrado a los modelos de rehabilitación programas de entrenamiento cognitivo. Donde se ha registrado que al aumentar la neuroplasticidad cerebral por medio de actividades diseñadas para mejorar las funciones ejecutivas que fueron afectadas durante el consumo, no solo se aumenta su rendimiento sino también se disminuye el consumo de sustancias y en algunos casos se logra reducir los síntomas causados por el anhelo de consumo (Kaag et al., 2017; Wanmaker et al., 2017). Por lo que se puede considerar que el grado de estimulación cognitiva dada por el entorno académico en poblaciones universitarias que hacen uso de drogas, puede ser un factor protector para limitar el nivel de daño causado a las FE, debido a la neuroplasticidad que se promueve con actividades que requieren nuevos aprendizajes.

Referente al primer objetivo específico el cual busca comparar las puntuaciones de las áreas anatómicas: orbitofrontal, prefrontal anterior y dorsolateral evaluadas por la BANFE-3 entre los grupos, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos. Para el segundo objetivo específico se compararon las puntuaciones de las pruebas que evalúan las FE de fluidez verbal, toma de decisiones, control inhibitorio y memoria de trabajo visoespacial entre los tres grupos del estudio.

En la subprueba de fluidez verbal no se encontró alguna diferencia significativa entre los tres grupos, de forma opuesta McHale y Hunt (2018) encuentran en sus resultados diferencias entre consumidores recientes y crónicos de marihuana frente al grupo control, de forma que el grupo control presenta un mejor rendimiento en la fluidez verbal y entre

ambos grupos de consumidores, el grupo con inicio reciente de consumo de marihuana presenta un desempeño menor frente al de consumo crónico.

Dentro de la prueba juego de carta donde se evalúa la toma de decisiones no se encontró alguna diferencia significativa entre los grupos, a pesar de que dentro de esta prueba se evalúa también un porcentaje de impulsividad en el proceso cognitivo de la toma de decisiones, esto puede verse limitado por tratarse de una muestra pequeña o posiblemente se podría requerir aplicar una prueba más sensible para poder identificar alguna diferencia significativa. De forma contraria, en el grupo de Helena et al. (2016) también se evalúa la toma de decisiones mediante la prueba de cartas de Iowa, misma en la que se basa el diseño de la prueba juego de cartas, en esta investigación los resultados mostraron que los hombres universitarios consumidores de marihuana tuvieron un porcentaje significativamente diferente respecto a los otros grupos divididos por consumo y sexo, de igual forma el grupo hace una observación donde vincula que entre mayor el tiempo de consumo se implica una mayor cantidad de conductas de riesgo.

Para el señalamiento autodirigido el cual estudia memoria visoespacial no se encontró ninguna diferencia significativa en los reactivos que se evalúan. De acuerdo a Selamoglu et al. (2021) la memoria visoespacial se puede ver afectada en quienes consumen marihuana, mientras que en consumidores de tabaco Durazzo et al. (2012) menciona afectaciones en este grupo en el aprendizaje visoespacial (Durazzo et al., 2012).

Por su parte, para la prueba de errores de tipo Stroop en el Stroop versión A se encontró una diferencia significativa principalmente en los errores de Stroop A entre los 3 grupos, indicando que el grupo de personas usuarias de marihuana es el que presenta mayor diferencia con los otros dos. La prueba Stroop A busca evaluar el control inhibitorio, es decir la capacidad de controlar impulsos automáticos y con esto poder autorregular el comportamiento, logrando así pudiendo cumplir las normas para la convivencia social (Diamond, 2013). Por lo que los resultados presentes coinciden con la literatura de Helena et al. (2016) en la cual se encontraron diferencias significativas entre consumidores universitarios de marihuana y no consumidores en la prueba Stroop teniendo los consumidores un menor tiempo de respuesta, otro grupo que encontró resultados es el de Coullaut-Valera et al. (2011) donde entre las pruebas aplicadas a grupos

consumidores de distintas sustancias se encontraba la prueba Stroop, resultando en que el grupo de consumidores de marihuana es el que tenía un menor rendimiento en la capacidad inhibitoria frente a consumidores de otras sustancias.

Respecto al resto a los objetivos específicos tres y cuatro, los cuales buscan identificar las asociaciones entre las variables de nivel de dependencia y tiempo de consumo con el rendimiento obtenido por las subpruebas de la BANFE-3. Se inició por describir las variables utilizadas para medir el consumo de ambos grupos.

Una de las diferencias más observables al evaluar las variables que describen el consumo de la población estudiada, fue el patrón de consumo de ambas sustancias, dado que quienes consumen marihuana suelen tener un consumo más espaciado con una mayor frecuencia en el consumo semanal, mientras que los consumidores de tabaco tienen un consumo mayoritariamente diario lo que puede agravar los efectos negativos debido al alto consumo en poco tiempo.

De acuerdo a las pruebas usadas para medir el consumo de ambas sustancias quienes fuman tabaco presentaron un puntaje medio más alto en la prueba ASSIST frente al grupo de consumidores de marihuana, además todo el grupo de marihuana obtuvo un riesgo de consumo bajo. En las pruebas encargadas de medir si existe un abuso por parte de la sustancia, el grupo de tabaco obtuvo un 90% de dependencia baja, por su parte la población que consume marihuana presentó en su mayoría (70%) un abuso moderado. Es importante considerar que el primer instrumento ASSIST es encargado de evaluar las conductas de riesgo que se pueden presentar durante el consumo, sin embargo, el Test de Fagerström y el CAST nos proporcionan en este caso la información sobre si existe o no un abuso.

En el grupo de consumidores de tabaco se obtuvo una moderada correlación en sentido negativo con el total de palabras de fluidez verbal. En relación al tiempo de consumo de tabaco en meses se reportó una correlación negativa con los aciertos en la tarea de señalamiento autodirigido.

En cambio, en el grupo de marihuana solo se pudo correlacionar de manera moderada la puntuación de la prueba CAST positivamente con el porcentaje de cartas de riesgo y

negativamente con la medición de errores de Stroop A. La prueba de juego de cartas es usada en esta batería para medir la toma de decisiones y el Stroop A el control inhibitorio, considerado que hay diferencias significativas entre los resultados de errores stroop entre los grupos, pero una correlación negativa entre Puntuación CAST y los errores de la prueba Stroop A. Se puede inferir que en el caso de las personas usuarias de marihuana tienen el mayor número de errores y conductas de riesgo entre los 3 grupos, por lo que hay un menor rendimiento en el control inhibitorio y en el procesamiento de la toma de decisiones.

Respecto a los objetivos cinco y seis que buscan identificar la asociación entre las puntuaciones totales de las áreas neuroanatómicas con el tiempo de consumo, solo en el grupo de tabaco se pudo correlacionar negativamente el tiempo de consumo con el total del área dorsolateral y al total de puntuación de la BANFE-3.

Como se puede observar una de las variables que más se repiten en las correlaciones en el grupo de tabaco son las que incluyen el tiempo de consumo, otro grupo que encontró una asociación entre el tiempo de consumo y el consumo de tabaco fue Richards et al. (2003) donde las personas que entre las edades de 36 a 53 años se mantuvieron fumando 20 cigarrillos al día mostraron una notable reducción de la memoria verbal. Esto coincide con los resultados de Lyvers et al. (2014) donde al comparar el rendimiento de las FE de fumadores agudos, exfumadores, no fumadores y fumadores en largo tiempo de abstinencia fue el grupo de fumadores agudos los que presentaron un menor rendimiento en las pruebas.

En la referente a la asociación de tiempo de consumo con un menor rendimiento en el área dorsolateral, esta área se encuentra relacionada con la planeación, memoria de trabajo, fluidez verbal, solución de problemas, flexibilidad mental y generación de estrategias de trabajo (Flores et al., 2021), por lo que un menor desempeño en las funciones que evalúan la fluidez verbal y memoria de trabajo, en este caso visoespacial; coinciden en que para este grupo sea menor el rendimiento de esta área anatómica.

Sin embargo, es importante recordar que como lo menciona Tashkin (2013) las diferencias en la forma en que se fuma tabaco y marihuana, teniendo diferente duración entre cada inhalación, cantidad de veces que se inhala, la cantidad de cigarrillos o porros

consumidos que llega a variar ampliamente entre consumidores de tabaco y marihuana. Por lo que el patrón de consumo en que ambas sustancias son consumidas dentro de la población de estudio modifican los impactos que se tienen a largo y corto plazo, así mismo las funciones asociadas que pueden verse afectadas según se consuma una u otra.

Respecto a los datos sociodemográficos en los grupos con uso a alguna sustancia, el promedio de edad de inicio para las personas usuarias de tabaco es de 17.83 años y para el grupo de consumo de marihuana de 18.25 años. El último censo en México respecto al tabaco (Instituto Nacional de Salud Pública, 2023) indica que los hombres tienen un mayor consumo a las mujeres con 10.8 millones de hombres consumidores frente a 3.5 millones de mujeres y que la edad promedio de inicio de consumo de tabaco es de 21 años en mujeres y de 18.8 años en hombres (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 2017) por lo que el promedio del inicio de consumo se encuentra por debajo de la media nacional. En el caso de la marihuana, los hombres tienen un mayor frente a las mujeres, especialmente en el rango de edad de 18 a 34 años (Villatoro et al., 2017b). De igual manera el consumo de alcohol estuvo muy presente dentro de la población lo que dificulta la búsqueda de sujetos quienes tuvieran consumo de tabaco o marihuana y al mismo tiempo un bajo o nulo consumo de alcohol o de otras drogas.

Cabe señalar que la población estudiantil evaluada, más del 50% (n=17) viven lejos de su núcleo familiar al mudarse de vivienda para acudir a la universidad, lo que supone un cambio radical en su entorno sociocultural, en sus redes de apoyo e incremento de responsabilidades personales. Esta transición supone un momento de riesgo para el abuso de drogas según el National Institute on Drug Abuse (2004). Agregando el factor de la edad que se relaciona con altos índices de depresión, ansiedad y estrés dados luego de la pandemia del COVID-19 (World Health Organization, 2022), se puede considerar como una población vulnerable al abuso de drogas.

Debido a esto surge la importancia de que tanto la comunidad académica como estudiantil fortalezca las redes de apoyo y factores de protección, dentro de la institución y entre pares. Siguiendo diversas estrategias tanto sociales como educativas, dentro del área social el modelo de protección del National Institute of Drugs (2004) señala como

opciones el realizar actividades en comunidad, la capacidad de trabajar de forma cooperativa y de tener un acceso a información confiable sirve como factor protector. Un ejemplo muy claro, es la promoción de las actividades recreativas y de ocio, así mismo, los programas de psicoeducación para el cuidado de la salud mental permiten a la comunidad ampliar redes de apoyo y aprender estrategias de autocuidado.

En cuanto a los factores de protección personales entre las recomendaciones se encuentra el conocimiento de las leyes que involucran las drogas y la valoración de la salud. Ligado a esto recientemente se creó dentro de la UNAM desde el 2021 el Comité Técnico para la Atención de la Salud Mental de la Comunidad de la Universidad donde resaltan la creación de campañas de reducción de riesgos (por ej. @Lugoylasdrogas en Instagram) las cuales buscan educar sin estigmas a la población sobre el consumo de sustancias, sus efectos, daños y usos, al mismo tiempo que se fortalecen los servicios disponibles de apoyo a la salud mental.

Este tipo de estrategias buscan sustituir el prohibicionismo que durante años se utilizó como principal estrategia contras las drogas, al aceptar que el consumo de sustancias es parte de las dinámicas de los grupos sociales. Modificando el enfoque al afirmar que las personas no deben tener consecuencias negativas debido a las estrategias de control y prevención existentes, por el contrario, se deben respetar y proteger sus derechos humanos (Bosque-Prous y Brugal, 2016). Esto facilita el acceso a información científica y confiable. En el caso de los programas realizados por la UNAM, estos buscan mitigar los efectos negativos del uso de drogas para la comunidad universitaria, a la vez que se fomenta el cuidado de la salud mental.

Así mismo, otro de los factores importantes al considerar en la aplicación de campañas de prevención y reducción de daños, es el abordaje con perspectiva de género considerando las diferencias en los patrones de consumo entre hombres y mujeres. Donde la idea del consumo excesivo para reafirmar la masculinidad hegemónica y el incremento de situaciones de violencia hacia las mujeres especialmente en entornos con alto consumo de alcohol son factores importantes a considerar (Vázquez y Castro, 2009; Gimenez et al., 2014; Tarragona-Camacho et al., 2022). Por lo anterior los programas sociales donde se trate problemas relacionados al consumo de sustancias deben crearse

con la integración de modelos integrales que se adapten a las necesidades de cada población.

Es importante resaltar que en sedes académicas en crecimiento como la ENES J es necesario se implementen este tipo de campañas creadas recientemente en la UNAM. Pues con los factores de riesgo mencionados anteriormente, sumado con el creciente aumento de consumo en el país, el impulso por la legalización y despenalización de determinadas drogas y los trastornos por abuso de sustancias se vuelven en un tema de salud pública que debe ser dentro de lo posible aminorado, mejorando así la calidad de vida, espacios de socialización y disminuyendo las situaciones de violencia dentro de la comunidad.

6.1 Limitaciones

En cuanto a las limitaciones de este estudio es importante considerar que se contó con una población reducida para los grupos establecidos, lo que comprometió los resultados en las diferentes pruebas estadísticas realizadas. Agregando que están presentes otras variables más complejas de controlar en la población estudiantil que pueden afectar el funcionamiento de las FE como lo es alimentación, sueño, un alto consumo de alcohol y horas de estudio. Respecto a las sustancias en la población usuaria de marihuana debido a que no existe en México aún alguna regulación sanitaria para su venta y consumo, se tiene mucha incertidumbre en las concentraciones totales de cannabinoides por lo cual estos varían mucho entre un consumo y otro, lo que puede interferir con los estudios relacionados a su uso.

6.2 Propuestas para futuras investigaciones

Luego de la realización de la presente investigación, considero que para futuros proyectos dentro de la misma comunidad estudiantil o fuera de esta, existen algunas variables y modelo que al ser incluidos pueden ser enriquecedores, se incluye:

Análisis de la teoría de la automedicación: Aunque la etiología de los trastornos por abuso de sustancia se ha descrito como multifactorial, ya que se reportan causas genéticas, biológicas y factores de riesgo social o personales. La teoría de automedicación mencionada por primera vez en 1985 por Khantzian explica qué las personas usuarias de sustancias inician su consumo buscando disminuir síntomas de

alguna otra comorbilidad. En algunos estudios se ha identificado la automedicación en pacientes con ansiedad, depresión o TDAH, atendiendo con su consumo a uno o varios de los síntomas principales (Turner et al., 2018; Alfonso, 2021; Stueber & Cuttler, 2022), sin embargo, esta teoría sigue siendo un tema en discusión pues no es aplicable en todos los casos.

Toma de decisiones: Es importante profundizar en estudios acerca de la toma de decisiones con enfoque en las adicciones, incluyendo dentro de estos instrumentos el análisis de la representación social que se tiene acerca del consumo de las diferentes sustancias. Entendiéndose la representación social como el conjunto de aprendizajes colectivos que se tienen en determinado grupo social para interpretar la realidad, este tipo de conocimiento previo permitiría entonces el que se realizará la toma de una decisión sobre otra. En este caso el consumir o no cierta sustancia, la imagen que se tiene sobre si su uso es correcto o no, o sobre las personas que ya son usuarias a la sustancia, esta información puede llegar a ser influyente en la toma de una decisión sobre otra dentro de una determinada población (Gámez-Medina et al., 2017).

Uso de herramientas de neuroimagen: El uso de resonancia magnética permite comparar si existen diferencias entre un grupo control o entre el mismo individuo en rangos de tiempo diferentes, incluirlos en un diseño experimental en conjunto con las pruebas neuropsicológicas permite identificar asociaciones anatómicas con la interpretación de los resultados donde se evalúan áreas anatómicas como lo es la BANFE-3.

Aplicación de escalas de ansiedad, estrés y/o depresión: Ya que se incluye como uno de los factores psicológicos de riesgo para el consumo de drogas (Ahumada Cortez et al., 2017), con la aplicación de estas escalas se podría identificar si existe alguna relación entre el uso de la sustancia y altos niveles de ansiedad y depresión.

Integración a un proyecto con enfoque de investigación-acción: La información obtenida en esta investigación puede servir como marco teórico para un proyecto donde la finalidad sea crear un programa de prevención y reducción de riesgos para la comunidad de la ENES Juriquilla, tomando en cuenta las características específicas de la población estudiantil.

Buscando de esta forma poder ampliar el panorama que se tiene actualmente sobre el uso de drogas y contribuir de manera más efectiva a planes de prevención o tratamiento especializados para determinado grupo poblacional.

CONCLUSIONES

- Las personas con consumo de marihuana son el grupo que presenta menor desempeño en la prueba de Stroop tipo A. Al presentar una diferencia significativa en los errores tipo Stroop y una correlación negativa entre la puntuación de CAST con el tiempo de la prueba Stroop, lo que presentan un menor rendimiento en el control inhibitorio.
- En consumidores de marihuana se logró asociar positivamente la puntuación CAST con el porcentaje de cartas de riesgo, por lo que entre más dependencia al consumo de marihuana un menor rendimiento en la toma de decisiones.
- El grupo de consumidores de tabaco se asoció el tiempo de consumo con la disminución en los aciertos de la prueba de señalamiento autodirigido, por lo que se asocia que entre mayor tiempo de consumo menor desempeño en la memoria visoespacial.
- El grupo de consumidores de tabaco se presentó una asociación negativa entre el puntaje dado por el Test de Fagerström y el total de palabras de la prueba de fluidez verbal. Por lo que se asocia que entre mayor es la dependencia al tabaco hay un menor desempeño en la fluidez verbal.
- Quienes usan tabaco tienen una fuerte correlación negativa de tiempo de uso con el puntaje total del área dorsolateral, teniendo un menor rendimiento en esta área anatómica la cual se enfoca en tareas que incluyen la memoria espacial y fluidez verbal.
- En personas con uso de tabaco se relaciona negativamente el tiempo de consumo con el puntaje total de las FE, lo que indica que dentro de este grupo el tiempo de consumo es una variable importante al evaluar las afectaciones en las FE.

REFERENCIAS

- Ackerman, J. M., & White, F. J. (1992). Decreased activity of rat A10 dopamine neurons following withdrawal from repeated cocaine. *European Journal of Pharmacology*, 218(1), 171-173. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90161-v](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90161-v)
- Acquas, E. M. G., & Di Chiara, G. (1992). Depression of Mesolimbic Dopamine Transmission and Sensitization to Morphine During Opiate Abstinence. *Journal of Neurochemistry*, 58(5), 1620-1625. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10033.x>
- Ahumada Cortez, J. G., Gámez Medina, M. E. y Valdez Montero, C. (2017). El consumo de alcohol como problema de salud pública. *Ra Ximhai*, 13-24. <https://doi.org/10.35197/rx.13.02.2017.01.ja>
- Alfonso, C. A. (2021). An overview of the psychodynamics of addiction. *Psychodynamic psychiatry*, 49(3), 363-369. <https://doi.org/10.1521/pdps.2021.49.3.363>
- Almey, A., Milner, T. A., & Brake, W. G. (2016). Estrogen receptor α and G-protein coupled estrogen receptor 1 are localized to GABAergic neurons in the dorsal striatum. *Neuroscience Letters*, 622, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.023>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5ta ed.). American Psychiatric Association.
- Anderson, G. D., & Chan, L. N. (2016). Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(11), 1353-1368. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0400-9>
- Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2018). Executive functions brain system: An activation likelihood estimation meta-analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(4), 379–405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961762/>
- Ashby, C. R., Rohatgi, R., J., T., M. R., Morgan, A. E., Kushner, S., Brodie, J. D., & Dewey, S. L. (1999). Implication of the GABA(B) receptor in gamma vinyl-GABA's inhibition of cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse*, 31(2), 151-152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10024012/>

- Ávalos, L. M., Peña, N., Fernández, V., y Marín, I. (2018). Diferencias en Funciones Ejecutivas entre Fumadores Crónicos de Cannabis y no Fumadores. *Psychologia Latina, Especial*, 355–358. <https://psicologia.ucm.es/data/cont/docs/29-2019-02-15-Ocampos%20%C3%81valos.pdf>
- Baddeley, A., & Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 351(1346), 1397–1404. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0123>
- Bahena-Trujillo, R. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista biomédica*, 11(1), 39-60. <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/218/230>
- Becker, J. B., Perry, A., & Westenbroek, C. (2012). Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis. *Biology of Sex Differences*, 3(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-14>
- Becoña, E., Tomás, M. C., Horcajadas, F. A., Sorribas, C. B., Barreiro, J., Castillo, I. I., Del Pozo, J. C., Durán, A. C., Gúrpide, A. M., González, J. M. S., Mangado, E. O., Muñoz, C., Martínez, Á. T., Blasco, V. J. V., y García, J. A. S. (2016). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. <http://www.ipbscordoba.es/uploads/Documentos/ManualAdiccionesParaPsicologos.pdf>
- Bello, S. C., Valero, L. E. M., y Rincón, C. F. (2019). Funcionamiento ejecutivo por áreas asociado a tipos de lateralidad en universitarios. *Neurología Argentina*, 11(4), 192-201. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-funcionamiento-ejecutivo-por-areas-asociado-S1853002819300679>
- Bello-Medina, P. C., González-Franco, D. A., y Andrea, C. M. (2018). El hipocampo: historia, estructura y función. *Tepexi Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río*, 5(10). <https://doi.org/10.29057/estr.v5i10.3303>
- Benito, C., Tolón, R. M., Pazos, M. R., Núñez, E., Castillo, A., & Romero, J. L. (2008). Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 277-285. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707505>

- Benowitz, N. L. (2009). Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 49(1), 57–71. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>
- Bernal-Chico, A., Tepavcevic, V., Manterola, A., Utrilla, C., Matute, C., & Mato, S. (2022). Endocannabinoid signaling in brain diseases: Emerging relevance of glial cells. *Glia*, 71(1), 103-126. <https://doi.org/10.1002/glia.24172>
- Bogale, K., Raup-Konsavage, W. M., Dalessio, S., Vrana, K. E., & Coates, M. (2021). Cannabis and Cannabis Derivatives for Abdominal Pain Management in Inflammatory Bowel Disease. *Medical cannabis and cannabinoids.*, 4(2), 97-106. <https://doi.org/10.1159/000517425>
- Bolaños, P., y Chacón, C. (2017). Intoxicacion por monóxido de carbono. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(1), 137-146. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100137
- Bolla, K. I. (2004). Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1226–1232. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh083>
- Bolser, D. C., Blythin, D. J., Chapman, R. W., Egan, R. W., Hey, J. A., Rizzo, C., Kuo, S., & Kreutner, W. (1995). The pharmacology of SCH 50911: a novel, orally-active GABA-beta receptor antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(3), 1393-1398. <https://jpet.aspetjournals.org/content/274/3/1393>
- Boone, K. B., Pontón, M. O., Gorsuch, R. L., González, J. J., & Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 7, 585–595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14590619/>
- Borgwardt, S., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Seal, M. L., Fraccaro, V., Atakan, Z., Martín-Santos, R., O'Carroll, C., Rubia, K., & McGuire, P. (2008). Neural basis of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biological Psychiatry*, 64(11), 966–973. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.011>

- Bosque-Prous, M., y Brugal, M. T. (2016). Intervenciones de reducción de daños en usuarios de drogas: situación actual y recomendaciones. *Gaceta Sanitaria*, 30(1), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.04.020>
- Bossong, M. G., Jansma, J., Van Hell, H., Jager, G., Oudman, E., Saliasi, E., Kahn, R. S., & Ramsey, N. F. (2012). Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biological Psychiatry*, 71(8), 693–699. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.008>
- Boston Medical Center. (mayo de 2024). *La adicción es una enfermedad crónica; Deberíamos tratarlo como uno*. <https://www.bmc.org/es/node/131861>
- Bowery, N. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-Aminobutyric AcidB Receptors: Structure and Function. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 247-264. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.247>
- Bowery, N. G. (2009). Historical Perspective and Emergence of the GABAB Receptor. *Elsevier eBooks*, 58, 1-18. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(10\)58001-3](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(10)58001-3)
- Brady, S., Siegel, G., Albers, R. W., & Price, D. L. (2011). Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology. Academic Press.
- Brebner, K., Phelan, R., y Roberts, D. D. (2000). Effect of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules. *Psychopharmacology*, 148(3), 314-321. <https://doi.org/10.1007/s002130050056>
- Brents, L. K. (2016). Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(2), 175-191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918871/>
- British American Tobacco. (julio de 2023a). *Ingredientes utilizados en nuestros productos*. https://www.batmexico.com.mx/group/sites/BAT_9YAAD9.nsf/vwPagesWebLive/DO9YAEVA?opendocument
- British American Tobacco Mexico. (julio de 2023b). *Manufactura de cigarro*. https://www.batmexico.com.mx/group/sites/BAT_9YAAD9.nsf/vwPagesWebLive/DO9YAEUS

- Brown, S. P., Brenowitz, S. D., & Regehr, W. G. (2003). Brief presynaptic bursts evoke synapse-specific retrograde inhibition mediated by endogenous cannabinoids. *Nature Neuroscience*, 6(10), 1048-1057. <https://doi.org/10.1038/nn1126>
- Burgess, P. W., Gilbert, S. J., & Dumontheil, I. (2007). Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 362(1481), 887–899. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2095>
- Cabezos, P. A. (2010). *Efectos centrales y periféricos de la administración crónica del agonista cannabinoide win 55, 212-2, y su utilización en algunas alteraciones producidas por el cisplatino en rata*. [Tesis doctoral]. Universidad Rey Juan Carlos.
- Cadoni, C., Solinas, M., & Di Chiara, G. (2000). Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. *European Journal of Pharmacology*, 388(1), 69-76. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00824-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00824-9)
- Cai, J., & Tong, Q. (2022). Anatomy and Function of Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons. *Frontiers in neural circuits*, 16, 867053. <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.867053>
- Capital 21 Web. (marzo de 2021). Cámara de Diputados avala en lo general uso lúdico de la marihuana. Capital 21. <https://www.capital21.cdmx.gob.mx/noticias/?p=13997#:~:text=Con%20316%20votos%20a%20favor,uso%20l%C3%BAdico%20de%20la%20marihuana>
- Capraro, R. L. (2000). Why College Men Drink: Alcohol, Adventure, and the Paradox of Masculinity. *Journal of American College Health*, 48(6), 307-315. <https://doi.org/10.1080/07448480009596272>
- Carlezon, W. A., & Nestler, E. (2002). Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends in Neurosciences*, 25(12), 610-615. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02289-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02289-0)
- Castillo, P., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*, 76(1), 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>

- Centers for Disease Control and Prevention. (29 de septiembre de 2023). *High Risk Substance Use in Youth*. <https://www.cdc.gov/healthyyouth/substance-use/index.htm>
- Centros de Integración Juvenil, A.C. (2023). Droga de mayor impacto reportada por consumidores de drogas ilícitas solicitantes de tratamiento en Centros de Integración Juvenil al 1er semestre de 2023 (Nivel nacional y entidades federativas: Reporte Técnico de Investigación 23-2g. <http://www.cij.gob.mx/programas/Investigacion/pdf/23-02g.pdf>
- Centros de Integración Juvenil, A. C. (2018). *Diagnóstico del consumo de drogas en el área de influencia del CIJ Cuauhtémoc Poniente*. <http://www.cij.gob.mx/ebco2018-2024/9410/9410CD.html>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2021, mayo). *Cómo usar el chicle de nicotina*. <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/spanish/dejar-fumar/medicamentos/como-usar-medicamentos/chicle-de-nicotina.html>
- Chaffee, B. W., Couch, E. T., Vora, M. V., & Holliday, R. (2021). Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. *Periodontology 2000*, 87(1), 241–253. <https://doi.org/10.1111/prd.12395>
- Chen, J., Su, H., Huang, L., & Hsieh, M. F. (1998). Reductions in binding and functions of D2 dopamine receptors in the rat ventral striatum during amphetamine sensitization. *Life Sciences*, 64(5), 343-354. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00570-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00570-0)
- Chen, W., Zhang, S., Turel, O., Peng, Y., Chen, H., & He, Q. (2019). Sex-based differences in right dorsolateral prefrontal cortex roles in fairness norm compliance. *Behavioural Brain Research*, 361, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.040>
- Chergui, K., Akaoka, H., Charléty, P. J., Saunier, C. F., Buda, M., & Chouvet, G. (1994). Subthalamic nucleus modulates burst firing of nigral dopamine neurones via NMDA receptors. *NeuroReport*, 5(10), 1185-1188. <https://doi.org/10.1097/00001756-199406020-00006>

- Clapp, P. W., & Jaspers, I. (2017). Electronic cigarettes: their constituents and potential links to asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(11). <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0747-5>
- Clarke, R. C., & Merlin, M. D. (2014). Cannabis: Evolution and Ethnobotany. *Plant Ecology and Evolution*, 147(1), 149. <https://doi.org/10.5091/plecevo.2014.933>
- Cohen, J., Braver, T. S., & O'Reilly, R. C. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control, and schizophrenia: recent developments and current challenges. In Oxford University Press eBooks (pp. 195–220). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198524410.003.0014>
- Cohen, L. B., & Neuman, M. G. (2020). Cannabis and the Gastrointestinal Tract. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 23, 304-313. <https://doi.org/10.18433/jpps31242>
- Colombo, G., Addolorato, G., Agabio, R., Carai, M. A., Pibiri, F., Serra, S., Vacca, G., & Gessa, G. L. (2003). Role of GABAB receptor in alcohol dependence: Reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. *Neurotoxicity Research*, 6(5), 403-414. <https://doi.org/10.1007/bf03033315>
- Comisión Nacional Contra las Adicciones. (2021). *Informe sobre la situación de la salud mental y el consumo de Sustancias Psicoactivas en México*. Secretaria de Salud. <https://www.gob.mx/salud/conadic/documentos/informe-sobre-la-situacion-de-la-salud-mental-y-el-consumo-de-sustancias-psicoactivas-en-mexico-2021>
- Cooper, S., Robison, A. J., & Mazei-, M. S. (2017). Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*, 14(3), 687-697. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0525-z>
- Corkrum, M., Covelo, A., Lines, J., Bellocchio, L., Pisansky, M. T., Loke, K. S. H., Quintana, R., Rothwell, P. E., Luján, R., Marsicano, G., Martín, E. L., Thomas, M. G., Kofuji, P., & Araque, A. (2020). Dopamine-Evoked Synaptic Regulation in the Nucleus Accumbens Requires Astrocyte Activity. *Neuron*, 105(6), 1036-1047.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.026>

- Corominas, M., Roncero, C. y Casas, M. (2009). El sistema dopaminérgico en las adicciones. *Mente y cerebro*, 35, 78-85. <https://neurofeedback-neuroconsult.es/nc/03-Sist.Dop.Adic.pdf>
- Coullaut-Valera, R., Arbaiza-Díaz Del Río, I., De Arrúe-Ruiloba, R., Coullaut-Valera, J., & Bajo-Bretón, R. (2011). SpainCognitive deterioration associated with the use of different psychoactive substances. *Actas Españolas Psiquiatría*, 39(3), 168–173. <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/%20article/view/679/1026>
- Cousins, M. J., Roberts, D. D., & De Wit, H. (2002). GABAB receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and Alcohol Dependence*, 65(3), 209-220. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(01\)00163-6](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(01)00163-6)
- Covelo, A., & Araque, A. (2018). Neuronal activity determines distinct gliotransmitter release from a single astrocyte. *Elife*, 7, <https://doi.org/10.7554/>
- Crean, R. D., Tapert, S. F., Minassian, A., MacDonald, K., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). Effects of Chronic, Heavy Cannabis Use on Executive Functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 9-15. <https://doi.org/10.1097/adm.0b013e31820cdd57>
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. En M. J. Aminoff, F. Boleer y D. F. Swaab (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 197–219). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804281-6.00011-2>
- Cui, N., Wang, L., Wang, W., Zhang, J., Xu, Y., Jiang, L., & Hao, G. (2017). The correlation of anandamide with gonadotrophin and sex steroid hormones during the menstrual cycle. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(11), 1268-1274. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.9488>
- Cyrus, E., Coudray, M. S., Kiplagat, S., Mariano, Y., Noel, I., Galea, J. T., Hadley, D., Dévieux, J. G. & Wagner, E. (2021). A review investigating the relationship between cannabis use and adolescent cognitive functioning. *Current opinion in psychology*. 38(38-48). [10.1016/j.copsyc.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.006)
- D'Souza, D. C., Abi-Saab, W. M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T. B., & Krystal, J. H. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition,

- psychosis, and addiction. *Biological Psychiatry*, 57(6), 594-608.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.006>
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error: emotion, reason, and the human brain*. VINTAGE.
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The Return of Phineas Gage: Clues About the Brain from the Skull of a Famous Patient. *Science*, 264(5162), 1102–1105.
<https://doi.org/10.1126/science.8178168>
- De Los Reyes, L. (2015). Déficits en las funciones ejecutivas en epilepsia del lóbulo temporal [Tesis de maestría]. Universidad Autónoma de Madrid.
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J., Proffitt, T., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the Cantab. I: Development of executive function over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(2), 242–254. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.2.242.13639>
- De Micheli, A. (2014). El tabaco a la luz de la historia y la medicina. *Archivos De Cardiología De México*, 85(4), 318-322.
<https://doi.org/10.1016/j.acmx.2014.12.012>
- De Petrocellis, L., Orlando, P., Moriello, A. S., Aviello, G., Stott, C., Izzo, A. A., & Di Marzo, V. (2011). Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiologica*, 204(2), 255-266. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02338.x>
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. (2014). Las Consecuencias del Tabaquismo en la Salud—50 Años de Progreso: Informe de la Dirección General de Servicios de Salud de los EE. UU. Resumen ejecutivo.
https://stacks.cdc.gov/pdfjs/web/viewer.html?file=https://stacks.cdc.gov/view/cdc/77896/cdc_77896_DS1.pdf
- Devane, W. A., Dysarz 3ro, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605-613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848184/>

- Devinsky, O., Marsh, E. D., Friedman, D., Thiele, E. A., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A. A., Filloux, F., Wong, M. S., Tilton, N., Bruno, P. L., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R. M., MacLean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., & Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurology*, 15(3), 270-278. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8)
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Djouma, E., & Lawrence, A. J. (2002). The Effect of Chronic Ethanol Consumption and Withdrawal on μ -Opioid and Dopamine D1 and D2 Receptor Density in Fawn-Hooded Rat Brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(2), 551-559. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.035915>
- Dong, X., Wang, X., & Xu, H. (2010). TRP channels of intracellular membranes. *Journal of Neurochemistry*, 113(2), 313-328. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06626.x>
- Doohan, P. T., Oldfield, L. D., Arnold, J. C., & Anderson, L. L. (2021). Cannabinoid Interactions with Cytochrome P450 Drug Metabolism: a Full-Spectrum Characterization. *The AAPS Journal*, 23(91). <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00616-7>
- Dresselhaus, E. C., & Meffert, M. K. (2019). Cellular Specificity of NF- κ B Function in the Nervous System. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01043>
- Dumitriu, D., Hao, J., Hara, Y., Kaufmann, J., Janssen, W. G., Lou, W., Rapp, P. R., & Morrison, J. H. (2010). Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *The Journal of neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(22), 7507–7515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010>
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J., & Nixon, S. J. (2012). A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 122(1–2), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.09.019>

- El Diario de Sonora. (mayo de 2023). *Vapeadores continúan en mercado negro, más de 1.7 de mexicanos los consumen*. Medios Nogales. <https://eldiariodesonora.com.mx/vapeadores-continuan-en-mercado-negro-mas-de-17-de-mexicanos-los-consumen/>
- Elston, G. N., Benavides-Piccione, R., & DeFelipe, J. (2001). The Pyramidal Cell in Cognition: A Comparative Study in Human and Monkey. *The Journal of Neuroscience*, 21(17), RC163. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-17-j0002.2001>
- Escobar Y. H., Morrison C. B., Chen Y., Hickman E., Love C. A., Rebuli M. E., Surratt J. D., Ehre C. & Jaspers I. (2021). Differential responses to e-cig generated aerosols from humectants and different forms of nicotine in epithelial cells from nonsmokers and smokers. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 320(6), L1064–L1073. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33825493/>
- Escobar, Y., Nipp, G. E., Cui, T., Suda, S. R., Surratt, J. D., & Jaspers, I. (2020). In Vitro Toxicity and Chemical Characterization of Aerosol Derived from Electronic Cigarette Humectants Using a Newly Developed Exposure System. *Chemical Research in Toxicology*, 33(7), 1677–1688. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00490>
- Eshel, N., Nelson, E. E., Blair, R. J. R., Pine, D. S., & Ernst, M. (2007). Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: Development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. *Neuropsychologia*, 45(6), 1270–1279. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.004>
- Estrada, J. P., Padial, E. M., Lozano, I. M., Durán, I. V., y Torralba, T. P. (2000). Farmacología de la nicotina. *Medicina Integral: Medicina Preventiva Y Asistencial En Atención Primaria De La Salud*, 35(9), 409–417. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3592068>

- European Medicines Agency. (2007). *Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) Acomplia*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/acomplia-epar-summary-public_es.pdf
- European Medicines Agency. (2011). ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. En Committee For Medicinal Products For Human Use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
- Evans, S. M., & Foltin, R. W. (2006). Exogenous Progesterone Attenuates the Subjective Effects of Smoked Cocaine in Women, but not in Men. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 659-674. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300887>
- Everitt, B. J., & Wolf, M. E. (2002). Psychomotor Stimulant Addiction: A Neural Systems Perspective. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3312-3320. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-09-03312.2002>
- Fantin, M. B. y García, H. D. (2011). Factores familiares, su influencia en el consumo de sustancias adictivas. *Ajayu*, 9(2), 193-214. <http://www.scielo.org.bo/pdf/rap/v9n2/v9n2a1.pdf>
- Fernández-Ballerteros, R., Márquez, M. O., Vizcarro, C. y Zamarrón, M. D. (2013). *Buenas prácticas y competencias en evaluación psicológica*. EDICIONES PIRÁMIDE.
- Fernández-Espejo E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? [How does the nucleus accumbens function?]. *Revista de neurología*, 30(9), 845–849.
- Ferré, S. (2016). Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders. *Psychopharmacology*, 233(10), 1963-1979. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4212-2>
- Ferré, S., Bonaventura, J., Tomasi, D., Navarro, G., Moreno, E., Cortés, A. R., Lluís, C., Casadó, V., & Volkow, N. D. (2016). Allosteric mechanisms within the adenosine A2A–dopamine D2 receptor heterotetramer. *Neuropharmacology*, 104, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.028>

- Fezza, F., Bari, M., Florio, R., Talamonti, E., Feole, M., & Maccarrone, M. (2014). Endocannabinoids, Related Compounds and Their Metabolic Routes. *Molecules*, 19(11), 17078-17106. <https://doi.org/10.3390/molecules191117078>
- Flaudias, V., Picot, M. C., López-Castromán, J., Llorca, P., Schmitt, A., Perriot, J., Georgescu, V., Courtet, P., Quantin, X., & Guillaume, S. (2016). Executive functions in tobacco dependence: Importance of inhibitory capacities. *PLOS ONE*, 11(3), e0150940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150940>
- Flores, J. C. (2006). *Neuropsicología de los lóbulos frontales*. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud.
- Flores, J. C., y Ostrosky-Solís, F. (2012). Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. Editorial Manual Moderno.
- Flores, J., Ostrosky, F., y Lozano, A. (2021). BANFE-3: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. Editorial Manual Moderno.
- Flores, M. E., y Segura, J. E. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Revista Mexicana De Neurociencia*, 6(4), 315–326. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>
- Floresco, S. B., West, A. R., Ash, B., Moore, H., & Grace, A. A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience*, 6(9), 968-973. <https://doi.org/10.1038/nn1103>
- Fonseca, B. M., & Rebelo, I. (2021). Cannabis and Cannabinoids in Reproduction and Fertility: Where We Stand. *Reproductive Sciences*, 29(9), 2429-2439. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00588-1>
- Food and Drug Administration. (2004). *Marinol®. New drug application: Food and Drug Administration: FDA*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf
- Food and Drug Administration. (2006). *Cesamet™. New drug application: Food and Drug Administration*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf

- Fowler, C. J. (2012). Anandamide uptake explained?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(4), 181-185. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.001>
- Fowles, J., Bates, M., & Noiton, D. (2000). The Chemical Constituents in Cigarettes and Cigarette Smoke: Priorities for Harm Reduction. A report of the New Zealand Ministry of Health.
- Freund, T. F., Katona, I., & Piomelli, D. (2003). Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiological Reviews*, 83(3), 1017-1066. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2003>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2021). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Frolli, A., Ricci, M. C., Cavallaro, A., Lombardi, A., Pastorino, G. M. G., & Operto, F. F. (2020). Executive Functions and Cannabis Use in Adolescents. *Acta Scientific Neurology*, 3(11). <https://doi.org/10.20944/preprints202007.0499.v1>
- Fuster, J. M. (1997). The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe. Lippincott Williams and Wilkins.
- Gámez-Medina, M. E., Ahumada-Cortez, J. G., y Montero, C. V. (2017). Las representaciones sociales del consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. *Ra Ximhai*, 13(2), 25-38. <https://doi.org/10.35197/rx.13.02.2017.02.mg>
- García, A. G. (2016). La emoción del descubrimiento científico. La Lección Magistral Andrés Laguna 2015. *Educación Médica*, 17(2), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2016.03.012>
- García, J. P. (2010). La disipada historia de la marihuana en México, 1492-2010. Print Book.
- Ghasemiesfe, M., Barrow, B., Leonard, S. L., Keyhani, S., & Korenstein, D. (2019). Association between marijuana use and risk of cancer. *JAMA Network Open*, 2(11), e1916318. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16318>
- Gimenez, C., García, M., y Mancha, I. H. (2014). Relación entre el consumo abusivo de alcohol y la violencia ejercida por el hombre contra su pareja en la Unidad de

- Valoración Integral de Violencia de Género (UVIVG) de Sevilla. *Cuadernos De Medicina Forense*, 20(4), 151-169. <https://doi.org/10.4321/s1135-76062014000300002>
- Gonzales, M. (febrero de 2020). *What Kind of Drug Is Marijuana?*. Drug Rehab. <https://www.drugrehab.com/addiction/drugs/marijuana/what-kind-of-drug-is-marijuana/>
- González, A. y Martínez, R. M. (2012). Los ciclos de la violencia familiar y del consumo de drogas. *Para compartir*, 4, 36-45. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/245116/Para_compartir.pdf
- Gordon, T., Karey, E., Rebuli, M. E., Escobar, Y. N., Jaspers, I., & Chen, L. C. (2022). E-Cigarette Toxicology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 62(1), 301–322. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-042921-084202>
- Gould, J. (2015). The cannabis crop. *Nature*, 525(7570), S2-S3. <https://doi.org/10.1038/525s2a>
- Grace, A. A., & Bunney, B. S. (1985). Opposing effects of striatonigral feedback pathways on midbrain dopamine cell activity. *Brain Research*, 333(2), 271-284. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91581-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91581-1)
- Graef, S., Schönknecht, P., Sabri, O., & Hegerl, U. (2011). Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: An overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology*, 215(2), 205–229. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2153-8>
- Grafman, J. (2002). The structured event complex and the human prefrontal cortex. In Oxford University Press eBooks (pp. 292–310). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0019>
- Grafton, S. E., Huang, P. N., & Vieira, A. R. (2016). Dental treatment planning considerations for patients using cannabis. *Journal of the American Dental Association*, 147(5), 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.11.019>
- Grigorenko, E., Kittler, J. T., Clayton, C. L., Wallace, D. M., Zhuang, S., Bridges, D., Bunday, S. C., Boon, A., Pagget, C., Hayashizaki, S., Lowe, G., Hampson, R. E.,

- & Deadwyler, S. A. (2002). Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chemistry and Physics of Lipids*, 121(1–2), 257–266. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(02\)00161-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00161-5)
- Gross, C. T., & Canteras, N. S. (2012). The many paths to fear. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 651-658. <https://doi.org/10.1038/nrn3301>
- Guillin, O., Diaz, J., Carroll, P. J., Griffon, N., Schwartz, J., & Sokoloff, P. (2001). BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*, 411(6833), 86-89. <https://doi.org/10.1038/35075076>
- Gupta, S., Kapoor, A., Sidana, A., & Chavan, B. S. (2015). Clinical experience of baclofen in alcohol dependence: A chart review. *Industrial Psychiatry Journal*, 25(1), 11-16. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.196043>
- Gutiérrez, A. D. (2022a). *Droga de mayor impacto reportada por usuarios de drogas ilícitas solicitantes de tratamiento en Centros de Integración Juvenil del 2° semestre de 2004 al 2° semestre de 2021 (Nivel Nacional y Entidades Federativa)* (Informe de Investigación 22-01g). Sistema de Información Epidemiológica. <http://www.cij.gob.mx/programas/Investigacion/pdf/22-01g.pdf>
- Gutiérrez, A. D. (2022b). *Estados donde el consumo de cannabis, inhalables, cocaína, crack, metanfetaminas, éxtasis, heroína y alucinógenos se ubica por arriba de la media nacional en Centros de Integración Juvenil, 2° semestre de 2021 (Mapas)* (Informe de Investigación 22-01h). Sistema de Información Epidemiológica. <http://www.cij.gob.mx/programas/Investigacion/pdf/22-01h.pdf>
- Haleem, D. J., Kennett, G. A., & Curzon, G. (1988). Adaptation of female rats to stress: shift to male pattern by inhibition of corticosterone synthesis. *Brain Research*, 458(2), 339-347. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90476-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90476-3)
- Handa, R. J., Burgess, L. H., Kerr, J. M., & O'Keefe, J. A. (1994). Gonadal Steroid Hormone Receptors and Sex Differences in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Hormones and Behavior*, 28(4), 464-476. <https://doi.org/10.1006/hbeh.1994.1044>
- Hatcharda, T., Fried, P. A., Hogan, M. J., Cameron, I., & Smith, A. (2014). Marijuana use impacts cognitive interference: An FMRI investigation in young adults performing

- the counting stroop task. *Journal of Addiction Research and Therapy*, 5(4), 1-7
<https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000197>
- Hathaway, W. R., & Newton, B. W. (2023). Neuroanatomy, prefrontal cortex. StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499919/>
- Heatherton, T., Kozlowski, L., Frecker, R. & Fagerström, K. (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86, 1119-1127.
- Hebert-Chatelain, E., Marsicano, G., & Desprez, T. (2017). Cannabinoids and Mitochondria. En *Springer eBooks* (pp. 211-235). https://doi.org/10.1007/978-3-319-57371-7_8
- Heifets, B. D., & Castillo, P. (2009). Endocannabinoid Signaling and Long-Term Synaptic Plasticity. *Annual Review of Physiology*, 71(1), 283-306.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163149>
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S. D., Grüsser-Sinopoli, S. M., Flor, H., Braus, D. F., Buchholz, H. G., Gründer, G., Schreckenberger, M., Smolka, M. N., Rösch, F., Mann, K., & Bartenstein, P. (2004). Correlation Between Dopamine D2 Receptors in the Ventral Striatum and Central Processing of Alcohol Cues and Craving. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1783-1789. <https://doi.org/10.1176/ajp.161.10.1783>
- Helena, M. D. C., Ivone, C., Peña, K., Sandoval, M., Zamudio, J., y Prieto, A. (2016). Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en universitarios consumidores. Editorial Universidad Distrital Francisco José de Caldas.
- Helena, M. D. C., Ivone, C., Peña, K., Sandoval, M., Zamudio, J., y Prieto, A. (2016). *Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en universitarios consumidores*. Editorial Universidad Distrital Francisco José de Caldas.
- Henry, D. J., Hu, X. T., & White, F. J. (1998). Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D 1 and D 2 receptor-selective agonists: relevance to cocaine sensitization. *Psychopharmacology*, 140(2), 233-242. <https://doi.org/10.1007/s002130050762>

- Herrera, C. A., y Rosario, I. (2008). Efectos del consumo de marihuana sobre la atención y memoria en la adolescencia: Artículo de revisión [Tesis de Licenciatura]. Universidad Católica de Pereira.
- Hester, R., Nestor, L., & Garavan, H. (2009). Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2450–2458. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.67>
- Heuberger, J. A. A. C., Guan, Z., Oyetayo, O., Klumpers, L. E., Morrison, P., Beumer, T. L., Van Gerven, J. M. A., Cohen, A. F., & Freijer, J. (2015). Population Pharmacokinetic Model of THC Integrates Oral, Intravenous, and Pulmonary Dosing and Characterizes Short- and Long-term Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(2), 209-219. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0195-5>
- Horwood, L. J., Fergusson, D. M., Coffey, C., Patton, G. C., Tait, R. J., Smart, D., Letcher, P., Silins, E., & Hutchinson, D. (2012). Cannabis and depression: An integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(3), 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.06.002>
- Hua, M., Omaiye, E. E., Luo, W., McWhirter, K. J., Pankow, J. S., & Talbot, P. (2019). Identification of cytotoxic flavor chemicals in Top-Selling electronic cigarette refill fluids. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38978-w>
- Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 695-703. <https://doi.org/10.1038/35094560>
- Instituto Nacional de Antropología e Historia. (agosto de 2017). *El tabaco en Mesoamérica*. Mediateca INAH. https://mediateca.inah.gob.mx/islandora_74/node/4762#:~:text=El%20tabaco%20es%20de%20origen,dolores%20de%20espalda%20y%20muelas
- Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas. (mayo de 2021). *La diosa Cihuacóatl, madre de nuestros ancestros*. <https://www.gob.mx/inpi/articulos/la-diosa-cihuacoatl-madre-de-nuestros-ancestros?idiom=es>

- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. (2017). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016- 2017: Reporte de Tabaco. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. <https://drive.google.com/file/d/1lktptvdu2nsrSpMBMT4FdqBlk8gikz7q/view>
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2023). Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. México 2023. Instituto Nacional de Salud Pública. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/895921/REPORTE_COMPLETO_GATS_2023.pdf
- Jetly, R., Heber, A., Fraser, G. W., & Boisvert, D. (2015). The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 585-588. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.11.002>
- Jhou, T. C., Good, C. H., Rowley, C. S., Xu, S., Wang, H., Burnham, N. W., Hoffman, A. F., Lupica, C. R., & Ikemoto, S. (2013). Cocaine Drives Aversive Conditioning via Delayed Activation of Dopamine-Responsive Habenular and Midbrain Pathways. *The Journal of Neuroscience*, 33(17), 7501-7512. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3634-12.2013>
- Jimenez-Blasco, D., Busquets-Garcia, A., Hebert-Chatelain, E., Serrat, R., Vicente-Gutierrez, C., Ioannidou, C., Gómez-Sotres, P., Lopez-Fabuel, I., Resch-Beusher, M., Resel, E., Arnouil, D., Saraswat, D., Varilh, M., Cannich, A., Julio-Kalajzić, F., Río, I. B., Almeida, A., Puente, N., Achicallende, S., & Marsicano, G. (2020). Glucose metabolism links astroglial mitochondria to cannabinoid effects. *Nature*, 583(7817), 603-608. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2470-y>
- Jones, C. M. & McCance- Katz, E. F. (2019). Co-occurring substance use and mental disorders among adults with opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.12.030>
- Jones, S., Gainetdinov, R. R., Wightman, R. M., & Caron, M. G. (1998). Mechanisms of Amphetamine Action Revealed in Mice Lacking the Dopamine Transporter. *The Journal of Neuroscience*, 18(6), 1979-1986. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-06-01979.1998>

- Jouanous, E., Leymarie, F., Tubery, M., & Lapeyre-Mestre, M. (2011). Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 758-765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03897.x>
- Juan, C., Chen, K., Wang, P., Hwang, J., & Seow, K. (2015). Endocannabinoid system activation may be associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility And Sterility*, 104(1), 200-206. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.027>
- Kaag, A. M., Goudriaan, A. E., De Vries, T. J., Pattij, T., & Wiers, R. W. (2017). A high working memory load prior to memory retrieval reduces craving in non-treatment seeking problem drinkers. *Psychopharmacology*, 235(3), 695-708. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4785-4>
- Kalivas, P. W. (1995). Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants. *Drug and Alcohol Dependence*, 37(2), 95-100. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(94\)01063-q](https://doi.org/10.1016/0376-8716(94)01063-q)
- Kandel, E., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. (2021). *Principles of Neural Science* (6th ed.). McGraw Hill / Medical.
- Kang-Park, M., Kieffer, B., Roberts, A., Siggins, G., & Moore, S. (2013). Kappa-opioid receptors in the central amygdala regulate ethanol actions at presynaptic GABAergic sites. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 346, 130-137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684840/>
- Katona, I., & Freund, T. F. (2012). Multiple Functions of Endocannabinoid Signaling in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 529-558. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150420>
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 844–858. <https://doi.org/10.1038/nrn2234>
- Kaul, M., Zee, P. C., & Sahni, A. (2021). Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*, 18(1), 217-227. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01013-w>

- Klenowski, P., Morgan, M., & Bartlett, S. E. (2014). The role of δ -opioid receptors in learning and memory underlying the development of addiction. *British Journal of Pharmacology*, 172(2), 297-310. <https://doi.org/10.1111/bph.12618>
- Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(6), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.04.005>
- Koob, G. F., & Moal, M. L. (2005). Neurobiology of addiction. Editorial Elsevier.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Kozak, K., & Antosiewicz, D. M. (2023). Tobacco as an efficient metal accumulator. *Biometals*, 36(2), 351–370. <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00431-3>
- Kratz, J. W., y Garcia, M. (2018). *Manual sobre cannabis medicinal. Formación en el uso profesional y responsable de cannabinoides y terpenos*. (1.a ed.). Kalapa Clinic. <https://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Manual%20sobre%20Cannabis%20Medicinal.pdf>
- Krott, L. M., Piscitelli, F., Heine, M., Borrino, S., Scheja, L., Silvestri, C., Heeren, J., & Di Marzo, V. (2016). Endocannabinoid regulation in white and brown adipose tissue following thermogenic activation. *Journal Of Lipid Research*, 57(3), 464-473. <https://doi.org/10.1194/jlr.m065227>
- Lamberts J.T., & Traynor J.R. (2013). Opioid receptor interacting proteins and the control of opioid signaling. *Current Pharmaceutical Design*, 19, 7333–7347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707067/>
- Lamm, C., Zelazo, P. D., & Lewis M. D. (2006). Neural correlates of cognitive control in childhood and adolescence: Disentangling the contributions of age and executive function. *Neuropsychologia*, 44, 2139-2148. [10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.013](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.013)
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), 131-149. <https://doi.org/10.1159/000521683>

- Legleye, S., Karila, L., Beck, F., & Reynaud, M. (2009). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12, 233–242. [10.1080/14659890701476532](https://doi.org/10.1080/14659890701476532)
- Lemus, M., Rojas, N., Rojas-Astudillo, L., y Chung, K. (2013). Metalotioninas en *Perna viridis* (Bivalvia: Mytilidae): variación estacional y su relación con la biología reproductiva. *Revista De Biología Tropical*, 61(2), 701–709. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0034-77442013000300017yscript=sci_abstractytlng=es
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17(2-3), 281–297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Ligresti, A., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2016). From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiological Reviews*, 96(4), 1593-1659. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>
- Lira-Mandujano, J., Valdez-Piña, E., Pérez-González, M. A., Pech-Puebla, D. y Arriaga-Ramírez, J. C. (2020). Asociación entre consumo de tabaco, factores emocionales y motivos para fumar en universitarios. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 2(1), 47-59. <https://revistacneipne.org/index.php/cneip/article/view/63>
- Liu, C., Qi, X., Yang, D., Neely, A. L., & Zhou, Z. (2019). The effects of cannabis use on oral health. *Oral Diseases*, 26(7), 1366-1374. <https://doi.org/10.1111/odi.13246>
- Liu, C., & Kaeser, P. S. (2019). Mechanisms and regulation of dopamine release. *Current opinion in neurobiology*, 57, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.01.001>
- Liu, J., Shang, S., Li, P., Deng, M., Chen, C., Jiang, Y., Dang, L., y Qu, Q. (2017). Asociación entre el tabaquismo actual y el deterioro cognitivo y su relación con la edad: estudio transversal realizado en Xi'an (China). *Medicina Clínica*, 149(5), 203-208. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.033>

- Loewi, O. Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch.* **189**, 239–242 (1921). <https://doi.org/10.1007/BF01738910>
- López, S. y Rodríguez-Arias, P. (2010). Factores de riesgo y de protección en el consumo de drogas en adolescentes y diferencias según edad y sexo. *Psicothema*, *22*(4), 568-573.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yücel, M. (2016). The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biological Psychiatry*, *79*(7), e17-e31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.013>
- Lovell, M. E., Bruno, R., Johnston, J., Matthews, A., McGregor, I. S., Allsop, D., & Lintzeris, N. (2018). Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. *Addictive Behaviors*, *79*, 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.12.009>
- Lu, H., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 516-525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Lubman, D. I., Cheetham, A., & Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology and Therapeutics*, *148*, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.009>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Scheneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *84*, 2477-2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Ludányi, A., Hu, S. S. J., Yamazaki, M., Tanimura, A., Piomelli, D., Watanabe, M., Kano, M., Sakimura, K., Maglóczy, Z., Mackie, K., Freund, T. F., & Katona, I. (2011). Complementary synaptic distribution of enzymes responsible for synthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the human hippocampus. *Neuroscience*, *174*, 50-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.062>
- Luria, A. R. (1973). *The working brain: an introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books.

- Lyvers, M., Carlopio, C., Bothma, V., & Edwards, M. S. (2014). Mood, mood regulation, and frontal systems functioning in current smokers, Long-Term abstinent Ex-Smokers, and Never-Smokers. *Journal of Psychoactive Drugs*, 46(2), 133–139. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.876522>
- Madison M. C., Landers C. T., Gu B. H., Chang C. Y., Tung H. Y., You R., Hong M. J., Baghaei N., Song L., Porter P., Putluri N., Salas R., Gilbert B. E., Levental I., Campen M. J., Corry D. B. & Kheradmand F. (2019). Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *The Journal of clinical investigation*, 129 (10), 4290–4304. <https://doi.org/10.1172/JCI128531>
- Mantero Suárez, G. (2018). *Sistema de recompensa del cerebro y neuronas del placer* [Tesis de grado]. Universidad de Sevilla.
- Marichal-Cancino, B. A., Fajardo-Valdez, A., Ruiz-Contreras, A. E., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2017). Advances in the Physiology of GPR55 in the Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*, 15(5). <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160729155441>
- Marina, J. A. (2017). *El vuelo de la inteligencia*. DEBOLSILLO.
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V., & Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive. *Nature*, 418, 530-534. <https://doi.org/10.1038/nature00839>
- Martín, A., Rodríguez, I., Rubio, C., Revert, C. y Hardisson, A. (2004) Efectos tóxicos del tabaco. *Revista de Toxicología*. 21(2-3). 64-71. <https://www.redalyc.org/pdf/919/91921302.pdfmemories>
- Martín, R., López-Torrecillas, F., & Martín, I. (2021). Executive Functions in Tobacco Use Disorder: New challenges and opportunities. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.586520>
- Martínez, J. M. (2006). *Factores de riesgo y protección ante el consumo de drogas y representaciones en adolescentes y adultos jóvenes. entre el uso de éstas*. Departamento de Psicología Social y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Universidad de Granada.

<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/1053/16192825.pdf?sequence=1yisAllowed=y>

- Martín-García E., Bourgoin L., Cathala A., Kasanetz F., Mondesir M., Gutiérrez-Rodríguez A., Reguero L., Fiancette J., Grandes P., Spampinato U, Maldonado R., Piazza P., Marsicano G. & V. Deroche-Gamonet (2016). Differential control of cocaine self-administration by gabaergic and glutamatergic CB1 cannabinoid receptors. *Neuropsychopharmacology*, 41, 2192–2205. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.351>
- Martín-Moreno, A. M., Reigada, D., Ramírez, B. I., Mechoulam, R., Innamorato, N. G., Cuadrado, A., & De Ceballos, M. L. (2011). Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Molecular Pharmacology*, 79(6), 964-973. <https://doi.org/10.1124/mol.111.071290>
- Matthews, A. L., Hickey, C. & Stiles, M. (marzo de 2023). ¿Dónde es legal la marihuana en Estados Unidos y qué opina la gente al respecto? Estos gráficos muestran el panorama cambiante. <https://cnnespanol.cnn.com/2023/03/07/legal-marihuana-opinion-panorama-cambiante-eeuu-trax/>
- May, T., Juilfs, F., & Wolffgramm, J. (1998). Long-lasting effects of chronic μ -opioid intake on the signal transmission via dopamine D1 receptors in the limbic forebrain of drug deprived rats. *Neuropharmacology*, 37(8), 997-1006. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00089-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00089-6)
- McHale, S., & Hunt, N. (2008). Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Human Psychopharmacology-clinical and Experimental*, 23(5), 409–415. <https://doi.org/10.1002/hup.941>
- Meah, F., Lundholm, M. D., Emanuele, N. V., Amjed, H., Poku, C. A., Agrawal, L., & Emanuele, M. A. (2021). The effects of cannabis and cannabinoids on the endocrine system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(3), 401-420. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09682-w>
- Meehan-Atrash, J., & Rahman, I. (2021). Cannabis Vaping: Existing and Emerging Modalities, Chemistry, and Pulmonary Toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 34(10), 2169-2179. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00290>

- Merchán-Clavellino, A., Carlopio, C., Honours, V., y Edwards, M. (2019). Descripción de los efectos neuropsicológicos en la adolescencia asociados al consumo de alcohol y/o tabaco. *Revista Argentina De Clínica Psicológica*, 46, 133–139. https://rodin.uca.es/bitstream/handle/10498/22226/2020_006.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Messinis, L., Kyprianidou, A., Malefaki, S., & Papathanasopoulos, P. (2006). Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology*, 66(5), 737–739. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000201279.83203.c6>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Milnerowicz, H., Ściskalska, M., & Dul, M. (2015). Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.04.008>
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189–225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- Molina, A. G. (2018). *Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas*. Editorial Síntesis.
- Morales, P., Hurst, D.P. & Reggio, P.H. (2017). Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. En: Kinghorn, A., Falk, H., Gibbons, S. & Kobayashi, J. (Eds) *Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol 103. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
- Motyka, M., & Al-Imam, A. (2021). Representations of Psychoactive Drugs' Use in Mass Culture and Their Impact on Audiences. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 6000. <https://doi.org/10.3390/ijerph18116000>
- Muci-Mendoza, R. (2007). El accidente de Phineas Gage: su legado a la neurobiología. *Gaceta Médica De Caracas*, 115(1), 17–28.

https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0367-47622007000100003&script=sci_abstract

- Muller, C., Morales, P., & Reggio, P. H. (2019). Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00487>
- Murray, R. M., Morrison, P., Henquet, C., & Di Forti, M. (2007). Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 885-895. <https://doi.org/10.1038/nrn2253>
- Mwenifumbo, J. C., Lessov-Schlaggar, C. N. & Zhou, Q. (2008). Identification of novel CYP2A6*1B variants; the CYP2A6*1B allele is associated with faster in vivo nicotine metabolism. *Clinical Pharmacology*, 83(1), 115-121. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100246>
- Nader, M. A., Daunais, J. B., Moore, T., Nader, S. H., Moore, R. J., Smith, H. R., Friedman, D. S., & Porrino, L. J. (2002). Effects of Cocaine Self-administration on Striatal Dopamine Systems in Rhesus Monkeys Initial and Chronic Exposure. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 35-46. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00427-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00427-4)
- Nagatsu, T., Levitt, M., & Uderfriend, S. (1964). Tyrosine hydroxylase: the initial step in norepinephrine biosynthesis. *The Journal of biological chemistry*., 239–2910-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14216443/>
- Naranjo, C. S. (2011). *Teoría de la Combustión*. Editorial UNED.
- National Institutes of Health. (noviembre de 2018). ¿Qué son los cigarrillos electrónicos? <https://salud.nih.gov/recursos-de-salud/nih-noticias-de-salud/que-son-los-cigarrillos-electronicos>
- National Institute on Drug Abuse. (2004). Cómo Prevenir el Uso de Drogas en los Niños y los Adolescentes: Una guía con base científica para padres, educadores y líderes de la comunidad (2.a ed.). <https://nida.nih.gov/sites/default/files/Como-prevenir-el-uso-drogas-FINAL.pdf>

- National Institute on Drug Abuse. (junio de 2018). *Understanding Drug Use and Addiction* DrugFacts. National Institute on Drug Abuse. <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction>
- Nestler, E. J. (2004). Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(4), 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.02.005>
- Nestler, E. J., Barrot, M., & Self, D. W. (2001). Δ FosB: A sustained molecular switch for addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11042-11046. <https://doi.org/10.1073/pnas.191352698>
- Newcomb, M. D. & Felix-Ortiz, M. (1992). Multiple protective and risk factors for drug use and abuse: Cross-sectional and protective findings. *Journal of Personality and Social Psychology*. 63, 96-280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1403617/>
- Newmeyer, M. N., Swortwood, M. J., Barnes, A. J., Abulseoud, O. A., Scheidweiler, K. B., & Huestis, M. A. (2016). Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake. *Clinical Chemistry*, 62(12), 1579-1592. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263475>
- News-Medical.net. (2020). *An Overview of Dopamine Receptor Pharmacology*. <https://www.news-medical.net/whitepaper/20200407/An-Overview-of-Dopamine-Receptors.aspx>
- Norman, D.A. & Shallice, T. (1986). Attention to Action. In: Davidson, R.J., Schwartz, G.E., Shapiro, D. (Eds.) *Consciousness and Self-Regulation*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1
- Novack, G. D. (2016). Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, 27(2), 146-150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182967/>
- Ohno-Shosaku, T., & Kano, M. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.03.017>

- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive Reinforcement Produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 6, 419-427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>
- Ong, W., & Mackie, K. (1999). A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in primate brain. *Neuroscience*, 92(4), 1177-1191. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00025-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00025-1)
- Oomen, P. P., Van Hell, H., & Bossong, M. G. (2018). The acute effects of cannabis on human executive function. *Behavioural Pharmacology*, 29(7), 605–616. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000426>
- Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018: RESUMEN*. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51352/OPSNMH19012_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=El%20consumo%20nocivo%20de%20alcohol%20caus%C3%B3%20aproximadamente%201%2C7%20millones,millones%20de%20muertes%20por%20c%C3%A1ncer.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11). (11.a ed.). <https://icd.who.int/browse11>.
- Organización Mundial de la Salud. (mayo de 2022). *Tabaco: cigarrillos electrónicos*. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-e-cigarettes>
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST) – Manual para uso en la atención primaria. Organización Mundial de la Salud. https://www.seccatid.gob.gt/images/Docs_CTA/Assist-la-prueba-de-deteccion.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. (diciembre de 2022). *México: el largo camino hacia el control del tabaco*. <https://www.paho.org/es/historias/mexico-largo-camino-hacia-control-tabaco>
- Orio, L., Edwards, S. V., George, O., Parsons, L. H., & Koob, G. F. (2009). A Role for the Endocannabinoid System in the Increased Motivation for Cocaine in Extended-

- Access Conditions. *The Journal of Neuroscience*, 29(15), 4846-4857.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.0563-09.2009>
- Overman, W. H. (2004). Sex differences in early childhood, adolescence, and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1), 134–147. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(03\)00279-3](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(03)00279-3)
- Pacher, P., Batkai, S., & Kunos, G. (2006). The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 389-462.
<https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
- Paredes, F., y Roca, J. J. (2002). Influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular. *Offarm*, 21(7), 96–100. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-influencia-radicales-libres-el-envejecimiento-13034834>
- Paterson, N. G., Froestl, W., & Markou, A. (2004). Repeated administration of the GABAB receptor agonist CGP44532 decreased nicotine self-administration, and acute administration decreased cue-induced reinstatement of nicotine-seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 119-128.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300524>
- Perea, M. V., y Ladera, V. (2004). El tálamo: aspectos neurofuncionales. *Revista de Neurología*, 38(7).
- Pérez, I. O. (2013). *El núcleo accumbens como un nodo integrador de las redes neuronales de la alimentación y del sueño: comparación con la actividad neuronal del hipotálamo lateral y regiones corticales* [Tesis de Doctorado en Ciencias con especialidad en farmacología]. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Unidad Zacatenco.
- Perez, R. (2006). *Yerba, goma y polvo. Drogas, ambientes y policías en México 1900-1940*. Ediciones Era.
- Perry, J. C., Joseph, J. E., Jiang, Y., Zimmerman, R. S., Kelly, T. J., Darna, M., Huettl, P., Dwoskin, L. P., & Bardo, M. T. (2011). Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: Translation to prevention and treatment interventions. *Brain Research Reviews*, 65(2), 124–149.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.09.001>

- Peters, K. M., Cheer, J. F., & Tonini, R. (2021). Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. *Trends in Neurosciences*, 44(6), 464-477. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.001>
- Petersen, N., Kilpatrick, L. A., Goharзад, A., & Cahill, L. (2014). Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity. *NeuroImage*, 90, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.016>
- Pini, L. A., Guerzoni, S., Cainazzo, M. M., Ferrari, A. M., Sarchielli, P., Tiraferri, I., Ciccicarese, M., & Zappaterra, M. (2012). Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *Journal of Headache and Pain*, 13(8), 677-684. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0490-1>
- Pons, J. y Berjano, E. (1999). *El consumo abusivo de alcohol en la adolescencia: un modelo explicativo desde la psicología social*. Ministerio del Interior. Plan Nacional sobre Drogas. <http://www.cedro.sld.cu/bibli/a/a4.pdf>
- Priddy, B. M., Carmack, S. A., Thomas, L. C., Vendruscolo, J. C. M., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2017). Sex, strain, and estrous cycle influences on alcohol drinking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 152, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.001>
- Pulipparacharuvil, S., Renthal, W., Hale, C. F., Taniguchi, M., Xiao, G., Kumar, A., Russo, S. J., Sikder, D., Dewey, C. M., Davis, M. I., Greengard, P., Nairn, A. C., Nestler, E. J., & Cowan, C. W. (2008). Cocaine Regulates MEF2 to Control Synaptic and Behavioral Plasticity. *Neuron*, 59(4), 621-633. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.020>
- Purves. (2017). *Neuroscience* (6ta edición). Oxford University Press.
- Ramírez-Orozco, R. E., García-Ruiz, R., Morales, P., Villalón, C. M., Villafán-Bernal, J. R., & Marichal-Cancino, B. A. (2019). Potential metabolic and behavioural roles of the putative endocannabinoid receptors GPR18, GPR55 and GPR119 in feeding. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 947-960. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666190118143014>

- Razón, K. C., Rodríguez, L. M., y Jacinto, U. L. (2017). Neurobiología del sistema de recompensa en las conductas adictivas: consumo de alcohol. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 20(4), 1344-1361. <https://www.medigraphic.com/pdfs/epsicologia/epi-2017/epi174f.pdf>
- Repetto Jiménez, M. (1995). *Toxicología avanzada*. Editorial Díaz de Santos, S.A.
- Restrepo, J., Puello, M. J., Ramírez, J. S., Rivas, J. J., y Romero, J. T. (2018). Relaciones evolutivas entre la memoria de trabajo visuoespacial y la planificación cognitiva en personas sanas con inteligencia normal con edades entre 10 y 30 años. *Diversitas*. <https://doi.org/10.15332/s1794-9998.2017.0002.07>
- Reyes-Méndez, C., Fierros-Rodríguez, C., Cárdenas-Ledesma, R., Hernández-Pérez, A., García-Gómez, L., y Pérez-Padilla, R. (2019). Efectos cardiovasculares del tabaquismo. *Neumología Y Cirugía De Tórax*, 78, 56–62.
- Rice, M. E., & Cragg, S. J. (2004). Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nature Neuroscience*, 7(6), 583-584. <https://doi.org/10.1038/nn1244>
- Richards, M., Jarvis, M. J., Thompson, N. T., & Wadsworth, M. (2003). Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: Evidence from a Prospective birth cohort study. *American Journal of Public Health*, 93(6), 994–998. <https://doi.org/10.2105/ajph.93.6.994>
- Ríos, M., Periañez, J. A., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18(3), 257–272. <https://doi.org/10.1080/02699050310001617442>
- Riva, N., Mora, G., Sorarù, G., Lunetta, C., Ferraro, O. E., Falzone, Y. M., Leocani, L., Fazio, R., Comola, M., & Comi, G. (2019). Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 18(2), 155-164. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30406-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30406-x)
- Roberts, D. D., Andrews, M. M., & Vickers, G. (1996). Baclofen Attenuates the Reinforcing Effects of Cocaine in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 15(4), 417-423. [https://doi.org/10.1016/0893-133x\(96\)00002-4](https://doi.org/10.1016/0893-133x(96)00002-4)
- Robison, A. J., Vialou, V., Mazei-Robison, M. S., Feng, J., MA, Kourrich, S., Collins, M., Wee, S., Koob, G. F., Turecki, G., Neve, R. L., Thomas, M. G., & Nestler, E. J.

- (2013). Behavioral and Structural Responses to Chronic Cocaine Require a Feedforward Loop Involving FosB and Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in the Nucleus Accumbens Shell. *The Journal of Neuroscience*, 33(10), 4295-4307. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5192-12.2013>
- Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2011). Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of Addiction. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 623–637. doi:10.1038/nrn3111
- Rocha, F. A. C., Santos, J. L. D., Junior, Stefano, S. C., & Da Silveira, D. X. (2013). Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *Journal of Neuro-oncology*, 116(1), 11-24. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1277-1>
- Rosales, M., Cruz-Morales, S. E. C., y Mandujano, J. L. (2018). Funciones ejecutivas como predictores del consumo y la dependencia al tabaco. *Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 12(3), 18-37. <https://biblat.unam.mx/hevila/Cuadernosdeneuropsicologia/2018/vol12/no3/2.pdf>
- Rosler, R. (julio de 2014). Ilustración neurociencias: Acetilcolina (ACh). <https://asociacioneducar.com/ilustracion-acetilcolina>
- Rossetti, Z. L., Melis, F., Carboni, S., Diana, M., & Gessa, G. L. (1992). Alcohol Withdrawal in Rats Is Associated with a Marked Fall in Extraneuronal Dopamine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16(3), 529-532. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb01411.x>
- Routtenberg, A., Gardner, E., & Huang, Y. (1971). Self-Stimulation Pathways in the Monkey *Macaca mulatta*. *Experimental neurology*, 33, 213-224.
- Rudebeck, P. H., & Rich, E. L. (2018). Orbitofrontal cortex. *Current Biology*, 28(18), R1083–R1088. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.018>
- Ruiz, M., Gómez, R., Rubio, C. A., Revert, C., & Hardisson, A. (2004). Efectos tóxicos del tabaco. *Revista De Toxicología*, 21(2), 64–71.
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 609-625. <https://doi.org/10.1038/nrn338>

- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M. H. A., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and neuroscience advances*, 5, 1-19. <https://doi.org/10.1177/23982128211007769>
- Sarubbo, L. (2009). Alteraciones de la memoria producidas por el uso de marihuana. *Revista De Psiquiatría Del Uruguay*, 73(1), 83–98. http://www.spu.org.uy/revista/ago2009/03_RV_01.pdf
- Scarante, F. F., Ribeiro, M. G., Almeida-Santos, A. F., Guimarães, F. S., & Campos, A. C. (2021). Glial Cells and Their Contribution to the Mechanisms of Action of Cannabidiol in Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.618065>
- Schelp, S. A., Brodnik, Z. D., Rakowski, D. R., Pultorak, K. J., Sambells, A. T., España, R. A., & Oleson, E. B. (2017). Diazepam Concurrently Increases the Frequency and Decreases the Amplitude of Transient Dopamine Release Events in the Nucleus Accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 364(1), 145-155. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.241802>
- Schimrigk, S., Marziniak, M., Neubauer, C., Kugler, E. M., Werner, G., & Abramov-Sommariva, D. (2017). Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *European Neurology*, 78(5-6), 320-329. <https://doi.org/10.1159/000481089>
- Schultes, R. E. (1982). Marihuana. The first twelve thousand years. *Journal of Ethnopharmacology*, 5(1), 115-116. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(82\)90027-7](https://doi.org/10.1016/0378-8741(82)90027-7)
- Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
- Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2019). Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. En *Handbook of experimental pharmacology* (pp. 323-353). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/164_2019_298
- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. (febrero de 2010). *What goes into tobacco products?*

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/tobacco/en/l-3/2.htm

Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. (diciembre de 2016).

Additives used in tobacco products.

https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-02/scheer_o_001_0.pdf

Secretaría de Energía. (16 de julio de 2015). *¿Qué son los hidrocarburos?* Gobierno de México. <https://www.gob.mx/sener/articulos/que-son-los-hidrocarburos>

Selamoglu, A., Langley, C., Crean, R. D., Savulich, G., Cormack, F., Sahakian, B. J., & Mason, B. J. (2021). Neuropsychological performance in young adults with cannabis use disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 35(11), 1349–1355. <https://doi.org/10.1177/02698811211050548>

Serrano, A., & Parsons, L. H. (2011). Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacology y Therapeutics*, 132(3), 215-241. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.005>

Shimamura, A. P. (2000). The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28(2), 207–218. <https://doi.org/10.3758/bf03331979>

Siksou, M. (2005). Estructuras y funciones del lenguaje: de los datos anatomo-clínicos a la imagen funcional. *Universidad Autónoma De Occidente*, 24, 122–131. <http://red.uao.edu.co/bitstream/10614/218/1/T0003222.pdf>

Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology*, 158(4), 343-359. <https://doi.org/10.1007/s002130100917>

Smith, R. K., Keramatian, K., & Christoff, K. (2007). Localizing the rostrolateral prefrontal cortex at the individual level. *NeuroImage*, 36(4), 1387–1396. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.032>

Sofuoglu, M., Dudish-Poulsen, S., Nelson, D. R., Pentel, P. R., & Hatsukami, D. K. (1999). Sex and menstrual cycle differences in the subjective effects from smoked cocaine in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7(3), 274-283. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.7.3.274>

- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). Training use of compensatory memory books: A three stage behavioral approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(6), 871–891. <https://doi.org/10.1080/01688638908400941>
- Sokoloff, P., Guillin, O., Diaz, J., Carroll, P. J., & Griffon, N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: Implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Neurotoxicity Research*, 4, 671-678. <https://doi.org/10.1080/1029842021000045499>
- Spearman, C. (1904). "General intelligence," objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15(2), 201. <https://doi.org/10.2307/1412107>
- Staudt, M. R., Salit, J., Kaner, R. J., Hollmann, C., & Crystal, R. G. (2018). Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respiratory Research*, 19(78), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0778-z>
- Stoeckel, L. E., Chai, X. J., Zhang, J., Whitfield-Gabrieli, S., & Evins, A. E. (2015). Lower gray matter density and functional connectivity in the anterior insula in smokers compared with never smokers. *Addiction Biology*, 21(4), 972–981. <https://doi.org/10.1111/adb.12262>
- Stueber, A., & Cuttler, C. (2022). Self-Reported Effects of Cannabis on ADHD symptoms, ADHD medication side effects, and ADHD-Related Executive Dysfunction. *Journal of Attention Disorders*, 26(6), 942-955. <https://doi.org/10.1177/10870547211050949>
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 191–211. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb38140.x>
- Tarragona-Camacho, A., López-Morales, J., y Romo-Avilés, N. (2022). Una mirada cualitativa a la violencia de género entre jóvenes consumidores de alcohol en contextos de ocio. *Enfermería Clínica*, 33(1), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2022.10.006>
- Tashkin, D. P. (2013). Effects of marijuana smoking on the lung. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(3), 239–247. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201212-127fr>

- Tashkin, D. P., Simmons, M. S., & Tseng, C. (2012). Impact of Changes in Regular Use of Marijuana and/or Tobacco On Chronic Bronchitis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 9(4), 367-374. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.671868>
- Tavarez, Z. Q., Li, D., Croft, D. P., Gill, S. R., Ossip, D. J., & Rahman, I. (2020). The interplay between respiratory microbiota and innate immunity in flavor E-Cigarette vaping induced lung dysfunction. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589501>
- Taylor, A. H., Abbas, M. S., Habiba, M. A., & Konje, J. C. (2010). Histomorphometric evaluation of cannabinoid receptor and anandamide modulating enzyme expression in the human endometrium through the menstrual cycle. *Histochemistry And Cell Biology*, 133(5), 557-565. <https://doi.org/10.1007/s00418-010-0695-9>
- Taylor, S. F., Stern, E., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring. *The Neuroscientist*, 13(2), 160–172. <https://doi.org/10.1177/1073858406298184>
- Teffer, K., & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex. *En Progress in Brain Research* (pp. 191–218). <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53860-4.00009-x>
- The University of Texas at El Paso. (2015). *Tabaco*. <https://www.utep.edu/herbal-safety/hechos-herbarios/hojas-de-datos-a-base-de-hierbas/tabaco.html#:~:text=Como%20expectorante%2C%20contra%20los%20desmayos,o%C3%ADdo%20para%20disminuir%20el%20dolor>.
- Thomas, G., Kloner, R. A., & Rezkalla, S. H. (2014). Adverse Cardiovascular, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Effects of Marijuana Inhalation: What Cardiologists Need to Know. *American Journal of Cardiology*, 113(1), 187-190. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.042>
- Thomas, M. G., Malenka, R. C., & Bonci, A. (2000). Modulation of Long-Term Depression by Dopamine in the Mesolimbic System. *The Journal of Neuroscience*, 20(15), 5581-5586. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-15-05581.2000>

- Torres, R. (2015). El humo de El Dorado. La fiscalidad sobre el tabaco en la Monarquía Hispánica de la Edad Moderna. *Dendra médica. Revista de humanidades*, 14(2), 204-217. https://www.dendramedica.es/revista/v14n2/5_El_humo_de_El_Dorado.pdf.
- Ttofi, M. M., Farrington, D. P., Lösel, F., Crago, R. V. & Theodorakis, N. (2016). School bullying and drug use later in life: A meta-analytic investigation. *School Psychology Quarterly*, 31(1), 8-27. <https://doi.org/10.1037/spq0000120>
- Turner, S., Mota, N., Bolton, J. M., & Sareen, J. (2018). Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety Disorders: A Narrative Review of the Epidemiological literature. *Depression and Anxiety*, 35(9), 851-860. <https://doi.org/10.1002/da.22771>
- Uhl, G. R., Liu, Q., Drgon, T., Johnson, C. L., Walther, D., & Rose, J. E. (2007). Molecular genetics of nicotine dependence and abstinence: whole genome association using 520,000 SNPs. *BMC Genetics*, 8(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-10>
- Ulrich, D., & Bettler, B. (2007). GABAB receptors: synaptic functions and mechanisms of diversity. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(3), 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.001>
- United Nations Office on Drugs and Crime (junio de 2022). *World Drug Report*. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>
- Vallejo, J. P. (2010). *La disipada historia de la marihuana en México, 1492-2010*. Eterno Femenino Ediciones.
- Van Eden, C., & Buijs, R. (2000). Functional neuroanatomy of the prefrontal cortex: autonomic interactions. En *Progress in Brain Research* (pp. 49–62). [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(00\)26006-8](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(00)26006-8)
- Varani, A. P., Aso, E., Moutinho, L. M., Maldonado, R., & Balerio, G. N. (2014). Attenuation by baclofen of nicotine rewarding properties and nicotine withdrawal manifestations. *Psychopharmacology*, 231(15), 3031-3040. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3469-6>

- Vázquez, V., y Castro, R. (2009). Masculinidad hegemónica, violencia y consumo de alcohol en el medio universitario. *Revista mexicana de investigación educativa*, 14(42), 701-719. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-66662009000300003
- Vibrans, H. (agosto de 2009). *Nicotiana tabacum* L. Malezas De México. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/solanaceae/nicotiana-tabacum/fichas/ficha.htm>
- Villatoro-Velázquez, J. A., Resendiz, E., Mujica, A., Bretón-Cirret, Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, Fleiz-Bautista, C., Medina-Mora, M. E., Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, J., Romero-Martínez, M., y Mendoza-Alvarado, L. (2017a). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Alcohol. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. https://drive.google.com/file/d/1rMIKaWy34GR51sEnBK2-u2q_BDK9LA0e/view
- Villatoro-Velázquez, J. A., Resendiz, E., Mujica, A., Bretón-Cirret, Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, Fleiz-Bautista, C., Medina-Mora, M. E., Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, J., Romero-Martínez, M., y Mendoza-Alvarado, L. (2017b). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. https://drive.google.com/file/d/1rMIKaWy34GR51sEnBK2-u2q_BDK9LA0e/view
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D. J., Dewey, S. L., & Wolf, A. P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14(2), 169-177. <https://doi.org/10.1002/syn.890140210>

- Wang, G., Volkow, N. D., Fowler, J. S., Logan, J., Abumrad, N. N., Hitzemann, R., Pappas, N., & Pascani, K. (1997). Dopamine D2 Receptor Availability in Opiate-Dependent Subjects before and after Naloxone-Precipitated Withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 16(2), 174-182. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(96\)00184-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(96)00184-4)
- Wanmaker, S., Leijdesdorff, S., Geraerts, E., Van De Wetering, B., Renkema, P. J., & Franken, I. H. (2017). The efficacy of a working memory training in substance use patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(5), 473-486. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1372367>
- Wetherington, C. L., Roman, A. B., & Leshner, A. I. (1999). *Drug Addiction Research and the Health of Women*. Van Haren Publishing.
- Wilens, T. E., Martelon, M., Joshi, G., Bateman, C., Fried, R., Petty, C. & Biederman, J. (2011). Does ADHD Predict Substance-Use Disorders? A 10-Year Follow-up Study of Young Adults With ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6), 543-553. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.021>
- Williams, M., Bozhilov, K. N., & Talbot, P. (2019). Analysis of the elements and metals in multiple generations of electronic cigarette atomizers. *Environmental Research*, 175, 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.014>
- Windels, F., & Kiyatkin, E. A. (2003). Modulatory action of acetylcholine on striatal neurons: microiontophoretic study in awake, unrestrained rats. *European Journal of Neuroscience*, 17(3), 613-622. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02492.x>
- Wise, R. A., Yokel, R. A., & Dewit, H. (1976). Both Positive Reinforcement and Conditioned Aversion from Amphetamine and from Apomorphine in Rats. *Science*, 191(4233), 1273-1275. <https://doi.org/10.1126/science.1257748>
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. H., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A. C., Chin, L., Cummings, R. J., Le, D. &

- Wilson, M. T. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>
- World Health Organization. (18 de diciembre de 2019). *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition>
- World Health Organization. (marzo de 2022). *COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide*. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
- World Health Organization. (septiembre de 2017). *Types of tobacco use*. https://www.afro.who.int/sites/default/files/201709/Chapter%201.%20Types%20of%20tobacco%20use_1.pdf
- Woychik, R. (noviembre de 2023). *Vaping's respiratory effects traced by leading basic researcher*. National Institute Of Environmental Health Sciences. <https://www.factor.niehs.nih.gov/2023/4/feature/4-e-cigarette-research>
- Wu, J. C., Bell, K., Najafi, A. R., Widmark, C., Keator, D., Tang, C. Y., Lotan, Y., Bunney, B. G., Fallon, J. B., & Bunney, W. E. (1997). Decreasing Striatal 6-FDOPA Uptake with Increasing Duration of Cocaine Withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 17(6), 402-409. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(97\)00089-4](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(97)00089-4)
- Xu, P., Ai, C., Li, Y., Xing, X., & Lu, H. (2019). Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological Genomics*, 51(9), 432–442. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2019>
- Yokel, R. A., & Wise, R. A. (1975). Increased Lever Pressing for Amphetamine After Pimozide in Rats: Implications for a Dopamine Theory of Reward. *Science*, 187(4176), 547-549. <https://doi.org/10.1126/science.1114313>
- Yong-Kyu, K. (2009). *Handbook of Behavior Genetics*. Springer Science. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-0-387-76727-7.pdf>

- Zamudio, J., Arango, G., y Hernando, J. (2016). Cambios estructurales del lóbulo temporal en estudiantes consumidores de Cannabis sativa. In *Efectos fisiológicos de Cannabis sativa en universitarios consumidores* (21st ed.). Editorial Universidad Distrital Francisco José de Caldas.
- Zaveri, N. T., Rollema, H., & Swan, G. E. (2015). Nicotine dependence. In *Progress in respiration research* (pp. 47–57). <https://doi.org/10.1159/000369324>
- Zelazo, P. D., & Frye, D. (1997). Cognitive complexity and control. En *Advances in consciousness research* (p. 113). John Benjamins Publishing Company. <https://doi.org/10.1075/aicr.12.07zel>
- Zilberman, M., Tavares, H., & El-Guebaly, N. (2004). Gender Similarities and Differences. *Journal of Addictive Diseases*, 22(4), 61-74.
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), 153-157. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>
- Zucker, I. H., & Beery, A. K. (2010). Males still dominate animal studies. *Nature*, 465(7299), 690. <https://doi.org/10.1038/465690a>

ANEXOS

Anexo 1. Encuesta inicial

EVALUACIÓN INICIAL

La evaluación inicial es un conjunto de cuestionarios, que evalúan los criterios de inclusión para ser partícipe en la investigación *"Comparación del rendimiento de las funciones ejecutivas en consumidores de tabaco, marihuana y no consumidores"* en esta se incluyen cuatro secciones diferentes.

Ninguna respuesta es correcta o incorrecta, responde de la manera más honesta posible.

Sección 1

Ficha de identificación

Esta sección consiste en revisar los datos básicos de cada participante, como nombre, edad y datos de contacto.

1.Nombre completo:

Escriba su respuesta

2.Edad:

Escriba su respuesta

3.Inserta tu fecha de nacimiento:

Especifique la fecha (dd/M/yyyy)

4.Selecciona tu sexo:

Mujer

Hombre

No deseo especificar

5.Selecciona tu lateralidad:

Diestra(o)

Zurda(o)

Ambidiestra(o)

6.Selecciona tu estado civil:

Soltero(a)

Viudo (a)

Casado (a)

En unión libre

7.Selecciona la cantidad de años estudiados:

De 12 a 15 años de estudio

De 15 a 19 años de estudio

Más de 19 años de estudio

8.Selecciona tu escuela de procedencia:

ENES J

UAQ

UVM

9. ¿Cuál es tu carrera de procedencia?:

Órtesis y prótesis

Tecnología

Neurociencias

Ciencias genómicas

N. Internacionales

Matemáticas para el desarrollo

Ciencias de la tierra

Energías renovables

10. ¿Qué semestre cursas actualmente?

1er semestre

2do semestre

3er semestre

4to semestre

5to semestre

6to semestre

7mo semestre

8vo semestre

Servicio social/ titulación

11.Escribe tu ciudad de origen:

Escriba su respuesta

12.Escribe tu número celular:

Escriba su respuesta

13.Escribe tu correo electrónico:

Escriba su respuesta

Sección 2

Cuestionario socioeconómico

14. ¿El español es tu lengua natal?

Si

No

15. Escribe tu colonia y municipio de residencia:

Escriba su respuesta

16. El lugar donde vives es:

Rentado

De un familiar cercano

De un familiar directo (padre o madre)

Prestado

17. Selecciona el tipo de vivienda que habitas:

Casa independiente

Departamento

Cuarto con áreas compartidas

Vivienda en terreno familiar compartido

Vivienda en construcción

Refugio

Asilo, orfanato o convento

18. ¿Con quién/quienes vives?

Padres

Familia cercana

Compañeros(as) de piso

Casero(a)

19. ¿Cuántas personas habitan en tu vivienda incluyéndote?

Escriba su respuesta

Disminución de agudeza visual o auditiva

Traumatismo craneoencefálico

Accidente cardiovascular

Enfermedad pulmonar

Hipertensión arterial

Diabetes

No aplica

27. ¿Tienes trastorno afectivo diagnosticado? Selecciona cual

Estrés post traumático

Depresión

Ansiedad

20. ¿Actualmente trabajas? En caso de responder no pasa la pregunta 22.

Si

No

21. ¿Cuántas horas a la semana trabajas?

Escriba su respuesta

22. Selecciona la principal persona que te ayuda económicamente en tus estudios:

Padre o madre

Familiar cercano (tío, tía, abuelos)

Familiar en el extranjero

Sección 3

Cuestionario médico general básico

23. ¿Realizas actividad física?

Si

No

24. ¿Qué actividad física realizas?

Escriba su respuesta

25. ¿Cuántas horas a la semana realizas actividad física?

No realizo

De 1 a 3 horas

De 3 a 5 horas

Más de 5 horas

26. ¿Tienes o has tenido alguna de las siguientes enfermedades?

Adicción (incluye alcoholismo y tabaquismo)

No aplica

28.¿Has sido diagnosticado por un profesional con alguna enfermedad mental, psiquiátrica o trastorno del desarrollo? Selecciona cual
TDHA

Esquizofrenia

Autismo

Epilepsia

Bipolaridad

No aplica

29.¿Estás bajo algún tratamiento médico? (Antibióticos, antihistamínicos, antidepresivos, etc.)

Indica el medicamento y dosis.

Escriba su respuesta

30.¿Has tenido alguna intervención quirúrgica neurológica?

Si

No

Otras