



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**IMPACTO A NIVEL COGNITIVO DEL TRASTORNO PSICÓTICO
INDUCIDO POR SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS, A PROPÓSITO
DE UN CASO**

**TRABAJO FINAL DE GRADUCIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
Y TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**INVESTIGADORAS:
DRA. PAULA SHADID ESQUIVEL
DRA. MARÍA DEL ROCÍO ARCE SOLANO**

**TUTOR:
DR. OSCAR BARQUERO FERNÁNDEZ**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2018**

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

El Posgrado en Psiquiatría y este tribunal que lo representa, hace constar que la Dra. Paula Shadid Esquivel, cédula 1-1172-0995 y la Dra. Rocío Arce Solano, cédula 4-0193-0772, ambas estudiantes de este Posgrado han cumplido con la realización y presentación del Trabajo Final de Graduación: “Impacto a nivel cognitivo del trastorno psicótico inducido por sustancias psicótropas, a propósito de un caso”

Se extiende la presente a los 19 días del mes de Diciembre del año 2018, en la Ciudad de San José, Costa Rica.

Dr. Oscar Barquero Fernández

Director de Tesis

Dra. Carolina Montoya Brenes

Directora de Postgrado en Psiquiatría

Dra. Ivannia Salas Bogantes

Asesora de Tesis

Dr. Felipe Donato Acuña

Asesor de Tesis

Dra. Paula Shadid Esquivel

Candidata

Dra. Rocío Arce Solano

Candidata

Dedicatoria

Le dedico esta tesis a mi familia, quienes me han demostrado lo que significa ser incondicional.

El apoyo de todos ellos me ha permitido llegar hasta aquí, pero en especial el de mi madre que siempre ha sido mi sostén y ha estado junto a mí sin importar las circunstancias.

Paula

Esta tesis se la dedico a mi familia, con quienes siempre he contado y quienes me han enseñado que incluso la tarea más grande se puede lograr un paso a la vez.

Y a Emma, mi esposo, amigo, compañero de vida; siempre incondicional.

Rocío

Agradecimientos

Agradezco a todos los que de una u otra manera contribuyeron en mi formación. En especial al Dr. Oscar Barquero por su guía en la realización de este trabajo, así como a la Dra. Ivannia Salas, la Dra. Carolina Montoya y al Dr. Felipe Donato por todas sus recomendaciones, no solo en relación a este trabajo sino también por su disposición y ayuda durante estos años de residencia.

Paula

Agradezco en estas líneas la ayuda que todas las personas y colegas me han brindado durante todo el proceso.

Rocío

TABLA DE CONTENIDOS

Lista de tablas.....	7
Lista de abreviaturas.....	8
Introducción.....	10
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	18
Generalidades.....	20
Objetivos.....	21
Generales.....	21
Específicos.....	21
Marco metodológico.....	22
Metodología.....	22
Criterios de búsqueda.....	22
Antecedentes.....	23
Internacionales.....	23
Nacionales.....	24
Reporte de caso.....	29
Ficha de identificación.....	30
Antecedentes personales patológicos.....	30
Antecedentes personales no patológicos.....	30
Antecedentes quirúrgicos.....	31
Antecedentes Familiares.....	31
Antecedentes Perinatales y del desarrollo.....	31

Historia personal.....	31
Motivo de consulta.....	33
Evolución del caso durante el internamiento.....	33
Evolución del caso en la Clínica de Primer Episodio Psicótico.....	35
Desempeño en pruebas cognitivas.....	35
Marco teórico.....	43
Diagnóstico y definición de trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de múltiples drogas o de sustancias psicotropas.....	44
Mecanismo de acción y farmacodinamia de las sustancias ilícitas.....	46
Neurobiología del trastorno psicótico agudo.....	48
Asociación entre psicosis y consumo de drogas.....	50
Funciones Ejecutivas.....	54
Relación entre consumo de drogas, psicosis y alteraciones cognitivas.....	61
Discusión.....	82
Conclusiones.....	92
Referencias bibliográficas.....	96

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Resumen de resultados tres meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población general.</i>	Pag.37
Tabla 2. <i>Resumen de resultados tres meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población clínica.</i>	Pag.38
Tabla 3. <i>Resumen de resultados cuatro meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población general.</i>	Pag.38
Tabla 4. <i>Resumen de resultados cuatro meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población clínica.</i>	Pag.39
Tabla 5. <i>Resumen de resultados seis meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población general.</i>	Pag.39
Tabla 6. <i>Resumen de resultados seis meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población clínica.</i>	Pag.40

Lista de abreviaturas

am	<i>Ante meridiem</i>
ARMS	<i>At risk mental mental state for psychosis</i>
BID	<i>Bis in Die</i> o Dos veces al día
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición
DSM 5	Manual Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
HNP	Hospital Nacional Psiquiátrico, Costa Rica
HS	Hora sueño
IAFA	Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MDMA	3,4- metildioximetanfetamina o éxtasis
mg	Miligramos
mL	Mililitro
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> o Centro Nacional para la Información Biotecnológica
ng	Nanogramos
PANSS	<i>Positive and negative syndrome scale</i> o Escala de los Síndromes Positivo y Negativo
PEP	Primer Episodio Psicótico
ROMI	<i>Rating of Medication Influences</i>

SCIP-S	Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría
SFS	<i>Social Function Scale</i>
UTI	Unidad de Terapia Intensiva
VIF	Violencia Intrafamiliar
VO	Vía oral

INTRODUCCIÓN

Introducción

La función cognitiva es una determinante crítica en la calidad de vida y el funcionamiento de todas las personas y por lo tanto también en los pacientes con trastornos psicóticos, incluso en ellos tiene mayor importancia que la severidad de síntomas característicos de la psicosis, como las alucinaciones y los delirios, refiriéndose propiamente a la funcionalidad de usuario post episodio psicótico. Históricamente, los científicos han propuesto hipótesis relacionadas a déficits en dominios cognitivos específicos con otras funciones intactas en estos pacientes (Barch & Sheffield, 2014). La fase prodrómica prepsicótica, habitualmente muy prolongada, se acompaña a menudo de alteraciones cognitivas y funcionales, con deterioro en las relaciones sociales. (Morales, Tizón, Cabré, & Artigue, 2012)

En cuanto al consumo de drogas, las personas con psicosis primaria tienen una mayor susceptibilidad a estas y tienden a crear mayor dependencia, que las personas sin psicosis. Aproximadamente la mitad de usuarios con psicosis primaria tienen de manera concomitante trastornos por consumo de drogas y aproximadamente un tercio de estos tienen trastorno por uso de estimulantes. El uso es más común en personas jóvenes, de áreas urbanas; además, este consumo se relaciona con consecuencias negativas como más internamientos en centros de salud mental, mayor tendencia a la autolesión y más falta de vivienda. (Bramness & Rognli, 2016)

Es conocida la asociación entre abuso de sustancias y trastornos mentales; generalmente empeorando el curso y el pronóstico de dichas patologías. En personas con un primer episodio psicótico y consumo de sustancias, se ha observado un aumento en los internamientos y en la presentación de los síntomas psicóticos. El uso de cannabis se asocia con más síntomas positivos y con una continuidad más prolongada de los síntomas psicóticos. Además, se ha documentado

un inicio más temprano de la psicosis en estos pacientes en comparación con pacientes sin consumo de drogas. Por otro lado, en comparación con la población general, las tasas de suicidio son más altas en psicosis de inicio temprano cuando hay abuso de sustancias. En otros estudios también se ha asociado el consumo de cannabis con más síntomas positivos y con depresión. (Tucker, 2009)

El cannabis es la tercera droga de dependencia más común en el mundo, después del tabaco y el alcohol; el consenso de que el uso de cannabis está asociado a aumento de riesgo de desarrollar trastornos psicóticos ha ido en aumento, principalmente con el consumo en la etapa de la adolescencia. Respecto a otros efectos de las drogas, aún sigue existiendo controversia. (Patel et al., 2016)

En población sin diagnóstico de esquizofrenia, se ha visto un mayor deterioro cognitivo en pacientes con abuso de sustancias como cocaína; más que con alcohol o marihuana (Tucker, 2009). Los déficits más consistentes son en los dominios de atención, memoria y funciones ejecutivas y estos suelen ser evidentes desde el primer episodio de enfermedad. (Fusar-Poli et al., 2012)

Múltiples estudios han explorado los patrones de consumo de sustancias como factores de riesgo para precipitar síntomas psicóticos, psicosis inducida por sustancias y psicosis primaria (Bramness & Rognli, 2016). Por ejemplo, estudios de los efectos del cannabis a nivel del funcionamiento neuropsicológico se empezaron a realizar desde los setentas y se ha encontrado de manera consistente que hay alteración en el aprendizaje y en la memoria. Sin embargo, los descubrimientos en función ejecutiva han sido menos claros, con resultados variados según los estudios. (Crean, Crane, & Mason, 2011)

Algunos déficits de funciones ejecutivas relacionados con el consumo de cannabis mejoran posterior a la cesación de su uso, pero hay evidencia que va en aumento que sugiere que otros déficits persisten después de que se descontinúa el uso de cannabis. (Crean et al., 2011)

Entender cómo el uso de drogas impacta en las funciones ejecutivas es de importancia tanto para los médicos como para los usuarios. Los pacientes quienes rutinariamente usan cannabis pueden tener deterioros que les causen dificultades en diversos factores como adherencia al tratamiento, llevar seguimiento médico, seguir recomendaciones médicas y experimentar resultados positivos. (Crean et al., 2011)

JUSTIFICACIÓN

Justificación

En Costa Rica, como se evidencia en la estadística de diagnósticos de egreso del Hospital Nacional Psiquiátrico, el diagnóstico de trastorno psicótico agudo asociado a consumo de drogas, así como sus múltiples consecuencias ha ido en incremento, según datos de la base de egresos programa SIAH-ARCA, Área de REDES, HNP. Sub- Área de estadística, el número de pacientes con diagnóstico de egreso de *Trastorno mental y del comportamiento debido al uso de múltiples drogas, con psicosis y Psicosis de origen no orgánico, no especificado*, en el año 2016 fue de 221 pacientes y podemos destacar que tan solo para el primer semestre del 2017 la cifra ya era de 127 pacientes con esos mismos diagnósticos.

El desarrollo de un trastorno psicótico secundario al consumo de sustancias es un riesgo latente. El impacto a nivel cognitivo es un tema controversial, en donde se han realizado diversos estudios con resultados positivos y negativos en cuanto a sus posibles repercusiones, por lo que es de importancia establecer el riesgo de deterioro cognitivo asociado al consumo de estas drogas. La naturaleza y la extensión de déficits cognitivos en personas que abusan de drogas y su relación patológica a nivel neuroquímico y morfológico, es un área que cada vez se estudia más y que capitaliza en avances en todos los frentes de la neurociencia cognitiva. (Rogers & Robbins, 2001)

El máximo de disfunción se alcanza después de 5 años del inicio de la enfermedad, las etapas tempranas de la enfermedad psicótica son consideradas cruciales en términos de minimizar el grado de disfunción funcional experimentada por los pacientes. Con una porción substancial de los pacientes con primer episodio psicótico (PEP) experimentando pobre resultados a nivel social, ocupacional y comunitario, lo cual ha producido un giro en el foco en

cuanto a las intervenciones tempranas enfocadas en mejorar los resultados funcionales y no solo la remisión sintomática. A nivel cognitivo es muy importante enfocarse en áreas de habilidad cognitiva que están preservadas al inicio de la enfermedad. En estudios de seguimiento de hasta 10 años se ha observado que las áreas de atención y memoria visual asociativa, suelen encontrarse preservadas al inicio de la enfermedad y con el tiempo se deterioran. (Pantelis, Wannan, Bartholomeusz, Allott, & McGorry, 2015)

Dentro de las características sociodemográficas de esta población, hay que destacar el rango de edad, la mayoría de las personas con consumo de drogas que además asocian psicosis, corresponde a población joven, altamente productiva dentro de la sociedad; pero al asociar deterioro cognitivo pueden disminuir su productividad en detrimento de su desarrollo personal, familiar e incluso generar una carga económica para el país. La consecuencia general del modelo de atención de psicosis, actualmente imperante en los países “desarrollados” es que los afectados, generalmente jóvenes, no reciben asistencia hasta que presentan un riesgo severo para sí mismos o para los demás, o evolucionan hacia un patrón crónico del trastorno y diversas discapacidades bio-psico-sociales. (Morales et al., 2012)

Actualmente el abordaje de estos pacientes se enfoca principalmente en mitigar las repercusiones generadas por la sintomatología psicótica y en prevenir la reincidencia de futuros episodios; a nivel de nuestro centro, la valoración de deterioro cognitivo no se realiza de manera protocolizada. Considerando que el consumo de drogas es un factor prevenible, es importante valorar la incidencia de deterioro cognitivo en dichos pacientes, por lo que, a partir de esta revisión, se podría plantear la posibilidad de realizar un estudio que permita determinar las repercusiones a nivel cognitivo del consumo de drogas en relación a psicosis y a partir de los resultados obtenidos, aplicar de manera sistemática pruebas cognitivas dando la posibilidad de

que con los resultados sea posible promover y justificar programas de prevención del consumo de drogas así como implementar nuevas estrategias de manejo en los usuarios con patología dual.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Planteamiento de problema

La propuesta se basa en el vacío observado en el abordaje de pacientes con patología dual en los cuales se percibe cierto grado de deterioro cognitivo, ya que en la mayoría de los casos este no es cuantificado ni estudiado a fondo y terminan siendo hallazgos clínicos subjetivos.

Además, es alarmante la ausencia de información al respecto a nivel nacional; donde al realizar la revisión es clara la escasa bibliografía con la que se cuenta.

La interrogante a estudiar es: ¿Conlleva el trastorno psicótico inducido por sustancias psicótropas a deterioro cognitivo?

Utilizando la estrategia PICO para la interrogante planteada en la investigación, se obtiene:

- Población: se utiliza un reporte de un único caso, la población se ve representada por un paciente con antecedente de consumo de marihuana y anfetaminas, diagnosticado con primer episodio psicótico, en quien se valora el desempeño cognitivo.
- Intervención: al ser un estudio descriptivo, se lleva a cabo una revisión bibliográfica.
- Control: se trata de un estudio descriptivo, con un reporte de caso, por lo que no se efectúa una comparación con otros casos o estudios.
- Resultados Obtenidos: ver apartado correspondiente.

GENERALIDADES

Objetivos

Objetivo General

Exponer información obtenida por medio de una revisión bibliográfica de documentos nacionales e internacionales, en relación al impacto a nivel cognitivo del trastorno psicótico secundario a consumo de sustancias psicotropas, correlacionando esta información con un reporte de caso.

Objetivos Específicos

- Mencionar la incidencia de psicosis inducida por consumo de sustancias psicotropas, así como las características sociodemográficas asociadas a población con dicho diagnóstico.
- Resumir los datos más relevantes de la historia clínica de un paciente con diagnóstico de trastorno psicótico inducido por consumo de sustancias psicotropas.
- Relacionar los hallazgos bibliográficos obtenidos en cuanto a consumo de drogas, psicosis y deterioro cognitivo.
- Comparar la información bibliográfica obtenida con los datos de las pruebas cognitivas del caso clínico reportado.

Metodología

Se trata de una revisión bibliográfica organizada en dos apartados:

1. Un reporte de caso. Se realizó una revisión del expediente clínico, así mismo se contactó a la médica tratante en la consulta externa y se amplió información con el usuario y la familia.
2. Una búsqueda bibliográfica sistemática sobre el impacto a nivel cognitivo del trastorno psicótico inducido por consumo sustancias psicótropas.

Criterios de Búsqueda

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en las bases de datos de Medline, Pubmed, NCBI, PsychInfo y ScienceDirect, sin restricción de fecha de publicación en un principio. Como palabras de búsqueda se utilizaron “psychosis”, “cognitive impairment”, “executive functioning”, “illicit drugs”, “cannabis”, “cocaine”, “amphetamines”; recopilando un total de cincuenta y cinco. Se excluyeron los artículos relacionados con otras ramas de la biología.

Antecedentes

Internacionales

Según el último reporte de Las Naciones Unidas, aproximadamente 275 millones de personas a nivel mundial, lo cual es alrededor del 5.6% de la población global, entre los 15 y 64 años, utilizó drogas durante el 2016, o sea 1 de cada 18 personas. Este número incrementó en 20 millones del año 2015 al 2016. De estas personas que consumen drogas, aproximadamente 31 millones de ellas sufren algún trastorno en relación al consumo de drogas que requiere tratamiento, o sea una de cada nueve personas. Este número se incrementó en un millón de personas del año 2015 al 2016. (United Nations Office of Drugs and Labor, 2018)

A nivel mundial el cannabis es la tercera droga más utilizada después de tabaco y alcohol, iniciándose su consumo habitualmente en la adolescencia. (Rogers & Robbins, 2001)

En la Unión Europea, los niveles más altos de consumo están concentrados en la población juvenil (grupo entre 15 y 24 años). España presenta las cifras de prevalencias más altas de Europa, en los grupos de 15-34 años y 15-24 años, en consumo en el último año y en el último mes respectivamente, seguido de Francia y la República Checa. (Uribe López et al., 2017)

De acuerdo al análisis realizado por la Red Europea sobre Emergencias relacionadas con Drogas, en un 6.3% de los casos (348 de 5529), se realizó un diagnóstico de psicosis, con una edad media de 29 años. La droga más comúnmente reportada fue cannabis en un 90% de los casos, seguida de anfetaminas 87% y cocaína 56%. Se utilizó más de una droga en el 54.3% de los casos. (Euro-DEN Research Group et al., 2016)

En América, el país con mayor prevalencia de consumo de cannabis, tanto en consumo durante toda la vida, como en el último año, es Canadá, seguido de Estados Unidos. En ambos

países más del 40% de la población ha consumido cannabis alguna vez en la vida. En los países de América del Sur, Chile es el país que refiere mayor consumo de cannabis en la población escolar, con una prevalencia de un 14.3% y con una tendencia creciente desde 2001. (Uribe López et al., 2017)

El consumo de marihuana es particularmente relevante en psicosis, dado el elevado consumo tanto en pacientes crónicos con esquizofrenia como en primeros episodios psicóticos, en comparación con población sana, con un estimado de prevalencia de 33.7% de consumo de cannabis en pacientes con un primer episodio psicótico. (Núñez et al., 2016)

Nacionales

En Costa Rica, en el hospital Nacional Psiquiátrico (HNP) en lo referente a las psicosis durante el año 2016 fueron referidos a la consulta externa un total de 218 pacientes para seguimiento de Primer Episodio Psicótico (PEP) de los cuales el 53% eran menores de 24 años, una media de edad de 29 años \pm 12 y un predominio del sexo masculino en un 58% y un 32% en relación a consumo de cannabinoides. (Uribe López et al., 2017)

En Costa Rica según datos del Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA), la prevalencia del consumo de marihuana ha venido incrementándose paulatinamente desde el 2006. La brecha en la prevalencia del consumo, se ha estrechado entre hombres y mujeres, principalmente en consumo reciente y consumo activo. Al menos 30 de cada 100 estudiantes de duodécimo han consumido marihuana alguna vez en la vida. Se observó que a mayor nivel educativo mayor consumo, hecho que se presenta tanto en hombres como en mujeres. La incidencia anual de consumo de marihuana para el estudio, fue de 57 por cada mil

estudiantes. En cuanto al consumo de cocaína en nuestro país en la población de educación secundaria, se ha mantenido en niveles bajos en la última década, siendo de 0,16 por cada mil estudiantes. (Fonseca Chaves, Bejarano Orozco, Chacón Serrano, William, Méndez Muñoz, & Salas Aguilar, 2015)

Para el año 2010 el consumo de cocaína fue de 2,5 por mil habitantes. En el 2006 era de 2,3 por mil habitantes, lo que evidencia un ligero aumento. La edad de inicio promedio fue de 19,1 años. La prevalencia de consumo de cocaína ha tenido un incremento desde 1990, al pasar de 0,5% a 3% en el 2010; y significativamente más alta en hombres alcanzando un 1,3% en comparación con 0,2% en mujeres. El grupo más importante de consumidores está entre las edades de 20 a 29 años, o sea la población económicamente más activa. (Chacón & Madrigal, 2012)

La incidencia del consumo de crack es de 0,4 por mil habitantes para el año 2010, con una edad de inicio promedio de 19,5 años. El grupo de edad de mayor consumo es entre los 20 y 29 años. (Chacón & Madrigal, 2012)

Con los datos existentes a nivel institucional no es fácil dibujar un cuadro preciso de la situación de los factores asociados al PEP, hace falta contar con mayor cantidad de estudios a nivel nacional, que puedan demostrar la causalidad entre el consumo de cannabis y los trastornos psicóticos en general; sin embargo, el aumento de casos asociados al desarrollo de Trastornos psicóticos a edades cada vez más tempranas, nos motiva a plantear estrategias de abordaje temprano de la enfermedad mental, con el objetivo de incidir en el desarrollo de la enfermedad y sus consecuencias a nivel psicosocial. (Uribe López et al., 2017)

Uribe et al, realizaron un estudio con 160 casos controles y 80 casos con PEP, para determinar si existe asociación entre el consumo de cannabis y el PEP en los pacientes mayores

de 18 años atendidos en el HNP. De los 80 casos con episodio psicótico, 47 (59%) correspondieron al sexo masculino y 33 (41%) al sexo femenino. No se encontraron diferencias significativas en el grado de escolaridad de casos y controles ($p>0.1$). El 60% presentaban estudios secundarios y un 19% estudios superiores. Con respecto a las variables asociadas a consumo de drogas el grupo de los casos 54 (67%) reporta consumo de alcohol, 65 (81%) consumo de tabaco y 50 (62%) consumo de cannabis diario. En el grupo de los controles encontraron diferencias significativas ($p>0.05$); 64 (40%) presentaban consumo de alcohol, 70 (44%) consumo de tabaco y 25 (16%) consumo diario de cannabis. La media de edad fue de 34.5 años en los casos y 35.2 años en todos los controles. La media de edad de inicio del primer episodio psicótico fue de 29 ± 12.3 años a nivel general, en los varones fue de 26 ± 11 años y 33 ± 13 años en las mujeres. (Uribe López et al., 2017)

Al analizar la edad de presentación del PEP en relación a consumo de cannabis, alcohol y tabaco se encontró que la media de edad de presentación del PEP en relación a consumo de cannabis fue de 24 años ± 8 ; en aquellos casos con consumo diario de cannabis la media de edad el PEP fue de 21.7 años ± 5.4 ; mientras que para los casos que reportaron consumo semanal la media de edad fue de 30.5 años ± 6 . Aquellos pacientes con otros tipos de consumo incluso consumo esporádico, la media fue de 38 años ± 10 . (Uribe López et al., 2017)

Con respecto a la edad de inicio del consumo de cannabis en relación con el PEP los pacientes que iniciaron consumo de 11 a 16 años de edad presentaron una media de edad de presentación del PEP en 19 años, mientras que aquellos pacientes que iniciaron el consumo entre los 17 y 22 años la media de edad de presentación del PEP fue de 27 años. El riesgo atribuible para el consumo diario de cannabis fue de 51%. (Uribe López et al., 2017)

De los resultados del presente estudio, se puede trazar el perfil epidemiológico en base a las principales variables sociodemográficas del paciente afectado por un PEP y que corresponde a personas de sexo masculino, con edad media comprendida entre los 19 y los 24 años, soltero, con estudios primarios completos y presenta una situación laboral activa, a tiempo completo o parcial; tabaquista y consumo frecuente de alcohol y cannabis, lo que coincide con los resultados de los múltiples estudios longitudinales en la descripción del perfil del PEP. (Uribe López et al., 2017)

Desde el punto de vista epidemiológico el sexo masculino se asoció con un mayor consumo de cannabis, tabaco y alcohol. Un 26% del total de los casos (de PEP) se encuentran en relación con uso y abuso de drogas de los cuales un 12.8% presentan consumo de múltiples drogas, un 11.4% uso de cannabinoides y un 2% uso de alcohol. (Uribe López et al., 2017)

Se puede mencionar que existe una relación entre el consumo de drogas en especial cannabis, en la persona joven del sexo masculino. Como se mencionó previamente, el grupo de 18 años o menos presentó dos veces más riesgo de un episodio psicótico en relación con aquellos de mayor edad. La evidencia es coherente con la visión de lo reportado en la mayoría de los estudios longitudinales internacionales en los que se concluye que el cannabis aumenta el riesgo de efectos psicóticos independientemente de los efectos confundidores y transitorios de la intoxicación. (Uribe López et al., 2017)

Moore y col, indican que hay un incremento del riesgo de psicosis de cerca de un 40% en los participantes que habían consumido cannabis alguna vez, sin embargo, señalan que los estudios incluidos dentro de la revisión reportaban mayores efectos para el consumo más frecuente, mostrando un incremento del riesgo entre el 50% y el 200% para los participantes con

un consumo más elevado. Se ha sugerido que existe una relación dosis-dependiente entre la exposición a cannabis en edades más tempranas. (Uribe López et al., 2017)

Según datos suministrados por el área de REDES del HNP, sub área de estadística, utilizando la base de egresos programa SIAH-ARCA, para el año 2016 egresaron 135 pacientes con diagnóstico de Trastorno Mental y del Comportamiento Debido al Uso de Múltiples Drogas con Psicosis, de estos 124 eran hombres y 11 mujeres. En el mismo período de tiempo egresaron 86 pacientes con el diagnóstico de Psicosis de Origen no Orgánica, 52 hombres y 34 mujeres. En el primer semestre del 2017 egresaron 89 pacientes con Trastorno Mental y del Comportamiento Secundario a Drogas con Psicosis, 84 hombres y 5 mujeres; y Psicosis de Origen no Orgánico 38 usuarios, 33 hombres y 5 mujeres.

REPORTE DE CASO

Reporte de Caso

Ficha de Identificación

Masculino de 18 años, vecino de Alajuela, convive con padre, abuela materna y hermano. Soltero. Sin hijos. Costarricense. Actualmente estudiante, cursa cuarto año de colegio. No practica ninguna religión.

Antecedentes patológicos personales

El usuario es desconocido enfermo. Niega datos de patología neurológica, cardíaca, respiratoria, problemas de circulación, endocrinológicos, reumatológicos, no patologías dermatológicas. No patologías infecciosas.

Antecedentes personales no patológicos

Inicio de consumo de cocaína a los 14 años, consumo de 3 gramos por semana, con historia de haber suspendido su consumo hace 2 años.

Historia de consumo de marihuana desde los 15 años, “high red” y “cripy”, posteriormente “rino”; con consumo aproximado de 1 – 2 puros por día.

Historia de consumo de LSD, Ketamina y MDMA a los 18 años, fines de semana, con aparente suspensión de consumo un mes previo al internamiento, según historia brindada.

Se reporta consumo de alcohol activo, ocasional, al momento del internamiento. Consumo de tabaco ocasional, indica que 1 cigarro cada 12 días.

Ha llevado control en el IAFA, sin buen apego, lo dejó hace aproximadamente un año.

Desconoce si es alérgico a algún medicamento.

Antecedentes quirúrgicos

Antecedente de cirugía por hiperhidrosis.

Antecedentes patológicos familiares

No hay historia de patología mental por parte de la familia paterna.

En la familia materna se describe inestabilidad emocional por parte de abuela, tías y mamá; además síntomas depresivos en la mamá.

No hay antecedente de suicidio en la familia. No hay datos de esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar; trastornos del afecto. No hay datos de demencia. No hay datos de trastornos del desarrollo, autismo, retraso mental; ni ningún otro trastorno mental.

Antecedentes perinatales y del desarrollo

Nace por parto vaginal, sin complicaciones. Lactancia materna durante el primer año de edad. No se reportan problemas en el neurodesarrollo ni en el lenguaje. Niega encopresis y enuresis.

Historia personal

El usuario es el menor de 2 hermanos. Ha vivido en un matrimonio de 17 años, los papás se divorciaron en el 2010. Con antecedente de violencia intrafamiliar (VIF) de tipo psicológica, principalmente por historia de alcoholismo y de infidelidad por parte del papá; y aparente negligencia materna, con constantes discusiones entre los padres, en el hogar.

Se describe a una madre con inestabilidad emocional; posterior a la separación estuvo viviendo con una nueva pareja quien se describe farmacodependiente. La madre con conductas

de negligencia hacia los hijos, razón por la cual los hijos se fueron a vivir con el padre por una temporada. Un padre estricto y una madre descrita como “vaga, sin poner límites”. Actualmente vive con el padre; la madre vive sola, en Alajuela, mantiene buena relación con ella, se ven para comer y hablar una vez a la semana.

A pesar de la separación de los papás, el usuario mantuvo relación cercana con el progenitor, quien estuvo presente para el usuario tanto en lo económico como en lo afectivo.

Se describe muy inquieto durante la época escolar, con tendencia a la hiperactividad, pero mantenía buenas notas en la escuela, sin requerir ningún tipo de apoyo o adecuación. En la escuela no tuvo problemas de conducta. Sociable, deportista. No se describe agresivo en la infancia; pero sí inquieto, con problemas en la concentración, con tendencia a la impulsividad. Niega historia de bullying durante la época escolar.

Sin antecedente de abuso sexual.

En el colegio estuvo en varios colegios, debió repetir dos años: octavo y noveno, según dice fue por ausencias; posteriormente ingresó a un instituto, donde al momento del ingreso al HNP se encontraba cursando décimo año. En el colegio indica que sí fue víctima de bullying por parte de los compañeros, dice que la agresión era verbal, niega agresión física.

El usuario expresa que en la adolescencia empezó a hacer “mucho loco”, indica que constantemente iba a fiestas, a *night clubs* y fue en ese período de tiempo cuando inició el consumo de múltiples drogas.

Tiene un hermano, 5 años mayor que él; en la infancia tenían mala relación, pero desde los 15 años ha mejorado.

Motivo de consulta

“Es que está demasiado raro y ya no sabemos qué hacer con él” –Papá.

Evolución del caso durante el internamiento

El usuario ingresa con historia de aproximadamente dos semanas de evolución de conducta desorganizada, sin que los papás pudieran definir una causa específica o un desencadenante de dichas conductas. Según se anota en el expediente, el usuario estuvo expresando “es que quiero cambiar, dejar a mis amigos, dejar el colegio, no quiero volver porque me tratan mal y me hacen bullying”, refirió al momento del ingreso que se sentía triste y enojado porque los compañeros del colegio le dicen “juega de vivo y rajón”.

Al momento del ingreso los papás describen que el usuario había iniciado con alteración de la conducta desde hacía aproximadamente 6 meses previo al ingreso, con cambios más sutiles, como aislamiento; pero en las últimas dos semanas estaba hablando incoherencias inentendibles, con conductas autolesivas como jalarse el cabello, agresivo verbalmente, con alteración del patrón del sueño, llegando a no dormir en los últimos dos días previos a la consulta. También los familiares lo notaron con soliloquios, riéndose solo, deambulando sin rumbo; con tendencia al aislamiento, evitativo, con hiporexia.

Durante el internamiento se documenta que ingresó con tóxicos positivos por THC y anfetaminas. Niveles de cannabinoides en 195 ng/mL y niveles de anfetaminas en 227 ng/mL, todos los demás (barbitúricos, benzodiacepinas, éxtasis, cocaína, opiáceos) negativos.

Una vez que se ingresa al usuario se describe con dificultad para manejarse dentro del grupo, no acata indicaciones.

Se describe en su primera semana de internamiento como errático, con soliloquios y risas inmotivadas, “actuando como si alucinara”, “no acepta bañarse, pero iba a comer jabón”, desorganizado, psicótico. Por el estado mental descrito requiere incluso manejo en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

En la estancia en la UTI el usuario se reporta con alucinaciones visuales y auditivas, dice tener “un amigo que aparece en todas partes, que lo conoció cuando tenía 12 años”, en algunas entrevistas indica que este amigo es Dios, que le dice improperios, que le habla “porque tiene una misión para él pero que aún no tiene claro cuál es”; además con ideas delirantes algunas grandiosas, otras de contenido paranoide y también de corte místico. Con ideas de despersonificación de los papás dice que “su padre no es su padre, sí es físicamente pero no en mente” y que a su madre “la quieren controlar las demás personas”. Además, durante el internamiento expresa que tiene la capacidad de “lectura del pensamiento” y de “control de pensamiento”.

El usuario además muy resistente a aceptar alimentación y tratamiento, por lo que en algunas ocasiones incluso se planteó la necesidad de colocar sonda nasogástrica en caso de que continuara con esta resistencia.

Durante el internamiento se realizó valoración por neurología, donde se descarta patología orgánica y se describe un examen neurológico sin datos patológicos.

El usuario requirió un internamiento 29 días.

Al momento de egresar al usuario se le describía sin problemas de manejo conductual, sin alteración del pensamiento ni trastornos sensoperceptivos, interactuando de manera adecuada con otros usuarios, con adecuado patrón de sueño, buena aceptación y tolerancia al tratamiento farmacológico.

Se egresa para seguimiento en Clínica de Primer Episodio Psicótico, con diagnóstico de Primer episodio psicótico y Farmacodependencia múltiple.

Evolución del caso en la Clínica de Primer Episodio Psicótico

Usuario quien se encuentra en la consulta externa del HNP, se reporta en la cita de seguimiento que el usuario mantiene buen apego al tratamiento, estable mentalmente, sin sintomatología positiva; niega consumo de drogas, sin embargo, en la primera cita de consulta externa se documenta tóxicos en orina positivos por THC (145 ng/mL).

El usuario queda en lista para iniciar el programa de la Clínica de PEP; además continúa con medicación risperidona 1 mg am y 3 mg HS VO; carbonato de litio 300 mg BID VO; hidroxicina 50 mg HS VO y biperideno 2 mg am VO.

Desempeño en pruebas cognitivas

Se utilizó la prueba de Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S).

En cuanto a dichas pruebas, habitualmente, la evaluación de las funciones cognitivas se realiza a través de exploraciones neuropsicológicas, con una variedad de pruebas estandarizadas que nos proporcionan una descripción de la capacidad cognitiva que posee el paciente en relación con el tipo de patología que padece. Estas exploraciones requieren un especialista formado, además de durar entre una y dos horas. Por lo que a nivel internacional, se han hecho esfuerzos con el objetivo de minimizar el impacto temporal y el costo económico. Se han utilizado protocolos breves de exploración cognitiva como el Mini- Mental State Examination (MMSE) prueba rápida de una duración de aplicación de 5 a 10 minutos, diseñada para evaluar pacientes con demencia. Para pacientes de menor edad es una prueba inespecífica y parece

sobrevalorar las capacidades cognitivas de este tipo de enfermos, produciendo un elevado número de falsos positivos. Resultados poco específicos se han obtenido con otras escalas rápidas en usuarios con patologías psiquiátricas. En España se ha desarrollado la escala SCIP que consta de cinco subtests que miden diferentes dominios cognitivos como lo son el Aprendizaje audio verbal inmediato y recuerdo diferido, Memoria de trabajo, Fluidez Verbal, Velocidad de procesamiento de la información, permite disponer de una primera aproximación al estado cognitivo de los pacientes con trastornos psiquiátricos graves. Sus principales ventajas recaen en que, de forma rápida y a un bajo coste, permite medir las funciones cognitivas que se ven afectadas en los pacientes psiquiátricos. (Pino, Guilera, Gómez, & Rojo, 2006)

La interpretación global de los déficits identificados por la escala SCIP es altamente prometedor, ya que clasifica correctamente del deterioro cognitivo en aproximadamente un 88% de los individuos que muestran deterioro en un batería de test neuropsicológicos tradicionales. De manera similar, adecuadamente rechaza un 81% de aquellos que está cognitivamente intactos. La escala ha mostrado tener resultados dentro del rango de prevalencia de deterioro cognitivo reportado para diversas patologías psiquiátricas como esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar. Siendo esta una herramienta de bajo costo, de rápida aplicación y altamente efectiva. (Rojo et al., 2010)

En el caso del usuario, la escala se aplicó en 3 ocasiones distintas; la primera se realizó en junio de 2018, un mes posterior al egreso del usuario, en esa ocasión se documentó también un consumo de marihuana, por medio de tóxicos en orina, con un nivel de THC de 145 ng/mL. La siguiente prueba se realizó en agosto de 2018, tres meses posteriores al egreso; y la última en setiembre de 2018; cuatro meses post egreso. Cabe destacar que en las últimas dos pruebas realizadas los tóxicos en orina fueron negativos.

Los resultados obtenidos se presentan a continuación.

Tabla 1

Resumen de resultados un mes posterior al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población general.

	PD	T	Pc
AV-1	24	46	35
MT	21	46	33
FV	16	43	24
AV-D	07	42	22
VP	11	39	13
Total	79	40	15

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento; PD Puntuaciones directas; T Puntuaciones transformadas; Pc Percentil.

Tabla 2

Resumen de resultados tres meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población general.

	PD	T	Pc
AV-1	25	49	46
MT	21	46	33
FV	17	45	31
AV-D	08	47	39
VP	12	43	23
Total	83	44	27

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento; PD Puntuaciones directas; T Puntuaciones transformadas; Pc Percentil.

Tabla 3

Resumen de resultados cuatro meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población general.

	PD	T	Pc
AV-1	25	49	46
MT	21	46	33
FV	18	47	38
AV-D	09	53	62
VP	12	43	23
Total	85	46	36

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento; PD Puntuaciones directas; T Puntuaciones transformadas; Pc Percentil.

Tabla 4

Resumen de resultados un mes posterior al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población clínica.

	PD	T	Pc
AV-1	24	66	94
MT	21	58	79
FV	16	54	66
AV-D	07	57	77
VP	11	56	71
Total	79	55	70

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento; PD Puntuaciones directas; T Puntuaciones transformadas; Pc Percentil.

Tabla 5

Resumen de resultados tres meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población clínica.

	PD	T	Pc
AV-1	25	61	87
MT	21	55	70
FV	17	53	62
AV-D	08	55	80
VP	12	55	70
Total	83	58	80

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento; PD Puntuaciones directas; T Puntuaciones transformadas; Pc Percentil.

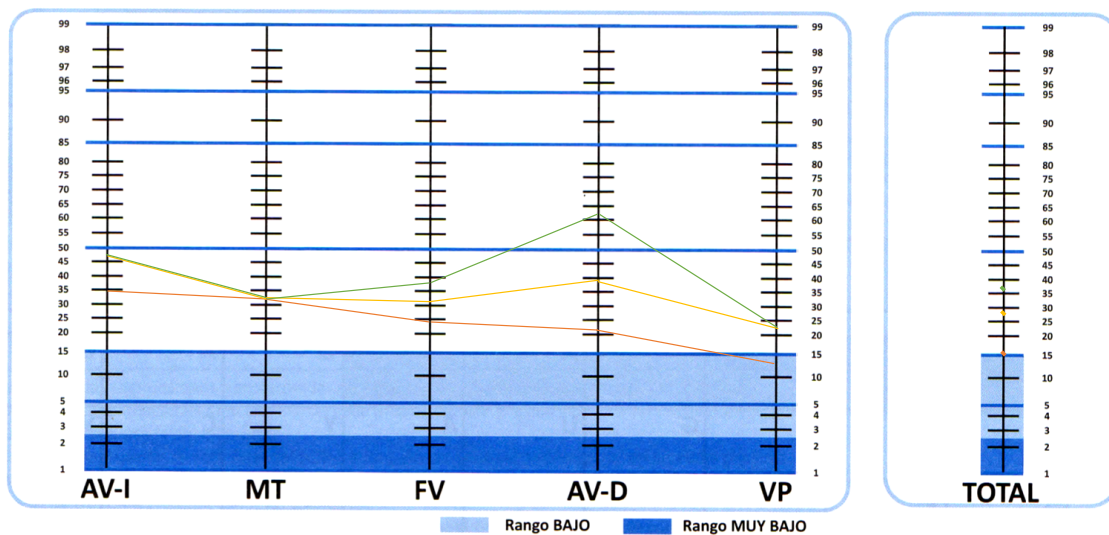
Tabla 6

Resumen de resultados cuatro meses posteriores al inicio de sintomatología, comparado con baremos de población clínica.

	PD	T	Pc
AV-1	25	61	87
MT	21	55	70
FV	18	55	68
AV-D	09	63	90
VP	12	55	70
Total	85	60	84

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento; PD Puntuaciones directas; T Puntuaciones transformadas; Pc Percentil.

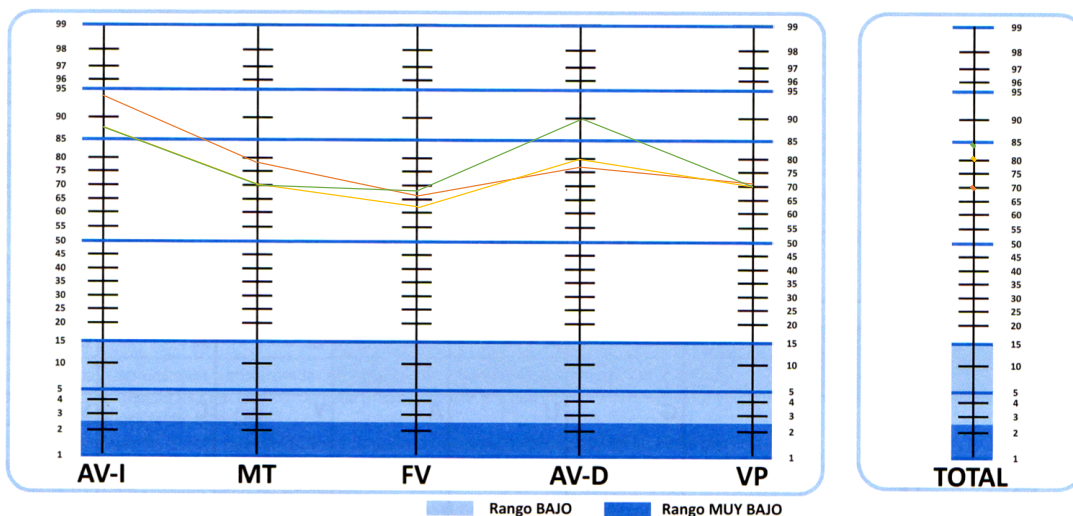
Gráfico I. Resultados en el primer, tercer y cuarto mes post egreso; comparado con población general; de edad y grado académico similar al usuario.



- Resultados 1 mes post egreso
- Resultados 3 meses post egreso
- Resultados 4 meses post egreso

Abreviaturas: AV-1 Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento.

Gráfico II. Resultados en el primer, tercer y cuarto mes post egreso; comparado con población con diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno Afectivo Bipolar; de edad y grado académico similar al usuario.



- Resultados 1 mes post egreso
- Resultados 3 meses post egreso
- Resultados 4 meses post egreso

Abreviaturas: AV-I Aprendizaje verbal inmediato; MT Memoria de trabajo; FV Fluidez verbal; AV-D Aprendizaje verbal diferido; VP Velocidad de procesamiento.

MARCO TEÓRICO

Marco teórico

Diagnóstico y definición de trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de múltiples drogas o de sustancias psicotropas

El DSM-5 define el Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos como:

A. Presencia de uno o los dos síntomas siguientes:

1. Delirios
2. Alucinaciones

B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio de (1) y (2):

1. Síntomas del Criterio A desarrollados durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de la sustancia o después de la exposición a un medicamento.
2. La sustancia/medicamento implicado puede producir los síntomas del Criterio A.

C. El trastorno no se explica mejor por un trastorno psicótico no inducido por sustancias/medicamentos. Estas pruebas de un trastorno psicótico independiente pueden incluir lo siguiente: Los síntomas fueron anteriores al inicio del uso de la sustancia/medicamento; los síntomas persisten durante un período importante (p. ej., aproximadamente un mes) después del cese de la abstinencia aguda o intoxicación grave; o existen otras pruebas de un trastorno psicótico independiente no inducido por sustancias/medicamentos (p. ej., antecedentes de episodios recurrentes no relacionados con sustancias/ medicamentos).

D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional.

E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otros campos importantes del funcionamiento.

Nota: Este diagnóstico sólo se puede hacer en lugar de un diagnóstico de intoxicación por sustancias o de abstinencia de sustancias cuando en el cuadro clínico predominan los síntomas del Criterio A y cuando son suficientemente graves para merecer atención clínica. (American Psychiatric Association, 2014)

El CIE-10 define el Trastorno psicótico residual y de comienzo tardío inducido por alcohol o por sustancias psicótropas, estados en los cuales ciertos trastornos cognoscitivos, afectivos, de la personalidad o del comportamiento debidos al consumo de alcohol u otras sustancias psicótropas, persisten más allá del tiempo de actuación de la sustancia.

Las pautas para el diagnóstico son:

La presencia de este trastorno debe estar directamente relacionada con el consumo de alcohol u otra sustancia psicótropa. Los casos cuyo comienzo tiene lugar con posterioridad a un episodio de consumo de sustancias sólo deben ser diagnosticados de trastorno psicótico residual inducido por alcohol u otras sustancias psicótropas, si hay una evidencia clara y sólida para atribuir el trastorno psicótico residual al efecto de la sustancia. Un trastorno psicótico residual implica un cambio o una exageración marcada de las formas de comportamiento previas y normales.

El trastorno psicótico residual debe persistir más allá del período en el cual puede asumirse razonablemente la presencia de los efectos directos de una sustancia en particular. La demencia secundaria al consumo de alcohol u otras sustancias psicótropas no es siempre irreversible y así, las funciones intelectuales y mnésicas pueden mejorar tras un período de abstinencia total.

Este trastorno psicótico residual debe ser distinguido cuidadosamente del síndrome de abstinencia. Hay que recordar que en algunos trastornos y para algunas sustancias, los síntomas de un síndrome de abstinencia pueden durar varios días o semanas después de la interrupción del consumo de la misma.

Los trastornos inducidos por sustancias psicótropas y que persisten una vez interrumpido el consumo que satisfacen las pautas para el diagnóstico de trastorno psicótico no deben ser diagnosticados aquí. («CIE-10 Décima revisión de la clasificación de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento.», 1992)

Mecanismo de acción y farmacodinamia de las sustancias ilícitas

El abuso de drogas ilícitas afecta el funcionamiento neuropsicológico tanto de manera directa como generando una alteración neuroquímica; y de manera indirecta en sistemas no neurológicos. Algunas drogas afectan directamente la actividad neuroquímica del cerebro, particularmente por medio de un bucle de recompensa que compromete los tractos de dopamina del núcleo acumbens, corteza frontal y amígdala. (Vik, Cellucci, Jarchow, & Hedt, 2004)

Los psicoestimulantes comprometen ambas partes del bucle, mientras que otras drogas indirectamente impactan únicamente la segunda parte, por medio del sistema neuronal auxiliar (por ejemplo, ácido amino butírico gama, GABAérgico, serotoninérgico o noradrenérgico). (Vik et al., 2004)

Los niveles de alteración de los neurotransmisores, generados por las drogas, pueden generar cambios en la función sináptica, como por ejemplo la sensibilidad del receptor o el proceso de recaptura; el cual requiere de tiempo para regresar a su estado normal una vez se cese el uso de la droga. (Vik et al., 2004)

Las anfetaminas aumentan los niveles de dopamina en la hendidura sináptica al inhibir la recaptación de dopamina en la neurona presináptica y facilita la liberación de vesículas que contienen dopamina, ocasionando un aumento en el flujo de dopamina en el estriado, lo cual lleva a liberación excesiva de glutamato en la corteza, que con el tiempo produce daño de las neuronas intercorticales. (Ham, Kim, Chung, & Im, 2017)

En cuanto a la marihuana, el efecto psicoactivo resulta del delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), que se encuentra en la resina de la planta cannabis sativa. El THC se une a receptores de cannabinoides en el cerebro, los cuales se encuentran en mayor concentración en el hipocampo, cerebelo y en ganglios de la base; es por esto que la intoxicación con cannabis afecta la coordinación motora y la habilidad de formar nuevas memorias. (Vik et al., 2004)

Se han generado preguntas respecto al uso de cannabis, sus efectos en la estructura y función cerebral. Estudios de neuroimagen estructural han indicado que los volúmenes de varias áreas cerebrales son más pequeños en consumidores de altas dosis de cannabis. Dentro de los estudios, la reducción en los volúmenes de hipocampo y amígdala son los más consistentes. De estas estructuras, el volumen del hipocampo parece ser particularmente sensible al alto consumo de cannabis. Hay diferencias en el volumen del hipocampo y la amígdala entre consumidores de altas dosis de cannabis y controles; también hay variaciones en algunos genes como rs2023239 CNR1 SNP en los volúmenes de dichas estructuras. Estas estructuras pueden ser particularmente sensibles a los efectos del cannabis por la alta densidad de expresión de CB1. (Vik et al., 2004)

Alucinógenos, como el LSD (Lysergic acid diethylamide) tienen como mecanismo de acción el efecto antagónico en los receptores de serotonina y efecto agonista en receptores dopaminérgicos post sinápticos. Mecanismos potencialmente asociados al uso de alucinógenos son la neurotoxicidad y daño neuropsicológico como un posible vasoespasmo cerebral que puede

conllevar a hipoxia; además de llevar alucinógenos a receptores neuronales que están involucrados en trastornos neurodegenerativos. (Vik et al., 2004)

Neurobiología del trastorno psicótico agudo

El concepto de ARMS (estado mental en riesgo) se ha popularizado recientemente, una definición operacional consiste en usuarios con síntomas psicóticos breves, intermitentes y limitados (menos de 7 días) o psicosis atenuada presente por una mayor duración de tiempo o un familiar de primer grado con un trastorno psicótico más 2 indicadores de cambios clínicos como deterioro marcado en funcionamiento social u ocupacional. Entre los pacientes identificados con un ARMS, un número variable usualmente alrededor de un 10 a 30%, hacen una transición a franca psicosis. (Palaniyappan, Das, & Dempster, 2017)

Varios grupos han intentado aislar características neurobiológicas que caracterizan las muestras de ARMS. Probablemente hay un continuo de la neurobiología, con alteraciones cerebrales que hacen al individuo vulnerable a una psicosis franca. (Palaniyappan et al., 2017)

Dukart et al, al contrario de la extensa literatura que subraya la reducción de materia gris en psicosis y muestras de ARMS, encontraron un aumento en el volumen en materia gris distribuido en región frontal, insular, temporal y parietal tanto en ARMS y grupos de PEP comparados a controles sanos, pero sin diferencias entre PEP y grupos ARMS. Cuando se examina el grosor de la sustancia gris, de nuevo se observa un aumento de tejido de la sustancia gris tanto en el grupo de PEP y el grupo ARMS comparado con los controles, aunque el aumento en el grosor fue más localizado en la corteza occipitoparietal. Más allá, tanto el grupo de PEP y

ARMS mostró reducciones pronunciadas relacionadas a la edad en el volumen de sustancia gris y grosor cortical comparada a los controles. (Palaniyappan et al., 2017)

Se han propuesto múltiples factores que influyen en el desarrollo del trastorno. Por ejemplo, se ha hipotetizado que el estrógeno, tiene efecto tanto a nivel de neurodesarrollo así como en la neurotransmisión, este puede jugar un papel protector en mujeres con esquizofrenia y ser parte de los responsables en las diferencias observadas en el trastorno. Se ha establecido que el estrógeno tiene efectos pleiotrópicos en una variedad de procesos en el desarrollo y el cerebro adulto. Los estrógenos podrían tener un papel en la susceptibilidad en la regulación de los genes, podrían afectar la variedad de procesos en el desarrollo del cerebro incluyendo diferenciación neuronal, sobrevivencia y excitabilidad, así como proliferación glial y plasticidad sináptica. Además de su papel en la regulación de varios sistemas de neurotransmisores (dopamina, serotonina, noradrenalina y glutamato). (Pregelj, 2009)

No solo los factores hormonales tienen influencia, también hay que tomar en cuenta factores psicosociales, genéticos y epigenéticos. La modificación epigenética del ADN derivado de la metilación de los residuos de citosina, que es potencialmente heredable, puede afectarla expresión genética y actividades en trastornos mentales. Se conoce que factores ambientales pueden influenciar los patrones de metilación del ADN y por lo tanto alterar la expresión genética, se ha visto que la hiper e hipometilación de ADN en regiones regulatorias tiene un rol crítico. El cambio de la actividad de la catecol-metiltransferasa ligada a la membrana (MB-COMT) debido a una alteración del promotor de metilación y la contribución del polimorfismo de la COMT Vall58Met son factores de riesgo. La sobreexpresión de la MB-COMT debido a la hipometilación del promotor y/o hiperactividad del alelo de la COMT puede aumentar la

degradación de dopamina en el lóbulo frontal proporcionando una base molecular para los síntomas de psicosis. (Pregelj, 2009)

Otros estudios han demostrado el papel de las modulaciones epigenéticas del sistema GABAérgico. La disfunción cortical se asocia a cambios en el circuito GABAérgico, incluyendo expresión alterada de la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), una enzima para la síntesis de GABA en las interneuronas corticales. (Pregelj, 2009)

Otro factor a considerar es el uso de drogas en asociación con el desarrollo de sintomatología psicótica, lo cual se aborda en el siguiente apartado.

Asociación entre psicosis y consumo de drogas

En múltiples estudios se ha demostrado que el uso de drogas puede llevar a psicosis sin que se relacione necesariamente a factores genéticos, especialmente en animales adultos. La psicosis inducida por drogas puede basarse en el mecanismo de acción de la droga. (Ham et al., 2017)

Varios estudios han sugerido un modo distinto de inicio de enfermedad (más agudo) y un duración de enfermedad sin tratar (más corta), asociada con la exposición a sustancias en pacientes con un PEP. Los resultados de Mazzoncini et al, confirman un aumento en la probabilidad de tener un inicio agudo de la enfermedad en pacientes con un PEP con uso comórbido de sustancias, comparado a su contraparte que no consume sustancias. Una posible explicación de este hallazgo es la diferencia en la sintomatología de presentación entre pacientes con PEP con y sin consumo comórbido de sustancias, con mayores tasas de sintomatología

positiva y relativamente menos síntomas negativos reportados en los consumidores. (Mazzoncini et al., 2010)

El abuso o dependencia a cannabis se asocia a un riesgo incrementado de psicosis. Se sugiere que hay una relación dosis-respuesta entre el uso de cannabis y transición a psicosis. Además se indica que el uso de cannabis y psicosis son expresiones de otros factores ambientales subyacentes (adversos) como baja condición socioeconómica o experiencias de vida traumáticas. (Kraan, Velthorst, Koenders, Zwaart, & Ising, 2016)

En episodios psicóticos de primera vez secundarios a cannabis se reportan más síntomas positivos y menos síntomas neurológicos suaves (SNS). En comparación con primeros episodios psicóticos de no consumidores, se han observado diferencias en síntomas negativos entre ambos grupos (Stirling, Lewis, Hopkins, & White, 2005). Según Ruiz-Veguilla et al, los signos neurológicos suaves han sido tradicionalmente divididos en cuatro categorías: integración sensorial, coordinación motora, secuencia de actos motores complejos y “otros”, el último incluyendo desarrollo de reflejos de primitivos. La prevalencia de SNS en pacientes con PEP se ha reportado en un rango de 20 a 97% dependiendo del estudio y pueden preceder los síntomas psicóticos. En dicho estudio en el que se valoraron pacientes por alto consumo de cannabis en relación a SNS en PEP observaron que los pacientes que fuman cannabis diariamente o casi todos los días antes de su PEP presentaron SNS menos frecuentemente. La literatura sugiere que los SNS no son marcadores específicos de disfunción del SNC y que los pacientes con altos SNS no necesitan de influencia de “factores de riesgo proximales como el abuso de drogas antes de desarrollar psicosis”, una hipótesis alternativa es que los pacientes con una alteración en el neurodesarrollo (como es sugerido por la prevalencia de altos SNS) requieren poco o ningún

“hit” ambiental (como el abuso de cannabis) para desarrollar psicosis. (Ruiz-Veguilla et al., 2009)

Bianconi et al plantean que los pacientes con psicosis por cannabis se vuelven más sensibles a esta. Una explicación podría ser que tiene de previo una sensibilidad intrínseca, como podría ser una variante del gen AKT1 el cual influencia la respuesta individual a las propiedades psicogénicas del cannabis, presentando una hipersensibilidad de los pacientes con PEP a los efectos del cannabis, ligándose a experiencias más fuertes. (Bianconi et al., 2016)

También se han expuesto otros mecanismos para el desarrollo de psicosis por cannabis. El genotipo DRD2 influencia la probabilidad de un trastorno psicótico en individuos que usan cannabis. Entre consumidores ocasionales de cannabis y consumidores diarios de cannabis, los portadores de DRD2, rs1076560, el alelo T tiene entre 3 y 5 veces más probabilidad de presentar un trastorno psicótico. El polimorfismo funcional de COMT Val-158 también modera el efecto del uso de cannabis, los portadores de este alelo son más susceptibles a desarrollar un trastorno esquizofreniforme si utilizan cannabis en relación a los no portadores del alelo. (Volkow et al., 2016)

Aunque existe debate sobre la relación causal entre cannabis y psicosis, una revisión comprehensiva de revisiones concluyó que el uso de cannabis tiende a aumentar el riesgo de psicosis, el incrementar los niveles de uso lleva a un riesgo aumentado. Incluso, el uso de cannabis se ha caracterizado como uno de los más importantes factores de riesgo modificables para el desarrollo de un trastorno psicótico, con una recomendación de que un niño o adolescente con historia familiar de psicosis o síntomas prodrómicos debe ser informado de los riesgos y ser fuertemente aconsejado de no consumir cannabis. (Hasin, 2018)

La psicosis asociada al uso de anfetaminas es caracterizada por delirios tipo persecutorios y alucinaciones auditivas. En estudios se ha documentado que la precipitación de la psicosis está estrechamente relacionada con la dosis de consumo de anfetaminas; así como un aumento de riesgo en pacientes con inicio temprano, mayores dosis y dependencia más severa. (Bramness & Rognli, 2016)

La potencial neurobiología del desarrollo de psicosis persistente en consumidores de metanfetaminas, puede estar causada por un aumento en el flujo de dopamina en el estriado, que lleva a una liberación excesiva de glutamato liberado en la corteza, ocasionando daño en las interneuronas de la corteza. El daño en las interneuronas corticales también se ha encontrado en la presentación de síntomas psicóticos observados en la esquizofrenia. (Chen et al., 2015)

La psicosis por metanfetaminas se caracteriza tanto por síntomas positivos como negativos. Es más probable que ocurra en consumidores que se administran la droga por medio de inyecciones. La presencia de psicosis suele ser transitoria, principalmente ocurre en el periodo de abstinencia soliendo remitir en días; sin embargo, la susceptibilidad para episodios psicóticos suele persistir por años después de la cesar el consumo de metanfetamina. Este aumento en la susceptibilidad suele asociarse con un polimorfismo del gen hDAT1 que codifica para el transportador de dopamina y/o hiperactividad noradrenérgica en respuesta a estresores leves.

Interesantemente, un sistema GABAérgico disfuncional podría tener un papel tanto en el uso de anfetaminas como en la propensión a la psicosis. El uso de antagonistas de benzodiacepinas aumenta la tendencia a presentar síntomas psicóticos positivos después del uso de anfetaminas en voluntarios saludables. Estos hallazgos son interesantes porque la disfunción GABAérgica cortical pareciera estar relacionada con la esquizofrenia. (Bramness & Rognli, 2016)

El uso de alucinógenos y cocaína se consideran factores de riesgo para psicosis en personas vulnerables. En individuos sanos, los alucinógenos producen un rango de síntomas similares a la esquizofrenia. El uso de alucinógenos producen cambios en el cerebro de roedores que se cree refleja cambios encontrados en esquizofrenia. Los alucinógenos pueden sensibilizar los sistemas neuronales en personas vulnerables. La cocaína puede producir episodios psicóticos breves, que son más comunes entre usuarios que tiene carga familiar genética de esquizofrenia. (Archie et al., 2006)

Funciones Ejecutivas

La corteza cerebral del ser humano contiene aproximadamente 20 mil millones de neuronas, en un área de 2,5 m². La corteza de asociación es cerca del 10% y comprende áreas con selectividad de modalidad, heteromodales, paralímbicas y límbicas. Esta corteza es la que media los procesos de integración en que se basan funciones como cognición, emociones y comportamiento. (Hauser & Son, 2017)

Actualmente, no se considera que el cerebro posea centros especializados para acciones como “entender palabras”, “percibir espacios” o “guardar memorias”. Por el contrario, las funciones cognitivas y de comportamiento, también llamadas dominios son coordinadas por grandes redes neuronales, que contienen interconexiones tanto corticales como subcorticales.

Este enfoque de las redes neuronales posee al menos 4 implicaciones clínicas:

- Un dominio puede ser interrumpido por una noxa en cualquiera de las áreas siempre que lo conforman.

- Una noxa confinada a un área puede dar origen a múltiples déficits que involucran las funciones de la red.
- Una noxa a la red puede generar déficits leves o transitorios si las otras áreas de esa red pasan por una reorganización compensatoria.
- Sitios anatómicos específicos dentro de una red muestran una especialización relativa para diferentes aspectos del comportamiento.

Hoy en día, se han logrado describir cinco grandes redes anatómicamente definidas:

- Red perisilviana del lenguaje.
- Red parietofrontal de la cognición espacial.
- Red occipitotemporal del reconocimiento de caras y objetos.
- Red límbica de la retentiva de memoria.
- Red prefrontal para control cognitivo y de comportamiento. (Hauser & Son, 2017)

Red perisilviana izquierda del lenguaje

El lenguaje permite la comunicación, así como la elaboración de pensamientos y experiencias, al unirlos a símbolos arbitrarios llamados palabras.

El sustrato anatómico para el lenguaje se encuentra en la región perisilviana del hemisferio izquierdo. El polo posterior de esta red se encuentra en unión temporo parietal e incluye al área de Wernicke. La función de esta consiste en transformar los estímulos a su representación neural de palabras para que se puedan establecer asociaciones que les dan significado. El polo anterior de la red se encuentra en el giro frontal inferior e incluye al área de Broca. La cual se encarga de transformar la representación neural de las palabras en secuencias articuladas para que se forme lenguaje hablado. La función de secuenciación del área de Broca incluye el ordenamiento de palabras en oraciones que contienen una sintaxis con significado

apropiado (conocida como gramática). Estas dos regiones se interconectan con otras áreas temporales, prefrontales y parietales para formar la red neuronal.

La afasia es como se conoce la manifestación clínica de una noxa en esta red, la cual se manifiesta como alteraciones en el lenguaje.

Es importante notar que en la mayoría de los humanos la red dominante es la izquierda.

Al realizar examen clínico se debe incluir evaluación de:

- **Nominación:** la alteración se conoce como anomia y es la alteración más frecuente en la afasia. Se valora al preguntarle al paciente que nombre un objeto común, al existir afasia, son esperables tres tipos de respuestas: (1) que no puede decir la palabra, (2) que de una descripción del objeto o que formule una parafasia, la cual puede ser semántica (palabra incorrecta pero relacionada) o fonética si es fonéticamente equivocada. En la mayoría de las anomias el paciente es incapaz de nombrar el objeto, pero si es capaz de señalarlo cuando se le dice el nombre, esto se conoce como déficit unidireccional.
- **Lenguaje espontáneo:** El lenguaje se considera fluente si conserva adecuado volumen, longitud de las frases y melodía. Y se considera no fluida si experimenta interrupciones, es escasa, y la longitud media de las frases es inferior a 4 palabras.
- **Comprensión:** Se puede explorar al valorar la capacidad del paciente de seguir una conversación, haciendo preguntas de respuesta “sí o no” o solicitando al paciente que señale objetos. No se deben usar órdenes como “cierre los ojos”, sentarse o levantarse, pues las respuestas a estos movimientos axiales pueden estar normales en un paciente con afasia profunda.
- **Repetición:** Se le pide al paciente que repita palabras sueltas, frases cortas o secuencias de palabras (ni sies, ni noes, ni peros).

- Lectura: Debe evaluarse tanto la lectura en voz alta como la comprensión de lo leído. La alteración en esta función se conoce como alexia.
- Escritura: Se deben evaluar los errores ortográficos, el orden de las palabras y la gramática. La alteración en esta función se conoce como agrafia.

Las afasias se clasifican en síndromes clínicos que permiten aproximar el sitio anatómico de la lesión, sin embargo, la existencia de síndromes puros es poco frecuente (Hauser & Son, 2017).

Red parietofrontal para la orientación espacial

La red parietofrontal permite la orientación adaptativa a hechos significativos dentro del espacio extrapersonal.

Tiene 3 grandes componentes:

- Corteza del cíngulo: permite el acceso al mapa del espacio extrapersonal.
- Corteza parietal posterior: da entrada a la representación sensorimotora de hechos extrapersonales.
- Campos oculares frontales: dan acceso a estrategias motoras para el comportamiento de atención.

Adicionalmente, incluyen el núcleo estriado y el tálamo como componentes subcorticales.

La inatención hemiespacial ocurre por la lesión de cualquiera de los componentes de la red contralateral a los síntomas. Hay 3 componentes conductuales:

- Los hechos sensoriales en el hemiespacio objeto de inatención ejercen un efecto poco importante en la consciencia global.
- Son muy pocos los intentos de exploración y de orientación hacia el espacio descuidado.

- El paciente se comporta como si el hemiespacio objeto de inatención estuviera devaluado desde el punto de vista de motivación.

El hemisferio derecho dirige todo el espacio extrapersonal, mientras que el izquierdo solo el derecho, por lo que las lesiones izquierdas no producen una inatención importante. Pero una lesión derecha, produce inatención en hemiespacio izquierdo muy importante.

Los pacientes con inatención grave pueden tener problemas para vestirse, afeitarse o arreglarse la parte izquierda del cuerpo, así como de comer alimentos en la parte izquierda del plato y leer la mitad izquierda de las frases.

Cuando se le pide al paciente que dibuje un reloj, tiende a agrupar los números en la parte derecha del dibujo, y si copia un dibujo, tenderá a ignorar los detalles del lado izquierdo. Otras pruebas útiles son la estimulación bilateral simultánea, que valora el fenómeno de extensión del paciente, y la cancelación de objetivos visuales, en la cual se le muestran objetivos al paciente de realizar en una hija e ignora los del lado izquierdo. Otra característica clínica frecuente es la anosognosia.

Otras manifestaciones de las lesiones parietales consisten en (1) la apraxia del vestido, en la cual los pacientes son incapaces de alinear su eje con el de la prenda que quieren vestir. Y (2) la apraxia de construcción, en la cual los pacientes son incapaces de copiar dibujos simples.

(Hauser & Son, 2017)

Red occipitotemporal para el reconocimiento de caras y objetos

La información perceptiva es codificada inicialmente en la corteza visual primaria y en la áreas de asociación visual. Posteriormente es desviada a regiones de la corteza occipitotemporal, de donde sigue para llegar a la corteza paralímbica y otras áreas heteromodales. Las lesiones bilaterales de esta corteza interrumpen ese proceso, y llevan a dos condiciones:

- Prosopagnosia: Alteración de la identificación de caras y de miembros genéricos de grupos más grandes, pero siendo capaz de identificar que una cara es una cara, o de identificar correctamente un objeto genérico, pero son incapaces de reconocer la identidad de la cada individual o del objeto.
- Anosognosia visual de objetos: el paciente no logra una identificación genérica de los objetos.

Red límbica de la memoria episódica

El sistema límbico está constituido por las áreas límbicas y paralímbicas (hipocampo, núcleo amigdalino y la corteza entorrinal) los núcleos anterior y medial del tálamo, las partes mediales y basal del estriado y el hipotálamo.

Dentro de las funciones de esta red se encuentran la coordinación de emociones, la motivación, el tono autónomo, la función endocrina, la memoria declarativa (consciente) de hechos y experiencias recientes. La alteración de esta red se conoce como estado amnésico. Importante señalar que la lesión límbica genera estados amnésicos, pero que no es el sitio de almacenamiento de los recuerdos, los cuales se encuentran difusamente en la corteza. Esta red se encarga de unir los fragmentos de amplia distribución en fenómenos y experiencias coherentes que sirvan de apoyo al recordatorio consciente.

Hay varios tipos de amnesia:

- Retrógrada: entraña la incapacidad para recordar experiencias que se produjeron antes de la instauración del estado amnésico. Los acontecimientos más recientes son más sensibles a este tipo.

- Amnesia anterógrada: incapacidad para retener, almacenar o recordar nuevos conocimientos. En la etapa aguda, el paciente tiende a confabular para llenar las lagunas de recuerdos.

Para la exploración clínica, el paciente amnésico casi siempre está desorientado, especialmente en tiempo. Se le pide al paciente que recuerde una lista de palabras, y se le solicita que las repita de inmediato, al minuto y los 10 minutos. La amnesia retrógrada puede evaluarse mediante preguntas de hechos autobiográficos. La evaluación puede ser compleja y requerir valoraciones por parte de psicólogos clínicos. (Hauser & Son, 2017)

Red prefrontal de la atención y el comportamiento

Está formada por las áreas prefrontales dorsolaterales, prefrontal medial, orbitofrontales, junto con las estructuras subcorticales (núcleo dorsomedial del tálamo y región cefálica del núcleo caudado).

Esta red se encarga de comportamientos que requieren la realización de múltiples tareas, y la integración del pensamiento con las emociones. También es de importancia para la percepción simultánea de contextos, opciones, consecuencias, importancia y el impacto emocional que permite las inferencias, decisiones y reacciones adaptativas. Estas se conocen como funciones ejecutivas.

Una noxa en esta zona genera anulación de la flexibilidad mental, el razonamiento, el planeamiento de hipótesis, los pensamientos abstractos, la previsión, el juicio valorativo, la atención y la capacidad de inhibir comportamientos inapropiados.

Hay dos principales manifestaciones clínicas

- Síndrome abúlico frontal: la persona pierde la iniciativa, la creatividad y la curiosidad, al tiempo que presenta una blandura y apatía emocional generalizada.

- Síndrome de desinhibición frontal: hay desinhibición social, así como alteraciones importantes en el juicio valorativo, en la introspección y en la previsión.

En la exploración clínica se ven alteraciones en la memoria de trabajo, el lapso de concentración, el rastreo y recuperación de información almacenada, la inhibición de respuestas inadecuadas y la flexibilidad mental. Presentan lentificación progresiva de las tareas, adicionalmente la capacidad de nombrar palabras dentro de grupos específicos.

El paciente sufre un deterioro secundario de la memoria, causado por la anulación del registro ordenado y la recuperación de nueva información. (Hauser & Son, 2017)

Relación entre consumo de drogas, psicosis y alteraciones cognitivas

El investigar el desempeño cognitivo en pacientes en una etapa temprana de la psicosis, tiene la ventaja de permitirnos identificar déficits cognitivos que con mayor probabilidad reflejen la neurodisfunción que se relaciona a dicho trastorno, más que al proceso relacionado al tratamiento después del curso crónico de la enfermedad. Desde luego, también es probable que los síntomas prodrómicos, o incluso períodos cortos de síntomas psicóticos, lleven a cambios cognitivos, pero el investigar pacientes al inicio de la enfermedad puede brindar un nuevo panorama. (Aas et al., 2014)

El funcionamiento cognitivo ha demostrado predecir los resultados a nivel funcional diario del paciente, como participación en el trabajo y mejoría de síntomas positivos (Helle et al., 2014). Numerosos estudios han puesto de manifiesto que las alteraciones cognoscitivas de los pacientes con trastornos psicóticos, predicen mejor el funcionamiento psicosocial en diversas áreas que la propia sintomatología positiva o negativa. Un buen rendimiento mnésico en este tipo

de pacientes se ha relacionado con una mejor ejecución en las actividades de la vida cotidiana, una mejor integración en la comunidad y una mayor adquisición de habilidades psicosociales.

(Pino, Gulera, Rojo, Gómez-Benito & Purdon, 2014)

En cuanto a la dependencia de múltiples drogas, es sabido que muchos de estos usuarios presentan un patrón de deterioro neuropsicológico similar al visto en pacientes alcohólicos. Se ha observado que el número de sustancias con las cuales la persona cumple criterios de dependencia, se relaciona con la función ejecutiva y la velocidad psicomotora. Hay autores que han sugerido que la farmacodependencia múltiple puede generar impacto más substancial por las múltiples noxas en el cerebro. (Vik et al., 2004)

El deterioro cognitivo es tanto un factor de riesgo para psicosis inducida por drogas, como una posible consecuencia de ambas, uso de drogas y psicosis. Puede ser que todos los factores neurobiológicos puedan ser vistos tanto como riesgos y como consecuencias del uso de drogas y la psicosis que la precede. (Bramness & Rognli, 2016)

Para la evaluación de cognición en pacientes con psicosis por drogas se han realizado algunos estudios de los cuales se extraerá información relevante que nos permita tener un panorama más amplio en cuando a la relación entre consumo de drogas, psicosis y cognición. Como se observará en los resultados expuestos, se plantean resultados contradictorios tanto a favor como en contra del efecto de las drogas a nivel cognitivo.

Helle et al, realizaron un estudio en el que se comparó el desempeño cognitivo en un grupo de pacientes con psicosis secundaria a drogas y psicosis afectiva. El uso ilícito de drogas en los pacientes mostró una mayor mejoría en cognición, especialmente entre los pacientes más jóvenes, estos pacientes con psicosis no afectiva y consumo ilícito de drogas mostraron mejoría cognitiva en las primeras semanas después de un episodio de psicosis aguda comparados a

pacientes con psicosis sin uso de drogas. Esto sugiere que el consumo de drogas ilícito constituye un subgrupo con déficits cognitivos menos estables y con menos vulnerabilidad cognitiva. Una explicación plausible para la mayor cantidad de cambios cognitivos entre los más jóvenes con consumo de drogas es que su estructura neurocognitiva es más resiliente y flexible, dado que los cerebros jóvenes tienen una mayor capacidad de plasticidad. (Helle et al., 2014)

Según el estudio de Fitzgerald et al, 2012, el desempeño cognitivo del grupo de psicosis inducida por sustancias se encuentra entre los grupos de esquizofrenia y grupos de trastornos afectivos, sin embargo, mostró mayor semejanza al grupo de esquizofrenia, mostrando de manera significativa un mayor déficit en 7 de 10 dominios cognitivos comparado a un grupo de controles sanos. Se destaca que estudios previos indican que aproximadamente un cuarto de aquellos usuarios inicialmente diagnosticados con psicosis no específica, reciben un diagnóstico de esquizofrenia en el seguimiento y solo un 45% de aquellos con psicosis inducida por drogas continúa recibiendo ese mismo diagnóstico en un seguimiento a 24 meses. Por lo tanto, es posible que en este estudio, la similitud observada en el desempeño entre los grupos de esquizofrenia y de psicosis inducida por drogas refleje algún grado de superposición e inestabilidad, con un porcentaje de sujetos en el último grupo, con probabilidad a progresar a un diagnóstico de esquizofrenia conforme su enfermedad evoluciona. (Fitzgerald et al., 2004)

En el estudio de Pencer et al, 2003, cuyo propósito era examinar el impacto de consumo de sustancias en el funcionamiento cognitivo en una muestra de pacientes con primer episodio de psicosis, no se observaron diferencias en funcionamiento cognitivo entre individuos que cumplían o no criterios de uso o dependencia a sustancias, indican que estos resultados pueden estar en relación a que la muestra que utilizaron era muy joven, además indican que el nivel de consumo de sustancias en la muestra era no muy alta. (Pencer & Addington, 2003)

Bugra *et al* realizaron un estudio que se llevó a cabo con 74 pacientes ARMS y 62 pacientes con PEP; se completó una batería de pruebas cognitivas y se separaron los usuarios en grupos de acuerdo a uso de cannabis en el presente o uso de cannabis en el pasado. Como resultado no se observó diferencia en el desempeño cognitivo entre pacientes consumidores de cannabis con consumo actual, en el pasado o sin consumo de cannabis. La frecuencia del uso de cannabis tampoco tuvo una asociación significativa con el funcionamiento cognitivo. (Bugra *et al.*, 2013)

El estudio de González *et al*, se llevó a cabo con un modelo de 8 factores, incluyendo memoria verbal y de aprendizaje, habilidades de comprensión verbal, funcionamiento ejecutivo y velocidad de procesamiento, destreza motora, velocidad motora, atención mantenida, e impulsividad. El desempeño del grupo en estudio fue menor al promedio en todas las dimensiones cognitivas excepto en la impulsividad; en comparación con sujetos sanos. (González-Blanch *et al.*, 2007)

De un meta análisis realizado por Rabin *et al*, se indica que de un total de 942 pacientes, 356 pacientes utilizaban cannabis y tenían además diagnóstico de esquizofrenia, estos tuvieron puntuaciones de PANSS positivo y negativo de 18,66 y 17,97 respectivamente; mientras que el grupo de pacientes esquizofrénicos no consumidores, presentaron un resultado promedio en PANSS positivo de 14,61 y de síntomas negativos de 18,47. De este estudio se concluyó que los pacientes esquizofrénicos con consumo de cannabis tienen una mayor puntuación en síntomas positivos en relación con los pacientes que no consumen; mientras que, respecto a los síntomas negativos no hubo una diferencia significativa. En cuanto a los resultados de pruebas neurocognitivas, en general los pacientes esquizofrénicos que consumen cannabis presentaron un

funcionamiento cognitivo superior en comparación a los que no consumen. (Rabin, Zakzanis, & George, 2011)

En el estudio realizado por Barnes *et al*, comparan también un grupo de pacientes esquizofrénicos o con trastorno esquizofreniforme que además tienen consumo positivo de sustancias; en comparación con pacientes no farmacodependientes. Ellos obtienen como resultados que los pacientes con consumo de drogas ilegales tienen un promedio mayor en el puntaje de síntomas positivos (alucinaciones y delirios); además de un puntaje mayor en la escala CGI (Clinical Global Impression). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la escala de depresión MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), la escala de influencia de medicación ROMI (Rating of Medication Influences) y la escala de funcionamiento social SFS (Social Function Scale). (Barnes, Mutsatsa, & Ton, 2006)

Hay estudios contradictorios entre la relación del consumo de cannabis y disfunciones cognitivas. Crean et al, en una revisión basada en la evidencia, en cuanto a efectos de consumo de cannabis y su relación con funciones ejecutivas, reportan que los efectos residuales del cannabis varían de acuerdo a los estudios realizados, Pope et al (2002) reportan que en relación a atención y concentración, no se observaron diferencias significativas entre consumidores de alta tasa, consumidores previos de alta tasa y no consumidores, resultado replicado por Jager et al. De manera contraria Solowij et al (2002), encontraron atención significativamente alterada y tiempos mayores de reacción para completar tareas, así como alteración en el procesamiento de la información en comparación con los controles. Hermann et al (2007) reportó pobre desempeño en tareas de atención en consumidores recreacionales en comparación por los controles. Wadsworth et al (2006), examinaron capacidades de atención en situaciones en “el mundo real”,

antes de ir al trabajo e inmediatamente después del trabajo al inicio y al final de la semana, encontraron que en comparación con los controles los sujetos con consumo de cannabis tenían la atención significativamente alterada al inicio y fin de la semana y esto se correlacionó con la duración del consumo de cannabis, incluso en abstinencia algunos déficits de atención perduran. En cuanto a toma de decisiones y toma de riesgos, Whitlow et al (2004), evaluaron consumidores crónicos de alta tasa, con 12 horas de abstinencia, en comparación con controles, teniendo los primeros alteración significativa en estos rubros. En cuanto a inhibición e impulsividad Pope et al, observaron que de manera significativa, los consumidores de alta tasa de cannabis, tenían más errores de desinhibición y perseveración comparado a consumidores de baja tasa, esto se correlacionaba con los años de uso, Aharonovich et al (2008), Cunha et al (2010) encontraron datos similares. En contraste, varios investigadores no encontraron efectos residuales en inhibición o impulsividad en consumidores de cannabis; sin embargo, estos fueron estudios con muestras pequeñas y con periodos de abstinencia muy variables. En relación a memoria del trabajo Pope et al, no encontraron diferencias en abstinencia entre los consumidores de baja y alta tasa, así como también se ha evidenciado en otros estudios. En el rubro de fluencia verbal, Pope et al, tampoco encontraron diferencias entre los consumidores de alta y baja tasa. Fisk et al, replicaron ese resultado; sin embargo, en contraste, Mc Hale y Hunt (2008), encontraron diferencias significativas entre el grupo en abstinencia de cannabis y el grupo control. (Crean et al., 2011)

En la revisión anterior, también se incluyeron estudios en cuanto a efectos a largo plazo del cannabis en funciones ejecutivas y se evidenció que el cannabis parece continuar ejerciendo efectos en el deterioro de funciones ejecutivas incluso después de 3 semanas de abstinencia y hasta más allá de este periodo. Mientras que la atención básica y la memoria de trabajo se logran

restaurar en gran medida, los déficits más duraderos y detectables se observan en la toma de decisiones, formación de concepto y planeamiento. La afectación de la fluencia verbal no queda tan clara. De manera similar a los efectos residuales del uso de cannabis, en estos estudios los sujetos que tenía un uso crónico y de alta tasa de cannabis fueron los que mostraron el mayor y más duradero déficit en las áreas indicadas. (Crean et al., 2011)

El uso de cannabis se ha visto relacionado a alteración de la memoria, así como con mejor desempeño cognitivo, además se ha relacionado a poca alteración a largo plazo de funciones cognitivas (Rodríguez-Sánchez et al., 2010b). Estudios en individuos sanos establecen que el consumo agudo y crónico de cannabis se asocia con déficit cognitivo y síntomas negativos, positivos y cognitivos similares a esquizofrenia. (Rodríguez-Sánchez et al., 2010)

Algunos estudios han demostrado que el uso de marihuana a largo plazo no causa déficits significativos en pruebas de inteligencia, o en baterías neuropsicológicas de comprensión; sin embargo, función ejecutiva, atención, tiempo de reacción, memoria a corto plazo y habilidades motoras perceptuales se pueden ver afectadas de manera negativa. (Vik et al., 2004)

Se han reportado efectos neuropsicológicos agudos del uso de la marihuana (de entre 12 a 24 horas) los cuales incluyen déficit de atención, función ejecutiva, memoria a corto plazo y funcionamiento psicomotor (Vik et al., 2004). En la literatura se ha expuesto que el delta-9-THC ocasiona disrupción en el aprendizaje, recuerdos inmediatos y retraso en el recuerdo libre, en una relación dosis dependiente. (D'Souza et al., 2005)

Por otra parte, se ha observado que los déficits cognitivos están frecuentemente presentes en pacientes con esquizofrenia así como en pacientes sanos con alto consumo de cannabis. Los cambios estructurales cerebrales que se observan en pacientes esquizofrénicos con consumo de cannabis son particularmente en regiones con alta concentración de receptores de cannabinoides,

por lo que se esperaría que los pacientes esquizofrénicos que consumen cannabis presenten déficits cognitivos particularmente severos. De manera sorprendente en los cuatro meta análisis más recientes se demostró que los pacientes con esquizofrenia, con historia de uso de cannabis, tienen menos alteración de la función cognitiva en comparación con los pacientes esquizofrénicos que no consumen. (Bugra et al., 2013)

Se ha sugerido, en cuanto al consumo de marihuana, que el funcionamiento cognitivo mejora después de 2 semanas de abstinencia de dicha droga, y que el funcionamiento normal se observa en usuarios con abstinencia de 6 semanas. La marihuana permanece en el cerebro hasta por un mes posterior al consumo; por lo tanto, es poco claro si las alteraciones relacionadas con el uso de marihuana se deben a residuos de la misma, cambios estructurales y neuroquímicos temporales o a alteraciones permanentes en la estructura cerebral. (Vik et al., 2004)

El uso de cannabis es un factor de riesgo para enfermedad psicótica subsecuente pero la relación entre el abuso de la sustancia y sus implicaciones a largo plazo siguen sin quedar claras. Se ha relacionado el uso comórbido con pobres habilidades sociales y síntomas negativos. El estudio de Manchester sobre primeros episodios psicóticos, le dio seguimiento a 112 pacientes durante 10-12 años, se reportaron los resultados a nivel neurocognitivo de 69 pacientes. Entre los pacientes que se reportó consumo activo, estos tenían más síntomas positivos, menos síntomas neurológicos suaves y su edad era menor que los pacientes sin consumo de cannabis. No hubo diferencias significativas en cuanto a síntomas negativos. Se reporta además que los pacientes quienes previo a su PEP se reportaron como consumidores de cannabis se desempeñaron mejor en las pruebas de neurocognición de manera significativa, incluso 26 pacientes admitieron algún consumo de sustancias durante el tiempo de seguimiento y estos pacientes tuvieron un desempeño significativamente mejor en 6 de 9 pruebas cognitivas. (Stirling et al., 2005)

Evidencia que va en aumento, indica que el uso de cannabinoides tiene un perfil dual neuroprotector y neurotóxico; sin embargo, la hipótesis de que algunos pacientes puedan experimentar aumento de efectos neuroprotectores y/o neurocognitivos producto del consumo de cannabis es difícil de reconciliar con los resultados de estudios prospectivos observacionales que muestran que los pacientes con episodios psicóticos de primera vez, que dejan de consumir cannabis, tienen un mejor resultado funcional a largo plazo y menos síntomas negativos comparados a esos que continúan consumiendo. (Bugra et al., 2013)

En su contraparte, se ha observado que las intoxicaciones con THC, han demostrado alteración en la función cognitiva en múltiples niveles, desde coordinación motora básica, hasta tareas más complejas, como la habilidad de planear, organizar, resolver problemas, tomar decisiones, recordar, así como de control de emociones y comportamiento. (Crean et al., 2011)

El hipocampo es una estructura crítica en el aprendizaje y la memoria y está estrechamente conectada con áreas relacionadas a recompensa, incluyendo el estriado, la corteza orbitofrontal y la ínsula. En animales se ha observado que altas dosis de delta-9 THC son neurotóxicas en el hipocampo, donde disminuyen la densidad neuronal. Diferencias relativas en el volumen de la estructura entre grupos puede reflejar la reducción neuronal o densidad glial, tamaño celular o densidad sináptica; y puede derivar de neurotoxicidad, neurogénesis anormal o atenuada, o diferencias premórbidas (antes del consumo de cannabis). La reducción del tamaño del hipocampo puede llevar a una variedad de síntomas en consumidores crónicos de altas dosis de cannabis, incluyendo déficit en el aprendizaje verbal y memoria de trabajo espacial. (Schacht, Hutchison, & Filbey, 2012)

En el estudio de Núñez et al de 2015, se incluyeron 82 pacientes con un PEP, con un rango de edad de 13 a 47 años, con menos de un año desde el inicio de los síntomas, para valorar

la función cognitiva, en dicho estudio los datos mostraron que hubo deterioro de la memoria verbal asociada a alto consumo de cannabis en pacientes con PEP. Las alteraciones se observaron en todas las mediciones de memoria verbal, incluyendo inmediata, a corto plazo, largo plazo y discriminación. Estas diferencias fueron significativas entre no consumidores y consumidores de alta tasa (más de 3 puros al día) en todas las tareas. Las mediciones entre consumidores de mediana tasa (de 1 a 3 puros al día) fueron similares a las de los no consumidores, por lo que se plantea la hipótesis de que los consumidores de alta tasa han llegado a un umbral de uso de cannabis en el cual los problemas de memoria se evidencian. Se considera por lo tanto que los efectos del cannabis están directamente asociados a la cantidad de cannabis utilizada. También es importante destacar que los consumidores de tasa media eran el grupo con mayor educación y tenían síntomas negativos menos severos, lo cual puede influir en los resultados, compensando los potenciales efectos negativos del cannabis. Como se esperaba en el estudio, los consumidores de mediana tasa se desempeñaron igual o mejor que los no consumidores, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en las tareas aritméticas en las que los no consumidores se desempeñaron mejor. Se exploraron los efectos en consumidores de alta tasa los cuales presentaron el deterioro más severo, el uso de cannabis en PEP de este grupo de pacientes, se relaciona a alteración de la memoria verbal. Además los resultados arrojan que tanto los consumidores de mediana así como los de alta tasa, mostraron deterioro en las tareas de cálculo mental. Como se ha concluido en otros estudios, los efectos a nivel cognitivo en los usuarios de consumo de tasa media de cannabis, no son claros e incluso podrían estar asociados con mejor desempeño, sin embargo hay otras variables que pueden influir en este rubro. (Núñez et al., 2016)

Radhakrishnan et al, revisaron la asociación entre cannabis y psicosis, en dicho estudio señalan que el uso de cannabis de alta tasa, produce déficits en procesos cognitivos, especialmente en memoria y atención en el contexto de uso continuado de cannabis, la pregunta de que si este deterioro es persistente o un resultado de la suspensión y efectos residuales, es incierto. Mientras que un estudio demostró una ausencia de déficits neuropsicológicos persistentes en uso frecuente a largo plazo de cannabis después de 28 días de abstinencia, otros estudios han mostrado duraciones variables y otros hasta completa recuperación, en rangos de una semana, 28 días, 3 meses o hasta 2 años de abstinencia. Estudios previos transversales han reportado resultados inconsistentes, algunos sugieren que el uso crónico de cannabis produce alteración en pruebas de inteligencia, mientras que otros no encuentran alteración. Un estudio longitudinal reciente con 1037 sujetos determinó que aquellos que persistieron con consumo de cannabis, era más probable que experimentaran una disminución de su CI que aquellos que no consumen. Este hallazgo persistió incluso al controlar la variable de nivel educativo, además el deterioro del CI fue particularmente cierto en sujetos que empezaron a usar cannabis durante la adolescencia visto lo opuesto en la adultez. Otro dato importante fue que no se observó que el descenso en el CI se revirtiera después del cese del consumo de cannabis. (Radhakrishnan, Wilkinson, & D'Souza, 2014)

En el estudio de Ferrano et al de 2010 se comparó la diferencia del coeficiente intelectual premórbido y el actual, en relación al uso de cannabis, siendo en promedio este último más bajo que el premórbido. Se calculó la diferencia entre los resultados y se concluyó que el deterioro estimado se asociaba al consumo de cannabis. También se observó que entre los pacientes psicóticos, los consumidores de cannabis tenían un CI premórbido más alto que los no consumidores (una asociación no vista entre los controles). (Ferraro et al., 2013)

Leeson et al, en su estudio de 99 pacientes entre los 16 y 60 años con diagnóstico de PEP, plantean que el uso de cannabis se asocia a un inicio más temprano de psicosis, lo cual es un indicador de mayor severidad de la enfermedad y peor pronóstico. En otros estudios se ha encontrado que los consumidores de cannabis tienden a tener un mejor función cognitiva que los no consumidores, lo cual es un buen indicador pronóstico. Estos hallazgos sugieren que en consumidores de cannabis, el inicio más temprano de la psicosis se debe a un efecto tóxico del cannabis más que a una mayor severidad de la enfermedad. Se observó que los consumidores de cannabis tenían un CI más alto y mejor aprendizaje verbal, memoria de trabajo y habilidad de planeamiento. La actual habilidad de los consumidores de cannabis fue moderada por un CI premórbido superior, al realizar la covariancia, se redujeron las diferencias entre los grupos y no fueron significativas para el CI actual, el aprendizaje verbal y la memoria de trabajo. Esto sugiere que las diferencias cognitivas en el grupo reflejan un mejor funcionamiento intelectual en consumidores de cannabis previo al inicio de la psicosis. (Leeson, Harrison, Ron, Barnes, & Joyce, 2012)

En el caso de niños y adolescentes, De la Serna et al, realizaron un estudio con 107 participantes con un PEP y 96 controles, entre los 9 y 17 años con uso de sustancias previo. El grupo control sano mostró mejor función cognitiva que en los grupos de psicosis sin consumo y del grupo de psicosis con consumo de marihuana, tanto en atención, memoria de trabajo, memoria verbal y funciones ejecutivas, sin embargo; se encontró mejor funcionamiento cognitivo en medición de atención ejecutiva y funcionamiento ejecutivo en general en la muestra de consumidores de cannabis con un PEP, en comparación con una muestra de pacientes con un PEP sin historia de consumo de cannabis. Estos hallazgos sugieren que los pacientes que desarrollan un PEP precipitado por cannabis podrían tener una vulnerabilidad individual menor

para la psicosis, que puede estar relacionada a un mejor desempeño cognitivo prefrontal en consumidores de cannabis, que en los no consumidores de cannabis. (De la Serna et al., 2010)

Hanna et al, en su estudio en que se comparó la influencia de historia de consumo de cannabis en la función cognitiva en individuos en contexto de psicosis, indican que el principal hallazgo fue que el uso de cannabis en la adolescencia tiene un moderado efecto en la función cognitiva en individuos con psicosis. Hay una cantidad importante de literatura que implican al cannabis como un factor de riesgo para psicosis. El uso de cannabis en la adolescencia podría tener efectos más selectivos en psicosis y en un subgrupo de dominios cognitivos. Se ha sugerido que el cannabis es neuroprotector, basado en efectos de cannabinoides en modelos animales, en donde se evidenció un aumento de niveles en suero del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y factor de crecimiento nervioso (NGF) en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sin tratamiento, con historia de abuso de cannabis. Estudios de imágenes, sin embargo; demostraron mayor pérdida de volumen cerebral, en el primer episodio psicótico en participantes con uso de cannabis, lo cual no es consistente con el efecto neuroprotector. Además no hay evidencia que los controles sanos con consumo de cannabis en la adolescencia mejorarán su función cognitiva, más bien hay reportes que sugieren mayor alteración. (De la Serna et al., 2010)

Lesson et al plantean que si esta hipótesis sobre el efecto neuroprotector del cannabis previo al inicio de la psicosis fuera cierta, los consumidores de alta frecuencia deberían tener mejor función cognitiva que los consumidores de baja frecuencia, sin embargo se observa el efecto reverso. A partir de los hallazgos del estudio se plantea que aquellos que desarrollan psicosis en el contexto de consumo de cannabis, tienen una mejor función cognitiva debido a que tienen menos factores de riesgo en el neurodesarrollo. Esta conclusión se apoya en la

observación de que los consumidores de cannabis tiene mejor funcionamiento social al inicio que los no consumidores, independientemente del CI premórbido y en el contexto de ninguna diferencia en el perfil de síntomas o duración de la psicosis no tratada. (Leeson et al., 2012)

En el estudio, los consumidores de cannabis tenían una mejor reserva cognitiva que los que nunca consumieron cannabis, como lo evidencia un mejor CI premórbido y un mejor resultado con respecto a funcionamiento social en los primeros 15 meses de la enfermedad, sin embargo; también se encontró que tenían un inicio temprano de síntomas psicóticos, replicando hallazgos de otros estudios. Estos hallazgos fueron similares en consumidores de baja y alta frecuencia, sugiriendo que el uso de cannabis, aunque sea de tipo “recreacional”, puede contrarrestar ese efecto protector de la reserva cognitiva y precipitar la aparición de síntomas. Además se observó que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente y siendo estos, según la mayoría de estudios, lo que más consumen, están en mayor riesgo de un inicio de síntomas más temprano a pesar de un uso relativamente bajo de cannabis. (Leeson et al., 2012)

En cuanto a la abstinencia, esta fue claramente beneficiosa. Los consumidores de cannabis que habían dejado el consumo antes de su primer contacto con servicios de salud, no presentaron ninguna diferencia en cuanto a CI premórbido o funcionamiento social, pero tenían menos síntomas positivos y desorganización, internamiento más cortos y menos días en el hospital, en los primeros 2 años de atención. (Leeson et al., 2012)

Meijer et al, plantean que elucidar la asociación entre uso de cannabis y funcionamiento cognitivo en pacientes e individuos con alto riesgo genético para psicosis, es de relevancia tanto teórica como clínica. En el estudio se investigó si el desempeño cognitivo difiere entre los consumidores de cannabis y los no consumidores, si este es dependiente del tiempo de consumo y frecuencia y si estas asociaciones son diferentes entre pacientes con psicosis no afectiva,

hermanos no afectados y sujetos control. En el estudio se asoció el consumo actual de cannabis con un peor desempeño en aprendizaje verbal inmediato, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo y esta asociación no difirió entre los 3 grupos, sin embargo; una aumentada frecuencia en uso de cannabis en el último año, no se asocia con un peor desempeño cognitivo. El uso crónico de cannabis se asoció con mejor desempeño en conocimiento adquirido, reconocimiento de afecto y reconocimiento de identidad facial, esta asociación también aplicó para hermanos no afectados y para controles. Los hallazgos implican que el uso de cannabis en pacientes, hermanos y controles se asocia con diferencias en desempeño cognitivo, dependiendo de lo reciente del consumo. Los consumidores activos de cannabis se desempeñan peor en tareas de memoria a corto plazo y velocidad de procesamiento que pueden reflejar efectos residuales. Los consumidores de por vida se desempeñan mejor en cognición social y en conocimiento adquirido, lo cual es más probable que resulte de una vulnerabilidad biológica y un mejor funcionamiento premórbido más que por el efecto del cannabis. Esta discrepancia entre desempeño potencial y actual es clínicamente relevante para aquellos pacientes a quienes el uso del cannabis puede complicar un curso potencialmente menos severo de psicosis. (Meijer et al., 2012)

Bianconi et al plantean que en pacientes con PEP secundario a cannabis, la variante del gen AKT1, el cual codifica para una protein kinasa involucrada en la señalización post sináptica de D2 y sensibilidad post sináptica, puede presentar hipersensibilidad al cannabis y esto resultar en episodios más severos y en déficits cognitivos después de la utilización de cannabis. (Bianconi et al., 2016)

Clausen et al, 2014, realizaron un seguimiento a usuarios 5 años después de su primer episodio psicótico secundario al uso de cannabis, en su estudio se evidenciaron resultados altos

en la sintomatología psicótica y menor nivel en el funcionamiento social, en usuarios consumidores de cannabis. Los usuarios que dejaron el consumo desde el PEP y el seguimiento a los 5 años, presentaron un nivel significativamente menor en sintomatología psicótica en comparación con los usuarios que persistieron en consumo. Se plantea que a pesar que la causalidad reversa no puede ser excluida, las diferencias en la línea de base entre los pacientes con uso de cannabis comparado con el no uso, justifica una advertencia en contra del uso de cannabis, ya que esto puede estar asociado a desencadenar un trastorno psicótico y mal desempeño académico. (Clausen et al., 2014)

Como lo señalan las estadísticas a nivel nacional e internacional, el cannabis es la droga más utilizada, sin embargo hay otras con alta tasa de consumo como lo son la cocaína y las anfetaminas, por lo que consideramos importante referirnos a estas. Con respecto a la cocaína, una de sus consecuencias en relación a su uso, puede ser hemorragia cerebral la cual podría explicar algunas alteraciones cognitivas observadas en consumidores de esta droga. El uso agudo de cocaína puede alterar la memoria de corto plazo, la habilidad visoespacial, abstracción y atención; mientras que la habilidad de construcción, fluencia verbal y memoria a largo plazo no se ve afectada. Hay estudios en los que se ha evidenciado que la cocaína afecta la memoria global, inmediata y retardada; sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre alteración de la memoria y uso de cocaína. Los efectos de la cocaína en la atención y en la concentración son aún menos claros, pues los resultados varían mucho en los distintos estudios. (Núñez et al., 2016)

Se ha planteado que el abuso de cocaína puede producir déficit en la flexibilidad cognitiva. Se han observado déficits en la función ejecutiva, definidos como cambios de fluencia,

memoria de trabajo, razonamiento, repuesta inhibitoria, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones. (Gould, 2010)

Spronk et al, realizaron una revisión comprensiva sobre la caracterización de los efectos cognitivos de la cocaína, allí se plantea que el uso crónico de cocaína se asocia a deterioro cognitivo en la mayoría de dominios cognitivos. La mayor y más fuerte evidencia aplica para los dominios de respuesta inhibitoria, memoria, toma de decisiones basada en la recompensa y desempeño psicomotor. De manera interesante, los efectos agudos y a largo plazo de la cocaína tienden a oponerse. En general, la cocaína facilita las funciones cognitivas directamente después de su administración, mientras que los efectos después de un uso crónico parecen afectar la cognición. Estos resultados a largo plazo, también se obtuvieron en el metaanálisis de Jovanovski et al (2005), en el que se observó deterioro en los dominios de atención, memoria y funcionamiento ejecutivo. (Spronk, van Wel, Ramaekers, & Verkes, 2013)

En cuando a los psicoestimulantes, estos producen una excitación rápida y placentera, seguido por un choque físico. Los hallazgos relacionados con los efectos cognitivos asociados al uso de psicoestimulantes son limitados e inconsistentes; la investigación es compleja puesto que los estimulantes generalmente se usan en conjunto con otras drogas. (Vik et al., 2004)

Hay pocos estudios en los cuales se haya explorado el deterioro cognitivo asociado al uso de anfetaminas, y nuevamente, los hallazgos son inconsistentes. El uso de anfetaminas aumenta el riesgo de hemorragia cerebral, isquemia y daño cefálico cerrado. Entre mayor sea la severidad de dependencia de anfetaminas, más alterada se va a ver la memoria verbal, la capacidad visuoespacial y la atención y concentración. (Vik et al., 2004)

En algunos estudios se ha visto que el uso de metanfetaminas impacta de manera negativa el desempeño en tareas de memoria de trabajo, incluyendo memoria a corto plazo, atención a

detalles relevantes, y manipulación cognitiva de información. Otras dificultades cognitivas asociadas al consumo de metanfetaminas incluyen la inhibición cognitiva reducida o la distractibilidad, y la dificultad para toma de decisiones. Se ha visto que incluso dos meses después de la suspensión de consumo de metanfetaminas, hay pobre memoria verbal, esto se asocia con los niveles bajos de dopamina. (Vik et al., 2004)

Gould plantea que el uso crónico de anfetaminas muestra déficits en un rango de habilidades cognitivas incluyendo fluencia verbal, reconocimiento de patrones, planeamiento y la habilidad de cambiar la atención de un cuadro de referencia a otro. Los déficits en la toma de decisiones, asemeja a aquella observada en individuos con daño en la corteza prefrontal, sugiriendo que la droga produce alteración en la función en dicha área cerebral. (Gould, 2010)

Dean et al, plantean que el uso crónico de metaanfetaminas se ha asociado a déficits cognitivos incluyendo dominios de aprendizaje, memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención. Usuarios que utilizan estimulantes tienen un desempeño significativamente peor que sus hermanos que no utilizan drogas en el dominio de funcionamiento ejecutivo, consistente con el efecto inducido por la droga. (Dean, Morales, Hellemann, & London, 2018)

El deterioro cognitivo puede secundar el uso de anfetaminas, y parece preceder la aparición de la psicosis en los consumidores; sugiriendo al deterioro cognitivo como un posible mediador entre el uso de anfetaminas y la psicosis. Entre pacientes psicóticos que han utilizado estimulantes, el uso reciente y frecuente de estimulantes aumenta el riesgo de deterioro cognitivo. La estabilidad cognitiva se ve reducida entre los consumidores de estimulantes, indicado por el factor de la variabilidad intraindividual en el rendimiento cognitivo, el cual es mayor en consumidores de metanfetaminas en comparación con controles no consumidores, pero

sólo se consigue una diferencia estadísticamente significativa en los usuarios que han experimentado psicosis por metanfetaminas. (Bramness & Rognli, 2016)

Cuando individuos con diferente duración de psicosis inducida por metanfetaminas se comparan, el deterioro cognitivo en aquellos con psicosis persistente se asemeja a la vista en pacientes con esquizofrenia, mientras que en los que presentan psicosis transitoria el rendimiento cognitivo se ve menos afectado. También, en pacientes con consumo de metanfetaminas sin síntomas de psicosis se observa menor deterioro cognitivo. (Bramness & Rognli, 2016)

Algunos estudios recientes demuestran que el deterioro cognitivo en psicosis asociada a anfetaminas es similar a la observada en esquizofrenia, sin embargo las funciones relacionadas con los lóbulos frontales parecen ser de alguna forma, diferentes. (Bramness & Rognli, 2016)

Deterioro en el desempeño cognitivo en personas que utilizan metanfetaminas, se ha interpretado típicamente como un reflejo de las consecuencias neurotóxicas del uso de metanfetaminas; sin embargo, alguna evidencia ha puesto estas conclusiones en duda. (Dean et al., 2018)

Se ha visto en estudios en ratas que la administración repetida de metanfetamina puede producir cambios en la corteza prefrontal, los cuales pueden elucidar disfunción cognitiva y del comportamiento, vista en la psicosis precipitada por anfetaminas y en la cual podría explicarse el aumento de la vulnerabilidad y la transición a psicosis primaria. (Bramness & Rognli, 2016)

El déficit en escalas de memoria se ha relacionado con el grosor de la corteza cerebral en consumidores de metanfetamina, menos grosor se asocia a déficits de memoria más pronunciados. Datos recientes sugieren que un grosor pequeño en la corteza puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de problemas de memoria subsecuentes. Personas que utilizan

estimulantes han mostrado peor desempeño en medidas de función ejecutiva que sus hermanos que no utilizan drogas, sugiriendo un efecto inducido por estas. (Dean et al., 2018)

El uso prolongado de metanfetamina puede causar serios efectos neurotóxicos y finalmente déficits cognitivos en dominios como memoria para futuras intenciones o también llamada memoria prospectiva. Se han encontrado alteraciones a nivel de memoria episódica, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de información. Los déficits neurocognitivos se han asociado a desempleo en consumidores crónicos de metanfetaminas. Sin embargo, hay estudios en los que se concluye que el uso agudo de metanfetaminas puede mejorar el desempeño cognitivo en algunos dominios, como en la percepción visoespacial, atención e inhibición y además se agrega que la función cognitiva en usuarios en abstinencia está dentro del rango normal cuando se compara contra datos normativos; sin embargo, se han encontrado diferencias estadísticas entre consumidores de metanfetaminas y controles sanos. Lo anterior sugiere que el actual patrón de déficit cognitivo en consumidores de metanfetaminas debe de ser reevaluado. (Chen et al., 2015)

Hasta 2/3 de consumidores de metanfetaminas de larga data experimentan síntomas psicóticos. Los pacientes con psicosis inducidas por metanfetaminas demuestran heterogenicidad tanto en sintomatología psicótica como en perfiles cognitivos. Estudios previos han ligado los perfiles cognitivos de consumidores de metanfetaminas, con aquellos de pacientes con esquizofrenia. Los pacientes con trastorno psicótico inducido por metanfetaminas y aquellos con esquizofrenia paranoide tienen perfiles cognitivos similares. En contraste, se ha sugerido que la función cognitiva en consumidores de metanfetaminas durante las primeras etapas de la abstinencia, era peor que en pacientes con esquizofrenia, incluso, no se encontró ninguna correlación entre los síntomas psicóticos y el desempeño en tareas; sin embargo, estudios previos

no habían considerado el rol de la duración de la psicosis inducida por metanfetaminas en los déficits cognitivos. Chih-Ken et al, compararon si consumidores de metanfetaminas sin síntomas psicóticos, con psicosis breve y aquellos con psicosis persistente, demostraban perfiles cognitivos diferentes, además utilizaron personas sin historia de uso de drogas ilícitas o de enfermedades psiquiátricas mayores como grupo control sano. El hallazgo más importante del estudio fue que el funcionamiento cognitivo en consumidores de metanfetaminas con psicosis persistente, se compara al de pacientes con esquizofrenia y es peor que los participantes que consumen metanfetaminas sin psicosis. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa entre el funcionamiento cognitivo de consumidores de metanfetaminas sin psicosis persistente y los controles sanos. Se plantea la necesidad de ampliar estudios para clarificar la relación causal de déficits cognitivos y psicosis persistente, así como los mecanismos que conecten el déficit cognitivo con el desarrollo de la psicosis en esta población. (Chen et al., 2015)

Los síntomas psicóticos se asocian a anomalías del metabolismo cerebral en usuarios de metanfetaminas, surgiendo preguntas sobre si estas comorbilidades psiquiátricas se asocian a una mayor prevalencia y severidad de deterioro cognitivo. Futuros estudios neuropsicológicos sobre la dependencia a metanfetaminas son necesarios para caracterizar sus cohortes en estos cofactores psiquiátricos y neuromédicos para examinar los potenciales efectos en resultados a nivel cognitivo. (Scott et al., 2007)

DISCUSIÓN

Discusión

Al analizar la información bibliográfica obtenida, queda claro que los efectos cognitivos en relación al consumo de drogas persiste siendo un tema controversial y al agregar la variable de la psicosis, este se convierte en un tema mucho más complejo en cuanto a su abordaje y su análisis. Los resultados en los diversos estudios, en muchos casos tienen resultados contradictorios que no permiten plantearse estrategias a seguir en cuanto a abordaje y prevención de pacientes con patología dual que pueden, o no, presentar alteraciones a nivel cognitivo.

Es innegable que el consumo de drogas es una actividad que va en aumento, tanto en nuestro país como a nivel internacional y el desarrollo de una patología psicótica secundaria al consumo de drogas tiende a ser más frecuente tanto en usuarios con predisposición genética como en los que no la tienen.

Los episodios psicóticos secundarios a drogas tienen algunas características que los caracterizan y permiten ayudar a diferenciarlos de episodios de psicosis primaria. Se sugiere en múltiples estudios que la incidencia de estos puede estar relacionada al tiempo de consumo y dosis utilizada. En general se describen más síntomas positivos y menos síntomas neurológicos suaves.

Los resultados en pruebas cognitivas en grupos de pacientes con psicosis por drogas son tan diversos como lo son los mismos pacientes. Como se plantea en la mayoría de estudios, el lograr estandarizar un grupo de estudio presenta múltiples dificultades, ya que en la mayoría de los casos no se cuenta pruebas de desempeño cognitivo a nivel basal o previo al episodio, además que el consumo de sustancias no tiende a ser específico de una sola sustancia, sino que

los usuarios suelen consumir múltiples sustancias, todo lo anterior plantea complicaciones metodológicas para la selección de pacientes, así como para lograr aislar resultados que permitan establecer las repercusiones puntuales a nivel cognitivo en usuarios con dicha patología.

Como se describe en múltiples estudios, el diagnóstico y abordaje temprano del déficit cognitivo asociado a psicosis secundaria al consumo de drogas, es de suma importancia para determinar la neurodisfunción asociada tanto al consumo de drogas como al proceso psicótico concomitante, más que a los efectos secundarios asociados a la medicación y así brindar un panorama más claro del proceso.

En cuanto a los estudios revisados, podemos destacar que en la mayoría de estos se evaluaron los efectos cognitivos de la marihuana en usuarios con sintomatología psicótica, no es de extrañar que el grueso de los estudios estén enfocados en esta sustancia ya que es la que más se consume en la actualidad. Dentro de los resultados expuestos cabe señalar que hay dos tendencias en cuanto a resultados, la primera en que se plantea que el cannabis tiene un efecto neuroprotector, lo cual genera dudas ya que se ha observado que entre más consumo de la sustancia presente un paciente, mayores son sus efectos a nivel cognitivo y aunque muchos estudios han arrojado resultados en la que los pacientes con antecedente de consumo antes de un PEP presentan mejor desempeño en pruebas cognitivas que los no consumidores, no se ha logrado demostrar que con la persistencia o aumento del consumo este efecto se perpetúe, más bien los resultados han sido contrarios. Además, otro factor a tomar en cuenta es que se plantea que los pacientes con PEP con antecedente de consumo de cannabis tienen un mejor funcionamiento premórbido que los pacientes con psicosis primaria y por lo tanto al comparar ambos grupos, el uso de marihuana parecería inocuo. La segunda tendencia se basa en resultados que indican que los efectos a nivel cognitivo son proporcionales a la duración y cantidad de

consumo. En estos los resultados que impresionan ser más consistentes en cuanto a deterioro a nivel cognitivo secundario a psicosis por cannabinoides son la afectación a nivel de atención, memoria, tanto de trabajo, como memoria a corto, mediano y largo plazo, así como velocidad de procesamiento. Algunos dominios que también vale la pena mencionar aunque no se hayan presentado resultados tan concluyentes como en los dominios anteriores son: deterioro en toma de decisiones, desinhibición y perseverancia, fluencia verbal, planeamiento, formación de concepto, tiempo de reacción, funcionamiento psicomotor y afectación del CI.

En relación al consumo de cocaína asociado a psicosis y deterioro cognitivo, no se han realizado muchos estudios y por lo tanto hay poca bibliografía al respecto, dentro de lo que se ha estudiado, los dominios más afectados serían la memoria, atención y toma de decisiones, algunos otros dominios que impresionan verse afectados pero en menor medida son la habilidad visoespacial, abstracción y razonamiento. Se plantea además que el consumo agudo produce una mejoría en la función cognitiva; sin embargo, su consumo crónico produce deterioro cognitivo, pero este es un campo en el que se requiere ampliar estudios.

En cuanto al uso de anfetaminas, los dominios que se ven mayormente afectados al relacionar consumo, psicosis y cognición, son la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento. Otros de los dominios afectados son la capacidad visoespacial, concentración y toma de decisiones. También parece ser que hay consenso en que la psicosis por uso de anfetaminas produce un déficit cognitivo semejante al de la esquizofrenia, lo cuál es preocupante y por lo tanto debe ser más estudiado y discutido.

En el caso expuesto, tenemos un joven masculino de 18 años, quien inicia con consumo de drogas en la adolescencia, específicamente a los 14 años de edad, este inicio temprano de consumo es un factor de riesgo para psicosis. El usuario reporta un consumo de 3 gramos por

semana de cocaína, con un periodo de abstinencia de 2 años. Además reporta consumo de cannabis desde los 15 años de edad, con un consumo de entre 1 y 2 puros al día, lo cual lo ubica como consumidor de tasa media. Además el paciente presentaba consumo activo de alcohol, el cuál ha demostrado en múltiples estudios que tiene efectos nocivos a nivel cognitivo. El usuario es estudiante de cuarto año y se reporta que perdió 2 años, octavo y noveno, se indica que esto estuvo en relación a ausencias en los diversos cursos; sin embargo, este periodo coincide con el inicio del consumo de drogas. Aunque estos datos no nos brindan un dato objetivo en cuanto a desempeño cognitivo, el joven ha logrado completar primaria y 4 años de secundaria, sin reportar adecuación curricular, por lo que su desempeño podría catalogarse como por lo menos adecuado, con una buena reserva cognitiva. Cabe señalar que sí se describen problemas de concentración en la infancia. No se reportan antecedentes de historia familiar de patología psiquiátrica o neurológica. La sintomatología descrita al ingreso, es consistente con los síntomas descritos en la bibliografía para psicosis por drogas, con predominio de síntomas positivos caracterizados por: alucinaciones visuales y auditivas, ideas delirantes místicas, paranoides y de grandiosidad, soliloquios, discurso desorganizado y risas inmotivadas. Como también se reporta en la bibliografía, en el usuario no se describen síntomas neurológicos suaves como lo son alteración de la coordinación motora, secuencia de actos motores complejos o desarrollo de reflejos primitivos, lo cuál concuerda con la bibliografía expuesta en que se plantea que en usuarios con episodios de psicosis por drogas los síntomas neurológicos suaves son leves o no se presentan. Otros síntomas descritos en el usuario son: insomnio, aislamiento, evitación e hiporexia. El usuario presentó tóxicos positivos por cannabinoides y anfetaminas a su ingreso. Estuvo ingresado durante 29 días.

A su egreso en la Clínica de Psicosis de primera vez se le realizaron pruebas cognitivas. En el gráfico 1 se expone la información que se encuentra en las tablas 1, 2 y 3; que corresponde a los resultados en la prueba SCIP-S realizada por el usuario al mes, tres meses y cuatro meses posterior al egreso del Hospital Nacional Psiquiátrico. Como se mencionó previamente, en la prueba realizada un mes posterior al egreso, aún el usuario mantenía consumo activo de marihuana; habiendo descontinuado esta sustancia para la segunda y tercera prueba. Según lo graficado se puede observar que el usuario, en comparación con población general; ajustando edad y escolaridad, presenta disminución en capacidades cognitivas, las cuales en su mayoría se encuentran cercanas a límite inferior esperado.

Se puede observar que en el caso de los resultados un mes posterior al egreso, el desempeño cognitivo es menor; y que para el tercer y cuarto mes hay una mejoría en algunos de los dominios. En el caso del aprendizaje verbal inmediato, el cual evalúa el aprendizaje verbal y los procesos relacionados con la codificación, el almacenaje y la recuperación de la información a corto plazo, esta prueba proporciona información sobre los procesos de recuperación mnésica del lóbulo frontal y sobre el funcionamiento ejecutivo del paciente (Pino et al, 2014). En el caso del usuario esta medida incrementa en 11 puntos entre el primer mes y el tercer mes; pero no hay modificaciones en el tercer y cuarto mes.

Respecto a los resultados de la prueba en memoria de trabajo, la cual además evalúa el control atencional, estudios científicos han mostrado que los pacientes con psicosis obtienen un peor rendimiento en las tareas atencionales, e incluso se ha llegado a postular como una de las características primordiales de la enfermedad, señalándola como un posible biomarcador de esta. Desde el punto de vista psicosocial, este bajo rendimiento se ha relacionado con una pobre ejecución en las tareas instrumentales, con una alteración de la capacidad para solucionar

problemas complejos, así como con una peor adaptación social (Pino et al, 2014). En el caso del usuario, esta medición se mantiene el mismo resultado en las tres pruebas realizadas; sin mejorar, pero tampoco empeorar su desempeño.

En las mediciones de fluidez verbal, aprendizaje verbal diferido y velocidad de procesamiento hay mejoría en el desempeño; en los dos primeros es progresivo durante las tres pruebas; en el caso de la velocidad de procesamiento aumenta del mes 1 al mes 3, sin presentar cambios posteriormente. En el caso de la fluidez verbal, estas mediciones proporcionan una medida de funcionamiento ejecutivo evaluando la cantidad de palabras de una categoría concreta que una persona es capaz de generar en un periodo limitado de tiempo. Tradicionalmente este tipo de tareas se subdividen en pruebas de fluidez semántica y tareas de fluidez verbal fonémica. Las pruebas de tipo fonémico han mostrado ser más sensibles al funcionamiento ejecutivo de los pacientes, de modo que a menor número de palabras evocadas podemos inferir un peor rendimiento en las funciones prefrontales. Además, es una medida que tiene una estrecha relación con la velocidad con la que procesan la información los pacientes psiquiátricos y se ha postulado como una área sensible a los efectos secundarios de sedación que producen algunos psicofármacos (Pino et al, 2014).

En relación al paciente, en donde se observa mayor mejoría es en el aprendizaje verbal diferido, pasando de un puntaje inicial de 22 a uno de 62 al cuarto mes. El apartado de aprendizaje verbal evalúa este y los procesos relacionados con la codificación, el almacenaje y la recuperación de la información a largo plazo. Evalúa más concretamente la capacidad que tiene el evaluado de recuperar la información mnésica que había codificado y almacenado, parte de la concepción teórica de que un buen rendimiento mnésico en este tipo de pacientes se ha relacionado con una mejor ejecución en las actividades de la vida cotidiana, una mejor

integración en la comunidad y una mayor adquisición de habilidades psicosociales (Pinto et al, 2014).

La velocidad de procesamiento fue la única variable que puntuó en rango bajo, en comparación con los baremos de la prueba, para población general, de una edad y nivel académico similar. Este apartado evalúa la velocidad psicomotora y tiene una importancia fundamental, ya que la velocidad con la que procesamos la información constituye la base para el correcto funcionamiento de otras funciones cognitivas más complejas. Numerosos estudios han confirmado un déficit en el funcionamiento psicomotor de los pacientes con esquizofrenia, llegándose a considerar como uno de los principales síntomas negativos y cognitivos de este tipo de enfermedades. La aplicación de esa prueba ofrece una medida de la velocidad con la que el evaluado procesa la información, por lo que también puede ser útil para identificar la sedación que producen algunos psicofármacos como efecto secundario (Pinto et al, 2014).

De acuerdo a la bibliografía revisada, el funcionamiento cognitivo mejora después de 2 semanas de abstinencia y en los casos en que no hay afectación permanente, con abstinencia de 6 semanas se retorna a un funcionamiento normal, con lo cual los resultados obtenidos en el usuario concuerdan con la teoría, ya que el usuario con consumo activo (primer prueba) presenta mayor afectación en la mayoría de los dominios cognitivos, y al estar en abstinencia (segunda y tercera prueba) los resultados presentan mejoría. Sin embargo, destaca que la memoria de trabajo no mejora a pesar de semanas de abstinencia lo cual no es esperado según la información revisada, en donde describen que uno de los dominios que usualmente se logran restaurar en el caso de consumo de cannabis es la memoria, pero debemos recordar que el usuario también tenía tóxicos positivos por anfetaminas y que estas tienden a producir deterioro cognitivo permanente, por lo que en este caso la combinación de ambas drogas puede tener injerencia en los resultados.

Respecto a las mismas pruebas, pero comparadas con población diagnosticada con Esquizofrenia o Trastorno Afectivo Bipolar, los resultados obtenidos son los que se presentan en la gráfica 2; correspondiendo, al igual que el previo, al mes, tres meses y cuatro meses posterior al egreso. También ajustado a una población en el mismo rango de edad y nivel académico que el usuario. En esta gráfica se puede observar que el usuario; al contrario de la previa, presenta resultados en la mitad superior del puntaje. Llama la atención que en aprendizaje verbal inmediato y memoria de trabajo los resultados en el tercer y cuarto mes puntúan más bajo que en el primer mes post egreso, momento en el cual el usuario aún se encontraba en consumo activo de marihuana. Respecto a la fluidez verbal y a la velocidad de procesamiento los resultados se mantienen muy similares en los tres momentos en los que se realiza las pruebas. En el caso del aprendizaje verbal diferido, es la única función en la cual se observa una mejoría progresiva. En los resultados totales (las 5 funciones en estudio), en ambas gráficas se puede observar que sí hay una mejoría progresiva en el rendimiento.

A partir de los datos obtenidos, tanto a nivel bibliográfico, como del caso expuesto, consideramos que hay algunos puntos a destacar para ampliar estudios con respecto a este tema. Primero, es de importancia poder determinar de manera objetiva el tipo, la cantidad y la frecuencia del consumo de sustancias, ya que como se muestra en la mayoría de los estudios, el uso o la dependencia de sustancias se cuantifica de manera descriptiva, con cuestionarios realizados al paciente. La objetivación de estos datos nos permitiría esclarecer de manera más puntual las consecuencias que tendría cada droga o la combinación de estas, en la función cognitiva de este grupo de pacientes con sintomatología psicótica, pudiendo llevar a cabo una objetivación de los datos por medio de herramientas en la entrevista donde se obtenga información más amplia, clara y estandarizada para todos los usuarios con consumo de drogas.

Así mismo en futuros estudios sería de importancia poder tener grupos de análisis con una población mayor, ya que la mayoría de estudios son realizados con poblaciones pequeñas que dificulta el poder extrapolar los datos a la población general. Además en la medida de lo posible lograr un mejor control de variables que permitan aislar el efecto de las drogas y que variables externas no influyan en los resultados.

Parece claro que este es un tema de vital importancia para la salud pública y que por lo tanto requiere de más sustento científico para esclarecer los resultados contradictorios que muchas veces arrojan los estudios a nivel internacional; sin embargo, para lograr obtener resultados más fidedignos parece que en nuestro país se necesita empezar por obtener información basal de los usuarios que nos permita plantear nuevos estudios para obtener datos de nuestra población, los cuales podrían realizarse a nivel de atención primaria para lograr abarcar una mayor población. Con la introducción de tecnología como el expediente electrónico, podría estar al alcance realizar por lo menos de manera inicial un tamizaje a nivel cognitivo de la población que se encuentra en un rango de edad más vulnerable en relación al consumo de drogas y desarrollo de psicosis; y a partir de estos datos realizar investigaciones que brinden datos contundentes en cuanto a los efectos a nivel cognitivo de los episodios de psicosis por drogas.

CONCLUSIONES

Conclusiones

La información bibliográfica asociada a efectos cognitivos y consumo de drogas arroja resultados muy diversos, que van desde deterioro cognitivo asociado al consumo de drogas, hasta neuroprotección; con estos resultados es evidente la importancia de ampliar estudios al respecto; en los cuales se pueda utilizar herramientas más unificadas que permitan una adecuada comparación de los datos en los diferentes estudios; para así poder tener resultados más claros y poderlos implementar en los programas de salud en este grupo de población.

La necesidad de programas de prevención de consumo de drogas; así como atención temprana a poblaciones en riesgo o en consumo de sustancias psicoactivas es indispensable para una adecuada respuesta a esta problemática que va en aumento en nuestra población y a nivel mundial; y que se evidencia con mayor claridad a episodios psicóticos y por ende a deterioro cognitivo.

Es de vital importancia captar de manera temprana a la población con consumo activo de drogas, para así poder determinar la neurodisfunción asociada tanto al consumo de drogas como al potencial proceso psicótico que pueden desarrollar; para esto es de gran valor contar con pruebas de tamizaje de desempeño cognitivo y síntomas asociados a psicosis, en servicios de salud primarios, para poder conocer el basal de los usuarios y de esta manera determinar con mayor atino y prontitud cuando el usuario esta en riesgo de desarrollar un episodio psicótico asociado a drogas; así como un posible deterioro cognitivo; que afectaría al usuario en diversas áreas. De esta manera, se podría trabajar más en programas de prevención en el área de salud, pudiendo redireccionar a estos usuarios a centros o unidades especializadas en patología dual.

Respecto al consumo de marihuana, hay estudios que plantean una neuroprotección por parte de esta sustancia; sin embargo, el grueso de los estudios lo que arroja es que a mayor consumo de la sustancia, mayores son los efectos negativos en el desempeño de las pruebas cognitivas. Hay múltiples variables que interfieren en estos resultados, como lo son la cantidad del consumo y tipo de marihuana a la que está expuesta la persona, que por lo general no se especifica en los estudios; así como el tiempo de consumo, que es una variable de gran importancia. Otro aspecto de gran importancia es el funcionamiento premórbido del grupo o persona en estudio; con lo cual por lo general no se cuenta de manera objetiva, y es aquí donde cobra gran importancia la realización de un tamizaje previo.

Otras drogas, como por ejemplo la cocaína no han sido estudiadas de manera tan amplia como la marihuana; sin embargo, dentro de lo que se conoce de la cocaína, los dominios más afectados son memoria, atención y toma de decisiones; en general muy asociados a la red prefrontal y a la red límbica. Respecto a las anfetaminas, también los dominios más afectados son la memoria, la atención y en este caso la velocidad de procesamiento. Cabe destacar que las anfetaminas producen un déficit cognitivo similar al observado en la esquizofrenia, por lo que sería importante ampliar los estudios asociados a este tema.

El realizar estudios longitudinales prospectivos nos permitiría obtener datos a partir de comparaciones de desempeño cognitivo entre los sujetos antes del inicio del consumo, durante y después de la cesación del mismo. Sin importar los resultados, dichos estudios serían beneficiosos ya que si se concluye que el consumo de alguna droga protege a nivel cognitivo se podría desarrollar un tratamiento para mejoría cognitiva, utilizando esta sustancia como base de la misma. Y si se asocia a declinación cognitiva se pueden desarrollar intervenciones dirigidas a la reducción del consumo de drogas, para usuarios con consumo activo, con el objetivo de

reducir las recaídas y duración de la psicosis. Además en esta población se podrían plantear estrategias de intervenciones tempranas para mejorar los procesos cognitivos que se vean afectados y por lo tanto disminuir las consecuencias a largo plazo, así como preservar las funciones que no se vean deterioradas. Además se podría informar a la población en riesgo, principalmente adolescentes y adultos jóvenes, las posibles consecuencias que tendría el consumo de drogas a nivel de trastornos mentales y funcionamiento cognitivo.

A nivel de atención secundaria o terciaria, también consideramos de suma importancia a estandarización de un programa para abordaje y seguimiento de los usuarios con patología dual a nivel nacional. Establecer un protocolo que incluya pruebas cognitivas estandarizadas a partir de las cuales trabajar con el usuario de manera más individualizada. Además, como se indica en la revisión realizada, tan solo en relación al consumo de las tres sustancias expuestas, se reportó que con el uso de cannabis se puede observar pérdida del volumen cerebral, afectación a nivel del hipocampo, estriado y corteza orbitofrontal; en relación al consumo de cocaína hay aumento en la incidencia de hemorragia cerebral y con el consumo de anfetaminas también se ha asociado hemorragia cerebral, isquemia y daño en la corteza cerebral prefrontal. Por todo lo anterior es que sería de suma importancia, a nivel de centros especializados, tener acceso a estudios de imágenes que complementen el estudio de estos pacientes y por lo tanto su mejor abordaje.

Está claro que los resultados de un solo paciente o de un solo caso no pueden extrapolarse a toda la población y de allí surge la necesidad de realizar estudios que nos brinden datos estadísticamente significativos que permitan afinar y guiar el manejo de pacientes con patología dual, especialmente en un área tan sensible para el desempeño en la vida diaria como lo es el desempeño cognitivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias bibliográficas

Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2014). A Systematic Review of Cognitive Function in First-Episode Psychosis, Including a Discussion on Childhood Trauma, Stress, and Inflammation. *Frontiers in Psychiatry, 4*.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00182>

American Psychiatric Association (Ed.). (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Archie, S., Rush, B. R., Akhtar-Danesh, N., Norman, R., Malla, A., Roy, P., & Zipursky, R. B. (2006). Substance Use and Abuse in First-Episode Psychosis: Prevalence Before and After Early Intervention. *Schizophrenia Bulletin, 33*(6), 1354-1363.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm011>

Barch, D. M., & Sheffield, J. M. (2014). Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement. *World Psychiatry, 13*(3), 224-232.

<https://doi.org/10.1002/wps.20145>

Barnes, T., Mutsatsa, S., & Ton, S. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia, 7.

Bianconi, F., Bonomo, M., Marconi, A., Kolliakou, A., Stilo, S. A., Iyegbe, C., ... Di Forti, M. (2016). Differences in cannabis-related experiences between patients with a first episode of psychosis and controls. *Psychological Medicine, 46*(05), 995-1003.

<https://doi.org/10.1017/S0033291715002494>

Bramness, J. G., & Rognli, E. B. (2016). Psychosis induced by amphetamines: *Current Opinion in Psychiatry*, 29(4), 236-241.

<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000254>

Bugra, H., Studerus, E., Rapp, C., Tamagni, C., Aston, J., Borgwardt, S., & Riecher-Rössler, A. (2013). Cannabis use and cognitive functions in at-risk mental state and first episode psychosis. *Psychopharmacology*, 230(2), 299-308.

<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3157-y>

Chacón, W., & Madrigal, S. (2012). Consumo de Drogas en Costa Rica. Encuesta Nacional 2010. Consumo de Cocaína y Crack. *Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia*, 35.

Chen, C.-K., Lin, S.-K., Chen, Y.-C., Huang, M.-C., Chen, T.-T., Ree, S. C., & Wang, L.-J. (2015). Persistence of psychotic symptoms as an indicator of cognitive impairment in methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 158-164.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.035>

CIE-10 Décima revisión de la clasificación de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. (1992). Madrid: Meditor.

Clausen, L., Hjorthøj, C. R., Thorup, A., Jeppesen, P., Petersen, L., Bertelsen, M., & Nordentoft, M. (2014). Change in cannabis use, clinical symptoms and social functioning among patients with first-episode psychosis: a 5-year follow-up study of patients in the OPUS trial. *Psychological Medicine*, 44(01), 117-126.

<https://doi.org/10.1017/S0033291713000433>

- Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions: *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 1-8.
<https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820c23fa>
- De la Serna, E., Mayoral, M., Baeza, I., Arango, C., Andrés, P., Bombin, I., ... Castro-Fornieles, J. (2010). Cognitive Functioning in Children and Adolescents in Their First Episode of Psychosis: Differences Between Previous Cannabis Users and Nonusers. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(2), 159-162.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181cc0d41>
- Dean, A. C., Morales, A. M., Helleman, G., & London, E. D. (2018). Cognitive deficit in methamphetamine users relative to childhood academic performance: link to cortical thickness. *Neuropsychopharmacology*, 43(8), 1745-1752.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0065-1>
- D'Souza, D. C., Abi-Saab, W. M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., ... 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>
- Euro-DEN Research Group, Vallersnes, O. M., Dines, A. M., Wood, D. M., Yates, C., Heyerdahl, F., ... Dargan, P. I. (2016). Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series. *BMC Psychiatry*, 16(1).
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-1002-7>

- Ferraro, L., Russo, M., O'Connor, J., Wiffen, B. D. R., Falcone, M. A., Sideli, L., ... Di Forti, M. (2013). Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 129-135.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.046>
- Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M. A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J., & Harris, A. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics, 10.
- Fonseca Chaves, S., Bejarano Orozco, J., Chacón Serrano, William, W., Mendez Muñoz, J., & Salas Aguilar, C. (2015). IV Encuesta Nacional sobre el consumo de drogas en población de educación secundaria. *Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia. Area de desarrollo Institucional. Proceso de investigación*, 1-97.
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., ... Borgwardt, S. (2012). Cognitive Functioning in Prodromal Psychosis: A Meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *69*(6).
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>
- González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Álvarez-Jiménez, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pelayo-Terán, J. M., Pérez-Iglesias, R., & Vázquez-Barquero, J. L. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(11), 968-977.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.08.009>
- Gould, T. (2010). Addiction and Cognition.pdf. *Addiction, Science and Clinical Practice*, 4-14.

- Ham, S., Kim, T. K., Chung, S., & Im, H.-I. (2017). Drug Abuse and Psychosis: New Insights into Drug-induced Psychosis. *Experimental Neurobiology, 26*(1), 11.
<https://doi.org/10.5607/en.2017.26.1.11>
- Hanna, R. C., Shalvoy, A., Cullum, C. M., Ivleva, E. I., Keshavan, M., Pearlson, G., ... Ghose, S. (2016). Cognitive Function in Individuals With Psychosis: Moderation by Adolescent Cannabis Use. *Schizophrenia Bulletin, 42*(6), 1496-1503.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw030>
- Hasin, D. S. (2018). US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems. *Neuropsychopharmacology, 43*(1), 195-212.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.198>
- Hauser, S., & Son, A. J. (2017). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* (4th ed.). San Francisco, California: McGraw Hill Education.
- Helle, S., Gjestad, R., Johnsen, E., Kroken, R. A., Jørgensen, H. A., & Løberg, E. M. (2014). Cognitive changes in patients with acute phase psychosis-Effects of illicit drug use. *Psychiatry Research, 220*(3), 818-824.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.062>
- Kraan, T., Velthorst, E., Koenders, L., Zwart, K., & Ising, H. K. (2016). Cannabis use and transition to psychosis in individuals at Ultra High Risk: Review and Meta-Analysis, 18.
- Leeson, V. C., Harrison, I., Ron, M. A., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2012). The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 38*(4), 873-880.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbq153>

Mazzoncini, R., Donoghue, K., Hart, J., Morgan, C., Doody, G. A., Dazzan, P., ... Fearon, P. (2010).

Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *121*(5), 351-358.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01483.x>

Meijer, J. H., Dekker, N., Koeter, M. W., Quee, P. J., van Beveren, N. J. M., Meijer, C. J., &

Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. (2012). Cannabis and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings. *Psychological Medicine*, *42*(04), 705-716.

<https://doi.org/10.1017/S0033291711001656>

Morales, N., Tizón, J. L., Cabré, V., & Artigue, J. (2012). Estudio de la calidad de vida en pacientes con psicosis incipiente., 16.

Núñez, C., Ochoa, S., Huerta-Ramos, E., Baños, I., Barajas, A., Dolz, M., ... Usall, J. (2016).

Cannabis use and cognitive function in first episode psychosis: differential effect of heavy use. *Psychopharmacology*, *233*(5), 809-821.

<https://doi.org/10.1007/s00213-015-4160-2>

Palaniyappan, L., Das, T., & Dempster, K. (2017). The neurobiology of transition to psychosis.

Journal of Psychiatry & Neuroscience, *42*(5), 294-299.

<https://doi.org/10.1503/jpn.170137>

Pantelis, C., Wannan, C., Bartholomeusz, C. F., Allott, K., & McGorry, P. D. (2015). Cognitive intervention in early psychosis — preserving abilities versus remediating deficits.

Current Opinion in Behavioral Sciences, 4, 63-72.

<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.02.008>

Patel, R., Wilson, R., Jackson, R., Ball, M., Shetty, H., Broadbent, M., ... Bhattacharyya, S. (2016).

Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: an observational study. *BMJ Open*, 6(3), e009888.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009888>

Pencer, A., & Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *J Psychiatry Neurosci*, 7.

Pino, Ó., Guilera, G., Gómez, J., & Rojo, J. E. (2006). Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos, 6.

Pregelj, P. (2009). Neurobiological aspects of psychosis and gender. *Psychiatria Danubina*, 21, 4.

Rabin, R. A., Zakzanis, K. K., & George, T. P. (2011). The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 128(1-3), 111-116.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.017>

Radhakrishnan, R., Wilkinson, S. T., & D'Souza, D. C. (2014). Gone to Pot: A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 5.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00054>

Rodríguez-Sánchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Mata, I., Moreno-Calle, T., Perez-Iglesias, R., González-Blanch, C., ... Crespo-Facorro, B. (2010). Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 142-151.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.017>

Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (2001). Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*(2), 250-257.

[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00204-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00204-X)

Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., ... Rejas, J.

(2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia Research*, *116*(2-3), 243-251.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.005>

Ruiz-Veguilla, M., Gurpegui, M., Barrigón, M. L., Ferrín, M., Marín, E., Rubio, J. L., ... Cervilla, J.

(2009). Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophrenia Research*, *107*(2-3), 158-164.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.08.001>

Schacht, J. P., Hutchison, K. E., & Filbey, F. M. (2012). Associations between Cannabinoid

Receptor-1 (CNR1) Variation and Hippocampus and Amygdala Volumes in Heavy Cannabis Users. *Neuropsychopharmacology*, *37*(11), 2368-2376.

<https://doi.org/10.1038/npp.2012.92>

Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I.

(2007). Neurocognitive Effects of Methamphetamine: A Critical Review and Meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 275-297.

<https://doi.org/10.1007/s11065-007-9031-0>

- Spronk, D. B., van Wel, J. H. P., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1838-1859.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.003>
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R., & White, C. (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10 year follow up.pdf.
- Tucker, P. (2009). Substance Misuse and Early Psychosis. *Australasian Psychiatry*, 17(4), 291-294.
<https://doi.org/10.1080/10398560802657314>
- United Nations Office of Drugs and Labor. (2018). *World Drug Report 2018*. S.l.: United Nations.
- Uribe Lopez, L., Montealegre Oviedo, I., & Diaz Mazariegos, J. (2017). Consumo de cannabis como factor asociado a primer episodio psicótico en pacientes atendidos en Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica, durante el año 2016. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 624, 105-114.
- Vik, P. W., Cellucci, T., Jarchow, A., & Hedt, J. (2004). Cognitive impairment in substance abuse. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(1), 97-109.
[https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(03\)00110-2](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(03)00110-2)
- Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., ... Baler, R. (2016). Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 292.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>