

FACTORES GENÉTICOS Y COGNITIVOS EN ESTUDIANTES DE NIVEL SUPERIOR EN CONSUMIDORES Y NO CONSUMIDORES DE MARIHUANA

Salinas Medina Lizeth Karina (1), Susana Ruiz Chávez (2) Dra. Herlinda Aguilar Zavala (3)

1 [Lic. Enfermería, Universidad Veracruzana] | Dirección de correo electrónico: [karygod28@hotmail.com]

2 [Licenciatura en Biología Experimental, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [mina.ck9@hotmail.com]

3 [Enfermería clínica, División de ciencias de la salud e Ingenierías, Campus Celaya- Salvatierra, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [linda_az99@hotmail.com]

Resumen

Actualmente el consumo de drogas es uno de los problemas sociales y de salud pública más importantes. La marihuana es la sustancia ilícita más consumida a nivel mundial y en México. Estudios respecto al efecto nocivo de la marihuana en las funciones cognitivas han tenido resultados contradictorios. En este estudio se evaluaron funciones cognitivas de atención y memoria en estudiantes universitarios consumidores y no consumidores de cannabis. Se incluyeron 14 consumidores y 31 no consumidores, se aplicaron cuestionarios de datos generales y NEUROPSI. Los consumidores presentan mejor desempeño en las subpruebas de fluidez verbal ($p=0.008$), Stroop ($p=0.002$), cubos regresión ($p=0.035$), memoria lógica y evocación de memoria lógica ($p=0.03$, en ambas); así como en el índice total de atención y funciones ejecutivas y en el total de NEUROPSI ($p=0.013$ y 0.01 , respectivamente). De los 45 sujetos incluidos en el estudio, se genotipificaron 10 muestras de ADN. Se concluye que los consumidores tuvieron mejor ejecución en las pruebas de memoria y atención que los grupos controles. Es necesario continuar con la extracción de los ADNs pendientes para obtener una conclusión definitiva en la relación entre polimorfismo 5HTTLPR y el consumo.

Abstract

Nowadays, drug use is one of the most important social and health problems. Marijuana is the most commonly used illegal drug in Mexico and worldwide. Several researches regarding marijuana's harmful effects to cognitive functions have shown contradictory results. Throughout this research, specific cognitive functions, attention and memory, have been evaluated on university cannabis users and non-users. The 14 users and 31 non users included in this research took general information surveys and the NEUROPSI. The consumers present better performance in the subtests of verbal fluency ($p=0.008$), Stroop ($p=0.002$), regression cubes ($p=0.035$), logic memory and logic memory evocation; as well as on the attention and cognitive functions total rate and on NEUROPSI total ($p=0.013$ and 0.01 , respectively). Therefore, it is possible to conclude that regular cannabis users had a better performance on attention and memory tests than the non-users students. Of 45 subjects in the study, genotipificaron 10 samples of DNA. It is concluded that consumers had better execution on tests of memory and attention than control groups. It is necessary to continue with the extraction of the hanging DNAs to obtain a definitive conclusion in the relationship between polymorphism 5HTTLPR and the consumption.

Palabras Clave

Cannabis; THC; 5HTTLPR; Atención; Memoria.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad uno de los problemas sociales y de salud pública más importantes es el consumo de drogas, la marihuana se encuentra como la sustancia más utilizada de las drogas ilícitas [1]. Actualmente la prevalencia de dicha sustancia parece haberse reducido, sin embargo, en los Estados Unidos ha conducido al aumento de su consumo, debido a que el público considera que el cannabis es la menos dañina de las drogas ilícitas [2], mientras que en México en 2011 las Encuestas Nacionales de Adicciones (ENA), menciona que el índice del consumo de marihuana es la de mayor consumo con una prevalencia del 1.2% en la población nacional total de entre 12 a 65 años de edad, ubicándolo en uno de los países con menor prevalencia de consumo, pero a su vez, sigue reportando incrementos de la sustancia [3]. Por otra parte el Centro de Integración Juvenil de Celaya (CIJ) indica que en el primer semestre del 2011, la droga ilícita que muestra una tendencia creciente es el cannabis sativa con un porcentaje de 78.5%, seguido de los inhalables 44.2%, alucinógenos 8.0%, y la cocaína que representa una tendencia baja en su consumo. Por perfil sociodemográfico, la mayor demanda de tratamiento en el CIJ fue de los hombres (77.2%), de 15 a 19 años de edad (31.9%) [4].

La marihuana es un término utilizado para referirse a los diversos preparados psicoactivos de la planta Cannabis sativa. La principal sustancia psicoactiva de la marihuana es el delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) [5].

Existen estudios que evidencian el efecto que tiene la marihuana a nivel cognitivo, en especial en la memoria, atención, emoción y toma de decisiones [6], lo anterior depende de la cantidad, la edad de inicio y el tiempo que se lleva consumiendo [7]. Respecto al efecto de la marihuana en la atención, hay estudios que muestran una alteración de la atención transitoria que es evidente a los siete días de haber consumido, pero desaparece a los 28 días [8,9]. Jager en 2007 realiza un estudio en donde compara el desempeño durante la realización de tareas de atención y memoria asociada a los individuos consumidores y no consumidores de cannabis y no se encontraron diferencias significativas [10], pero otros autores encontraron

que aquellos que consumían dosis altas de THC mejoraban su atención de manera significativa. Haney y col. encontraron que los usuarios de consumo diario, mejoraron en una tarea de atención dividida. En cuanto a la memoria de trabajo, toda la evidencia indica que el consumo afecta de manera significativa. Otros afirman que pueden llevar a cabo diversas pruebas cognitivas de manera exitosa pero les toma más tiempo que a los no consumidores [11]. Anteriormente se han realizado estudios donde han asociado el uso de cannabis y la educación, mostrando que estudiantes consumidores se relacionan con un bajo rendimiento y abandono escolar temprano [12].

El genotipo 5-HTTLPR se denomina como la "región polimórfica asociada al transportador de serotonina, se presenta con 2 variantes alélicas (L, largo, y S, corto) con diferente eficacia transcritora, siendo S comparativamente menos eficaz que L [13]. En estudios in vitro se ponen de manifiesto las tres variantes polimórficas (SS, SL y LL) con diferencias en los niveles de transcripción [14]. El funcionamiento del transportador de serotonina (5HTT) está implicado como mediador clave de los estados de ánimo, impulsividad y conductas adictivas, y al existir una disfunción de la serotonina se va asociando con la agresión y conductas antisociales [15]. Estudios han mostrado que las personas que llevan uno o dos alelos S tienen una mayor vulnerabilidad al estrés, incluyendo la ansiedad y la depresión mayor [16-18]

Vaske y autores en 2009 revelan que el transportador de serotonina (5HTT) puede moderar los efectos del uso de marihuana en los trastornos cognitivos y de comportamiento [19]. Estudios han reportado la asociación del gen 5HTT en pacientes alcohólicos y fumadores de tabaco, los pacientes alcohólicos presentan disminución en los niveles de 5-HTT, lo que a su vez está asociado con el establecimiento de trastornos psiquiátricos [20-22].

Existen pocos estudios que describen la relación de factores genéticos como el polimorfismo 5HTTLPR y factores cognitivos (memoria y trabajo) con el consumo de cannabis. Por todo esto el objetivo de la presente investigación es encontrar la relación entre el polimorfismo 5HTTLPR, y los estudiantes de nivel superior

consumidores y no consumidores de marihuana en la ciudad de Celaya, Guanajuato. Asimismo, asociar el rendimiento de la memoria y atención de trabajo con su consumo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 45 estudiantes universitarios de diversas instituciones de nivel superior públicas y privadas. 14 son consumidores frecuentes de cannabis y 31 no consumidores. Los consumidores debían ser regulares: al menos 1 vez por semana durante mínimo un año. Se les aplicaron cuestionarios de datos generales y un instrumento para medir Memoria y Atención (NEUROPSI). Se les tomó muestra de sangre para la extracción de ADN y determinar las variantes alélicas del polimorfismo 5HTTLPR (S/S, L/S, L/L) mediante PCR, y electroforesis. Se utilizó una prueba de t-student para muestras independientes entre grupo control y grupo experimental considerando una p menor a 0.05 como significancia estadística.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el grupo de consumidores, el 71% de los voluntarios fueron hombres, mientras que en el grupo de los controles, la mayoría fueron mujeres con el 54%. La edad de los participantes se encontraba entre los 18 y los 22 años.

En la tabla 1 se muestran los resultados totales de la prueba NEUROPSI, en los cuales encontramos diferencias significativas entre ambos grupos con un valor de $p=0.010$, siendo los consumidores

Tabla 1. Total NEUROPSI

Totales	Consumidores		No consumidores		P
	Media ± DS		Media ± DS		
AyFE*	113.08	± 9.23	102.86	± 12.02	0.013
Memoria	104.62	± 9.81	96.43	± 13.63	0.069
NEUROPSI	109.62	± 7.01	98.24	± 13.75	0.010

*Atención y funciones ejecutivas

quienes presentaron un puntaje mayor con una desviación estándar menor.

Para Atención y funciones ejecutivas se obtuvo un valor de $p=0.013$. En memoria no hubo diferencias entre ambos grupos. Las diferencias significativas se resaltan con rojo en todas las tablas.

En las tablas 2 y 3 se observan diferencias significativas tanto en el área de atención como en memoria. Las diferencias significativas se presentaron en las sub escalas de fluidez verbal fonológica ($p=0.008$), en la prueba de Stroop tanto en tiempo como en los aciertos ($p=0.002$ y $p=0.024$ respectivamente), en la regresión de cubos ($p=0.035$) y en memoria lógica de historias en codificación ($p=0.036$) como en la evocación ($p=0.034$), en general los consumidores presentan mejor desempeño en comparación con los no consumidores.

Al respecto, estudios en humanos consumidores de cannabis sugieren un aumento en la memoria de trabajo debido a que una exposición crónica a cannabinoides aumenta la actividad en el estriado dorsal, mientras que la administración aguda daña

Tabla 2. Atención y funciones ejecutivas

ÁREA	SUBESCALAS	Consumidores		No consumidores		p
		Media ± DS		Media ± DS		
Atención y concentración	Orientación total	10.00	± 0.00	10.00	± 0.00	
	Dígitos progresión	10.00	± 2.45	9.43	± 3.37	0.600
	Cubos progresión	11.92	± 2.96	10.43	± 2.38	0.115
	Detección visual	11.62	± 2.10	10.38	± 3.32	0.241
	Detección dígitos	11.77	± 0.83	10.81	± 1.57	0.051
	Series sucesivas	9.77	± 3.39	8.62	± 3.75	0.375
	Formación categorías	11.54	± 2.79	12.19	± 1.57	0.388
Funciones ejecutivas	Fluidez verbal semántica	10.31	± 1.89	9.24	± 2.96	0.255
	Fluidez verbal fonológica	10.62	± 2.43	7.90	± 2.90	0.008
	Fluidez no verbal	11.69	± 2.43	9.81	± 3.20	0.079
	Funciones motoras	10.46	± 2.96	8.86	± 3.07	0.143
	Stroop tiempo interferencia	11.54	± 1.05	10.29	± 1.06	0.002
	Stroop aciertos interferencia	11.46	± 1.45	9.62	± 2.56	0.024

Tabla 3. Memoria

ÁREA	SUBESCALAS	Consumidores		No consumidores		p
		Media ± DS		Media ± DS		
Trab.	Digitos regresión	11.69 ± 3.47		11.4 ± 2.80	8	0.843
	Cubos regresión	12.46 ± 3.57		9.57 ± 3.79		0.035
	Curva memoria	11.62 ± 2.02		11.4 ± 2.31	3	0.812
Codificación	Pares asociados	10.69 ± 2.06		10.2 ± 2.32	4	0.567
	M. lógica historias	10.85 ± 3.05		8.29 ± 3.45		0.036
	Fig. Rey-Osterreith	7.38 ± 2.22		7.19 ± 3.19		0.849
Evocación	Caras	10.38 ± 2.22		8.43 ± 4.20		0.132
	M. verbal espontánea	10.92 ± 2.22		11.7 ± 1.93	1	0.280
	M. verbal por claves	11.08 ± 2.36		11.9 ± 2.07	0	0.291
	M. verbal reconocimiento	8.92 ± 3.12		10.2 ± 2.59	4	0.193
	Pares asociados	11.23 ± 1.54		10.4 ± 1.89	8	0.234
	M. lógica historias	11.31 ± 3.04		8.71 ± 3.48		0.034
	Fig. Rey-Osterreith	10.00 ± 1.47		8.33 ± 3.29		0.096
	Reconocimiento de caras	9.85 ± 3.11		8.95 ± 3.07		0.418

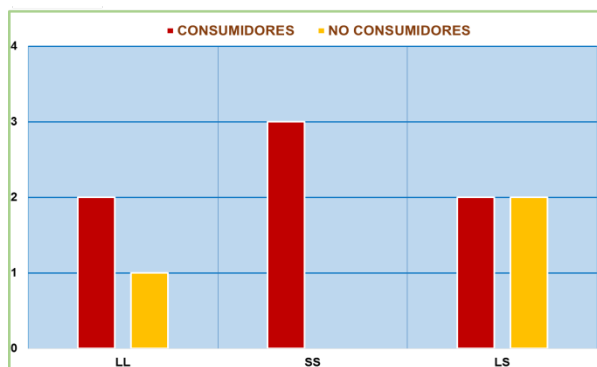
los mecanismos agonistas y antagonistas de ésta misma estructura cerebral [23].

Asimismo, existen autores que afirman que las relaciones familiares de consumidores y su estilo de vida están afectadas de manera significativa [25,24]; Sin embargo hay que señalar que la mayoría de nuestra población son estudiantes que aún se encuentran insertos en un ambiente familiar nuclear de origen y que su condición de estudiantes determina de algún modo el medio social en el que se desenvuelven.

En este estudio se encontró que no hay alteraciones en la atención y memoria de trabajo en los estudiantes consumidores, estos resultados contradicen con los obtenidos por otros autores como Riba [26] y col. quienes afirman que los consumidores de cannabis tienen menor rendimiento en la memoria de trabajo incluso cuando estén en abstinencia y libre de drogas.

En cuanto a los factores genéticos relacionados con el consumo de cannabis, se pudieron realizar 10 extracciones de ADN (7 del grupo de los consumidores y 3 del grupo control). En la gráfica 1 se muestran las frecuencias alélicas (LL, SS y LS) encontradas por los grupos consumidores y no consumidores.

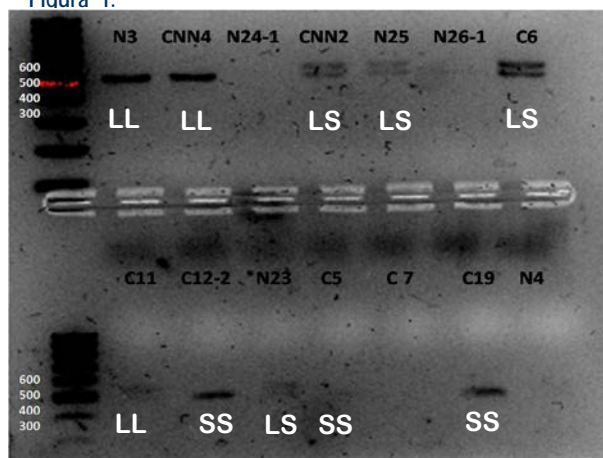
Gráfica 1.



En la figura 1 se muestran las variantes alélicas del polimorfismo 5HTTLPR de las diez extracciones de ADN realizadas.

Debido a que solo se cuentan con 10 muestras genotipificadas, de los 45 sujetos reclutados al estudio, no se pueden realizar deducciones respecto a la relación entre el polimorfismo y las mediciones en el consumo de cannabis.

Figura 1.



CONCLUSIONES

Los consumidores de marihuana presentan mejores rendimientos en las pruebas de atención y memoria en comparación con los no consumidores. Respecto a los resultados genéticos es necesario continuar con la extracción de los ADNs pendientes y así completar la muestra de estudio para sacar posteriormente una conclusión definitiva de la relación entre el polimorfismo 5HTTLPR y el consumo de la marihuana.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los miembros del laboratorio de Biología Molecular y Genética Conductual del Campus Celaya – Salvatierra de la Universidad de Guanajuato. Así como a los voluntarios que participaron en este estudio.

REFERENCIAS

[1] Organización Mundial de la Salud. Gestión de abuso de sustancias: Cannabis (2015). Recuperado de: http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/

[2] Oficinas de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe mundial sobre las drogas (2014). Recuperado de: https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603_spanish.pdf

[3] Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Drogas ilícitas (2012). 1ra ed. México, Df. Recuperado de: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_DROGAS_ILICITA_S_pdf

[4] Centro de Integración Juvenil de Celaya. EBCO: Estudio Básico de Comunidad Objetivo. Diagnóstico del consumo de drogas en el área de influencia del CIJ Celaya (2013). Recuperado de: <http://www.cij.gob.mx/ebco2013/centros/9050SD.html>

[5] Pastor, I & Lasoa, F. (2005). Polimorfismos del ADN en el alcoholismo. *Med Clin Barc*, 124(11), 417-418.

[6] Torres, G. & Fiestas, F. (2002). Efectos de la marihuana en la cognición: Una revisión desde la perspectiva neurobiológica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 29(1), 127-134.

[7] 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. *Addict Med*, 5(1), 1-8.

[8] Pope Jr, H. G., Gruber, A. J., Yurgelun, D. (2001). Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Curr Psychiatry Rep*, 3(6), 507-512.

[9] Pope Jr, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A. & Yurgelun, T. (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*, 58(10), 909-915.

[10] Jager G., Van Hell, H. H., De Win, M. M., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M. & Ramsey, N. F. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17(4), 289-297.

[11] Haney, M., Ward, A. S., Comer, S. D., Foltin, R. W. & Fischman, M. W. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 141(4), 395-404.

[12] Lynskey, M. & Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*, 95(11), 1621-1630.

[13] Moya, P. (2013). El transportador de serotonina: variantes genéticas y trastornos neuropsiquiátricos. *Rev. Farmacol. Chile*, 6(3), 19-23.

[14] Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D. H & Murphy, D. L (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.

[15] Sakai, J., Young, S., Stallings, M., Timberlake, D., Smolen, A., Stetter, G. & Crowley, T. (2006). Case-Control and Within-Family Tests for an Association Between Conduct Disorder and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 141, 825-832.

[16] Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301:386.

[17] Nordquist, N. & Orelund, L. (2010). Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders – a review. *Upsala J Med Sci*, 115, 2-10.

[18] Lesch, K.P. (2011). When the serotonin transporter gene meets adversity: the contribution of animal models to understanding epigenetic mechanisms in affective disorders and resilience. *Curr Top Behav Neurosci*, 7, 251-280.

[19] Vaske, J., Newsome, J., Makarios, M., Wright, J. P., Boutwell, B. B., Beaver, K. M. (2009). Interaction of 5HTTLPR and Marijuana Use on Property Offending. *Biodemography and Social Biology*, 55, 93-102.

[20] Yasseen, B., Kennedy, J., Zawertailo, L. & Busto, U. (2010). Comorbidity between bipolar disorder and alcohol use disorder: Association of dopamine and serotonin gene polymorphisms. *Psychiatry Research* 176, 30-33.

[21] Daw, J., Shanahanc, M., Mullan, K., Smolenb, A., Habersstickb, B. & Boardmana, J. (2013). Genetic sensitivity to peer behaviors: 5HTTLPR, smoking, and alcohol consumption. *J Health Soc Behav*. 54(1), 1-23.

[22] Becerril, E., Moreno, J., Mendieta, D., González, D., Natera, G., Pavón, L. & Hernández, M (2011). Estudio preliminar de la expresión del mensaje genético del transportador de serotonina en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con dependencia al alcohol con y sin depresión mayor comórbida. *Salud Mental*, 34 (2), 139-147.

[23] Goodman, J. & Packard, M.G. (2015). The influence of cannabinoids on learning and memory processes of the dorsal striatum. *Neurobiol Learn Mem*, 125, 1-14.

[24] Schäfer, G. & Lecturer, S. (2011). Family functioning in families with alcohol and other drug addiction. *Social Policy Journal of New Zealand*, 37, 1-17.

- [25] Nunes Baptista M., De Aquino Lemos V., Munhoz Carneiro A. & Morais P. R. (2013). Perception of family support in dependents of alcohol and others drugs: relationship with mental disorders. *Adicciones*, 25 (3), 220-225.
- [26] Riba, J., Valle, M., Sampredo, F., Pujadas, A., Martínez, S, Kulisevsky, J. & Fornells, A. (2015) Telling true from false: cannabis users show increased susceptibility to false memories. *Molecular Psychiatry*, 20, 772–777.