

# Capacidad predictora y diferencial del mismatch negativity en pacientes con esquizofrenia y consumidores de cannabis<sup>13</sup>

## Luz Angela Rojas Bernal

Doctora en Ciencias de la Salud.  
Fundación Universitaria del Área Andina, Colombia  
Correo electrónico: lrojas243@areandina.edu.co

## Guillermo Alonso Castaño Pérez

Doctor en Psicología de la Salud.  
Universidad CES, Colombia  
Correo electrónico: gacastano@ces.edu.co

## José Fernando

**Zapata Berruecos**  
Doctor en Ciencias Médicas.  
Universidad CES, Colombia  
Correo electrónico: jfzapata@ces.edu.co

## José Bareño Silva

Magister en Epidemiología.  
Universidad CES, Colombia  
Correo electrónico: jbareno@ces.edu.co

## Jon Duque Grajales

Magister en Ingeniería.  
Universidad de Antioquia, Colombia  
Correo electrónico: jonduque13@gmail.com

Recibido: 30/04/2021  
Evaluado: 03/08/2021  
Aceptado: 25/08/2021

## Resumen

El *mismatch negativity* (MMN) es un potencial relacionado con eventos que se ha encontrado alterado en esquizofrenia y consumo de cannabis. Objetivo: evaluar la capacidad predictora y diferencial del MMN en esquizofrenia y consumidores de cannabis. Método: en 23 consumidores de cannabis con esquizofrenia (ESQ+CN), 23 pacientes sin consumo (ESQ) y 21 consumidores de cannabis (CN) se obtuvo el potencial MMN en un EEG de 32 canales. Resultados: para la condición duración, la amplitud del MMNd de ESQ+CN y ESQ fue menor en comparación con CN, mientras que para frecuencia (MMNf) ESQ fue menor que ESQ+CN y CN. No se encontraron diferencias en latencia. En la curva ROC la amplitud del MMNd discriminó el 71.2% de los participantes con esquizofrenia ( $p = .016$ ) y el MMNf el 82.6% ( $p = <.001$ ). Conclusiones: el MMNf está asociado con esquizofrenia, mientras el MMNd podría ser útil en el seguimiento de los consumidores de cannabis.

## Palabras claves

Esquizofrenia, cannabis, potencial relacionado con eventos, diagnóstico dual, biomarcadores.

13 Para citar este artículo: Rojas-Bernal, L.A., Castaño-Pérez, G.A., Zapata-Berruecos, J.F., Bareño-Silva, J. y Duque-Grajales, J. (2022). Capacidad predictora y diferencial del mismatch negativity en pacientes con esquizofrenia y consumidores de cannabis. *Informes Psicológicos*, 22(2), pp. 219-236 <http://dx.doi.org/10.18566/infpsic.v22n2a13>

# Predictive and differential capacity of mismatch negativity in patients with schizophrenia and cannabis users

## Abstract

Mismatch negativity (MMN) is an event-related potential that has been found to be altered in schizophrenia and cannabis use. Objective: to evaluate the predictive and differential capacity of the MMN in schizophrenia and cannabis users. Method: the MMN potential was obtained in a 32-channel EEG in 23 cannabis users with schizophrenia (SCH+CN), 23 patients without consumption (SCH), and 21 cannabis users (CN). Results: for the duration condition, the amplitude of the MMNd of ESQ+CN and ESQ was lower compared to CN, while for frequency (MMNf) ESQ was lower than ESQ+CN and CN. No differences in latency were found. In the ROC curve, the amplitude of the MMNd discriminated 71.2% of the participants with schizophrenia ( $p = .016$ ) and the MMNf 82.6% ( $p = <.001$ ) of them. Conclusions: MMNf is associated with schizophrenia, while MMNd could be useful in monitoring cannabis users.

### Keywords

Schizophrenia, cannabis, event-related potential, dual diagnosis, biomarkers.

# Capacidade preditiva e diferencial da negatividade do mismatch em pacientes com esquizofrenia e usuários de cannabis

## Resumo

A *negatividade de incompatibilidade* (MMN) é um potencial relacionado a eventos que foi encontrado alterado na esquizofrenia e no uso de cannabis. Objetivo: avaliar a capacidade preditiva e diferencial do MMN em esquizofrenia e usuários de maconha. Método: em 23 usuários de cannabis com esquizofrenia (SCH+CN), 23 pacientes sem consumo (SCH) e 21 usuários de cannabis (CN), o potencial do MMN foi obtido em um EEG de 32 canais. Resultados: para a condição de duração, a amplitude do MMNd de ESQ+CN e ESQ foi menor em relação ao CN, enquanto para a frequência (MMNf) o ESQ foi menor que o ESQ+CN e CN. Não foram encontradas diferenças na latência. Na curva ROC, a amplitude do MMNd discriminou 71,2% dos participantes com esquizofrenia ( $p = 0,016$ ) e o MMNf 82,6% ( $p = <0,001$ ). Conclusões: O MMNf está associado à esquizofrenia, enquanto o MMNd pode ser útil no monitoramento de usuários de cannabis.

### Palavras chave

Esquizofrenia, cannabis, potencial relacionado a eventos, diagnóstico duplo, biomarcadores.

# Introducción

El consumo de cannabis se asocia con resultados adversos para la salud y es considerado factor de riesgo para esquizofrenia, con evidencia de una relación dosis-respuesta que aumenta el riesgo en un 50-200% (D'Souza, Sewell, & Ranganathan, 2009). Si bien son pocos los consumidores habituales de cannabis que desarrollan este trastorno (Murray, Morrison, Henquet, & Di Forti, 2007), se ha estimado que esta sustancia es responsable del 14% de los episodios psicóticos (Griffith-Lending et al., 2013). El  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis, puede inducir síntomas psicóticos similares a los que se presentan en esquizofrenia y afectar el funcionamiento cognitivo de los individuos (D'Souza et al., 2009). Esto debido a su acción agonista parcial en los receptores de cannabinoides centrales CB1, y a sus efectos en neurotransmisores como el glutamato y la dopamina (Kuepper et al., 2010). Además, las investigaciones indican que el 83% de los pacientes con esquizofrenia consumen esta sustancia (Khokhar, Dwiell, Henricks, Doucette, & Green, 2018) y el 50.8% cursa con criterios de abuso o dependencia (D'Souza et al., 2009).

La esquizofrenia es un trastorno mental que comprende alteraciones en el pensamiento, el afecto y la conducta, cuyos tratamientos actuales no mejoran completamente los síntomas, lo que genera gran discapacidad y altos costos para la sociedad (Owen, Sawa, & Mortensen, 2016). Por tanto, un objetivo clave de la investigación ha sido determinar

los mecanismos neuronales y marcadores biológicos subyacentes para guiar futuros tratamientos farmacológicos dirigidos principalmente a los síntomas negativos (abulia, retraimiento social y anhedonia) y cognitivos (Javitt, Spencer, Thaker, Winterer, & Hajós, 2008). En esta línea, los potenciales relacionados con eventos (ERP por sus siglas en inglés), especialmente con el procesamiento sensorial auditivo, se han postulado como posibles biomarcadores neurofisiológicos de esta enfermedad (Light & Makeig, 2015).

Entre estos, el *mismatch negativity* (MMN) tiene la validez y evidencia más robusta, siendo la reducción en la amplitud uno de los hallazgos más contundentes tanto en sujetos con esquizofrenia (Javitt et al., 2008; Light & Makeig, 2015), como en riesgo de psicosis (Erickson, Ruffle, & Gold, 2016; Umbricht & Krljes, 2005), en modelos animales de psicosis y en sujetos consumidores de cannabis (Gallinat, Rentzsch, & Roser, 2012; Greenwood et al., 2014). Este ERP ha demostrado ser marcador del sistema de memoria automática cerebral preatencional y parece reflejar el funcionamiento de vías neurobiológicas glutamatérgicas, en particular del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR) (Garrido, Kilner, Stephan, & Friston, 2009), el cual se ha observado deficitario en esquizofrenia y sujetos sanos con trastorno por consumo de cannabis (Gallinat et al., 2012; Greenwood et al., 2014).

A pesar de los estudios que respaldan el MMN como posible biomarcador y la alta prevalencia de consumo de cannabis en esquizofrenia, son escasos los estudios que incluyan pacientes con esta comorbilidad (Rentzsch, Buntebart,

Stadelmeier, Gallinat, & Jockers-Scherübl, 2011; Roser, Pichler, Habermeyer, Kawohl, & Juckel, 2019). Basados en la estrecha relación entre el consumo de cannabis y esquizofrenia, determinar los parámetros del MMN asociados a esquizofrenia en consumidores de cannabis puede permitir establecer un biomarcador útil para el diagnóstico y seguimiento de esta población (Foti, Kotov, Guey, & Bromet, 2010; Griffith-Lendering et al., 2013). Más cuando las prevalencias de consumo de cannabis han aumentado por la baja percepción del riesgo y las tendencias a la legalización para uso recreativo y medicinal (De Luca et al., 2017). Por lo anterior, el propósito de esta investigación es evaluar la capacidad predictora y diferencial del MMN auditivo en pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia en relación con grupos control. Se plantea como hipótesis del estudio que el potencial MMN de los consumidores de cannabis con esquizofrenia es diferente a los grupos control y, por tanto, éste tiene capacidad predictora y diferencial de esquizofrenia en estos participantes.

## Método

### Participantes

La muestra incluyó pacientes entre los 18 a 35 años con diagnóstico de esquizofrenia en los últimos 5 años, con diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis (ESQ+CN, n = 23) y sin trastorno por consumo de sustancias (ESQ, n = 23), en remisión de síntomas desde el último mes, los cuales fueron remitidos

por el psiquiatra tratante de la consulta ambulatoria de un Hospital Psiquiátrico. El diagnóstico de esquizofrenia y el trastorno por consumo por sustancias fue confirmado según el Manual Diagnóstico y Estadístico quinta edición (DSM-5), mediante revisión de historias clínicas y por entrevista directa por un psiquiatra.

Por otra parte, el grupo de consumidores de cannabis sin enfermedad mental (CN, n = 21) comprendió participantes en el mismo rango de edad, sin antecedente de diagnóstico o manejo por psiquiatría, del cual se excluyeron personas sin consumo de cannabis en el último mes o con trastornos por consumo diferente al cannabis. Fueron además criterios de exclusión para todos los participantes el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo bipolar, trastorno esquizoafectivo, discapacidad intelectual, el antecedente de enfermedad neurológica, trauma craneoencefálico, terapia electroconvulsiva o hipoacusia.

## Procedimiento

Los participantes del estudio fueron citados en el laboratorio de psicología para la aplicación de los instrumentos y la prueba neurofisiológica en una misma sesión. Los instrumentos fueron aplicados por un psiquiatra, a excepción de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV (WAIS-IV), la cual fue llevada a cabo y calificada por un neuropsicólogo clínico. La prueba neurofisiológica fue diseñada por un ingeniero biomédico con experiencia en investigaciones con ERP.

Los instrumentos usados fueron los siguientes:

La *Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS)*, para evaluar las variables sociodemográficas y clínicas, la cual permite detectar trastornos mentales con alta confiabilidad prueba-reprueba e inter-evaluador ( $kappa > .8$ ) y está traducida y validada en Colombia (Palacio et al., 2004). Además, se aplicó en los participantes con esquizofrenia la Escala de Evaluación de Actividades Globales EEAG, la Escala de Síntomas Negativos SANS y la Escala de Síntomas Positivos SAPS contenidos en la DIGS. El tratamiento con antipsicóticos se estableció por equivalencia a 100 mg de clorpromazina al día (Woods, 2003).

El *Inventario de Edimburgo (IE)* y el *WAIS IV*, para evaluar la lateralidad (Zamora, Von Seggern, Toledo, & Harrell, 1990) y el coeficiente de inteligencia total (CI) (Wechsler, Meng, Martínez, & Zhu, 2014), variables incluidas en los estudios de MMN en consumidores habituales de cannabis (Greenwood et al., 2014).

El *cuestionario heteroaplicado de consumo de drogas y alcohol*, para detallar la historia del consumo de sustancias psicoactivas, diseñado 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 (Babor, Higgins-Biddle, Saunders, & Monteiro, 2001).

La *prueba de detección de drogas en orina y un examen neurológico*, para descartar el consumo de otras

sustancias psicoactivas no permitidas y excluir participantes con enfermedad neurológica, intoxicación o síntomas de abstinencia.

## Prueba neurofisiológica

La actividad electroencefalográfica fue registrada en un equipo Electrical Geodesic GES300 con un gorro o malla de electrodos de 32 canales (HydroCel Geodesic Sensor Net), con una localización acorde al sistema internacional (SI) 10-20. Referencia prefijada al vertex (CZ). Frecuencia de muestreo de 250 Hz, con un filtro de hardware tipo Notch de 60 Hz. Se aseguraron impedancias menores a 5 kilo-ohmios ( $k\Omega$ ).

Se utilizó el protocolo de Duncan et al. (2009), para el diseño del paradigma de estimulación para la tarea MMN, el cual fue implementado en E-Prime 2.0®. Al inicio de la sesión se indicó al participante que debía enfocar la atención en una película que sería reproducida de manera silente en un computador portátil ubicado al frente, sin prestarle atención al estímulo auditivo. El estímulo consistió en un paradigma *oddball* con un total de 1680 eventos, comprendiendo 80% sonidos frecuentes (100 ms de duración, 1000 Hz de frecuencia) y 20% infrecuentes: 10% infrecuentes en duración (250 ms de duración) y 10% infrecuentes en frecuencia (1300 Hz de frecuencia). Cada evento incluyó 50 ms de fijación más 550 ms durante los cuales se reproducía el sonido. Todos los sonidos fueron presentados mediante auriculares tipo diadema Sony MDR-XD 400, con diferencial de lateralidad, con una intensidad de 75 dB-SPL.

La tarea tenía una duración aproximada de 16 minutos.

Los registros EEG fueron procesados offline utilizando el software Matlab 2013b® y las librerías EEGLab (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of California, San Diego) y ERPLab (Lopez-Calderon & Luck, 2014). La señal fue filtrada con un filtro tipo pasa banda entre 1 y 30 Hz, re-referenciada al promedio (excluyendo los canales oculares EOG1 y EOG2). Se generaron épocas de 500 ms partiendo de 50 ms previos a los estímulos auditivos. Las épocas con amplitudes mayores a  $\pm 50$  microvoltios ( $\mu\text{V}$ ) fueron descartadas automáticamente al igual que los registros cuyo número de épocas descartadas fueron superior al 30% del total. Posteriormente las épocas fueron promediadas obteniéndose así un potencial individual. Se generó el potencial de duración al substraer el estímulo frecuente al estímulo infrecuente en duración. De la misma manera, se generó el potencial de frecuencia al substraer el estímulo frecuente al estímulo infrecuente en frecuencia.

Se utilizó la librería Mass Univariate ERP Toolbox (Groppe, Urbach, & Kutas, 2011) para detectar los canales en los que se representaban los ERPs. A partir de este análisis y de las ventanas descritas en los protocolos para MMN (Duncan et al., 2009; Light et al., 2010), se seleccionaron los electrodos más representativos y la ventana de tiempo para extraer las medidas de interés del potencial. Para el MMNd se estableció la ventana 200-280 ms y para el MMNf 160-200 ms. Las medidas calculadas fueron latencia de la amplitud pico y amplitud promedio, esta última correspondiente al promedio de los 50 ms centrados en el valor pico.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital donde se reclutaron los pacientes y el Comité de Ética de la Universidad CES.

## Análisis estadístico

Las diferencias en las variables fueron evaluadas mediante ANOVA de un factor y el test de Bonferroni para comparaciones múltiples (Kruskal-Wallis para datos sin distribución normal). Las comparaciones entre dos grupos se realizaron con t-student (U Mann-Whitney para los datos sin distribución normal) y Prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Se realizaron correlaciones de Pearson (Spearman para variables sin distribución normal) para evaluar posibles asociaciones del MMN con características de consumo de cannabis. Por último, mediante curvas ROC se estableció la sensibilidad y especificidad del MMN para discriminar los participantes con esquizofrenia. El nivel de significancia estadística se estableció en  $p < .05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.

## Resultados

De los 23 pacientes consumidores de cannabis con esquizofrenia (ESQ+CN), 22 fueron hombres, con una edad promedio de 25.7, DE 4.2 años y un tiempo promedio de diagnóstico de 3.3, DE 1.6 años. En cuanto a los 23 participantes con esquizofrenia sin consumo (ESQ) 22 fueron hombres, con un promedio de

edad de 24.6, DE 5.3 años y un tiempo de diagnóstico de 3, DE 1.6 años. Del grupo de consumidores de cannabis sin enfermedad mental (CN), 17 fueron hombres y 4 mujeres, con un promedio de edad de 25, DE 4.1 años.

En las comparaciones entre los grupos, se encontraron diferencias en la escolaridad ( $p = .018$ ) y el coeficiente intelectual (CI) ( $p = <.001$ ), donde el grupo de consumidores sin enfermedad mental presentó mayor nivel de escolaridad que el grupo ESQ ( $p = .026$ ) y CI total que el grupo ESQ+CN ( $p = .001$ ) y ESQ ( $p = <.001$ ). En las características de consumo, se encontró en el grupo ESQ+CN menor número de cigarrillos de cannabis por semana ( $p = .026$ ) y mayor tiempo de abstinencia desde el último consumo ( $p = <.001$ ) en comparación con el grupo de

consumidores de cannabis sin enfermedad mental (Tabla 1).

## Resultados neurofisiológicos

En general, el *mismatch negativity* MMN para la condición duración (MMNd) y la condición frecuencia (MMNf) siguió una distribución con un comportamiento tipo dipolo (Figura 1). El análisis con la librería Mass Univariate ERP Toolbox indicó que en los canales C3, C4, FZ y FCZ se presentaron potenciales estadísticamente significativos en latencias que correspondieron con el potencial MMN, según lo registrado en la guía de Duncan et al. (2009), por lo cual se realizaron todos los análisis estadísticos posteriores con el potencial registrado en estos canales.

Tabla 1

Variables sociodemográficas, clínicas y características de consumo: Media (DE), mediana (RIC) y valor  $p$  para las comparaciones entre grupos

	ESQ+CN (n = 23)	ESQ (n = 23)	CN (n = 21)	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs CN	ESQ vs CN
				Valor $p$		
<b>Sociodemográficas</b>						
Edad <sup>a</sup>	26 (22; 29)	23 (21; 29)	24 (21.5; 28.5)	.427	.717	.800
Sexo (% masculino) <sup>d</sup>	22 (95.7)	22 (95.7)	17 (81)	1.00	.176	.176
Escolaridad en años <sup>a</sup>	11 (10; 12)	11 (7; 12)	12 (11; 13)	.482	.111	<b>.026*</b>
<b>Clínicas</b>						
Lateralidad (% derecha) <sup>d</sup>	21 (91.3)	21 (91.3)	20 (95.2)	1.00	1.00	1.00
CI Total <sup>a</sup>	78 (75; 86)	80 (75; 85)	88 (85.5; 99.5)	.953	<b>.001*</b>	<b>&lt;.001**</b>
Edad del diagnóstico de esquizofrenia <sup>c</sup>	22 (19; 26)	19 (18; 24)	–	.300	–	–
Tiempo de diagnóstico de esquizofrenia en años <sup>c</sup>	4 (2; 5)	3 (2; 5)	–	.685	–	–
Equivalencia clorpromazina (mg/día) <sup>c</sup>	265 (165; 425)	225 (150; 300)	–	.422	–	–
Escala EEAG <sup>c</sup>	70 (65; 80)	70 (65; 80)	–	.771	–	–
Escala SANS <sup>b</sup>	31.4 (13.1)	32.9 (13.6)	–	.726	–	–
Escala SAPS <sup>c</sup>	7 (2; 13)	7 (2; 10)	–	.353	–	–

Continúa

Continuación

	ESQ+CN (n = 23)	ESQ (n = 23)	CN (n = 21)	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs CN	ESQ vs CN
				Valor p		
<b>Características de consumo</b>						
Edad de inicio de consumo de cannabis <sup>c</sup>	16 (13; 19)	—	15 (13; 16.6)	—	.493	—
Tiempo de consumo de cannabis en años <sup>b</sup>	10 (3.1)	—	9.5 (4.1)	—	.700	—
No. días de consumo de cannabis mes <sup>c</sup>	30 (15; 30)	—	30 (26; 30)	—	.355	—
No. cigarrillos de cannabis semana <sup>c</sup>	5 (3; 8)	—	8 (6; 14)	—	<b>.026*</b>	—
Acumulado de cannabis <sup>c</sup> (cigarrillos semana x tiempo de consumo)	60 (20; 112)	—	72 (41; 138)	—	.231	—
Abstinencia al cannabis en horas <sup>c</sup>	18 (15; 21)	—	8 (3.5; 16)	—	<b>&lt;.001**</b>	—
No. tragos de alcohol semana <sup>a</sup>	1 (.5; 9)	0.5 (.5; 1.5)	2.25 (.5; 5)	.260	.786	.099
No. cigarrillos de tabaco día <sup>a</sup>	7.5 (2.5; 10)	10 (8.2; 22.5)	10.5 (1; 10.5)	.420	.981	.864

Nota: CI: coeficiente intelectual; EEAG: evaluación de la actividad global; SANS: escala de síntomas negativos; SAPS: escala de síntomas positivos \**p* <.05; \*\**p* <.001; <sup>a</sup> Prueba de Kruskal-Wallis; <sup>b</sup> t-student; <sup>c</sup> U Mann-Whitney; <sup>d</sup> Prueba exacta de Fisher

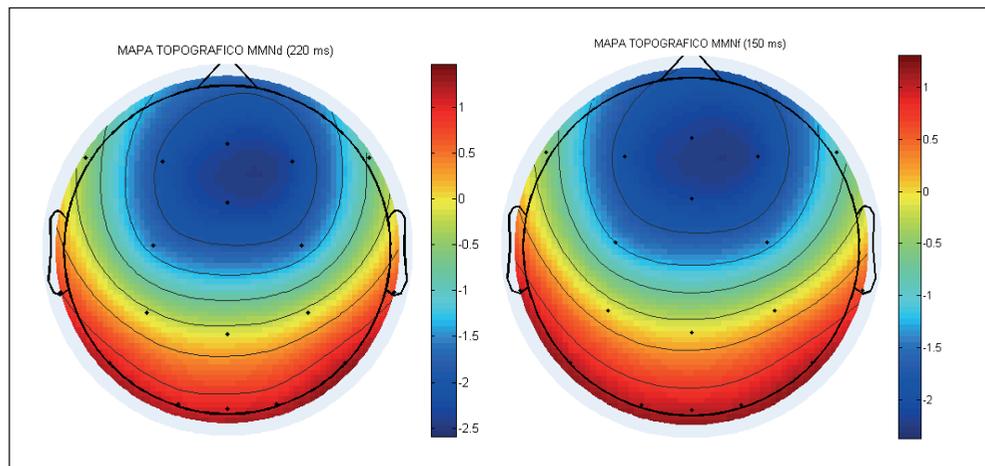


Figura 1. Mapa topográfico del MMN a la condición duración y frecuencia. Izq. MMNd a los 220 ms. Der. MMNf a los 150 ms. Valores negativos (colores fríos), valores positivos (colores cálidos).

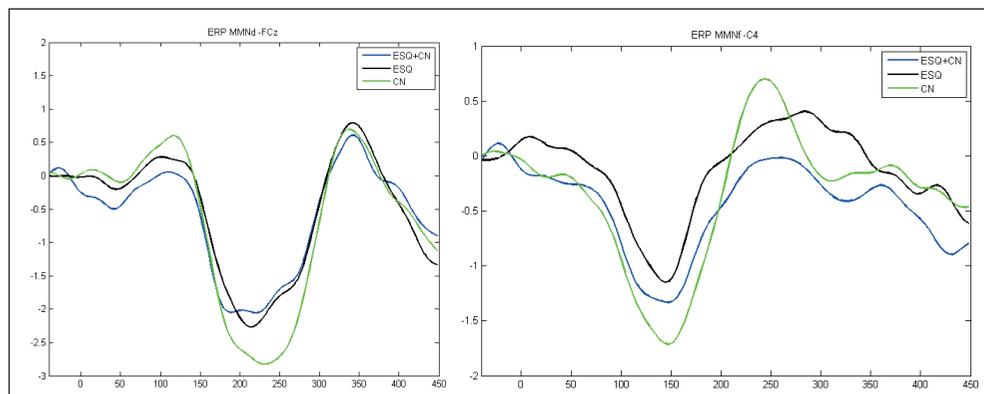


Figura 2. Gran promedio MMN en el grupo ESQ+CN (línea azul), ESQ (línea negra) y CN (línea verde) para la condición duración en FCZ y la condición frecuencia en C4.

La reducción de la amplitud del MMNd fue significativa en los consumidores de cannabis con esquizofrenia (ESQ+CN) comparado con los consumidores de cannabis sin enfermedad mental ( $p = .042$ ), y en el grupo ESQ en comparación con el grupo consumidor de cannabis sin enfermedad mental ( $p = .018$ ) en FCZ. No se encontraron diferencias en las amplitudes del MMNd entre el grupo ESQ+CN y el grupo ESQ. Con respecto al MMNf, la reducción de la amplitud promedio fue

significativa en el grupo ESQ en comparación con el grupo ESQ+CN ( $p = .031$ ) y en el grupo ESQ en comparación con el grupo consumidor de cannabis sin enfermedad mental ( $p = .018$ ) en C4. No se encontraron diferencias en las amplitudes del MMNf entre el grupo ESQ+CN y el grupo consumidor de cannabis sin enfermedad mental. En cuanto a las latencias, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 2).

Tabla 2  
Amplitud y latencia del MMN en los participantes: Media (DE), mediana (RIC) y valor  $p$  para las comparaciones entre grupos

	ESQ+CN (n = 23)	ESQ (n = 23)	CN (n = 21)	ESQ+CN vs ESQ	ESQ+CN vs CN	ESQ vs CN
	Valor p					
<b>Amplitud promedio MMN [<math>\mu</math>V]</b>						
<i>Condición duración</i>						
C3 <sup>a</sup>	-1.16 (0.73)	-1.43 (0.80)	-1.61 (0.98)	.833	.230	1.00
C4 <sup>a</sup>	-1.26 (0.71)	-1.38 (0.85)	-1.73 (0.82)	1.00	.171	.449
FZ <sup>b</sup>	-2.14 (-2.76; -0.93)	-1.65 (-3.15; -1.25)	-2.49 (-3.50; -1.64)	.997	.195	.163
FCZ <sup>b</sup>	-2.18 (-2.47; -0.91)	-1.31 (-2.50; -1.14)	-2.56 (-3.30; -1.85)	.0894	.042*	.018*
<i>Condición frecuencia<sup>a</sup></i>						
C3	-0.60 (0.73)	-0.59 (0.72)	-0.94 (0.82)	1.00	.421	.405
C4	-0.80 (0.63)	-0.36 (0.51)	-1.03 (0.50)	.031*	.517	.001*
FZ	-1.42 (1.57)	-1.03 (1.20)	-1.19 (1.10)	.978	1.00	1.00
FCZ	-1.37 (1.09)	-0.96 (1.01)	-1.42 (0.98)	.568	1.00	.439
<b>Latencia MMN [ms]</b>						
<i>Condición duración<sup>b</sup></i>						
C3	232 (216; 264)	224 (200; 260)	216 (200; 250)	.455	.256	.887
C4	240 (212; 268)	220 (204; 240)	228 (216; 246)	.359	.688	.516
FZ	220 (200; 268)	232 (204; 252)	216 (204; 248)	.973	.785	.709
FCZ	224 (200; 256)	232 (204; 252)	216 (202; 248)	.992	.889	.818
<i>Condición frecuencia<sup>b</sup></i>						
C3	160 (160; 176)	160 (160; 168)	160 (160; 170)	.753	.911	.959
C4	160 (160; 172)	160 (160; 164)	160 (160; 174)	.634	.983	.526
FZ	160 (160; 176)	160 (160; 164)	160 (160; 160)	.483	.079	.587
FCZ	160 (160; 180)	160 (160; 172)	160 (160; 160)	.905	.122	.197

Nota: \* $p < .05$ ; <sup>a</sup> Anova de un factor; <sup>b</sup> Prueba de Kruskal-Wallis

## Asociaciones del MMN con las características de consumo de cannabis

Para la condición duración, se observaron correlaciones positivas significativas entre la amplitud promedio del MMNd y la edad de inicio del consumo de cannabis en C4 ( $r_{ho} = .35, p = .017$ ) y la abstinencia al cannabis en horas en C3 ( $r_{ho} = .30, p = .046$ ), C4 ( $r_{ho} = .34, p = .020$ ) y FCZ ( $r_{ho} = .47, p = .001$ ), mientras que esta correlación fue negativa con el número de días de consumo de cannabis al mes en C4 ( $r_{ho} = -.48, p = .001$ ) y FCZ ( $r_{ho} = -.40, p = .007$ ). Por otro lado,

la latencia del MMNd presentó una correlación positiva significativa con el tiempo de consumo de cannabis en años en FZ ( $r_{ho} = .39, p = .007$ ) y el acumulado de consumo de cannabis en FCZ ( $r_{ho} = .36, p = .015$ ).

Para la condición frecuencia, la amplitud promedio del MMNf presentó una correlación positiva significativa con la abstinencia al cannabis en horas en FCZ ( $r_{ho} = .31, p = .040$ ), y negativa con el tiempo de consumo de cannabis en FZ ( $r = -.35, p = .018$ ). Con respecto a la latencia del MMNf esta presentó una correlación positiva con la edad de inicio del consumo de cannabis en C3 ( $r_{ho} = .33, p = .029$ ) y FZ ( $r_{ho} = .30, p = .044$ ) (Tabla 3).

Tabla 3

Correlaciones entre la amplitud y latencia del MMN y características de consumo de cannabis en los participantes

		Edad de inicio de cannabis	Tiempo de consumo en años	No. de días consumo al mes	No. cigarrillos de cannabis semana	Acumulado de cannabis	Abstinencia de cannabis en horas
<i>Condición duración</i>							
<b>MMNd</b>							
C3	Amp	.26	.06	-.21	-.08	-.007	<b>.30*<sup>b</sup></b>
	Lat	-.07	.06	.12	.08	.09	.05
C4	Amp	<b>.35*<sup>b</sup></b>	-.04	<b>-.48**<sup>b</sup></b>	-.18	-.16	<b>.34*<sup>b</sup></b>
	Lat	-.05	.003	.01	.10	.06	-.008
FZ	Amp	.02	-.003	-.22	-.05	.02	.22
	Lat	.01	<b>.39**<sup>b</sup></b>	.19	.21	<b>.36*<sup>b</sup></b>	-.08
FCZ	Amp	.14	-.004	<b>-.40**<sup>b</sup></b>	-.17	-.09	<b>.47**<sup>b</sup></b>
	Lat	.02	.14	.23	.10	.16	.05
<i>Condición frecuencia</i>							
<b>MMNf</b>							
C3	Amp	.03	-.03	-.01	.13	.12	.22
	Lat	<b>.33*<sup>b</sup></b>	-.12	-.16	-.13	-.16	.04
C4	Amp	-.10	-.01	-.15	-.03	.02	.27
	Lat	.22	-.27	.03	-.15	-.26	-.06
FZ	Amp	.21	<b>-.35*<sup>a</sup></b>	-.22	.005	-.14	.16
	Lat	<b>.30*<sup>b</sup></b>	-.01	.02	-.13	-.11	.15
FCZ	Amp	.18	-.17	-.21	-.01	-.08	<b>.31*<sup>b</sup></b>
	Lat	.21	.02	.11	-.01	-.001	.04

Nota: Amp: amplitud promedio ( $\mu V$ ); Lat: latencia (ms)

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; <sup>a</sup> Correlaciones de Pearson ( $r$ ); <sup>b</sup> Correlaciones de Spearman ( $r_{ho}$ )

## Sensibilidad y especificidad del MMN para esquizofrenia

Para establecer los valores de sensibilidad y especificidad del MMN, se incluyeron los parámetros que mostraron diferencias en las comparaciones entre grupos (Tabla 2). Teniendo en cuenta los participantes con esquizofrenia sin consumo (ESQ, n = 23) y los consumidores de cannabis sin enfermedad mental (CN, n = 21), la amplitud promedio del MMNf en el electrodo C4 fue capaz de predecir el 82.6% de los participantes con esquizofrenia ( $p = <.001$ , CI 95% 70.7 - 94.5), mientras que la amplitud promedio del MMNd clasificó el 73.9% ( $p = <.007$ , CI 95% 58.6 - 89.2) (Figura 3). Según las coordenadas de la curva, un valor mayor o igual a  $-0.84 \mu\text{V}$  en la amplitud promedio del MMNf en C4 tiene 82.6% de sensibilidad y 57.1% de especificidad, mientras

que un valor mayor o igual a  $-2.55 \mu\text{V}$  en la amplitud promedio del MMNd en FCZ tiene 82.6% de sensibilidad y 52.4% de especificidad.

Por otra parte, teniendo en cuenta los consumidores de cannabis con esquizofrenia (ESQ+CN, n = 23) y los consumidores de cannabis sin enfermedad mental (CN, n = 21), la amplitud promedio del MMNd es predictor del 71.2% de los participantes con esquizofrenia ( $p = .016$ , CI 95% 56 - 86.5) y la amplitud promedio del MMNf en el electrodo C4 discrimina solo el 60.2% ( $p = .245$ , CI 95% 43.4 - 77.1) (Figura 3). Según las coordenadas de la curva, un valor mayor o igual  $-2.54 \mu\text{V}$  en la amplitud promedio del MMNd en FCZ tiene 82.6% de sensibilidad y 52.4% de especificidad, mientras que un valor mayor o igual  $-0.88 \mu\text{V}$  en la amplitud promedio del MMNf en C4 tiene 60.9% de sensibilidad y 52.4% de especificidad.

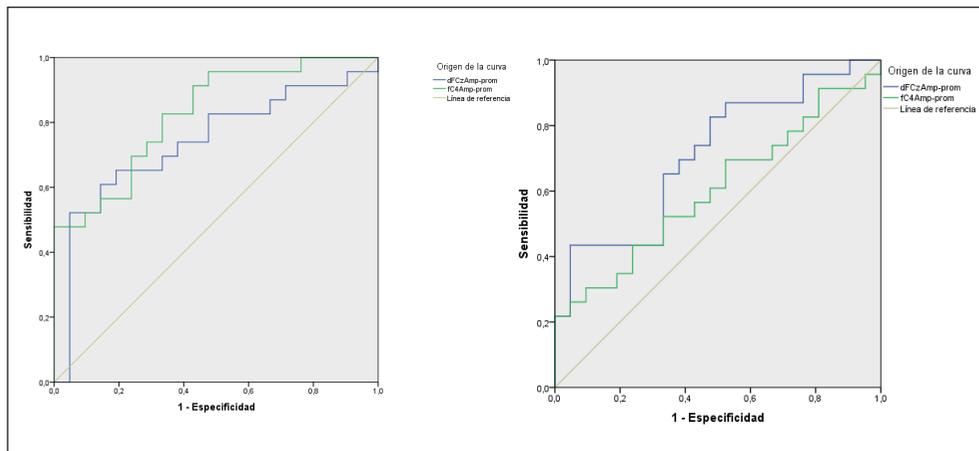


Figura 3. Curva ROC para esquizofrenia de la amplitud promedio del MMNd en FCZ (dFCZ) y MMNf en C4 (fC4) en los grupos ESQ y CN (izquierda), y la amplitud promedio del MMNd en FCZ y MMNf en C4 en los grupos ESQ+CN y CN (derecha).

# D

## iscusión

Son escasas las investigaciones sobre el efecto del cannabis en el MMN como posible biomarcador para esquizofrenia (Rentzsch et al., 2011; Roser et al., 2019). Este es uno de los pocos estudios diseñados con el objetivo de establecer las diferencias del MMN en esta población y el único realizado hasta la fecha en Colombia. A diferencia de otros estudios que utilizan ventanas de tiempo mucho más amplias (Pesa et al., 2012; Rentzsch et al., 2011), usamos la librería Mass Univariate ERP Toolbox (Groppe et al., 2011) para detectar los electrodos en donde se generaron los potenciales, que, sumado a lo reportado por Näätänen (2003) y Duncan et al. (2009), nos permitió determinar las ventanas más estrechas para seleccionar los parámetros del MMN.

Las participantes con esquizofrenia incluidos en este estudio fueron en su mayoría hombres, con escolaridad y coeficiente intelectual más baja que los consumidores de cannabis sin enfermedad mental, similar a lo reportado en muestras clínicas de pacientes con esquizofrenia (Owen et al., 2016). La razón por la que en las comparaciones entre los grupos ESQ+CN y CN, las diferencias fueran significativas para coeficiente intelectual pero no para escolaridad, podría indicar un mejor rendimiento cognitivo previo y CI bajo posterior en relación con el progreso de la enfermedad (Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013), lo cual puede ir en contravía con estudios que indican que

los consumidores de cannabis con esquizofrenia podrían tener mejor funcionamiento cognitivo que los pacientes no consumidores (Rabin, Zakzanis, & George, 2011; Yücel et al., 2012).

De acuerdo con lo reportado, el MMN presentó un comportamiento tipo dipolo, con valores más negativos en los electrodos centro-frontales y voltajes máximos en FZ y FCZ, y latencias menores para la condición frecuencia (Duncan et al., 2009; Näätänen, 2003). Como lo esperábamos, el grupo con esquizofrenia sin consumo de sustancias presentó menor amplitud del MMN comparado con los demás grupos. Para el MMNd, la reducción de la amplitud fue significativa en los consumidores de cannabis con esquizofrenia y el grupo con esquizofrenia sin consumo, en comparación con los consumidores de cannabis sin enfermedad mental en el electrodo FCZ. En contraste, para el MMNf, la reducción de la amplitud fue significativa en el grupo con esquizofrenia sin consumo, en comparación con los consumidores de cannabis con esquizofrenia y el grupo consumidor de cannabis sin enfermedad mental en C4.

Un estudio con diseño y población similar al nuestro, publicado por Roser et al. (2019), encontró diferencias en las amplitudes del MMN a la condición duración pero no a la condición frecuencia. Este autor reportó reducción de la amplitud del MMNd en los participantes con esquizofrenia sin consumo en comparación con los controles sanos en FZ y CZ, mientras que los consumidores de cannabis con esquizofrenia presentaron mayor amplitud comparados con los sujetos con esquizofrenia sin consumo en CZ y ninguna diferencia con respecto a

los controles sanos. Para Roser et al. (2019), la ausencia de diferencias en frecuencia, pudo deberse al tiempo corto de enfermedad de sus participantes, pues la reducción del MMNf al parecer refleja la disfunción cognitiva que aumenta conforme avanza la enfermedad, o al doble tamaño del efecto que parece tener el MMNd en comparación con el MMNf (Haigh, Coffman, & Salisbury, 2017; Umbricht & Krljes, 2005).

Una mayor amplitud del MMN en los consumidores de cannabis con esquizofrenia en comparación con el grupo de esquizofrenia sin consumo, podría indicar que los pacientes consumidores de cannabis cuentan con un funcionamiento cognitivo pre-atencional superior, lo cual coincide con los estudios que describen un mejor funcionamiento cognitivo en estos pacientes en algunas baterías neuropsicológicas (Rabin et al., 2011; Yücel et al., 2012). Por otro lado, estas diferencias pueden deberse a un efecto diferencial del consumo cannabis en esquizofrenia (Pope, Mechoulam, & Parsons, 2010; Sarne, Asaf, Fishbein, Gafni, & Keren, 2011), o por otra parte, a que los consumidores de cannabis con esquizofrenia sean parte de un subgrupo asociado a un menor riesgo genético y por tanto a un menor déficit cognitivo (Schnell, Koethe, Daumann, & Gouzoulis-Mayfrank, 2009).

Otro de los estudios con población similar pero con consumidores de cannabis con primer episodio psicótico, es el de Pesa et al. (2012). Estos autores reportan reducción significativa de la amplitud del MMNd en los participantes con primer episodio psicótico sin consumo en comparación con los controles sanos en FZ y CZ. Por otra parte, la

amplitud del MMNd de los consumidores de cannabis con episodio psicótico fue mayor al de los pacientes no consumidores y menor que la de los controles sanos, sin llegar a ser significativa. Por su lado Rentzsch et al (2011), reporta la reducción de la amplitud del MMN en sus participantes con esquizofrenia sin consumo de sustancias en comparación con los controles sanos no consumidores. Sin embargo, a diferencia de Roser et al. (2019), estas diferencias son solo a la condición frecuencia. Este mismo autor, también reporta reducción de la amplitud en los consumidores de cannabis en comparación con controles sanos (Rentzsch et al., 2011).

Finalmente, las diferencias en los parámetros de amplitud promedio del MMN entre los grupos nos permitieron establecer valores de sensibilidad y especificidad del MMN para esquizofrenia, metodología no incluida en ninguno de los estudios anteriores (Pesa et al., 2012; Rentzsch et al., 2011; Roser et al., 2019). La amplitud promedio del MMNd en el electrodo FCZ y la amplitud promedio del MMNf en el electrodo C4 lograron predecir el 71.2% y el 82.6% de los participantes con esquizofrenia del grupo de consumidores de cannabis, porcentaje que se considera aceptable (Burgueño, García-Bastos, & González-Buitrago, 1995). Según estos resultados, la amplitud promedio del MMNf en C4 está asociado a sujetos con esquizofrenia sin consumo de sustancias, mientras que el parámetro amplitud promedio del MMNd en FCZ podría ser útil como marcador de esquizofrenia en el seguimiento de la población consumidora de cannabis (Gallinat et al., 2012; Hermens, Lubman, Ward, Naismith, & Hickie, 2009).

En nuestro estudio, las diferencias encontradas en la amplitud del MMN a las diferentes condiciones, pudo también ser el resultado de correcciones debidas al consumo de cannabis en los participantes, lo cual explicaría nuestro hallazgo de correlaciones significativas entre la amplitud del MMN y algunas características del consumo de cannabis, como las variables tiempo de consumo en años y abstinencia en horas. En relación a este último, Roser et al. (2019) encontró que el tiempo de abstinencia al cannabis se asociaba con la amplitud del MMN, indicando un posible efecto negativo del cannabis en el funcionamiento pre-atencional dosis dependiente. Aunque en nuestro estudio, todas las correlaciones con las variables de consumo de cannabis fueron débiles.

Por último, varias limitaciones deben ser consideradas. La principal es el diseño transversal y el tamaño de la muestra, lo que limita la validez externa de los resultados. En cuanto a las características de los participantes, es una limitación que la mayoría fueron hombres y que no se contó con un grupo control sin consumo de cannabis ni enfermedad mental. Por otra parte, están las limitaciones metodológicas. Entre estas, la referencia prefijada al vertex que usa por defecto el equipo de EEG, hizo descartar los valores registrados en CZ, donde el MMN tiene su mayor amplitud. Otra limitación, lo constituye la recolección de las variables de consumo mediante el auto-reporte. Sin embargo, los instrumentos utilizados para la construcción de este cuestionario, entre estos el instrumento propuesto por el SIDUC y al AUDIT, han demostrado ser válidos (Lautenschlager & Flaherty, 1990).

## C onclusiones

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio provee evidencia de que el MMNf está asociado con esquizofrenia, mientras el MMNd podría ser útil en el seguimiento de los consumidores de cannabis. No obstante, es necesario que los resultados sean replicados en estudios con mayor muestra, en diseños longitudinales y que incluyan personas en riesgo de psicosis.

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Financiación

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

## R eferencias

Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol. *Pautas para su utilización en atención primaria. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.*

- Burgueño, M., García-Bastos, J., & González-Buitrago, J. (1995). Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*, 104(17), 661-670.
- DeLuca, M. A., DiChiara, G., Cadoni, C., Lecca, D., Orsolini, L., Papanti, D., ... Schifano, F. (2017). Cannabis; Epidemiological, Neurobiological and Psychopathological Issues: An Update. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 16(5), 598-609. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170413113246>
- 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>
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R., ... Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883-1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
- Erickson, M. A., Ruffe, A., & Gold, J. M. (2016). A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression. *Biological Psychiatry*, 79(12), 980-987. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.025>
- Foti, D. J., Kotov, R., Guey, L. T., & Bromet, E. J. (2010). Cannabis Use and the Course of Schizophrenia: 10-Year Follow-Up After First Hospitalization. *American Journal of Psychiatry*, 167(8), 987-993. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09020189>
- Gallinat, J., Rentzsch, J., & Roser, P. (2012). Neurophysiological effects of cannabinoids: Implications for psychosis research. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4938-4949. <https://doi.org/10.2174/138161212802884582>
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453-463. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029>
- Greenwood, L., Broyd, S. J., Croft, R., Todd, J., Michie, P. T., Johnstone, S., ... Solowij, N. (2014). Chronic Effects of Cannabis Use on the Auditory Mismatch Negativity. *Biological Psychiatry*, 75(6), 449-458. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.035>
- Griffith-Lending, M. F. H., Wigman, J. T. W., Prince van Leeuwen, A., Huijbregts, S. C. J., Huizink, A. C., Ormel, J., ... Vollebergh, W. A. M. (2013). Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence—a trials study: Cannabis use and vulnerability for psychosis. *Addiction*, 108(4), 733-740. <https://doi.org/10.1111/add.12050>
- Groppe, D. M., Urbach, T. P., & Kutas, M. (2011). Mass univariate analysis of event-related brain potentials/fields I: A critical tutorial review. *Psychophysiology*, 48(12), 1711-1725. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01273.x>
- Haigh, S. M., Coffman, B. A., & Salisbury, D. F. (2017). Mismatch Negativity in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(1), 3-10. <https://doi.org/10.1177/1550059416645980>
- Hermens, D. F., Lubman, D. I., Ward, P. B., Naismith, S. L., & Hickie, I. B. (2009).

- Amphetamine psychosis: A model for studying the onset and course of psychosis. *The Medical Journal of Australia*, 190(4 Suppl), S22-25. Retrieved from [https://www.mja.com.au/system/files/issues/190\\_04\\_160209/her10820\\_fm.pdf](https://www.mja.com.au/system/files/issues/190_04_160209/her10820_fm.pdf)
- Javitt, D. C., Spencer, K. M., Thaker, G. K., Winterer, G., & Hajós, M. (2008). Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 7(1), 68-83. <https://doi.org/10.1038/nrd2463>
- Khokhar, J. Y., Dwiel, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., & Green, A. I. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
- Kuepper, R., Morrison, P. D., van Os, J., Murray, R. M., Kenis, G., & Henquet, C. (2010). Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.031>
- Lautenschlager, G. J., & Flaherty, V. L. (1990). Computer administration of questions: More desirable or more social desirability? *Journal of Applied Psychology*, 75(3), 310-314. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.75.3.310>
- Light, G. A., & Makeig, S. (2015). Electroencephalographic biomarkers of psychosis: Present and future. *Biological Psychiatry*, 77(2), 87-89. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.002>
- Light, G. A., Williams, L. E., Minow, F., Sprock, J., Rissling, A., Sharp, R., ... Braff, D. L. (2010). Electroencephalography (EEG) and Event-Related Potentials (ERPs) with Human Participants. In J. N. Crawley, C. R. Gerfen, M. A. Rogawski, D. R. Sibley, P. Skolnick, & S. Wray (Eds.), *Current Protocols in Neuroscience*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0625s52>
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: An open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00213>
- Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., & Di Forti, M. (2007). Cannabis, the mind and society: The hash realities. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(11), 885-895. <https://doi.org/10.1038/nrn2253>
- Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: Clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 48(2), 179-188. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00053-9)
- 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. Recuperado de [http://www.cicad.oas.org/oid/protocols/1\\_PROTOCOLO\\_Encuesta\\_Hogares\\_Julio\\_2011.pdf](http://www.cicad.oas.org/oid/protocols/1_PROTOCOLO_Encuesta_Hogares_Julio_2011.pdf)
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*,

- 388(10039), 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Palacio, C. A., García, J., Arbeláez, M. P., Sánchez, R., Aguirre, B., Garcés, I. C., ... 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. Recuperado de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572004000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572004000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- Pesa, N., Hermens, D. F., Battisti, R. A., Kaur, M., Hickie, I. B., & Solowij, N. (2012). Delayed preattentive functioning in early psychosis patients with cannabis use. *Psychopharmacology*, 222(3), 507-518. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2676-2>
- Pope, C., Mechoulam, R., & Parsons, L. (2010). Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *Neurotoxicology*, 31(5), 562-571. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.12.002>
- 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>
- Rentzsch, J., Buntebart, E., Stadelmeier, A., Gallinat, J., & Jockers-Scherübl, M. C. (2011). Differential effects of chronic cannabis use on preattentive cognitive functioning in abstinent schizophrenic patients and healthy subjects. *Schizophrenia Research*, 130(1-3), 222-227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.011>
- Roser, P., Pichler, E.-M., Habermeyer, B., Kawohl, W., & Juckel, G. (2019). Impact of Chronic Cannabis Use on Auditory Mismatch Negativity Generation in Schizophrenia Patients. *Pharmacopsychiatry*, 52(3), 126-133. <https://doi.org/10.1055/a-0573-9866>
- Sarne, Y., Asaf, F., Fishbein, M., Gafni, M., & Keren, O. (2011). The dual neuroprotective-neurotoxic profile of cannabinoid drugs. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1391-1401. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01280.x>
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*, 150(1), 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- 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>
- Umbricht, D., & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.002>
- Wechsler, D., Meng, Y., Martínez, I., & Zhu, J. (2014). WAIS-IV: *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV*. El Manual Moderno.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-667.

- Yücel, M., Bora, E., Lubman, D. I., Solowij, N., Brewer, W. J., Cotton, S. M., ... 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. Recuperado de [http://132.247.16.48/index.php/salud\\_mental/article/view/404](http://132.247.16.48/index.php/salud_mental/article/view/404)