HEALTH AND ADDICTIONS/SALUD Y DROGAS
ISSN 1578-5319 - ISSNe 1988-205X

Vol. 25. Núm. 2, 28-47 2025
DOI: https://doi.org/10.21134/1001
RECIBIDO: 23/07/2024 ACEPTADO: 28/05/2025

FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CONSUMIDORES DE CANNABIS CON ESQUIZOFRENIA. UN ANÁLISIS COMPARATIVO

COGNITIVE FUNCTIONING IN CANNABIS-USING PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. A COMPARATIVE ANALYSIS

***Luz Angela Rojas Bernal**
Grupo de Investigación en Salud Mental, Universidad CES, Medellín-Colombia
luza.rojas@urosario.edu.co
https://orcid.org/0000-0002-0175-407X

Guillermo Alonso Castaño Pérez
Grupo de Investigación Farmacodependencia y otras adicciones
Universidad Católica Luis Amigo, Medellín-Colombia.
gucastano@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-0291-3511

Alejandra María Zapata Villa
Centro de Atención en Neurología Pediátrica Integral CENPI, Medellín-Colombia.
almazapatavilla@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-0190-9190

Liliana Calderón Delgado
Programa de Psicología, Instituto de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad de Medellín-Colombia
lacalderon@udemedellin.edu.co
https://orcid.org/0000-0001-7415-7957

Jorge Mauricio Cuartas Arias
Grupo Psicología y Neurociencia, Universidad San Buenaventura, Medellín, Colombia
mauricio.cuartas@usbmed.edu.co
https://orcid.org/0000-0001-9007-713X

Ana Benito
TXP Research Group, Universidad Cardenal Herrera-CEU, Castellón, España
Unidad Salud Mental Torrente, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España
anabenitodel@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-0785-3570

Como citar: Rojas, L. A., Castaño, G. A., Zapata, A. M., Calderón, L., Cuartas, J. M., & Benito, A. (2025). Funcionamiento cognitivo en pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia. Un análisis comparativo. *Health and Addictions/Salud y Drogas, 25*(2), 28-47. https://doi.org/10.21134/1001

*Autor de correspondencia

Resumen

Introducción: La creciente evidencia del consumo de cannabis (CN) en pacientes con esquizofrenia (ESQ) ha aumentado el interés en investigar los efectos cognitivos del CN en esta población. Aunque algunos estudios reportan un funcionamiento cognitivo superior, otros estudios son contradictorios. El objetivo fue comparar el funcionamiento cognitivo en consumidores de CN con ESQ (n=25), pacientes con ESQ sin consumo de sustancias (n=26) y controles sanos (n=25) entre 18 y 35 años. **Método.** Las comparaciones en variables sociodemográficas, clínicas y características de consumo fueron realizadas mediante modelos lineales generales, t de Student y Chi cuadrado. Las variables con diferencias significativas fueron usadas para predecir la inclusión en los grupos mediante regresión logística multinomial y binaria. Se correlacionaron las pruebas neuropsicológicas y las características del consumo de CN. **Resultados.** Aunque no había diferencias en el funcionamiento cognitivo entre los grupos con ESQ, los dominios afectados diferían al comparar con los controles. La edad y los resultados en diferentes pruebas neuropsicológicas predecían la inclusión en el grupo de ESQ+CN. Se encontraron correlaciones significativas entre el número de cigarrillos de consumo de cannabis (CN) por semana y la puntuación compuesta del índice de razonamiento perceptual. Asimismo, se observó una relación significativa entre el tiempo de abstinencia al CN y el desempeño en la subprueba de Clasificación de Cartas del CCB dentro del BANFE. **Conclusiones.** Los consumidores de CN con ESQ constituyen un subgrupo distinto de pacientes. Las características de consumo de cannabis se correlacionan con los puntajes de los dominios cognitivos. Por tanto, el abordaje debe ser diferencial.

Palabras clave

Esquizofrenia; Cannabis, Diagnóstico dual; Cognición; Neuropsicología.

Abstract

Introduction. The growing evidence of cannabis **(CN)** use in patients with schizophrenia (SCZ) has increased interest in the study of the cognitive effects of CN in this population. Although some studies report superior cognitive functioning, other studies are contradictory. The objective was to compare cognitive functioning in CN users with SCZ (n=25), patients with SCZ without substance use (n=26) and healthy controls (n=25) between 18 and 35 years old. **Method.** Comparisons in sociodemographic and clinical variables and use characteristics were carried out using general linear models, Student's t and Chi squared test. Variables with significant differences were used to predict inclusion in the groups using multinomial and binary logistic regression. Neuropsychological tests and characteristics of CN consumption were correlated. **Results.** Although no differences in cognitive functioning were observed between groups with SCZ, the affected domains differed when compared to healthy controls. Age and results on different neuropsychological tests predicted inclusion in the SCZ+CN group. Significant correlations were found between the number of cannabis cigarettes (CN) consumed per week and the composite score of the perceptual reasoning index. Additionally, a significant relationship was observed between the CN abstinence period and performance on the Card Sorting subtest of the CCB within the BANFE. **Conclusions.** CN consumers with SCZ constitute a different subgroup of patients. Cannabis use characteristics correlate with scores from cognitive domains. Therefore, the approach must be differential.

Key Words

Schizophrenia; Cannabis; Dual diagnosis; Cognition; Neuropsychology.

1. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental que cursa con alteraciones en los dominios afectivos, el pensamiento, y la cognición, tiene una prevalencia mundial del 1% y genera deterioro importante en el funcionamiento del individuo, su vida familiar y social (Jauhar et al., 2022). Los déficits en las funciones cognitivas y conductuales presentes están implícitos desde la conceptualización inicial del trastorno; Kraepelin (1919) lo denominó "demencia precoz", catalogándola como una condición de deterioro irreversible pero de inicio más temprano en comparación con otras demencias. Diversos autores (Harvey, 2014; Keefe, 2014) han considerado que el funcionamiento cognitivo comprometido es una característica central de la esquizofrenia y no una consecuencia de los síntomas o el tratamiento farmacológico, presentes con frecuencia antes del primer episodio y que puede ser observado de forma atenuada en familiares sin la enfermedad (Mucci et al., 2018).

Desde la década de los 80´s, la investigación clínica ha dado cuenta de déficits en medidas de funcionamiento intelectual general presentes en los pacientes con esquizofrenia (Heaton & Crowley, 1981). En la actualidad, la disfunción cognitiva es una característica bien conocida, encontrándose déficits en velocidad de procesamiento, atención sostenida, memoria de trabajo, resolución de problemas, aprendizaje verbal y visual, y recientemente en cognición social (McCutcheon et al., 2023) todos estos en gravedad media, aunque con gran heterogeneidad interindividual. Con respecto al coeficiente intelectual total, metaanálisis reportan un deterioro generalizado (Khandaker et al., 2011), casi tan severo como el observado, para dominios cognitivos más específicos (Wu et al., 2016).

Existe gran cantidad de investigación centrada en la disfunción ejecutiva presente en esquizofrenia por dos razones (Thai et al., 2019). Primero, las características clínicas de la esquizofrenia son fenomenológicamente similares a las asociadas con las lesiones frontales, tales como la apatía, la desinhibición y la rigidez cognitiva (Barch & Ceaser, 2012). Segundo, está la hipótesis del neurodesarrollo que postula el origen de la esquizofrenia como resultado de anormalidades cerebrales tempranas, de origen genético y/o ambiental que permanecen silenciosas hasta que interactúan con los procesos de maduración cerebral (Weinberger, 2017). Los pacientes con esquizofrenia presentan pensamiento rígido, lo cual representa dificultades para el aprendizaje y para beneficiarse de la retroalimentación del ambiente, para enfrentar las demandas del mismo y para hacer inmersión o integración dentro del grupo social (Kambeitz et al., 2016). Las funciones ejecutivas y la teoría de la mente están deterioradas comprometiendo de forma importante el comportamiento (Gavilán & García-Albea, 2015). En cuanto a la memoria de trabajo, los estudios sugieren que los déficits son mayores en las tareas que requieren mantenimiento y manipulación de la información, que aquellas tareas que requieren solo mantenimiento (Alekseichuk et al., 2016; Barch & Ceaser, 2012).

La memoria es otra de las funciones alteradas en los pacientes con esquizofrenia. Seabury & Cannon (2020) han reportado deterioro en las medidas de memoria declarativa, compuesta por memoria episódica y semántica, mientras que otras investigaciones informan déficits graves en la memoria verbal y no verbal inmediata o a corto plazo y tardía, comúnmente evaluada mediante el aprendizaje de listas de palabras (Raucher-Chéné et al., 2021). Por su parte, la memoria no declarativa o procedimental, ha sido considerablemente menos estudiada. Sin embargo, la investigación sugiere que este aspecto de la memoria está relativamente conservado (Gebreegziabhere et al., 2022).

De otro lado, la creciente evidencia que señala al cannabis como la sustancia ilícita de uso más frecuente entre personas con esquizofrenia, junto con los hallazgos que demuestran que su consumo incrementa el riesgo de desarrollar este trastorno (Murray et al., 2017), ha despertado un interés creciente por estudiar sus efectos en esta población (Rachid et al., 2024). En sujetos sanos, Broyd et al. (2016) indican que el uso regular y prolongado de cannabis se relaciona con déficits cognitivos en los dominios de atención, memoria de trabajo y función ejecutiva, similares a los presentes en los pacientes con esquizofrenia, mientras que Jager et al. (2006) no reportaron diferencias en comparación a controles sanos no consumidores en relación a la atención, aprendizaje, memoria verbal, memoria visual y funciones ejecutivas.

En pacientes con esquizofrenia, el consumo de cannabis se ha asociado con aumento de la actividad alucinatoria y disminución de los síntomas negativos. Sin embargo, algunos autores reportan un funcionamiento superior en memoria verbal, atención sostenida, velocidad de procesamiento, función ejecutiva, capacidad intelectual en comparación con pacientes sin consumo (Bogaty et al., 2018; Scholes & Martin-Iverson, 2010). Por otra parte, un reciente metaanálisis no observó asociación entre el uso de cannabis y las funciones neurocognitivas atención, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria verbal, memoria visual y memoria de trabajo en pacientes con un primer episodio psicótico (Sánchez-Gutiérrez et al., 2020).

Por tanto, el objetivo de esta investigación fue realizar un análisis comparativo del funcionamiento cognitivo en consumidores de cannabis con esquizofrenia, pacientes con esquizofrenia sin consumo de sustancias psicoactivas y controles sanos teniendo en cuenta variables sociodemográficas, clínicas y características de consumo de cannabis.

2. Método

2.1. Tipo de estudio

Estudio observacional transversal descriptivo analítico.

2.2. Participantes

En este estudio se incluyeron setenta y seis sujetos entre los 18 y 35 años. Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia consumidores de cannabis (ESQ+CN, *n*=25) y sin consumo de sustancias psicoactivas (ESQ, *n*=26) fueron reclutados de un hospital psiquiátrico, estaban en tratamiento ambulatorio y con estabilidad clínica desde el mes anterior a la evaluación. El diagnóstico de esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis se confirmó por DSM-5 mediante revisión de las historias clínicas y por entrevista directa. Del grupo ESQ+CN se excluyeron pacientes sin consumo de cannabis en el último mes o con trastorno por consumo de otras sustancias psicoactivas (SPA), incluido el alcohol, y del grupo ESQ se excluyeron pacientes con consumo activo de cualquier SPA o trastorno por consumo de alcohol. El grupo de controles sanos (SN=25) incluyó voluntarios sin trastorno psiquiátrico, del cual fueron excluidos participantes con trastorno por consumo de SPA o alcohol, consumo activo de cualquier SPA o con familiares en primer grado con diagnóstico de enfermedad mental.

Fueron criterios de exclusión para todos los participantes: el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo bipolar, trastorno esquizoafectivo, discapacidad intelectual o trastorno neurocognitivo mayor según DSM-5; el antecedente de enfermedad neurológica, trauma craneoencefálico, falla cardiaca, hepática o renal, terapia electroconvulsiva o hipoacusia neurosensorial o de conducción. Los sujetos con escolaridad por debajo de lo sugerido en datos normativos de las subpruebas neuropsicológicas utilizadas, no se incluyeron en los análisis.

De los 25 pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia (ESQ+CN), el 92% fueron hombres con una mediana de edad de 26 años, mientras que de los 26 participantes con esquizofrenia sin consumo (ESQ) el 88.5% fueron hombres, con mediana de edad de 22 años, ambos grupos con un tiempo de diagnóstico igual o menor a 5 años. Por otra parte, el grupo de controles sanos sin trastorno psiquiátrico (SN=25) 68% fueron hombres, con una mediana de 21 años de edad.

2.3. Instrumentos

Medidas sociodemográficas, variables clínicas y características de consumo

Las variables sociodemográficas y clínicas se evaluaron mediante la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS), traducida y validada en Colombia, la cual permite detectar trastornos mentales con alta confiabilidad prueba-reprueba e inter-evaluador (kappa>0.8) (Palacio et al., 2004). En los participantes con esquizofrenia se aplicó la escala de evaluación de actividades globales EEAG, la escala de síntomas negativos SANS y la escala de síntomas positivos SAPS, también contenidas en la DIGS y validadas en Colombia (García et

al., 2003). El tratamiento con antipsicóticos se estableció por equivalencia a 100 mg de clorpromazina día (Woods, 2003).

La historia detallada del consumo de SPA y alcohol fue obtenido mediante un cuestionario heteroaplicado modificado a partir del instrumento propuesto por el SIDUC (Sistema Interamericano de Datos Uniformes) de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Organización de Estados Americanos-CICAD/OEA, el cual se complementó con los criterios para trastornos por consumo de sustancias del DSM-5 (Observatorio Interamericano de Drogas OAS CICAD, 2011) y el AUDIT en la sección sobre consumo de alcohol (Babor et al., 2001). Para descartar el consumo de SPA diferente al cannabis y excluir el consumo de cualquier SPA en los controles sanos y en los pacientes con esquizofrenia sin consumo, se realizó una prueba para detección de drogas en orina (Urine Testing for Drugs of Abuse, 1986).

El Inventario de Edimburgo (IE) se aplicó para evaluar la lateralidad (Zamora et al., 1990) y se realizó un examen neurológico completo, el cual permitió excluir participantes con enfermedad neurológica, intoxicación o abstinencia por SPA, tabaco o alcohol.

Medidas neuropsicológicas

Teniendo en cuenta los déficits cognitivos reportados en esquizofrenia y consumidores de cannabis, se diseñó el siguiente protocolo de evaluación neuropsicológica.

La Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV (WAIS-IV) (Rosas et al., 2014; Wechsler et al., 2014) permitió evaluar la capacidad intelectual total (CI) y las subpruebas del WAIS-IV que componen cuatro índices, los cuales son: comprensión verbal (analogías, vocabulario, comprensión), razonamiento perceptual (diseño con cubos, matrices de razonamiento, rompecabezas visuales), memoria de trabajo (retención de dígitos, aritmética) y velocidad de procesamiento (búsqueda de símbolos, claves).

La subprueba lista de palabras I y II de la Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III) (Wechsler, 2004) se usó para evaluar la memoria verbal y la prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual (CPT) (Beck et al., 1956) para evaluar la atención sostenida.

La subprueba de Clasificación de cartas (CCB) para evaluar la flexibilidad cognitiva y la subprueba de Stroop para evaluar la inhibición de respuesta/control inhibitorio, ambas contenidas en la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE) (Lázaro et al., 2008).

Para las subpruebas aplicadas los valores crudos agrupados por dominio cognitivo fueron estandarizados según edad y escolaridad usando procedimientos normativos, exceptuando la prueba del tachado de la A del CPT, para la cual se usaron los valores crudos (Miller & Rohling, 2001).

2.4. Procedimiento

Una vez obtenidas las autorizaciones de las instituciones participantes para realizar la investigación, se verificaron los criterios de inclusión/exclusión vía telefónica y se agendó la fecha de las evaluaciones. Al inicio de la evaluación se realizó un examen neurológico completo y la verificación toxicológica por prueba de detección de drogas en orina. Se usó un tiempo mínimo de 4 horas desde el último consumo de cannabis antes de la aplicación de las pruebas. Los instrumentos fueron aplicados en un sitio libre de distracción en una única sesión de 2 horas y 30 minutos. Los instrumentos para las medidas sociodemográficas, variables clínicas y características de consumo fueron aplicados por un psiquiatra. La aplicación y la calificación de las medidas neuropsicológicas estuvo a cargo de un neuropsicólogo clínico.

2.5. Análisis de datos

Las comparaciones entre los grupos de estudio en las variables sociodemográficas, clínicas y características de consumo fueron realizadas mediante modelos lineales generales, específicamente con análisis multivariante de varianza (MANOVA), concretando después las diferencias entre grupos mediante análisis de varianza (ANOVA) y

el test de Tukey para comparaciones múltiples (Kruskal-Wallis para datos sin distribución normal). Las comparaciones entre dos grupos se realizaron con t-Student para muestras independientes (U Mann-Whitney para los datos sin distribución normal) y Prueba chi cuadrado para variables cualitativas (prueba exacta de Montecarlo para más del 20% de casillas con frecuencia esperada menor de 5). Para la prueba del tachado de la A, las diferencias obtenidas fueron analizadas covariando por edad y escolaridad.

Las variables en las que se encontraron diferencias significativas fueron usadas para intentar predecir la inclusión en los grupos estudiados. Para ello, se modelaron los datos mediante modelos lineales generalizados, usando regresión logística multinomial para predecir la inclusión en los grupos ESQ+CN y ESQ (categoría de referencia controles SN) y regresión logística binaria para predecir la inclusión en el grupo ESQ+CN (categoría de referencia ESQ). Por último, se realizaron correlaciones de Pearson (Spearman para variables sin distribución normal) para evaluar posibles asociaciones entre las pruebas neuropsicológicas y las características del consumo de cannabis. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < .05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 27.

2.6. Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital donde se reclutaron los pacientes y de las instituciones que hicieron parte. Los pacientes y sus familiares firmaron el consentimiento informado.

3. Resultados

En la tabla 1 se pueden observar las características sociodemográficas y clínicas de los grupos estudiados. Se encontraron diferencias significativas en dichas variables (F=2.99; p=.010; TE=.14). En la Tabla 1 se puede observar en qué variables y entre qué grupos se observaron dichas diferencias.

En las comparaciones realizadas se encontraron diferencias significativas en las variables edad (entre los grupos ESQ+CN y SN (p=.006), presentando mayor edad el grupo ESQ+CN), y escolaridad (entre los grupos ESQ+CN y SN (p=.001) y ESQ y SN (p<.001), presentando los grupos ESQ+CN y ESQ menos años de escolaridad que los SN). Respecto a las características clínicas no se encontraron diferencias en lateralidad, ni en otras variables clínicas entre los dos grupos con ESQ.

En cuanto al consumo de sustancias psicoactivas, no se encontraron diferencias entre los tres grupos estudiados en el número de bebidas alcohólicas a la semana. Tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos con ESQ en número de cigarrillos al día. En cuanto a las características de consumo de cannabis el grupo ESQ+CN reportó una edad promedio de inicio de consumo a los 16 años (DE 3.9); tiempo de consumo de cannabis de 9.9 años (DE 3.1); mediana de 30 días de consumo al mes (RIC 15); mediana de 5 cigarrillos de cannabis por semana (RIC 7) y una mediana de tiempo de abstinencia desde el último consumo de cannabis antes del inicio de la aplicación de las pruebas neuropsicológicas de 18 horas, con un mínimo de 4 horas y un máximo de 72 horas.

Funcionamiento cognitivo: perfil neuropsicológico de los participantes

En la tabla 2 se pueden observar las puntuaciones de los grupos en las variables de funcionamiento cognitivo. Se encontraron diferencias significativas en dichas variables (F=1.50; p=.048; TE=.39). En la Tabla 2 se puede observar en qué variables y entre qué grupos se observaron dichas diferencias.

El perfil neuropsicológico de los participantes con esquizofrenia fue similar, sin observarse diferencias significativas entre los grupos ESQ+CN y ESQ sin consumo. Por el contrario, al comparar estos grupos con los controles sanos SN, se encontraron diferencias significativas en múltiples dominios, como la comprensión verbal (p=.038), razonamiento perceptual (p=.044), memoria de trabajo (p=.012), velocidad de procesamiento (p<.001), capacidad intelectual total (p=.005), aprendizaje (p=.003), memoria a largo plazo (p=.025), flexibilidad cognitiva (p=.002 y p<.001) y control inhibitorio (p=.006).

Tabla 1
Variables sociodemográficas, clínicas y características de consumo de sustancias psicoactivas y alcohol en los participantes

	ESQUIZOFRENIA			F/H/t/U Valor *p*	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs SN	ESQ vs SN
	ESQ+CN (*n*=25)	ESQ (*n*=26)	CONTROLES SANOS SN (*n*=25)		Valor *p*/RTC		
Sociodemográficas							
Edad [a]	26 (6)	22 (4)	21 (7)	9.78 **.008****	.135	**.006***	.799
Sexo (% masculino) [d]	23 (92)	23 (88.5)	17 (68)	5.94 .057	_	_	_
Escolaridad en años [a]	11 (2.5)	11 (3.3)	12 (1.5)	18.28 **<.001**	.999	**.001****	**<.001****
Clínicas							
Lateralidad (% derecha) [d]	23 (92)	24 (92.3)	25 (100)	2.07 .537	_	_	_
Edad del diagnóstico de esquizofrenia [b]	22.4 (4.1)	20.6 (4.6)	_	1.43 .157	_	_	_
Tiempo de diagnóstico de esquizofrenia en años [c]	4 (3)	3 (3)	_	307.5 .735	_	_	_
Número de hospitalizaciones [c]	1 (2)	1(1)	_	298.5 .591	_	_	_
Equivalencia clorpromazina (mg/día) [c]	265 (225)	222.3 (138.6)	_	266.0 .266	_	_	_
Escala EEAG [c]	70 (15)	72.5 (15)	_	299.5 .624	_	_	_
Escala SANS [b]	32.3 (12.9)	32.4 (13.6)	_	–.027 .978	_	_	_
Escala SAPS [c]	7 (11)	6.5 (8)	_	279.0 .383	_	_	_
Características de consumo							
Edad de inicio de consumo de cannabis	16 (3.9)	_	_		_	_	_
Tiempo de consumo de cannabis en años	9.9 (3.1)	_	_		_	_	_
Días de consumo de cannabis mes	30 (15)	_	_		_	_	_
Número de cigarrillos de cannabis semana	5 (7)	_	_		_	_	_

	ESQUIZOFRENIA		CONTROLES SANOS SN (*n*=25)	F/H/t/U Valor *p*	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs SN	ESQ vs SN
	ESQ+CN (*n*=25)	ESQ (*n*=26)			Valor *p*/RTC		
Acumulado de cannabis (Cigarrillos semana x tiempo de consumo)	60 (93)	_	_		_	_	_
Abstinencia al cannabis en horas	18 (6)	_	_		_	_	_
Número de bebidas de alcohol semana [a]	1 (3.5)	0.5 (1.1)	1 (1.4)	3.07 .215	_	_	_
Número de cigarrillos de tabaco día[c]	5 (7)	10 (14)	_	42.5 .481	_	_	_

Nota. Resultados son presentados en frecuencia (%), media (DE) y mediana (RIC); CI: coeficiente intelectual; EEAG: evaluación de la actividad global; SANS: escala de síntomas negativos; SAPS: escala de síntomas positivos; RTC: residuos tipificados corregidos.
**p* <.05; ***p* <.001; [a] Prueba de Kruskal-Wallis y la prueba post hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples; [b] *t*-student; [c] U Mann-Whitney; [d] Prueba Chi cuadrado con exacta de Montecarlo cuando hay más del 20% de casillas con frecuencia esperada menor de 5.

Tabla 2
Diferencias en el funcionamiento cognitivo entre los grupos de estudio: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, coeficiente intelectual total, memoria verbal, atención sostenida, flexibilidad cognitiva/automonitorización, inhibición de respuesta/control inhibitorio

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	ESQUIZOFRENIA		CONTROLES SANOS SN (n=25)	F/H Valor *p*	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs SN	ESQ vs SN
	ESQ+CN (n=25)	ESQ (n=26)			Valor *p*		
WAIS PC CV [b]	81 (10)	85.5(11)	88 (28)	6.51 **.038***	.758	**.033***	.460
WAIS PC RP [b]	79 (12)	78.5 (24)	88 (32)	6.26 **.044***	.999	.147	.060
WAIS PC MT [a]	82.8 (10.6)	80.4 (12)	89.5 (9.7)	4.66 **.012***	.742	.085	**.012***
WAIS PC VP [b]	79 (9)	81 (12)	89 (15)	15.63 **<.001****	.999	**.001****	**.002****
WAIS PC CIT [b]	78 (12)	80 (10)	88 (21)	10.77 **.005****	.999	**.007****	**.028***
WMS LP1A intento 1 [b]	4 (4)	8 (4)	8 (5)	3.67 .160	_	_	_
WMS LP1A recuerdo [b]	2 (3)	3 (3)	5 (6)	11.42 **.003****	.236	**.002****	.295

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	ESQUIZOFRENIA		CONTROLES SANOS SN (n=25)	F/H Valor *p*	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs SN	ESQ vs SN
	ESQ+CN (n=25)	ESQ (n=26)			Valor *p*		
WMS LP2 recuerdo [b]	5 (3)	6.5 (4)	7 (3)	7.39 **.025***	.528	**.020***	.492
WMS LP2 reconocimiento [b]	10 (6)	7 (7)	12 (5)	4.89 0.087	_	_	_
WMS % retención [b]	7 (5)	7 (7)	7 (3)	1.03 .595	_	_	_
CPT-A tiempo [b]	37 (14.5)	44 (27.3)	32.7 (16.5)	8.26 **.026***	.502	.416	**.012***
CPT-A aciertos [b]	16 (1)	16 (0)	16 (0)	1.54 .462	_	_	_
CCB aciertos [a]	5.3 (3)	7 (3.2)	8.6 (2.6)	6.71 **.002****	.130	**<.001****	.143
CCB perseveraciones [b]	2 (7)	6 (5)	8 (3)	19.52 **<.001****	.478	**<.001****	**.009****
CCB perseveraciones diferidas [b]	6 (4)	7.5 (4)	8 (6)	3.28 .194	_	_	_
CCB error de mantenimiento [b]	9 (9)	7 (4)	9 (4)	.33 .844	_	_	_
Stroop-A aciertos [b]	7 (10)	8.5 (9)	9 (5)	2.82 .243	_	_	_
Stroop-A tiempo [b]	6 (8)	5.5 (8)	8 (6)	4.05 .132	_	_	_
Stroop-A errores [b]	6 (8)	9 (10)	9 (6)	3.15 .206	_	_	_
Stroop-B aciertos [b]	5 (7)	6.5 (10)	8 (11)	2.08 .353	_	_	_
Stroop-B tiempo [b]	4.5 (6)	5.5 (8)	8 (6)	10.34 **.006****	.878	**.005****	.095
Stroop-B errores [b]	3 (7)	7 (10)	8 (11)	2.36 .306	_	_	_

Nota. Resultados neuropsicológicos son presentados en media (DE) y mediana (RIC); WAIS PC: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV puntuación compuesta; WAIS PC CV: WAIS PC índice comprensión verbal; WAIS PC RP: WAIS PC índice razonamiento perceptual; WAIS PC MT: WAIS PC índice memoria de trabajo; WAIS PC VP: WAIS PC índice velocidad de procesamiento; WAIS PC CIT: WAIS PC índice capacidad intelectual total; WMS: Escala de Memoria de Wechsler-III; WMS LP1A1: WMS lista de palabras IA; WMS LP2: WMS lista de palabras II; CPT-A: Prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual; CCB: Subprueba de Clasificación de Cartas de la BANFE; Stroop-A: Subprueba de Stroop de la BANFE parte A; Stroop-B: Subprueba de Stroop de la BANFE parte B. *p <.05; **p <.001; [a] ANOVA de una vía y la prueba post-hoc Tukey; [b] Prueba de Kruskal-Wallis y la prueba post hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples

Al comparar el grupo ESQ+CN con el grupo SN, los primeros presentaron una puntuación más baja en el índice de comprensión verbal (*p*=.033), el índice de velocidad de procesamiento (*p*=.001) y capacidad intelectual total (*p*=.007) del WAIS-IV, la puntuación total del recuerdo en la lista de palabras IA (*p*=.002) y la lista II (*p*=.020) del WMS-III; los aciertos (*p*=<.001) y perseveraciones (*p*=<.001) en la subprueba de Clasificación de cartas CCB y el tiempo en la subprueba de Stroop parte B (*p*=.005) de la BANFE.

Por otra parte, el grupo ESQ sin consumo versus el grupo SN presentó una puntuación más baja en el índice de memoria de trabajo (*p*=.012), el índice de velocidad de procesamiento (*p*=.002) y la capacidad intelectual total (*p*=.028) del WAIS-IV; mayor tiempo en la prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual CPT-A (*p*=.012); y menos perseveraciones (*p*=.009) en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE.

Regresión logística multinomial: variables que permiten predecir la inclusión en los grupos ESQ+CN y ESQ (categoría de referencia SN)

En la Tabla 3 se pueden ver las variables que permiten predecir la inclusión en los grupos de participantes con esquizofrenia. La inclusión en el grupo ESQ+CN la predicen mayor edad (OR=1.61; *p*=.004), menor escolaridad (OR=0.31; *p*=.002), mayor memoria de trabajo del WAIS-IV (OR=1.42; *p*=.019), menor puntuación total del recuerdo en la lista de palabras IA (OR=0.48; p=.030) y menos perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE (OR=0.52; *p*=.031). Por su parte, la inclusión en el grupo ESQ la predicen menor escolaridad (OR=0.47; p=.020) y menos perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE (OR=0.51; p=.017).

Regresión logística binomial: variables que permiten predecir la inclusión en el grupo ESQ+CN (categoría de referencia ESQ)

En la Tabla 4 se pueden ver las variables que permiten predecir la inclusión en el grupo ESQ+CN: mayor edad (OR=1.25; *p*=.048) y menor tiempo en la prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual (OR=0.91; *p*=.048).

Correlación entre las características de consumo de cannabis y el perfil neuropsicológico en los participantes con esquizofrenia y consumo de cannabis

En los participantes del grupo ESQ+CN se observaron correlaciones significativas negativas entre el número de cigarrillos de cannabis consumidos por semana y la puntuación compuesta del índice de razonamiento perceptual (rho= –0.51, *p*=.009) y el índice de la memoria de trabajo (rho= –0.44, *p*=.027) del WAIS IV y las perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE (rho= –0.44, *p*=.026); mientras fue positiva con el tiempo en la prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual CPT-A (rho= 0.41, *p*=.038). El total acumulado de consumo de cannabis, resultado del número de cigarrillos por semana por el tiempo total de consumo de cannabis registrado, se correlacionó negativamente con la puntuación compuesta del índice de razonamiento perceptual del WAIS IV (rho= –0.50, *p*=.010) y las perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE (rho= –0.48, *p*=.014), y positivamente con el tiempo en la prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual CPT-A (rho= 0.45, *p*=.024).

Otras variables como el número de días de consumo de cannabis al mes se correlacionaron negativamente con el recuerdo de la lista de palabras I de la Escala de Memoria de Wechsler-III WMS-III (rho= –0.40, *p*=.045), mientras que la correlación entre el tiempo de consumo de cannabis en años y el error de mantenimiento en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE fue positiva (rho= 0.49, *p*=.011). Por otra parte, el tiempo de abstinencia desde el último consumo de cannabis en horas se correlacionó positivamente con la puntuación compuesta del índice de razonamiento perceptual del WAIS IV (rho= 0.47, *p*=.017), y los aciertos (rho= 0.55, *p*=.004) y las perseveraciones (rho= 0.49, *p*=.012) en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE.

Tabla 3

Regresión logística multinomial para predecir la pertenencia a los grupos de participantes con esquizofrenia (categoría de referencia controles SN)

GRUPO	VARIABLES PREDICTORAS	OR; IC (95%)	Valor *p*
ESQ+CN	**Edad**	**1.61; 1.16, 2.25**	**.004****
	Escolaridad	**0.31; 0.15, 0.66**	**.002****
	WAIS PC CV	1.57; 0.94, 2.62	.079
	WAIS PC RP	1.50; 0.99, 2.29	.054
	WAIS PC MT	**1.42; 1.06, 1.91**	**.019***
	WAIS PC VP	1.01; 0.72, 1.40	.965
	WAIS PC CIT	0.27; 0.07, 1.10	.068
	WMS LP1A recuerdo	**0.48; 0.24, 0.93**	**.030***
	WMS LP2 recuerdo	1.65; 0.79, 3.46	.180
	CPT-A tiempo	0.92; 0.83, 1.03	.191
	CCB aciertos	0.66; 0.35, 1.22	.188
	CCB perseveraciones	**0.52; 0.29, 0.94**	**.031***
	Stroop-B tiempo	0.96; 0.63, 1.44	.845
ESQ	Edad	1.28; 0.96, 1.71	.083
	Escolaridad	**0.47; 0.25, 0.89**	**.020***
	WAIS PC CV	1.40; 0.93, 2.12	.103
	WAIS PC RP	1.32: 0.91, 1.90	.139
	WAIS PC MT	1.21; 0.94, 1.54	.126
	WAIS PC VP	1.03; 0.77, 1.38	.802
	WAIS PC CIT	0.42; 0.13, 1.33	.141
	WMS LP1A recuerdo	0.69; 0.43, 1.09	.118
	WMS LP2 recuerdo	1.48; 0.81, 2.71	.193
	CPT-A tiempo	1.01; 0.93, 1.11	.697
	CCB aciertos	0.96; 0.58, 1.58	.873
	CCB perseveraciones	**0.51; 0.29, 0.89**	**.017***
	Stroop-B tiempo	1.01; 0.70, 1.46	.925

Nota. WAIS PC: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV puntuación compuesta; WAIS PC CV: WAIS PC índice comprensión verbal; WAIS PC RP: WAIS PC índice razonamiento perceptual; WAIS PC MT: WAIS PC índice memoria de trabajo; WAIS PC VP: WAIS PC índice velocidad de procesamiento; WAIS PC CIT: WAIS PC índice capacidad intelectual total; WMS: Escala de Memoria de Wechsler-III; WMS LP1A1: WMS lista de palabras 1A; WMS LP2: WMS lista de palabras 2; CPT-A: Prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual; CCB: Subprueba de Clasificación de Cartas de la BANFE; Stroop-B: Subprueba de Stroop de la BANFE parte B.

* $p < .05$; **$p < .01$.

Tabla 4

Regresión logística binomial para predecir la pertenencia al grupo esquizofrenia+cannabis ESQ+CN (categoría de referencia esquizofrenia ESQ)

GRUPO	VARIABLES PREDICTORAS	OR; IC(95%)	Valor *p*
ESQ+CN	**Edad**	**1.25; 1.002, 1.56**	**.048***
	Escolaridad	0.72; 0.47, 1.11	.141
	WAIS PC CV	1.15; 0.77, 1.72	.481
	WAIS PC RP	1.17; 0.88, 1.54	.271
	WAIS PC MT	1.19; 0.97, 1.48	.093
	WAIS PC VP	0.98; 0.75, 1.28	.901
	WAIS PC CIT	0.59; 0.21, 1.66	.323
	WMS LP1A recuerdo	0.69; 0.38, 1.26	.233
	WMS LP2 recuerdo	1.18; 0.69, 2.02	.531
	CPT-A tiempo	**0.91; 0.83, 0.99**	**.048***
	CCB aciertos	0.71; 0.44, 1.16	.175
	CCB perseveraciones	0.99; 0.68, 1.43	.969
	Stroop-B tiempo	0.95; 0.70, 1.28	.761

Nota. WAIS PC: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV puntuación compuesta; WAIS PC CV: WAIS PC índice comprensión verbal; WAIS PC RP: WAIS PC índice razonamiento perceptual; WAIS PC MT: WAIS PC índice memoria de trabajo; WAIS PC VP: WAIS PC índice velocidad de procesamiento; WAIS PC CIT: WAIS PC índice capacidad intelectual total; WMS: Escala de Memoria de Wechsler-III; WMS LP1A1: WMS lista de palabras 1A; WMS LP2: WMS lista de palabras 2; CPT-A: Prueba

de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual; CCB: Subprueba de Clasificación de Cartas de la BANFE; Stroop-A: Subprueba de Stroop de la BANFE parte A; Stroop-B: Subprueba de Stroop de la BANFE parte B. * $p < .05$; ** $p < .01$

Tabla 5

Correlación entre las características de consumo de cannabis en los participantes con esquizofrenia y el perfil neuropsicológico

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	EDAD DE INICIO DE CONSUMO DE CANNABIS	TIEMPO DE CONSUMO DE CANNABIS EN AÑOS	DÍAS DE CONSUMO DE CANNABIS MES	NÚMERO DE CIGARRILLOS DE CANNABIS SEMANA	ACUMULADO DE CANNABIS	ABSTINENCIA AL CANNABIS EN HORAS
WAIS PC CV	.16 [b]	-.13 [b]	-.33 [b]	-.25 [b]	-.27 [b]	.35 [b]
WAIS PC RP	.26 [b]	-.08 [b]	-.26 [b]	**-.51** [b]**	**-.50* [b]**	**.47* [b]**
WAIS PC MT	-.12 [a]	.19 [a]	-.36 [b]	**-.44* [b]**	-.34 [b]	.13 [b]
WAIS PC VP	.21 [b]	-.21 [b]	-.16 [b]	-.24 [b]	-.31 [b]	-.002 [b]
WAIS PC CIT	.19 [b]	-.07 [b]	-.34 [b]	-.37 [b]	-.36 [b]	.32 [b]
WMS LP1A intento 1	.35 [b]	.19 [b]	-.18 [b]	-.23 [b]	-.17 [b]	.25 [b]
WMS LP1A recuerdo	-.009 [b]	-.02 [b]	**-.40* [b]**	-.39 [b]	-.38 [b]	.11 [b]
WMS LP2 recuerdo	.18 [b]	.02 [b]	.07 [b]	-.17 [b]	-.17 [b]	.02 [b]
WMS LP2 reconocimiento	.03 [b]	.009 [b]	.05 [b]	-.05 [b]	-.01 [b]	-.31 [b]
WMS % retención	.32 [b]	-.07 [b]	.05 [b]	-.21 [b]	-.27 [b]	-.07 [b]
CPT-A tiempo	-.13 [b]	.21 [b]	.28 [b]	**.41* [b]**	**.45* [b]**	-.22 [b]
CPT-A aciertos	.21 [b]	-.08 [b]	.06 [b]	.12 [b]	.04 [b]	.05 [b]
CCB aciertos	.03 [a]	-.09 [a]	-.14 [b]	-.26 [b]	-.24 [b]	**.55** [b]**
CCB perseveraciones	.13 [b]	-.26 [b]	-.27 [b]	**-.44* [b]**	**-.48* [b]**	**.49* [b]**
CCB perseveraciones diferidas	-.25 [b]	.25 [b]	-.16 [b]	-.15 [b]	-.08 [b]	.15 [b]
CCB error de mantenimiento	-.30 [b]	**.49* [b]**	.16 [b]	.22 [b]	.35 [b]	-.009 [b]
Stroop-A aciertos	-.39 [b]	.09 [b]	.10 [b]	-.07 [b]	-.02 [b]	.07 [b]
Stroop-A tiempo	-.04 [b]	.20 [b]	.07 [b]	-.21 [b]	-.14 [b]	-.05 [b]
Stroop-A errores	-.33 [b]	-.04 [b]	-.05 [b]	-.02 [b]	.004 [b]	.008 [b]
Stroop-B aciertos	.004 [b]	.15 [b]	-.25 [b]	.11 [b]	.19 [b]	.01 [b]
Stroop-B tiempo	-.12 [b]	.01 [b]	-.06 [b]	-.32 [b]	-.29 [b]	.17 [b]
Stroop-B errores	-.06 [b]	.22 [b]	-.27 [b]	-.002 [b]	.08 [b]	-.06 [b]

Nota. WAIS PC: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV puntuación compuesta; WAIS PC CV: WAIS PC índice comprensión verbal; WAIS PC RP: WAIS PC índice razonamiento perceptual; WAIS PC MT: WAIS PC índice memoria de trabajo; WAIS PC VP: WAIS PC índice velocidad de procesamiento; WAIS PC CIT: WAIS PC índice capacidad intelectual total; WMS: Escala de Memoria de Wechsler-III; WMS LP1A1: WMS lista de palabras 1A; WMS LP2: WMS lista de palabras 2; CPT-A: Prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual; CCB: Subprueba de Clasificación de Cartas de la BANFE; Stroop-A: Subprueba de Stroop de la BANFE parte A; Stroop-B: Subprueba de Stroop de la BANFE parte B. * $p < .05$; ** $p < .01$; [a] Correlaciones de Pearson (*r*); [b] Correlaciones de Spearman (*rho*).

4. Discusión

En esquizofrenia, el hallazgo más consistente es el deterioro generalizado en todas las medidas neuropsicológicas, que persiste en todos los estados clínicos y a lo largo de la vida (McCutcheon et al., 2023). El funcionamiento cognitivo de estos pacientes presenta deterioro en los dominios de velocidad de procesamiento, atención y concentración, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje verbal, memoria y aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social, con las mayores alteraciones en velocidad de procesamiento, memoria verbal y memoria de trabajo que a su vez se ha relacionado con peor funcionamiento e introspección (Gebreegziabhere et al., 2022). Este deterioro probablemente es producto de años de déficits neurológicos, también variables de sujeto a sujeto (Weinberger, 2017).

Los participantes con esquizofrenia de este estudio resultaron ser muy similares en sus características sociodemográficas y clínicas, incluidos indicadores clínicos importantes como el puntaje de la escala de evaluación de actividades globales EEAG, la escala de síntomas negativos SANS y la escala de síntomas positivos SAPS. Al respecto, Rabin et al. (2011) reportaron mayor puntuación en síntomas positivos en los pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia, pero sin diferencias en las puntuaciones de síntomas negativos utilizando la escala de los síndromes positivo y negativo PANSS. Este instrumento incluye el factor cognitivo integrado por ítems que valoran la atención, la comprensión verbal y la orientación, sin medidas más específicas de funciones cognitivas (Gil et al., 2009). Al comparar los pacientes ESQ sin consumo y aquellos consumidores de cannabis (ESQ+CN) no encontramos diferencias significativas en el perfil cognitivo, lo que contradice a algunos autores como Løberg et al. (2008), Schnell et al. (2009) y Rachid et al. (2024), quienes afirman el frecuente reporte en la literatura del funcionamiento cognitivo superior en el grupo ESQ+CN, y se acerca a los estudios que reportan rendimiento cognitivo más bajo (Mata et al., 2008) o a aquellos que no encuentran diferencias (Jockers-Scherübl et al., 2007; Sevy et al., 2007). Una posible explicación de esta falta de diferencias podría ser que, al comparar a los tres grupos, la inclusión de los controles sanos enmascara las diferencias entre los grupos con ESQ. No obstante, cuando en el análisis de regresión no se incluye a los controles, las únicas variables que permiten diferenciar a los pacientes ESQ+CN de los pacientes con ESQ sin consumo son mayor edad y menor tiempo en la prueba de tachado de la A. Este último resultado sí iría en la línea del estudio de Løberg et al. (2008) y Schnell et al. (2009), indicando mejor funcionamiento cognitivo.

También Rabin et al. (2011) reportan un funcionamiento cognitivo superior de los pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia en comparación con pacientes no consumidores, con tamaños del efecto en el rango pequeño a mediano (d de Cohen = 0.06-0.48), en los dominios de capacidad cognitiva e inteligencia general, atención selectiva, sostenida y dividida, habilidades ejecutivas, memoria de trabajo y aprendizaje, recuperación y reconocimiento, habilidades de lenguaje receptivo y expresivo y habilidades visoespaciales y constructivas. En la misma línea, Yücel et al. (2012), concluyen que los pacientes con antecedente de consumo de cannabis, pero no necesariamente con un consumo actual, presentan un funcionamiento neuropsicológico superior en comparación con sus homólogos no consumidores de cannabis. En un segundo análisis, refieren que los pacientes consumidores de cannabis con primer episodio psicótico tenían déficits neuropsicológicos selectivos, mientras que los pacientes sin el antecedente de consumo presentaban déficits generalizados. Por otra parte, Rachid (2024) reporta mejoría en la memoria de trabajo, memoria visual y reconocimiento emocional en los pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia, en comparación con los pacientes sin este antecedente.

Al respecto, se ha sugerido que el sistema endocannabinoide regula los circuitos y vías neuronales implicados en la neurocognición (Lu & Mackie, 2021) y la exposición a cannabinoides puede resultar en cambios funcionales en las regiones cerebrales ricas en los receptores CB1, cambios en la perfusión del flujo sanguíneo cerebral y alteraciones en los sistemas neuromoduladores cognitivamente relevantes, como la dopamina, GABA y glutamato (Peters et al., 2021). El cannabis interactúa con el sistema cannabinoide endógeno y se han observado alteraciones en la señalización de los cannabinoides endógenos en pacientes con esquizofrenia, entre estos, niveles elevados de anandamida (AEA) y 2-araquidonil glicerol (2-AG) en muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (Leweke et al., 2012), y aumento en la densidad de los receptores CB1 en regiones cerebrales implicadas en la cognición en estudios post-mortem y neuroimagen (Díaz-Soto et al., 2020), siendo al parecer positivo el efecto de uno de los fitocannabinoides contenidos en el cannabis, el cannabidiol CBD, en estos pacientes (Khan et al., 2020).

Al comparar los pacientes ESQ sin consumo y los controles sanos, las diferencias encontradas fueron similares a las registradas en la literatura (Robison et al., 2020), las cuales son consistentes en la presencia de deterioro en la memoria, atención y las funciones ejecutivas de planeación e inhibición, coincidiendo con McCutcheon (2023), quien atribuye esto a mecanismos fisiopatológicos relacionados con la dopamina, la señalización colinérgica y la interacción entre las interneuronas gabaérgicas y las neuronas piramidales glutamatérgicas. En nuestro estudio, se observaron déficits en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y capacidad intelectual total en la

Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV, déficits en la atención sostenida mediante la prueba de tachado de la A del Test de Ejecución Continua visual CPT-A, y menos perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE como indicador de la flexibilidad cognitiva. En la regresión, las variables que permiten predecir la inclusión en el grupo ESQ sin consumo en comparación con controles sanos son menor escolaridad y menos perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE.

En cuanto a las diferencias encontradas entre los pacientes ESQ+CN y los controles sanos, se encuentra un perfil cognitivo distinto, donde los déficits se encuentran en la velocidad de procesamiento y la capacidad intelectual total y menos aciertos y perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE, en la comprensión verbal del WAIS-IV, el aprendizaje y la memoria a largo plazo medida por la Escala de Memoria de Wechsler-III, aunque menos tiempo, también menos aciertos en la subprueba de Stroop parte B de la BANFE, como indicador de control inhibitorio. De estas variables, mantienen poder predictivo el menor recuerdo en la lista de palabras 1A de la Escala de Memoria de Wechsler-III, mayor memoria de trabajo y menos perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB de la BANFE. Desde Kraepelin, se indicaba que las funciones que estaban relativamente conservadas en esquizofrenia eran la orientación, la memoria y la percepción, pero otras funciones, dentro de ellas la atención, era el dominio más comúnmente afectado (Lustig & Sarter, 2016). Sin embargo, en este estudio, no encontramos diferencias en las pruebas aplicadas para evaluar este dominio cognitivo. Con respecto a las perseveraciones, Dehais (2019) afirma que a menudo son consecuencia de un problema relacionado con el control atencional y función ejecutiva, específicamente inhibición y flexibilidad cognitiva, aspectos que pudieran estar mejor preservados en los consumidores de cannabis con esquizofrenia (Coulston et al., 2007; Lev-Ran et al., 2012). En nuestro estudio, identificamos menos perseveraciones en ambos grupos de pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles sanos, pero también menos aciertos en la subprueba de Clasificación de cartas CCB, sin evidencia de un desempeño superior del grupo ESQ+CN. Las situaciones estresantes de la vida y las conductas maladaptativas en personas sin diagnóstico de trastorno mental, pueden resultar en déficits ejecutivos transitorios como la perseveración, lo cual puede explicar la menor cantidad de perseveraciones en la subprueba de Clasificación de cartas CCB en los pacientes con esquizofrenia y su inclusión como factor predictor (Dehais et al., 2019).

Otro de los aspectos que se han investigado es la relación entre el funcionamiento cognitivo y algunas características del consumo de cannabis como la edad de inicio, el tiempo de consumo, el número de cigarrillos de cannabis y el tiempo de abstinencia. En sujetos sanos sin enfermedad mental, la frecuencia y la cantidad de consumo de cannabis se han asociado con el rendimiento cognitivo en algunos trabajos. Los estudios han encontrado que los niveles de THC en la orina están asociados con la gravedad del deterioro cognitivo (Fried et al., 2002), particularmente con peor memoria episódica y velocidad de procesamiento reducida (Petker et al., 2019). En esta misma línea, Pope et al. (2002) reportó en consumidores habituales de cannabis, ex consumidores y sujetos controles, diferencias significativas en aprendizaje y memoria que persistieron hasta 7 días de abstinencia y que desaparecieron después de 28 días de abstinencia. Otro estudio con un período de abstinencia de 24 horas, observó tiempos de reacción y velocidad de procesamiento prolongada en comparación con los controles (Solowij et al., 2002). Por su lado, Tames et al. (2014) sugirió que la magnitud de los efectos varía según la frecuencia de uso y la duración de la abstinencia. Sin embargo, los hallazgos han sido contradictorios, lo que llama la atención sobre la necesidad de examinar de manera sistemática cómo el nivel y la frecuencia del cannabis pueden afectar la neurocognición en muestras representativas (Kroon et al., 2021).

Por el contrario, se han realizado muy pocos estudios donde se tenga en cuenta la relación entre las variables cognitivas y las características de consumo de cannabis en pacientes con esquizofrenia. Un estudio realizado por Krista et al. (2012), en una muestra de pacientes con esquizofrenia en tratamiento de desintoxicación, clasificados en consumidores principales de opiáceos, consumidores principales de anfetaminas, alucinógenos, cannabis e hipnóticos y consumidores de cannabis, reportó este último grupo con peor desempeño cognitivo en comparación con los demás grupos, especialmente en Stroop y el test de fluidez fonológica y categórica. Por otra parte, Rabin et al (2017), después de controlar por las variables de consumo de cannabis tiempo de consumo

(uso acumulativo), gramos de cannabis consumidos en la semana anterior, dinero gastado en cannabis, niveles de referencia THC-COOH/creatinina, con tiempos de abstinencia hasta de 28 días, en pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia y consumidores de cannabis sin enfermedad mental, no encontraron diferencias en las pruebas neuropsicológicas aplicadas, mostrando inclusive mejoría en memoria y aprendizaje verbal al incrementarse el tiempo de abstinencia.

En nuestro estudio, encontramos correlaciones moderadas significativas entre las características de consumo de cannabis de los pacientes con esquizofrenia y algunos dominios cognitivos: el razonamiento perceptual se correlacionó con el número de cigarrillos de cannabis, el acumulado y el tiempo de abstinencia, mientras que la memoria de trabajo se correlacionó solamente con el número de cigarrillos de cannabis; el aprendizaje se correlacionó con los días de consumo de cannabis; la velocidad de procesamiento se correlacionó con el número de cigarrillos de cannabis y el acumulado; los aciertos en el CCB se correlacionaron con el tiempo de abstinencia, y las perseveraciones, con el número de cigarrillos de cannabis, el acumulado y el tiempo de abstinencia, como indicador de la flexibilidad cognitiva.

De estos últimos resultados, la relación entre la menor cantidad de perseveraciones en el CCB de la BANFE y el número de cigarrillos y el acumulado de cannabis, podría estar a favor de los posibles efectos benéficos del cannabis en los pacientes con esquizofrenia (Khan et al., 2020). Sin embargo, Rabin et al. (2017) reporta asociaciones entre el aumento del consumo acumulativo de cannabis y el deterioro cognitivo progresivo en pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis. Por otra parte, se usó un tiempo mínimo de 4 horas desde el último consumo de cannabis antes de la aplicación de las pruebas. Dependiendo de este intervalo (Kroon et al., 2021), los estudios pueden evaluar el impacto de la intoxicación aguda (D'Souza et al., 2009), los efectos de abstinencia (Coulston et al., 2007) o la exposición acumulada al cannabis (Jockers-Scherübl et al., 2007), por lo cual no podríamos descartar que los resultados de las pruebas neuropsicológicas se deban al tiempo corto de abstinencia de los participantes.

4.1. Limitaciones

La ausencia de un grupo control de consumidores de cannabis sin enfermedad mental dificulta la caracterización de la magnitud de los efectos cognitivos relacionados con el cannabis. Si bien algunos estudios han atribuido al cannabis efectos positivos en la cognición de los pacientes con esquizofrenia, otros han propuesto que se trata de un subgrupo de pacientes con esquizofrenia quienes previamente tendrían menor carga genética para la enfermedad, mejor ajuste premórbido, buenas habilidades sociales y menos síntomas negativos. En segundo lugar, la reducida cantidad de la muestra y la naturaleza transversal del estudio no permite inferir causalidad. Además, el gran número de variables en las que se realizan comparaciones aumenta la probabilidad de error tipo I. En este sentido, si aplicáramos la corrección de Bonferroni, algunas de las diferencias encontradas dejarían de resultar significativas. Finalmente, los instrumentos neuropsicológicos aplicados, aunque buscaron medir las funciones cognitivas de interés, no permiten establecer comparaciones con otros estudios. Por tanto, futuros estudios deben emplear un diseño longitudinal y evaluaciones estandarizadas, teniendo en cuenta el tiempo de abstinencia y la medición cuantitativa de cannabis.

4.2. Conclusiones

Los resultados del estudio indican que los consumidores de cannabis con esquizofrenia constituyen un subgrupo distinto de pacientes, en los cuales los puntajes de múltiples dominios cognitivos se correlacionan con las características de consumo estudiado. Aunque el diseño metodológico no permite sugerir que estas diferencias sean resultado del consumo de cannabis, los resultados indican la importancia de un abordaje y rehabilitación diferencial de este subgrupo de pacientes.

4.3. Agradecimientos

Se agradece de manera especial al Laboratorio de Psicología de la Universidad San Buenaventura Medellín y a las personas que aceptaron participar en esta investigación.

4.4. Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

4.5. Financiación

El presente artículo hace parte del Proyecto código INV032017004 financiado por la Dirección de Investigación e Innovación de la Universidad CES.

4.6. Contribución de los autores

LARB: Conceptualización y diseño del estudio, recolección de los datos y análisis estadísticos, escritura del manuscrito, revisión y aprobación de la versión final. GACP: Conceptualización y diseño del estudio, escritura del manuscrito, revisión y aprobación de la versión final. AMZV: Recolección de los datos y curación de los datos, escritura del manuscrito. LCD: Conceptualización y diseño del estudio, aprobación y revisión del manuscrito. JMCA: Recolección de los datos, aprobación y revisión del manuscrito. AB: Análisis estadísticos, construcción de las tablas, escritura y aprobación de la versión final del manuscrito.

4.7. Declaración de disponibilidad de los datos

Los datos no pueden compartirse de forma pública por cuestiones de anonimato; están disponibles a solicitud de otros investigadores al autor de correspondencia.

5. Referencias

Alekseichuk, I., Turi, Z., Amador de Lara, G., Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Current Biology*, *26*(12), 1513–1521. https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035

Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. *Pautas Para Su Utilización En Atención Primaria. Ginebra: Organización Mundial de La Salud*.

Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: Core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 27–34. https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015

Beck, L. H., Bransome, E. D., Mirsky, A. F., Rosvold, H. E., & Sarason, I. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *20*(5), 343–350. https://doi.org/10.1037/h0043220

Bogaty, S. E., Lee, R. S., Hickie, I. B., & Hermens, D. F. (2018). Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with current cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, *99*, 22–32. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.010

Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yuecel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—A systematic review. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 557–567. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002

Coulston, C. M., Perdices, M., & Tennant, C. C. (2007). The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: Review of the literature and critical evaluation of methodological issues. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *41*(11), 869–884. https://doi.org/10.1080/00048670701634952

Dehais, F., Hodgetts, H. M., Causse, M., Behrend, J., Durantin, G., & Tremblay, S. (2019). Momentary lapse of control: A cognitive continuum approach to understanding and mitigating perseveration in human error. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *100*, 252–262. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.006

Díaz-Soto, C. M., Castaño-Pérez, G. A., & Pineda-Salazar, D. A. (2020). Cannabis, schizophrenia and cognition: The contribution of brain connectivity. *Adicciones*, *0*(0), 1307. https://doi.org/10.20882/adicciones.1307

D'Souza, D. C., Sewell, R. A., & Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *259*(7), 413–431. https://doi.org/10.1007/s00406-009-0024-2

Fried, P., Watkinson, B., James, D., & Gray, R. (2002). Current and former marijuana use: Preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *Cmaj*, *166*(7), 887–891.

García, J., Palacio, C., Garcés, I., Arbeláez, M., Sánchez, R., & López, C. (2003). Inferencias fenomenológicas y nosológicas en la esquizofrenia a partir de la validación de las escalas de síntomas positivos (SAPS) y de síntomas negativos (SANS) en Colombia. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, *66*, 195–214.

Gavilán, J. M., & García-Albea, J. E. (2015). La función ejecutiva en la esquizofrenia y su asociación con las habilidades cognitivas sociales (mentalistas). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *8*(3), 119–129. https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.01.008

Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., & Alem, A. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: An umbrella review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *272*(7), 1139–1155. https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6

Gil, D., Bengochea, R., Arrieta, M., Fernández, M., Álvarez, A., Sánchez, R., Prat, R., & Arce, A. (2009). Validez del factor cognitivo de la PANSS como medida del rendimiento cognitivo en esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *2*(4), 160–168. https://doi.org/10.1016/S1888-9891(09)73234-3

Harvey, P. D. (2014). What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75 Suppl 2*, 34–38. https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.08

Heaton, R., & Crowley, T. (1981). Effects of psychiatric disorders and their somatic treatments on neuropsychological test results. *Handbook of Clinical Neuropsychology*, *1*, 481–525.

Jager, G., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: An fMRI study. *Psychopharmacology*, *185*(3), 358–368. https://doi.org/10.1007/s00213-005-0298-7

Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *The Lancet*, *399*(10323), 473–486. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X

Jockers-Scherübl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gómez-Carrillo de Castro, A., & Kühl, K.-P. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(5), 1054–1063. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.006

Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Cabral, C., Dwyer, D. B., Calhoun, V. D., Van Den Heuvel, M. P., Falkai, P., Koutsouleris, N., & Malchow, B. (2016). Aberrant Functional Whole-Brain Network Architecture in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(suppl 1), S13–S21. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv174

Keefe, R. S. E. (2014). The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: An examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75 Suppl 2*, 8–13. https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.02

Khan, R., Naveed, S., Mian, N., Fida, A., Raafey, M. A., & Aedma, K. K. (2020). The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: A systematic review. *Journal of Cannabis Research*, *2*(1), 2. https://doi.org/10.1186/s42238-019-0012-y

Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *132*(2–3), 220–227. https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017

Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone.

Kroon, E., Kuhns, L., & Cousijn, J. (2021). The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: Recent advances in the field. *Current Opinion in Psychology*, *38*, 49–55. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.005

Krysta, K., Krupka-Matuszczyk, I., Janas-Kozik, M., Stachowicz, M., Szymszal, J., & Rybakowski, J. K. (2012). Inferior performance on selected neuropsychological tests in abstinent schizophrenia patients who have used cannabis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *18*(9), CR581-586. https://doi.org/10.12659/msm.883355

Lázaro, J. C. F., Solís, F. O., & Gutiérrez, A. L. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, *8*(1), 141–158.

Lev-Ran, S., Segev, A., Braw, Y., & Levkovitz, Y. (2012). Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *27*(5), 365–368. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.010

Leweke, F., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M., & Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *2*(3), e94–e94. https://doi.org/10.1038/tp.2012.15

Løberg, E.-M., Hugdahl, K., & Jørgensen, H. A. (2008). 97 – Lower neurocognitive vulnerability in schizophrenia with a history of cannabis abuse? *Schizophrenia Research*, *98*, 73. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.164

Lu, H.-C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *6*(6), 607–615. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016

Lustig, C., & Sarter, M. (2016). Attention and the Cholinergic System: Relevance to Schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *28*, 327–362. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5009

Mata, I., Rodriguez-Sanchez, J., Pelayo-Teran, J., Perez-Iglesias, R., Gonzalez-Blanch, C., Ramirez-Bonilla, M., Martinez-Garcia, O., Vazquez-Barquero, J., & Crespo-Facorro, B. (2008). Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychological Medicine*, *38*(9), 1257. https://doi.org/10.1017/S0033291707002218

McCutcheon, R. A., Keefe, R. S. E., & McGuire, P. K. (2023). Cognitive impairment in schizophrenia: Aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular Psychiatry*, *28*(5), 1902–1918. https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9

Miller, L. S., & Rohling, M. L. (2001). A statistical interpretive method for neuropsychological test data. *Neuropsychology Review*, *11*(3), 143–169. https://doi.org/10.1023/a:1016602708066

Mucci, A., Galderisi, S., Green, M. F., Nuechterlein, K., Rucci, P., Gibertoni, D., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Bucci, P., Hellemann, G., Spisto, M., Palumbo, D., Aguglia, E., Amodeo, G., Amore, M., Bellomo, A., Brugnoli, R., Carpiniello, B., … Italian Network for Research on Psychoses. (2018). Familial aggregation of MATRICS Consensus Cognitive Battery scores in a large sample of outpatients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Psychological Medicine*, *48*(8), 1359–1366. https://doi.org/10.1017/S0033291717002902

Murray, R. M., Englund, A., Abi-Dargham, A., Lewis, D. A., Di Forti, M., Davies, C., Sherif, M., McGuire, P., & D'Souza, D. C. (2017). Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*, *124*, 89–104. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.018

Observatorio Interamericano de Drogas OAS CICAD. (2011). *Protocolo de la encuesta sobre drogas en hogares. Instrumentos para la realización de los Estudios Nacionales de Drogas en Población General* (pp. 1–80).

Sistema Interamericano de Datos Uniformes. http://www.cicad.oas.org/oid/protocols/1_PROTOCOLO_Encuesta_Hogares_Julio_2011.pdf

Palacio, C. A., García, J., Arbeláez, M. P., Sánchez, R., Aguirre, B., Garcés, I. C., Montoya, G. J., Gómez, J., Agudelo, A., López, C. A., Calle, J. J., Cardeño, C. A., Cano, J. F., López, M. C., Montoya, P., Herrera, C. P., González, N., González, A., Bedoya, G., … Ospina, J. (2004). [Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia]. *Biomédica: Revista Del Instituto Nacional De Salud*, *24*(1), 56–62.

Peters, K. Z., Cheer, J. F., & Tonini, R. (2021). Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. *Trends in Neurosciences*, *44*(6), 464–477. https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.001

Petker, T., Owens, M. M., Amlung, M. T., Oshri, A., Sweet, L. H., & MacKillop, J. (2019). Cannabis involvement and neuropsychological performance: Findings from the Human Connectome Project. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *44*(6), 414–422. https://doi.org/10.1503/jpn.180115

Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2002). Cognitive measures in long-term cannabis users. *Journal of Clinical Pharmacology*, *42*(11 Suppl), 41S-47S. https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06002.x

Rabin, R. A., Barr, M. S., Goodman, M. S., Herman, Y., Zakzanis, K. K., Kish, S. J., Kiang, M., Remington, G., & George, T. P. (2017). Effects of extended cannabis abstinence on cognitive outcomes in cannabis dependent patients with schizophrenia vs non-psychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*, *42*(11), 2259–2271. https://doi.org/10.1038/npp.2017.85

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

Rachid, H., Saif, Z., Raoui, S., Serhier, Z., & Agoub, M. (2024). Does cannabis affect cognitive functioning in patients with schizophrenia? *Schizophrenia Research: Cognition*, *36*, 100299. https://doi.org/10.1016/j.scog.2023.100299

Raucher-Chéné, D., Thibaudeau, E., Sauvé, G., Lavigne, K. M., & Lepage, M. (2021). Understanding others as a mediator between verbal memory and negative symptoms in schizophrenia-spectrum disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *143*, 429–435. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.007

Robison, A. J., Thakkar, K. N., & Diwadkar, V. A. (2020). Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, Not Separate. *Biological Psychiatry*, *87*(3), 204–214. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.021

Rosas, R., Tenorio, M., Pizarro, M., Cumsille, P., Bosch, A., Arancibia, S., Carmona-Halty, M., Pérez-Salas, C. P., Pino, E., & Vizcarra, B. (2014). Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos: Cuarta edición en Chile. *Psykhe (Santiago)*, *23*(1), 1–18. https://doi.org/10.7764/psykhe.23.1.529

Sánchez-Gutiérrez, T., Fernandez-Castilla, B., Barbeito, S., González-Pinto, A., Becerra-García, J. A., & Calvo, A. (2020). Cannabis use and nonuse in patients with first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of studies comparing neurocognitive functioning. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *63*(1), e6. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.9

Schnell, T., Koethe, D., Daumann, J., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2009). The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, *205*(1), 45–52. https://doi.org/10.1007/s00213-009-1512-9

Scholes, K., & Martin-Iverson, M. (2010). Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *40*(10), 1635. https://doi.org/10.1017/S0033291709992078

Seabury, R. D., & Cannon, T. D. (2020). Memory Impairments and Psychosis Prediction: A Scoping Review and Theoretical Overview. *Neuropsychology Review*, *30*(4), 521–545. https://doi.org/10.1007/s11065-020-09464-2

Sevy, S., Burdick, K. E., Visweswaraiah, H., Abdelmessih, S., Lukin, M., Yechiam, E., & Bechara, A. (2007). Iowa gambling task in schizophrenia: A review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophrenia Research*, *92*(1–3), 74–84. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.005

Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., & Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Jama*, *287*(9), 1123–1131. https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1123

Thai, M. L., Andreassen, A. K., & Bliksted, V. (2019). A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: Different degree of impairment in the ecological subdomains of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Psychiatry Research*, *272*, 230–236. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.088

Thames, A. D., Arbid, N., & Sayegh, P. (2014). Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addictive Behaviors*, *39*(5), 994–999. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.01.019

Urine testing for drugs of abuse. (1986). *NIDA Research Monograph*, *73*, 1–114.

Wechsler, D. (2004). Escala de Memoria de Wechsler III: Manual de aplicación. *Madrid: Tea Ediciones SA*.

Wechsler, D., Meng, Y., Martínez, I., & Zhu, J. (2014). *WAIS-IV: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV*. El Manual Moderno.

Weinberger, D. R. (2017). The neurodevelopmental origins of schizophrenia in the penumbra of genomic medicine. *World Psychiatry*, *16*(3), 225–226. https://doi.org/10.1002/wps.20474

Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(6), 663–667. https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0607

Wu, J. Q., Tan, Y. L., Xiu, M. H., De Yang, F., Soares, J. C., & Zhang, X. Y. (2016). Cognitive impairments in first-episode drug-naive and chronic medicated schizophrenia: MATRICS consensus cognitive battery in a Chinese Han population. *Psychiatry Research*, *238*, 196–202. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.042

Yücel, M., Bora, E., Lubman, D. I., Solowij, N., Brewer, W. J., Cotton, S. M., Conus, P., Takagi, M. J., Fornito, A., Wood, S. J., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2012). The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: A meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(2), 316–330. https://doi.org/10.1093/schbul/sbq079

Zamora, R. C., Von Seggern, B., Toledo, R., & Harrell, E. H. (1990). El inventario de Edimburgo: Evaluación de la lateralidad cerebral en una población mexicana. *Salud Mental*, *13*(2), 11–17.