



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ESTUDIO DE CONECTIVIDAD CEREBRAL BASAL EN  
PACIENTES CON DEPENDENCIA A COCAÍNA Y SU  
RELACIÓN CON TAREAS DE INHIBICIÓN.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

DIEGO ANGELES VALDEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO ADRIÁN GARZA VILLARREAL

REVISOR: DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**75**  
AÑOS  
1943 - 2018

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA**  
**RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

A mi familia. . .

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de este proyecto de investigación fue posible gracias al esfuerzo, apoyo y cariño de muchas personas que aprecio y estimo. Agradezco a todos aquellos que estuvieron conmigo, apoyándome de manera incondicional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme conocimiento, humildad, pero, sobre todo, por formarme como persona en aspectos académicos, sociales, culturales y profesionales. A la Facultad de Psicología, a todos los profesores que me asesoraron en innumerables situaciones.

A mi director de tesis, Dr. Eduardo Garza, por darme una oportunidad y creer en mí, por su dedicación, profesionalismo y comprensión, durante todo el proyecto; especialmente, por todas sus enseñanzas en el campo de la investigación.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” por abrirme sus puertas para continuar mi formación profesional y por brindarme un espacio. A Jorge Olvera, por dirigir la presente investigación.

Gracias a mi familia, principalmente a mis papás: a mi mamá Lidia Valdez y a mi papá Mario Angeles por todo el amor, apoyo y por hacer que mis sueños se vuelvan metas, a mi hermana Jessica Angeles porque me ha apoyado innumerables veces sin importar nada.

Agradezco al GarzaLab por transmitirme conocimientos, enseñanzas y motivación en mi labor del día a día, agradezco a la toda la Unidad de Imágenes Cerebrales

por su apoyo y a la colaboración con el Instituto de Neurobiología de la UNAM. A Said Jiménez y Josué Mendoza por todos los viernes de delirium tremens y los días de Toño's House.

A mis Bosse's. Escarllet y Alan, por su amistad, la cual se acompaña de tristezas, alegrías y locuras. Al Boss que siempre se encuentra apoyándome y dándome consejos, sin él, mi vida no sería igual. A todos los seres queridos que han marcado mí vida, enseñándome a disfrutar y a tomar riesgos a lo largo de todo este trayecto. Gracias por compartir momentos conmigo: Luis Zarate, Andrea Flores, Montse Muñoz, Valeria Rodríguez, Aline Leduc, Alejandra Aguayo, Alma Bernal, Rocío Rojas, Brenda Bedolla, Christian García y a Jimena Sujeily Covarrubias Segura.

<b>Contenido</b>	
<b>Resumen</b> .....	8
<b>Abreviaturas</b> .....	9
<b>Introducción</b> .....	10
<b>Capítulo 1 Dependencia a cocaína</b> .....	13
Dependencia.....	13
Dependencia a cocaína.....	14
Mecanismo de acción de la cocaína.....	15
Acciones farmacológicas.....	17
<b>Capítulo 2 Inhibición</b> .....	18
Evaluación de inhibición.....	24
Alteraciones cognitivas en dependencia a cocaína.....	27
Impulsividad y sus implicaciones en la dependencia a cocaína.....	30
<b>Capítulo 3 Conectividad Cerebral y uso de sustancias</b> .....	31
Resonancia magnética funcional como técnica de registro de la conectividad. .	31
Análisis de componentes independientes (ICA).....	33
Conectividad cerebral e inhibición.....	35
<b>Justificación</b> .....	41
<b>Objetivos</b> .....	43
<b>Hipótesis</b> .....	44
<b>Método</b> .....	45
Participantes.....	45
Materiales.....	49
Diseño y tipo del estudio.....	51
Procedimiento.....	52
<b>Análisis estadístico</b> .....	58
<b>Resultados</b> .....	62

<b>Discusión.....</b>	<b>74</b>
<b>Limitaciones del estudio y ventajas.....</b>	<b>79</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>80</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>81</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>82</b>

## **Lista de tablas y figuras.**

### **Tablas**

**Tabla 1.** Estudios previos

**Tabla 2.** Características del estudio, variables demográficas

**Tabla 3.** Características predeterminadas del Resonador Philips Ingenia

**Tabla 4.** Pasos del pre-procesamiento y las herramientas empleadas

**Tabla 5.** Datos demográficos del estudio

**Tabla 6.** Comparación entre grupos de los resultados en la ejecución en la Tarea Flanker

**Tabla 7.** Comparación entre grupos de los resultados en la ejecución en la Tarea Go no- go

### **Figuras**

**Figura 1.** Recaptura sináptica en cocaína

**Figura 2.** Clasificación de control inhibitorio

**Figura 3.** Instrucciones de la prueba Flanker

**Figura 4.** Instrucciones de la prueba Go no-go

**Figura 5.** Red por Defecto

**Figura 6.** Red de Control Ejecutivo

**Figura 7.** Red de Saliencia

**Figura 8.** Años de consumo vs Efecto Flanker

## Resumen

La dependencia a la cocaína es un trastorno neuropsiquiátrico complejo caracterizado por un deterioro en la regulación cognitiva. La administración crónica de cocaína se ha relacionado con alteraciones en inhibición., la cual se ha definido como aquel proceso de cancelación de respuestas automatizadas, predominantes o guiadas por recompensas que son inapropiadas para las demandas actuales. Del tal forma, el objetivo del presente trabajo fue estudiar si existen diferencias en el proceso de inhibición mediante las tareas Flanker y Go no-go en participantes dependientes a cocaína y su relación con el tiempo de consumo. Por otra parte, se analizó si los déficits en inhibición se asocian con cambios basales en tres redes cerebrales exploradas mediante resonancia magnética, como: la Red por defecto (DMN), Red de Control Ejecutivo (ECN) y Red de Saliencia (SN). Los resultados mostraron dificultades, en el proceso de inhibición, en los participantes con dependencia a cocaína en comparación con el grupo control, corroborado por el Efecto Flanker (EF) de mayor duración en el grupo con dependencia. El análisis de las tres redes cerebrales en estado de reposo no mostró diferencias entre grupos y tampoco se observó ningún efecto en relación con el EF. Las alteraciones en inhibición no se vincularon con el tiempo de consumo.

A manera de conclusión, la inhibición en pacientes dependientes a cocaína se observa deficiente, si bien esto no está relacionado con cambios en la conectividad cerebral.

**Palabras clave:** Cocaína, Inhibición, Resonancia Magnética y Redes cerebrales.

## Abreviaturas

BIS-11	Escala de impulsividad Barratt 11
BOLD	Nivel dependiente de sangre oxigenada
CCA	Corteza del Cíngulo Anterior
CCAd	Corteza del Cíngulo Anterior dorsal
COF	Corteza Orbitofrontal
CP	Cíngulo Posterior
CPF DL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
CPF VM	Corteza Prefrontal Ventromedial
CPM	Corteza Prefrontal Medial
DMN	Default Mode Network
EC- no go	Total de errores de comisión ante estímulos No Go
EC	Errores Congruentes.
ECN	Executive Control Network
EF	Efecto Flanker
EI	Errores Incongruentes
ENA	Encuesta Nacional de Adicciones
fMRI	Resonancia Magnética Funcional
fMRI-task	Resonancia magnética funcional en tarea
Gppi	Globo Pálido parte interna
NCdl	Núcleo Caudado Dorsolateral
Ncvm	Núcleo Caudado Ventro medial
RM	Resonancia Magnética
RM	Resonancia magnética
SN	Saliency Network
SNpr	Sustancia Nigra parte reticulada
TR	Tiempo de reacción
TREC- no go	Tiempo de reacción en errores de comisión
TREC	Tiempo de reacción a errores congruentes
TREI	Tiempo de reacción a errores incongruentes

## **Introducción.**

En la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) el abuso de sustancias psicotrópicas es un problema que se presenta a nivel nacional e internacional. Este fenómeno de salud incide principalmente en niños y adolescentes de cualquier estrato social y de todas las regiones de nuestro país (Villatoro et al., 2012). La naturaleza de las adicciones ha sido referida en diversas ocasiones como un "estilo de vida" o en ciertos casos como una "vulnerabilidad biológica", aunque es un tema controversial, la evidencia muestra que la mayoría de las drogas de abuso ejercen un efecto inicial mediante la activación de los circuitos de recompensa en el cerebro, y que su uso continuo altera la función cerebral (Volkow & Morales, 2015). Los estudios neuropsicológicos demuestran que los individuos dependientes a sustancias presentan un rendimiento deficiente en tareas de control inhibitorio ( Verdejo-García, Lawrence & Clark, 2008); estos hallazgos, muestran un efecto sobre la capacidad de ejercer el auto-control en el consumo de drogas, volviendo al cerebro más sensible al estrés y promoviendo estados de ánimo negativos. De igual forma, la disminución en el control inhibitorio incrementa la probabilidad de reincidencia en el consumo, impactando negativamente en rehabilitación o tratamiento completo ( Moeller et al., 2016; Moeller, Bederson, Alia-Klein & Goldstein, 2015).

Actualmente uno de los principales problemas de salud pública es el abuso de sustancias psicoestimulantes como la cocaína. La ENA realizada en el 2011, indica que la cocaína es la segunda droga de mayor consumo en población general (prevalencia de 0.5%, rango: 12-65 años) tan solo por debajo de la marihuana. El 34% de los consumidores a cocaína reportó haber consumido

cocaína “alguna vez” en su vida. Además, se reportó que un 73.4% la consume de forma inhalada, mientras que un 25.9% la consume en forma de crack (fumada). Como resultado de la dependencia a cocaína, se muestran alteraciones en tres esferas psicológicas: regulación a la recompensa, regulación cognitiva y regulación emocional (Sutherland, McHugh, Pariyadath & Stein, 2012) así como un incremento en la impulsividad en humanos (Chamberlain & Sahakian, 2007; Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz & Swann, 2001). Esto se ha asociado con desregulación cognitiva, alteraciones de las habilidades ejecutivas y una disminución en el control inhibitorio; especialmente en consumidores crónicos (Li, Milivojevic, Kemp, Hong & Sinha, 2006; Tomasi et al., 2007). Existe evidencia que muestra alteraciones cognitivas en tareas de control inhibitorio, producto de la dependencia a la cocaína, si bien de forma inconsistente (Albein-Urios, Martínez-González, Lozano, Clark & Verdejo-García, 2012; Goldstein & Volkow, 2002a; Kalapatapu et al., 2011; Madoz-Gúrpide, Blasco-Fontecilla, Baca-García & Ochoa-Mangado, 2011).

A pesar de los resultados sobre los efectos del consumo de cocaína sobre la capacidad neurocognitiva, existen pocos estudios que aborden la relación entre los déficits de inhibición y cambios a nivel cerebral en esta población clínica, como es el caso de la conectividad en estado de reposo. La conectividad cerebral puede ser estudiada por medio de la resonancia magnética funcional (fMRI), la función hemodinámica vincula cambios en la oxigenación de la sangre denominada señal BOLD. Usando esta técnica; la conectividad cerebral se puede analizar en estado de reposo, gracias al grado de correlación en la actividad hemodinámica entre

áreas cerebrales en ausencia estímulos externos o de una participación cognitiva dirigida (Greicius, Krasnow, Reiss & Menon, 2003).

Los estudios que utilizan resonancia magnética funcional con una tarea de inhibición (fMRI-task), han mostrado resultados cuestionables, es decir, los resultados son pocos concluyentes (ej., aumento en la activación), en áreas cerebrales asociadas a inhibición, o bien, se ha encontrado una disminución en la conectividad cerebral. Estas investigaciones se discutirán más adelante. Por ende, aunque existen discrepancias en el proceso de inhibición y de fMRI-task, es necesario investigar las alteraciones en inhibición en dependientes a cocaína, usando la conectividad cerebral en estado de reposo y conocer si el tiempo de consumo a la cocaína tiene un efecto en la conectividad, Brindándonos una aproximación del funcionamiento de redes cerebrales en dependientes a cocaína y el proceso de inhibición (Seeley et al., 2007).

Una forma de abordar el estudio de las alteraciones en el proceso de inhibición en pacientes dependientes a cocaína es mediante el estudio de la respuesta inhibitoria (capacidad o habilidad para retener una respuesta predominante) con ayuda de paradigmas experimentales como son las tareas tipo Flanker y Go no-go, y su relación con la conectividad cerebral en estado de reposo.

El objetivo de esta tesis fue explorar y comparar la asociación entre la conectividad cerebral en reposo o denominado de tres redes cerebrales; Red por defecto, Red de control ejecutivo y Red de saliencia con el rendimiento de tareas de control inhibitorio que se han asociado a trastornos neuropsiquiátricos como el abuso de sustancias (Fadardi, Cox & Rahmani, 2016).

## **Antecedentes**

# **Capítulo 1 Dependencia a cocaína**

## **Dependencia**

La dependencia a sustancias consiste en un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos indicando que el organismo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos en relación con su consumo. Además se presenta un patrón de repetida auto-administración que ocasiona tolerancia, abstinencia e ingesta compulsiva de la sustancia y en ocasiones existe una necesidad irresistible de consumo (craving) (American Psychological Association, 2002). Por su parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) define dependencia como aquel conjunto de manifestaciones fisiológicas, conductuales y cognitivas en donde el consumo de una droga adquiere la máxima prioridad para el individuo. Aunado a estas definiciones, en la dependencia a sustancias existe un fuerte deseo y en ocasiones insuperable, de ingerir sustancias psicoactivas que puede ocasionar la recaída en el consumo de una sustancia después de un período de abstinencia (Organización Mundial de la Salud, 1992).

Con base en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales en su versión revisada IV (DSM-IV), el desorden por uso de sustancias involucra dos patrones de conductas desadaptativas: la dependencia y el abuso.

La dependencia se observa cuando el consumidor desarrolla tolerancia a la droga, síndrome de abstinencia, pérdida de control en el consumo y uso de la sustancia, a pesar de saber que le puede provocar problemas físicos o psicológicos (American Psychiatric Association, 2000). Por otra parte, el abuso de sustancias

se refiere al uso de la sustancia en situaciones riesgosas, asociadas a problemas legales, sociales o interpersonales; y también a su uso recurrente, dejando de cumplir con su responsabilidad (Ruiz, Méndez, Romano, Caynas & Prospéro, 2012).

### **Dependencia a cocaína**

La cocaína se clasifica en el grupo I de la Convención Única de Estupefacientes de 1961 (Gallástegui, 1967). La cocaína es una sustancia natural producida por la planta de la coca (*Erythroxylum coca*) (Del Bosque et al., 2014), esta sustancia se puede consumir en diversas preparaciones lo que modifica su vía de administración (fumada o inhalada) como: hojas de coca, pasta de coca, hidrocloreuro de cocaína, alcaloide de cocaína, crack, etc.; haciendo que difiera su efecto y/o potencia debido a los niveles de pureza, cuando la cocaína se combina con amoníaco o con bicarbonato de sodio y una solución acuosa, se obtiene el famoso crack o piedra, las cuales poseen un alto potencial adictivo (Del Bosque et al., 2014).

La dependencia a cocaína es un trastorno neuropsiquiátrico complejo que se caracteriza por presentar alteraciones emocionales y cognitivas, asociadas a cambios conductuales y de interacción social (Goldstein & Volkow, 2002b). Existe evidencia científica que muestra una relación entre los déficits cognitivos de atención, memoria de trabajo (Albein-Urios et al., 2012), resolución de problemas y funciones cognitivas asociadas con la conducta impulsiva (Madoz-Gúrpide et al., 2011) la administración crónica, suele resultar en deterioro en la ejecución de pruebas cognitivas que involucran un manejo del control en la inhibición (Kaufman,

Ross, Stein & Garavan, 2003). Más adelante se abordarán las alteraciones en el control inhibitorio en dependencia a cocaína.

### **Mecanismo de acción de la cocaína**

El mecanismo de acción de la cocaína varía dependiendo de las diferentes formas de administración, que a su vez tienen un efecto diferente en la farmacocinética, la farmacodinamia, la toxicidad y el grado de dependencia de la droga (Becoña Iglesias & Vazquez Gonzalez, 2001; Hatsukami & Fischman, 1996). Las principales vías de administración en la dependencia a cocaína son de forma inhalada o fumada, en forma de crack. La cocaína, tanto en su forma inhalada como fumada, atraviesa de forma rápida y eficaz la barrera hematoencefálica: en una administración intravenosa o esnifada tarda 30 segundos en generar efectos, mientras que fumada sólo tarda 5 segundos.

- **Absorción:** La cantidad relativa de cocaína que se absorbe a nivel sistémico depende fundamentalmente de la vía de administración. La absorción por la mucosa nasal después de esnifar y la absorción a través del tracto digestivo después de su administración oral es similar y mucho más lenta que al ser fumada o después de la administración intravenosa (Lizasoain, Moro & Lorenzo, 2002).
- **Biodisponibilidad:** La biodisponibilidad nasal u oral es de un 30-40%, aunque la variabilidad es mayor para la vía oral, que para la cocaína

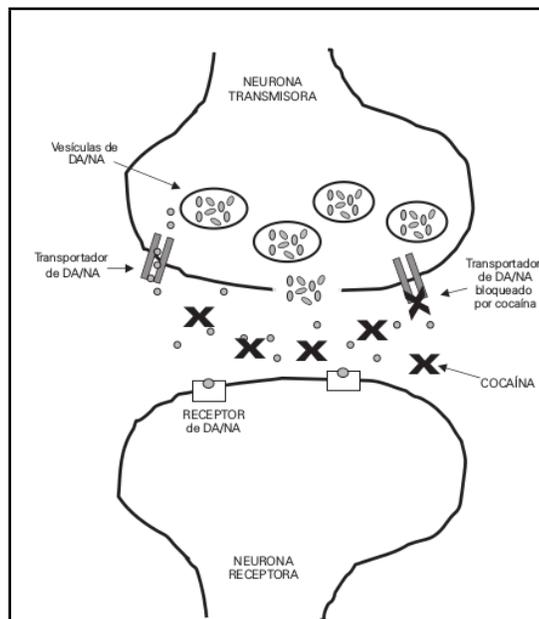
fumada que presenta una biodisponibilidad baja y variable (Lizasoain et al., 2002).

- **Distribución:** La cocaína después de ser administrada, es distribuida ampliamente por todo el organismo. El volumen de distribución varía entre 1.5 a 2 L/Kg (57% por vía oral y aproximadamente 70% fumada) (Del Bosque et al., 2014).
- **Metabolismo:** La cocaína se metaboliza por hidrólisis enzimática para producir benzoilecgonina (BE), ecgonina metil ester y posteriormente ecgonina. La benzoilecgonina es el metabolito que puede ser detectado en orina de 3 a 4 días después del último consumo de cocaína (Del Bosque et al., 2014).
- **Eliminación:** La depuración de la cocaína es rápida, variando entre 20 a 30 ml/min/Kg. La benzoilecgonina presenta una semivida plasmática de 6-8 horas mientras que la ecgonina metil ester presenta una semivida de 3-8 horas.

La cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta sobre los receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, es decir, es capaz de aumentar la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica por ser un inhibidor de los procesos de recaptura tipo I, facilitando la acumulación de noradrenalina, dopamina y serotonina en el espacio sináptico (Lizasoain et al., 2002), como se muestra en la figura 1.

Los mecanismos neurobiológicos del consumo de cocaína incluyen la facilitación de la biodisponibilidad de dopamina en el sistema de motivación-recompensa; además la cocaína interfiere con el transportador de serotonina (SERT), el de dopamina (DAT) y de norepinefrina (NET), en este orden de potencia (Lizasoain et al., 2002).

**Figura 1.** Recaptura sináptica en cocaína.



*Figura 1:* Proceso inhibitorio de cocaína interfiriendo la recaptura de Dopamina y Noradrenalina

## **Acciones farmacológicas**

### **Sistema nervioso simpático**

La cocaína produce vasoconstricción por su efecto simpaticomimético, aumenta la presión arterial por su efecto inotrópico y cronotrópico positivo, unido al efecto vasoconstrictor, genera un aumento de la actividad simpática en los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos (Lizasoain et al., 2002; Ruiz et al., 2012).

### **Efectos sobre el Sistema Nervioso Central**

La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central (SNC), en dosis moderadas ocasiona elevación del estado de ánimo, sensación de mayor energía y lucidez, disminución del apetito, insomnio, mayor rendimiento en la realización de tareas, disminución de la sensación de fatiga, hiperactividad motora, verbal e ideativa. Pasado el efecto agudo aparece un periodo de cansancio, fatiga y disforia. Los consumidores a cocaína han descrito alteraciones de la percepción, de la capacidad crítica y discriminativa (decisiones erróneas), pseudoalucinaciones auditivas y visuales, conducta estereotipada, bruxismo y conductas compulsivas (Del Bosque et al., 2014).

## Capítulo 2 Inhibición

Las funciones ejecutivas se han definido como los procesos cognitivos que asocian ideas, movimientos y acciones simples orientados a la resolución de conductas complejas (Shallice, 1982). Luria fue el primero en hablar de las funciones ejecutivas sin nombrar el término (Luria, Pribram & Homskey, 1964). Las conceptualizó como una serie de procesos enfocados a iniciativa, motivación, formulación de metas, planes de acción y automonitorización de la conducta, que se alteraban ante lesiones en lóbulos frontales. Estos procesos cognitivos están implicados en el control consciente de las conductas (Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008). El término “funciones ejecutivas” es referido por Muriel Lezak, quien las define como capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente (Lezak, 1982, 1987).

La inhibición o las funciones de control inhibitorio se encuentran implicadas dentro de las funciones ejecutivas y son definidas como la capacidad de suprimir o controlar una respuesta automatizada o predominante en el ambiente (Anderson & Weaver, 2009). En 1958 English y English definieron a la inhibición como la restricción o detención de un proceso que permite evitar el inicio de otro proceso, a pesar de la presencia del estímulo habitual. Meltzer, por otra parte, la define como una disminución temporal o abolición de una actividad provocada por un estímulo interno o externo (Meltzer, 1899). En palabras de Konorski, es una respuesta definida por el organismo provocada por un estímulo dado y mediada por un proceso determinado en el sistema nervioso, la cual se ve disminuida o

anulada por otro proceso central producido por otro estímulo (Konorski ,1967); por ejemplo, cuando un objeto cae puede detenerse al atraparlo, sin embargo, de manera abrupta cuando se comprueba que el objeto que cae es un objeto caliente se pretende que el sujeto suprima la conducta y no lo atrape, por lo que garantiza un control inhibitorio efectivo (Bari & Robbins, 2013).

A lo largo del tiempo se han descrito diferentes tipos de funciones de control inhibitorio, Nigg (2000) propone una clasificación, donde incorpora los diversos tipos de inhibición:

#### **A. Control de la interferencia**

El control de interferencia se refiere a la supresión de un estímulo competitivo para llevar a cabo una respuesta objetivo, logrando la supresión de distractores que pueden retrasar la respuesta objetivo, o para suprimir los estímulos internos que pueden interferir con las operaciones actuales de la memoria de trabajo. Por ejemplo las tareas experimentales que implican un control de interferencia, son las tareas tipo Flanker (Gratton, Coles & Donchin, 1992).

#### **B. Inhibición cognitiva**

Se refiere al control o supresión de pensamientos no deseados, particularmente en relación con la ansiedad y las condiciones obsesivas (Brainerd & Dempster, 1995).

### **C. Inhibición motora**

La inhibición motora se refiere al control deliberado de una respuesta motora primaria acorde a las contingencias ambientales. Por ejemplo, las tareas go/no go requieren una respuesta cuando aparece un estímulo frecuente (por ejemplo, la letra "A"), y no en presencia de un estímulo infrecuente (letra "B") (Nigg, 2000).

### **D. Inhibición oculomotora**

La inhibición oculomotora se refiere a la supresión de los movimientos oculares y sacadas.

Finalmente las funciones inhibitorias son fundamentales para el control de la conducta, debido a que éstas permiten suprimir una actividad mental o física que llega a ser indeseable (Anderson & Weaver, 2009). Esta capacidad de interrumpir un proceso mental con o sin intención o de anular acciones no deseadas, es un componente fundamental en control del comportamiento y del pensamiento (Gorfein & MacLeod, 2007).

### **Control cognitivo**

El control cognitivo es la capacidad de adaptar con flexibilidad los pensamientos y la conducta a una meta actual (Blasi et al., 2006). Un componente fundamental del control cognitivo es la capacidad de suprimir las respuestas a representaciones prepotentes e inapropiadas. La respuesta de inhibición se define como la capacidad de retener una respuesta prepotente (Tirapu-Ustarroz & Luna-Lario, 2008), es considerada la principal medida de la impulsividad ( Moeller et al., 2001).

De la misma manera MacLeod definió a la inhibición como la detención o anulación de un proceso mental, en su totalidad o en una parte, con o sin intención. El proceso mental puede ser influenciado por atención selectiva, recuperación de la memoria o una serie de otros procesos cognitivos. (Gorfein & MacLeod, 2007).

Se propusieron tres funciones asociadas al proceso de inhibición: (a) controlar el acceso al enfoque de la atención, (b) borrar información irrelevante de la atención y la memoria de trabajo, y (c) suprimir o restringir respuestas fuertes pero inapropiadas (Gorfein & MacLeod, 2007).

### **1. Acceso**

Al principio de la secuencia de procesamiento, la inhibición funciona para evitar que la información irrelevante obtenga acceso al foco de atención. Los déficits en el acceso pueden influir en el procesamiento de los estímulos objetivo, a veces mediante la interrupción y en otros casos al facilitar el rendimiento, dependiendo de la relación entre los distractores y los objetivos (Gorfein & MacLeod, 2007).

### **2. Eliminar información**

La inhibición también funciona para eliminar información irrelevante del foco de atención. La información irrelevante puede ser información que eludió la función de acceso pero que luego se reconoció como irrelevante, o información relevante pero que dejó de ser relevante para las demandas actuales (Gorfein & MacLeod, 2007).

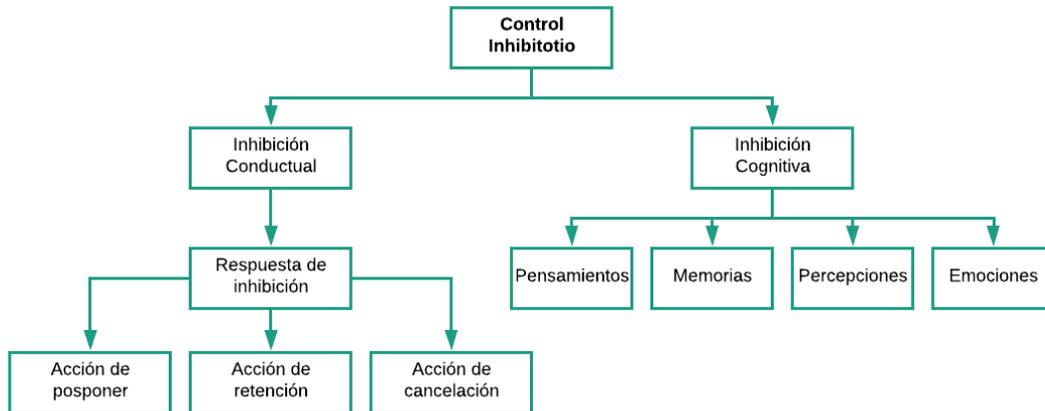
### **3. Supresión de respuestas o restricción**

La supresión de respuestas es la función más estudiada de la inhibición, se refiere a la anulación de conductas que son inapropiadas para la situación actual. Por ejemplo, las tareas go / no go y stop-signal se utilizan para estudiar este proceso en diferentes poblaciones (Gorfein & MacLeod, 2007).

Estas funciones se han relacionado con la actividad de la Corteza Prefrontal (CPF) por ser específica en el control cognitivo (Miller & Cohen, 2001), responsable de seleccionar y mantener la información relevante para una tarea y porque exige un control a la interferencia y la distracción.

Por su parte, Bari y Robbins realizaron un diagrama en donde clasifican los tipos de inhibición conductual y cognitiva, con base en los diferentes tipos de procesos, como se presenta en la figura 2 (Bari & Robbins, 2013). De la misma manera Nigg en su última revisión anual sobre inhibición, impulsividad, funciones ejecutivas y autocontrol, describen un glosario, actualizando conceptos y respaldan las definiciones de Bari y Robbins (Nigg, 2017).

**Figura 2.** Clasificación de Control Inhibitorio.



*Figura 2.* Adaptado de “Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control” por Bari & Robbins, 2013. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79.

## **Evaluación de inhibición**

El control inhibitorio efectivo es requerido en la vida cotidiana, por ejemplo, cuando se tiene que suprimir o retener la expresión de pensamientos inapropiados socialmente. En el abuso de sustancias se presenta un deterioro en el control inhibitorio, el cual se observa cuando el uso de drogas moderado o excesivo genera dificultad para controlar o reducir el consumo de dicha droga, tal y como se aborda en los criterios de desórdenes de sustancia en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV TR) (American Psychiatric Association, 2000).

A lo largo del tiempo los procesos de control inhibitorio e inhibición se han medido de diversas maneras, hoy en día se miden generalmente a través de un auto-reporte, esto es, un informe donde se reportan las medidas de control inhibitorio e

impulsividad como un rasgo, o por medio de las tareas/paradigmas cognitivos que requieren la inhibición del comportamiento (Horn, Dolan, Elliott, Deakin & Woodruff, 2003). Dentro de las pruebas cognitivas utilizadas para evaluar la inhibición encontramos las tareas de Go no-go y Flanker (Smith, Mattick, Jamadar & Iredale, 2014a).

### **Tarea Go No-go**

En la tarea Go no-go, los participantes deben presionar un botón ante la presencia de un estímulo (ensayo go) e inhibir la respuesta a los estímulos de otro tipo (ensayo no-go), evaluando el proceso de inhibición, por ejemplo, evalúa el rendimiento en el tiempo de reacción (TR) al momento de inhibir una respuesta (Gómez & Perea, 2009), por ejemplo, un participante ante la presencia de una luz verde debe de emitir una respuesta específica; como presionar un botón e inhibir su respuesta ante la aparición de una luz de otro color (Benikos, Johnstone & Roodenrys, 2013). En este paradigma las variables más empleadas para medir Inhibición motora son: Aciertos a estímulos “No-go”, tasa de errores en comisión (fracaso al inhibir la respuesta) en ensayos no-go, la tasa de los errores de omisión (fracaso al responder a los estímulos “go”), errores de comisión (fracaso al responder a los estímulos no go) y el tiempo de reacción los estímulos go y no go. Un incremento en la tasa de errores por comisión, variaciones en la tasa a los errores por omisión y un tiempo de reacción corto es evidencia clara de un déficit en la inhibición (Trommer, Hoepfner, Lorber & Armstrong, 1988).

## **Tarea Flanker**

La tarea estilo Flanker también es conocida como tarea de los flancos, consiste básicamente en identificar un estímulo conocido con el nombre de estímulo objetivo o target, el cual se presenta rodeado o flanqueado por estímulos denominados flancos o distractores a los que hay que ignorar (Eriksen & Eriksen, 1974). La tarea Flanker que se le presenta al sujeto es una tarea de elección que consiste en dar un determinado tipo de respuesta, en función del target, por ejemplo, si aparece la letra "G" hay que responder pulsando una tecla de la computadora, y si aparece la letra "H" hay que pulsar otra diferente. Cuando los flancos llevan asociada una respuesta contraria a la que provoca el estímulo objetivo, se dice que son estímulos incongruentes y cuando los flancos llevan asociada la misma respuesta que el target se dice que son estímulos congruentes; en este tipo de tarea las variables de importancia son: aciertos y errores a estímulos congruentes e incongruentes, así como el TR, ya que son mayores en la condición incongruente en comparación con la condición congruente y viceversa, los TR en la condición congruente son menores que en los incongruentes.

Existe una variable que mide interferencia cognitiva en esta prueba (García et al., 2003), este fenómeno se origina cuando existen diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de reacción; se habla de interferencia; en el primero de los casos, cuando hay una diferencia significativa entre la condición incongruente y de facilitación, en el segundo de ellos cuando hay una diferencia significativa entre la condición congruente y la neutra. Este fenómeno es conocido con el nombre de efecto de compatibilidad de los flancos o Efecto Flanker (EF) (García et al., 2003).

En una investigación se evaluó a sujetos con poco control inhibitorio e impulsividad, se encontró que durante una tarea Go no-go, se tuvieron errores de comisión en un 7.3 %, pocos errores de omisión en 1.3 % y un tiempo promedio de respuesta aproximadamente de  $325.8 \pm 20.8$ ms. Estos datos se correlacionaban de forma negativa con los puntajes en la subescala de Barratt (BIS-11) que evalúa impulsividad (Asahi, Okamoto, Okada, Yamawaki & Yokota, 2004).

En cuanto a la prueba Flanker no existen muchos estudios que se vinculen con la dependencia a cocaína, sin embargo se ha encontrado que los TR en estímulos congruentes son de  $304 \text{ ms} \pm 42 \text{ ms}$  y en estímulos incongruentes son de  $309 \text{ ms} \pm 35 \text{ ms}$  (Spronk et al., 2016). En comparación con un estudio que evaluó a sujetos sanos aplicando una prueba Flanker, se reportó que los estímulos congruentes los  $696 \text{ ms} \pm 40 \text{ ms}$  y  $718 \text{ ms} \pm 40 \text{ ms}$  en los estímulos incongruentes (Bunge, Hazeltine, Scanlon, Rosen & Gabrieli, 2002) esto indica que las personas que son dependientes a cocaína responden de manera más temprana en la tarea tipo Flanker a ambos estímulos, por lo que su respuesta muestra poco control inhibitorio ante la demanda.

### **Alteraciones cognitivas en dependencia a cocaína**

Algunos estudios neuropsicológicos y de neuroimagen han relacionado estructuras corticales con el control inhibitorio cognitivo, y consistentemente revelan dos sistemas corticales: el primero involucra los circuitos Prefrontal Dorsolateral (PFDL) y Orbitofrontal (OF) y el segundo, al circuito del Cíngulo Anterior (CA) (Blasi et al., 2006; Chamberlain & Sahakian, 2007; Chambers, Garavan &

Bellgrove, 2009; Garavan, Ross, Murphy, Roche & Stein, 2002) los cuales se describirán a continuación. Estos estudios sugieren que la disfunción en inhibición en la CPF de individuos dependientes a sustancias está intrínsecamente ligado al deseo compulsivo de consumir drogas, a pesar de los riesgos aversivos involucrados (Feil et al., 2010).

### **Circuitos Corticales Fronto-estriatales.**

Circuito Dorsolateral Prefrontal.

Los circuitos prefrontales dorsolaterales se originan en la CPFDL, las neuronas de este sitio se proyectan al núcleo caudado dorsolateral (NC) (Álvarez & Emory, 2006), pasando a través del globo pálido en su parte interna (GPpi), sustancia nigra en su parte reticulada (SNpr) y tálamo. Este circuito está involucrado predominantemente en el funcionamiento ejecutivo, incluyendo planificación, organización, cambio de posición y atención (Kopell & Greenberg, 2008; Tekin & Cummings, 2002). Los resultados de los estudios de neuroimagen, realizados durante la ejecución de tareas cognitivas inhibitorias, sugieren que el DLPFC, está involucrado en el control de la inhibición de la respuesta (Blasi et al., 2006; Kelly et al., 2004). Además, es fundamental para representar el contexto necesario para realizar una tarea y para actualizar y seleccionar información apropiada para la tarea (Bunge, Ochsner, Desmond, Glover & Gabrieli, 2001; Garavan et al., 2002).

### **Circuito Orbitofrontal.**

Los circuitos orbitofrontales comienzan en la COF, proyectando al núcleo caudado ventromedial (Ncvm), el GPpi, SNpr y el tálamo. La disfunción del circuito orbitofrontal está ligada principalmente a comportamientos sociales anómalos, como la impulsividad y la desinhibición conductual (Horn et al., 2003; Kopell & Greenberg, 2008; Tekin & Cummings, 2002; Wallis, 2007) y en la naturaleza compulsiva de la dependencia a sustancias y la recaída en el consumo de sustancias (London, Ernst, Grant, Bonson, & Weinstein, 2000; Schoenbaum & Shaham, 2008; N D Volkow & Fowler, 2000). Se sugiere que la COF está implicada en el procesamiento de nivel inferior en la inhibición, como la inhibición de la respuesta y el cambio de la atención (Szatkowska, Szymańska, Bojarski & Grabowska, 2007). Estudios proponen que la COF es fundamental para el proceso de toma de decisiones y la inhibición del comportamiento (Everitt et al., 2007; Wallis, 2007).

### **Circuito del Cíngulo Anterior.**

El circuito del Cíngulo Anterior comienza en la Corteza del Cíngulo Anterior (CCA), estas neuronas proyectan al estriado ventral (Tekin & Cummings, 2002), pasando también por el GPpi, SNpr y el tálamo. El funcionamiento del Cíngulo Anterior se asocia con la conducta motivada, la selección de respuestas, el error y la detección de conflictos, además del enfoque de la atención (Kopell & Greenberg, 2008; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone & Nieuwenhuis, 2004). Un estudio en particular utilizó fMRI relacionada a eventos durante una tarea cognitiva Go no-go en controles sanos (Liddle, Kiehl & Smith, 2001). El CCA fue activado durante los

ensayos Go y no-go, lo que sugiere que está involucrado en el error, la interferencia y el monitoreo de conflictos (Blasi et al., 2006), mientras que el CPFDL y COF están involucrados en tareas específicas relacionadas con la inhibición de la respuesta no-go.

Los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen han indicado que la CCA en su porción dorsal es disfuncional en individuos dependientes de sustancias (Forman et al., 2004; Yücel et al., 2007). Se ha propuesto que la CCA no sólo está involucrada en la detección de errores sino también en la probabilidad de error (Leland, Arce, Miller & Paulus, 2008; Yücel et al., 2007), sugiriendo que los comportamientos adictivos pueden implicar disfunción en la respuesta CCA, tal disfunción puede resultar en una capacidad deteriorada para evaluar apropiadamente las consecuencias negativas asociadas con el consumo continuo de drogas (Yücel et al., 2007)

### **Impulsividad y sus implicaciones en la dependencia a cocaína**

La impulsividad se ha asociado de la dependencia a cocaína, de acuerdo con la visión clínica, la investigación neurobiológica y neuropsicológica, la dependencia es una transición desadaptativa del control de la conducta desde la impulsividad (conducta motivada por la recompensa, es un marcador de vulnerabilidad de la dependencia) la compulsividad (conducta repetitiva y desvinculada de sus resultados (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011). La conducta impulsiva responde al disparo de señales de predicción de reforzamiento que se proyectan desde el estriado ventral hacia la corteza prefrontal, mientras que la compulsiva obedece a proyecciones descendentes desde el estriado dorsal a los efectores motores

(Fernández-Serrano, Perales, Moreno-López, Pérez-García & Verdejo-García, 2012).

Uno de los instrumentos que ha mostrado tener buena discriminación de impulsividad en dependencia es la Escala de impulsividad de Barratt en su versión 11 (BIS-11) (Salvo & Castro, 2013). En una investigación realizada por McHugh y colaboradores, encontraron diferencias significativas en el puntaje global de impulsividad en dependientes a cocaína versus controles sanos utilizando la escala BIS-11, encontraron una correlación negativa en la actividad media medida por fMRI entre el putamen y la ínsula posterior en estado de reposo (Sutherland et al., 2012).

## **Capítulo 3 Conectividad Cerebral y uso de sustancias**

### **Resonancia magnética funcional como técnica de registro de la conectividad**

La imagenología por resonancia magnética (MRI) es una técnica anatómica no invasiva que permite visualizar estructuras internas del cuerpo, utilizando principios físicos (Liang & Lauterbur, 2000) empleando propiedades magnéticas de los núcleos atómicos de hidrógeno y, utiliza pulsos de radiofrecuencia que actúan sobre el campo magnético del resonador y hacen girar a todos los protones alineados a un ángulo de 90°. Al finalizar el pulso de radiofrecuencia, los protones se relajan y regresan a su campo magnético original. La diferencia en los tiempos de relajación, es una señal captada por una antena, que permite construir una imagen bidimensional y tridimensional de la estructura en interés (Huettel, Song, & McCarthy, 2004).

La resonancia magnética funcional (fMRI) es un método de imagenología cerebral utilizado en neurociencias para el estudio de la función del cerebro humano; para el funcionamiento cerebral, las neuronas requieren de oxígeno y glucosa, la sangre oxigenada que llega a la neurona tiene diferente propiedad magnética que la sangre desoxigenada que deja a la neurona. Esta diferencia es conocida como señal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent, por sus siglas en inglés), aproximadamente ocurre 2 segundos después de la activación de la neurona, permitiendo medir de manera indirecta, la actividad neuronal. El aumento de oxígeno relacionado con el flujo sanguíneo causado por la actividad neuronal conduce a un cambio en la oxigenación local de la sangre y se utiliza para medir la actividad cerebral de forma indirecta, a esto se le conoce como función hemodinámica (Poldrack & Nichols, 2011).

Dentro de las diversas modalidades de fMRI encontramos el estado de reposo. La técnica de resting state o estado de reposo (rsfMRI) es usada para identificar la sincronía de los cambios en la señal BOLD en múltiples regiones cerebrales, mientras los sujetos no realizan ninguna tarea experimental. En un estudio realizado en el 2012 se comparó la actividad cerebral en reposo, con la actividad cerebral durante una tarea y se encontró que existen regiones que disminuyen su actividad durante el desempeño de una tarea (Binder et al., 2012). Apoyando la hipótesis que el cerebro en estado de reposo permanecía activo de manera organizada, por ende se describieron redes de funcionamiento cerebral (Fox et al., 2005).

La conectividad cerebral medida en estado de reposo se encuentra presente en toda la señal BOLD, sin embargo, es más evidente en cambios de frecuencia leve [0.01 a 0.1 Hz]. Los datos de fMRI, para el análisis de redes puede ser analizados por varios métodos, uno de ellos es el Análisis de Componentes Independientes (ICA, por sus siglas en inglés) es el método más utilizado para analizar las redes cerebrales (Bell & Sejnowski, 1995; Comon, 1994; Hyvärinen & Oja, 2000).

### **Análisis de componentes independientes (ICA)**

El Análisis de Componentes Independientes se basa en el supuesto de que los componentes son estadísticamente independientes. La independencia estadística de dos señales A y B se obtiene cuando la probabilidad conjunta, la cual es igual al producto de las probabilidades individuales:  $P(A/B) = P(A) P(B)$ . Cuando A y B

son independientes, por lo tanto conocer el valor de una probabilidad, no proporciona ninguna información sobre el valor del otro (Huettel et al., 2004).

El ICA separa los datos de la señal BOLD en factores espacialmente y temporalmente, independientemente de los patrones de actividad, por lo tanto puede identificar las redes cerebrales sin el uso de un modelo predeterminado (Hyvärinen & Oja, 2000). Una red se define como la relación espacial y temporal entre varias regiones cerebrales (Huettel et al., 2004), las conexiones e interacciones entre las áreas cerebrales, están permitiendo crear modelos para la ejemplificación de funciones cognitivas (Mišić et al., 2016).

### **Redes cerebrales en los dependientes a cocaína**

La dependencia a la cocaína implica múltiples disfunciones de comportamiento, relacionadas con la desregulación dentro de múltiples circuitos cerebrales. Un enfoque de análisis de redes (Bullmore & Sporns, 2009; Menon, 2011) que incorpore circuitos brindaría información sobre posibles afectaciones en los circuitos cerebrales asociados con la desorden (Sutherland et al., 2012).

Menon en el 2011, refiere que se han identificado tres redes cerebrales que demuestran tener buena reproducibilidad y se han sugerido para contribuir a la investigación de diversos trastornos neuropsiquiátricos incluyendo la dependencia a ciertas sustancias (Menon, 2011). A su vez dichas redes comparten áreas que se relacionan con el proceso de la inhibición, que a continuación serán descritas.

### **Red de activación por defecto**

La red de activación por defecto (DMN, Default Mode Network) se encuentra implicada en funciones auto-referenciales y se tiende a desactivar durante la ejecución de la tarea cognitiva (Buckner, Andrews-Hanna & Schacter, 2008; Raichle et al., 2001). La DMN comprende el Cíngulo Posterior (CP), Corteza Parietal Posterior y la Corteza Prefrontal Ventromedial (CPFVM) (Buckner et al., 2008); se ha sugerido que la activación de la DMN se correlaciona positivamente con el deseo de consumir la droga, mientras que el consumo de sustancias suprime la actividad de DMN (Sutherland et al., 2012).

### **Red de control ejecutivo**

La red de control ejecutivo (ECN, Executive Control Network) incluye la corteza cerebral prefrontal lateral y parietal, y se asocia con la participación en el comportamiento dirigido a un objetivo y con el control cognitivo. La ECN ha demostrado que tiene una actividad anormal en los trastornos por uso de sustancias (Krpotic et al., 2013; Sutherland et al., 2012), una disminución de esta red vinculada con la supresión de la actividad DMN refleja una dificultad para ejecutar con éxito el control cognitivo (Lerman et al., 2014) por lo que se encuentra relacionada con las funciones cognitivas, como la memoria y la toma de decisiones.

## **Red de Saliencia**

La red prominencia o red de saliencia (SN, Saliency Network), incluye la Corteza Prefrontal Ventrolateral (CPFVL), la Corteza del Cíngulo Anterior (CCA) y la ínsula anterior, por lo que se ha sugerido que juega un papel importante en la evaluación de la pertinencia a estímulos internos y externos y la integración de esta información para guiar el comportamiento, en otras palabras la SN se encarga de dirigir la atención a la mayoría de los eventos sobresalientes (Seeley et al., 2007), es importante para la iniciación de control cognitivo (Menon & Uddin, 2010), el mantenimiento y la coordinación de las respuestas de comportamiento (Medford & Critchley, 2010). Se ha observado un aumento en la actividad de SN en situaciones en las que puede ser importante para cambiar el comportamiento (Dosenbach et al., 2007). Por consiguiente los errores son asociados con la activación robusta de SN (Jessup, Busemeyer & Brown, 2010).

## **Conectividad cerebral e inhibición.**

Como se ha mencionado con anterioridad que los pacientes con dependencia a drogas, incluyendo la cocaína, muestran consistentemente dificultades en su capacidad para inhibir las respuestas, el grado de consumo de cocaína se asocia con déficits estructurales y funcionales en el sistema ejecutivo (Beveridge, Gill, Hanlon & Porrino, 2008), por ejemplo, en estudios de neuroimagen y electrofisiológicos, se menciona que el error en el monitoreo, se asocia con la Corteza Prefrontal Medial (CPM), incluyendo el Campo Ocular Frontal, el área motora (AM) y la Corteza Cingulada Anterior-dorsal (dCCA) (Ridderinkhof et al., 2004), lo cual parece relacionarse con problemas en inhibición, demostrando que

las funciones cognitivas resultan de la activación coordinada de diferentes regiones del cerebro, en otras palabras, una red cerebral.

Muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas reflejan anormalidad en las redes cerebrales, no sólo en áreas o módulos específicos (Fox, Halko, Eldaief & Pascual-Leone, 2012; Fox et al., 2014). Los estudios de neuroimagen y el uso de la conectividad funcional han identificado alteraciones entre regiones del cerebro y circuitos específicos asociados con la dependencia a la cocaína (Ding & Lee, 2013; Konova, Moeller, Tomasi, Volkow & Goldstein, 2013; McHugh et al., 2013; Sutherland et al., 2012). Enseguida se describen brevemente algunas investigaciones que abordan los problemas cognitivos de inhibición y la dependencia a cocaína. Un estudio elaborado en el 2013 por Prisciandaro y colaboradores utilizaron una tarea tipo Go no-go, para analizar a 24 dependientes a cocaína antes y después de una recaída a la droga, observaron que no existían diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de la tarea, concluyendo que las dificultades en el dominio cognitivo no podrían predecir por sí solas la recaída en el consumo de la droga, no obstante en los datos de neuroimagen encontraron una correlación positiva entre el giro pos-central con la *benzoilecgonina* (compuesto desechado por la orina que puede detectarse hasta 2 días, después de haber consumido cocaína) durante los “ensayos no-go” en contraste con los “ensayos go”, siempre que el compuesto se encuentre activo en el organismo (Prisciandaro, Myrick, Henderson, McRae-Clark & Brady, 2013).

En otra investigación, mediante el análisis de ROIs, se identificaron regiones en la Corteza del Cíngulo Anterior y Corteza Prefrontal con disminución en la

conectividad en estado de reposo (Elton et al., 2014), apoyando la idea de una disminución en el proceso de conectividad cerebral entre control sanos y pacientes dependientes a cocaína, sin embargo, los controles sanos no estaban pareados y en la muestra, solo se midieron a usuarios de cocaína. En otro estudio que utilizó la prueba de Go no-go se mostró que durante la ejecución de la tarea se activa la Corteza Frontal, en áreas subcorticales y a la ínsula derecha durante la respuesta de inhibición en la condición No-Go; por ello se ha hipotetizado que la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL), la Corteza Prefrontal Ventromedial (CPVM) y la Corteza Motora Suplementaria (CMS) están involucradas en la respuesta de inhibición durante la condición No-go (Chikazoe, 2010).

Basándonos propiamente en conectividad funcional en la tarea Go no-go en personas dependientes a cocaína se ha mostrado una reducción en la activación de la Corteza Cingulada Anterior, el Área Motora Suplementaria y la Corteza Insular durante los ensayos no-go de la tarea (Verdejo-García, Perales & Pérez-García, 2007). En un estudio realizado por Mahmood y colaboradores en el 2013, se realizó una tarea estilo Go No-go en fMRI en jóvenes con abuso de sustancias, se realizó una línea base y luego a los 18 meses; con el objetivo de poder encontrar si esta tarea de inhibición podría predecir el abuso de sustancias. Se encontró una mayor activación en ciertas áreas cerebrales como el Giro Supramarginal y Angular Izquierdo y menos activación de la Corteza Prefrontal Ventromedial (vmCPF) para los ensayos No-go en comparación de los ensayos go (Mahmood et al., 2013). Como relevancia de este estudio se concluyó que el seguimiento en la evaluación en inhibición puede mostrar sensibilidad con los usuarios que llevan más tiempo consumiendo sustancias. En otra investigación de control inhibitorio y fMRI con sujetos dependientes a cocaína en tratamiento, a

quienes se les realizó una tarea de Stop-Signal y que fueron seguidos por tres meses para realizar una valoración clínica. Ellos encontraron una disminución en la actividad de la de la corteza del cíngulo Anterior en su parte dorsal (dACC), área que está relacionada al procesamiento de los errores (Bell et al., 2015). Ver Tabla 1. Investigaciones previas que relacionan inhibición con dependencia a cocaína.

**Tabla 1.** Investigaciones en dependientes a cocaína, inhibición y fMRI.

Estudio	Muestra Dependientes a cocaína/controles (Años)	Criterio de dependencia/ tiempo de consumo	Pruebas de inhibición	Estudio de fMRI	Resultados Significativos.
<b>Kaufman, et al (2003).</b>	13 usuarios a cocaína (37 años). 14 controles (30 años)	No criterio/ positivo a metabolito 72 horas antes del estudio	Go no-go	fMRI-task	1. Errores en comisión (48 vs 36); $t(25) = 2.79$ ; $p > 0.01$ y errores en omisión (58 vs 3); $t(25) = 4.13$ ; $p < 0.0004$ .  2. Hipoactividad en corteza motora suplementaria y en la ínsula en los aciertos no-go y en los errores por comisión.
<b>Hester, R., &amp; Garavan, H. (2004)</b>	15 usuarios a cocaína (40 años) 17 control (31 años)	No criterio / 14 años	Go no-go	fMRI-task	1. TR a estímulos "go" $F(2,56) = 53.94$ , $p < .001$ .  2. Durante la repuesta de inhibición, mayor activación en la corteza Cingulada Anterior (CCA), giro frontal superior y en al Área motora suplementaria en controles.
<b>Franken et al (2007)</b>	14 dependientes a cocaína (38 años) 16 controles sanos (32 años)	DSM - IV / abstinencia mínima un mes.	Flanker	—	1. No diferencias en tarea cognitiva.
<b>Hester et al (2007)</b>	21 usuarios a cocaína (40.3) 22 controles (39.9)	DSM - IV / Positivo a metabolismo 72 horas antes, 13 auto-reporte a MJ	Go no-go	—	1. TR a estímulos GO usuarios a cocaína = 556.2 ms, controles = 506.3 64.2 ms. $t(20) = -2.23$ , $p = 0.037$
<b>Sokhadze et al (2008).</b>	19 usuarios/ dependientes a cocaína (42.1 años) 15 controles (37 años)	DSM- IV/ no reportado, 13 positivo (MJ)	Go no-go Error Awareness Task	—	1. TR global, ANOVA de una vía. $F = 5.13$ , $p = 0.033$ $DC = (435.5 \text{ ms} \pm 54.2 \text{ ms})$ $C = (381.0 \text{ ms} \pm 66.0 \text{ ms})$
<b>Connolly, et al (2012).</b>	18 dependientes a cocaína 9 abstinencia corta, (AC) de 2.4 semanas 9 abstinencia larga (AL) de 69 semanas.  9 controles	DSM- IV/ AC= 12.1 años AL= 10.6 años	Go no-go	fMRI-task	2. AC mostró un aumento de la corteza dorsolateral e inferior frontal indicativo de la necesidad de un mayor control inhibitorio, mientras que AL mostraron mayor actividad en relación a la CCA

<b>Marhe et al (2013)</b>	49 dependientes a cocaína (39.6 años) 23 controles sanos (39.9 años)	DSM- IV/ 12.2 años de consumo/ tratamiento 3 meses	Flanker		1. Porcentaje de errores $t(65.9) = -3.06, p < 0.01$ . DC= 16%, C=9%.
<b>Prisciandaro, et al (2013).</b>	30 dependientes a cocaína (18-65 años). Dos grupos, con y sin seguimiento de una semana. (n=24.6)	DSM- IV/ 5.12 años	Go no-go	fMRI-task	1. No hay diferencias cognitivas en los dependientes a cocaína con y sin seguimiento.  2. El grupo de seguimiento se asoció con mayor activación a las señales de inhibición en el giro bilateral postcentral y el grupo de no seguimiento no tuvo ninguna asociación.
<b>Hester et al (2013).</b>	15 dependientes a cocaína (38.2 años)  15 controles (42.7 años)	DSM- IV / abstinencia 1 mes	Castigo-Go no-go	fMRI-task	1. Porcentaje de control inhibitorio a estímulos no-go mejor en controles, $F(1,28)=4.38, p < .05$ . DC=32.8% y C=52.6%.  2. Mayor activación controles en la ínsula, corteza cingulada anterior dorsal ante la condición de castigo vs neutra y mayor activación del giro frontal medio derecho.
<b>Bell, Foxe, Ross &amp; Garavan, (2014).</b>	27 dependientes a cocaína (37.8) 45 controles (38.1)	DSM- IV / abstinencia 32,3 semanas	Go no-go	fMRI-task	1. No diferencias en la tarea cognitiva. 2. No diferencias en el circuito de inhibición de la respuesta en los ROIs (R. ínsula anterior, R giro medio frontal inferior, R lóbulo parietal inferior, R giro frontal inferior, L área motora suplementaria, L giro poscentral y L ínsula anterior).

*Tabla 1.* Elaboración propia.

MJ: Marihuana, CCA: Corteza Cingulada Anterior, ms: milisegundos, TR: Tiempo de reacción, DC: Abstinencia corta, AL: Abstinencia larga, ROIs: Regiones de interés, fMRI-task; Resonancia Magnética Funcional con tarea R: Derecha y L: Izquierda.

En la tabla 1 hay una recopilación de 10 artículos que involucran los tres tópicos a investigar en este proyecto: Dependencia a cocaína, Inhibición con las tareas Flanker o Go no-go y análisis de neuroimagen con fMRI. Seis de los diez estudios mostraron diferencias en una de las variables de comportamiento alusivas al proceso de inhibición, la mayoría respecto al TR; cinco de las investigaciones utilizaron la tarea Go no-go y solo uno utilizó la Flanker. Seis de los diez estudios realizaron un estudio de resonancia magnética, cinco de los cuales encontraron diferencias comparando grupo con dependencia versus grupos controles o con

abstinencia corta versus larga, sin embargo, todos estos estudios se basaron en fMRI-task.

Una investigación con fMRI-task de Elton y colaboradores en el 2014, realizó ICA de once factores en una tarea Stop-signal discriminando entre usuarios dependientes a cocaína y participantes sanos, los consumidores de cocaína mostraron una disminución de la activación de dos redes en comparación con los sanos. Una red compuesta por el giro frontal inferior bilateral, giro angular, circunvoluciones parietal medio-temporal, y posterior, y la otra red compuesta la corteza prefrontal dorsolateral, corteza prefrontal ventromedial, corteza prefrontal dorsomedial, ínsula anterior y parte de la circunvolución media temporal (Elton et al., 2014). Sin embargo, las redes que ellos mencionan, con diferencias estadísticas no se ha descrito su función en particular, es por ello que especificar una modalidad de fMRI como es el estado de reposo y especificando redes asociadas a la ejecución de tarea, puede proporcionar información sobre los procesos inhibición, en específico la DMN, ECN y SN.

## **Justificación.**

Este trabajo investigó el proceso de inhibición en personas dependientes a cocaína, medido con una tarea tipo Flanker y una tarea Go no-go en relación con la conectividad cerebral basal de tres redes cerebrales (DMN, ECN y SN). Estas redes han demostrado ser sensibles usando resonancia magnética funcional, asociadas con trastornos neuropsiquiátricos. Según la última Encuesta Nacional de Drogas (ENA) en México, realizada en el 2011, el abuso de sustancias psicoestimulantes como la cocaína es uno de los problemas de salud pública más importantes, presenta los resultados nacionales para población general. En la encuesta de población que tiene un rango de 12 a 65 años se muestra un aumento significativo en el consumo de cocaína de 0.351-0.643 % con un intervalo de confianza del 95% (Medina Mora et al., 2012). A pesar de que existe mucha investigación sobre las propiedades reforzantes de la dependencia a cocaína, existen pocos estudios que aborden como son las alteraciones cognitivas en dicho trastorno en estado de reposo. La administración crónica de cocaína se asocia con un deterioro cognitivo en pruebas de memoria, atención y control inhibitorio (Kaufman et al., 2003). Por ello, es de suma trascendencia realizar estudios sobre dependencia a cocaína, abordando su déficit, en específico inhibición.

La última década ha sido testigo de una explosión en el estudio de la conectividad funcional utilizando Resonancia Magnética Funcional, esta técnica permite la exploración de redes a gran escala y sus interacciones (Bressler & Menon, 2010). Previamente se ha reportado que el proceso de inhibición en pacientes dependientes a cocaína presentan diferencias en contraste con participantes control, pero en experimentos de fMRI con tarea se han encontrado resultados poco contundentes, aunque existe un número considerable de trabajos de

investigación dirigidos a los déficits inhibitorios en el abuso de cocaína con técnicas de imagenología cerebral, estos se encuentran asociados a circuitos o a áreas cerebrales específicas, no al funcionamiento de redes cerebrales. El Análisis de Componentes Independientes (ICA) nos brinda una aproximación sobre el funcionamiento cerebral de redes en estado de reposo.

En estos estudios, presentan muestras pequeñas y en ocasiones no son específicas en cuanto al criterio de diagnóstico, ni al pareado de los grupos, por ello es necesario realizar una investigación que aborde las alteraciones en la inhibición que la literatura reporta, con dependientes a cocaína, pareados por sexo, edad, lateralidad y escolaridad versus controles sanos. De la misma manera es relevante reportar que existe una mayor impulsividad en dependencia a cocaína (Chamberlain & Sahakian, 2007; Moeller et al., 2001) en humanos (Colzato, Wildenberg, & Hommel, 2007; Feil et al., 2010; Verdejo-García et al., 2007) y que a su vez se encuentra asociada con en el proceso de inhibición. Por último, considerar el tiempo de consumo que tienen los pacientes dependientes y observar si existe un efecto en la conectividad cerebral basal y en el proceso de inhibición.

## **Objetivos**

### **Objetivo General:**

Conocer si existe una alteración en el proceso de inhibición en participantes dependientes a cocaína comparándolos con controles sanos y analizar el funcionamiento de la conectividad cerebral basal de la Red por defecto, Red de control ejecutivo y Red de saliencia utilizando resonancia magnética funcional.

### **Objetivos específicos:**

1. Comparar la ejecución en las tareas Flanker y Go no-go, entre dependientes a cocaína y participantes control, mediante el análisis de los errores y tiempos de reacción en inhibición motora e interferencia de la información.
2. Conocer si existen diferencias en la impulsividad medida con la escala de impulsividad de Barratt, entre dependientes a cocaína y participantes control.
3. Identificar si existe reproducibilidad de las tres redes cerebrales asociadas al control inhibitorio (DMN, ENC y SN) en estado basal, en dependientes a cocaína.
4. Describir si existen diferencias en la conectividad cerebral basal de las redes cerebrales asociadas al control inhibitorio (DMN; ENC y SN) entre dependientes a cocaína y participantes control.
5. Conocer si existe asociación entre la conectividad cerebral basal y el control inhibitorio, en participantes dependientes a cocaína medidas con tareas Flanker y Go-nogo.
6. Relacionar el tiempo de consumo de los participantes dependientes a cocaína con el funcionamiento de las redes cerebrales DMN, SN y ECN.

## **Hipótesis.**

H1: Los dependientes a cocaína mostrarán un incremento en los tiempos de reacción y en los errores en inhibición en comparación con controles sanos, en la ejecución de las tareas Flanker y Go-no go.

H2: Los dependientes a cocaína obtendrán un puntaje mayor en la escala de impulsividad Barratt con respecto a los controles sanos.

H3: Los participantes dependientes a cocaína tendrán reproducibilidad en las redes asociadas al control inhibitorio DMN, ECN y SN en estado basal.

H4: La conectividad cerebral basal en las redes asociadas al control inhibitorio DMN, ECN y SN, será menor en el grupo de participantes dependientes a cocaína en estado de reposo, en comparación con el grupo control.

H5: Existirá una asociación entre la conectividad cerebral basal en dependientes a cocaína. con los tiempos de reacción y los errores de inhibición en la ejecución de las tareas Flanker y Go no-go.

H6: El tiempo de consumo de los dependientes a cocaína se relacionará negativamente con la conectividad cerebral basal de la DMN, SN y ECN.

## **Método**

### **Participantes**

Se incluyó un total de 134 participantes, 67 con dependencia a cocaína (CD) y 67 controles sanos (HC). Tras eliminar a los participantes que mostraron artefacto por movimiento durante la obtención de la IRM, la muestra final estuvo conformada por 52 participantes, 26 con diagnóstico de dependencia a cocaína y 26 controles sanos, pareados por edad ( $\pm 2 \frac{1}{2}$  años), sexo, lateralidad y nivel de escolaridad. La media de edad fue de 29.30 años para el grupo control y 29.23 años para el grupo con dependencia a cocaína. Los participantes fueron seleccionados en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" y de la Unidad Médica del Toxicológico de Xochimilco de la CDMX. Los controles fueron reclutados mediante un muestreo de conveniencia para emparejar con el grupo de dependientes. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del el Instituto Nacional de Psiquiatría, de la misma manera, los participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

### **Criterios de inclusión**

#### **Grupo con dependencia a cocaína:**

Participantes diagnosticados por un médico psiquiatra con dependencia a cocaína, con base en los criterios de Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV TR (American Psychological Association, 2002), que hubieran consumido cocaína por lo menos una vez dentro del último mes y que sea principal droga de impacto. Los criterios de dependencia a sustancias se describen a continuación.

## **Criterios para la dependencia a sustancias**

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1.-Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

- A. Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
- B. El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.

2.-Abstinencia. Síndrome de abstinencia característico para la cocaína. Definida por cualquiera de los siguientes ítems:

- A. Interrupción (o disminución) del consumo prolongado de abundantes cantidades de cocaína.
- B. Estado de ánimo disfórico y dos (o más) de los siguientes cambios fisiológicos que aparecen pocas horas o días después del Criterio A:
  - a. Fatiga
  - b. Sueños vívidos y desagradables
  - c. Insomnio o hipersomnia
  - d. Aumento del apetito
  - e. Retraso o agitación psicomotores
  - f. Los síntomas del Criterio B causan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad laboral, social o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.
  - g. Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

3.-La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.

4.-Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.

5.-Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia.

6.-Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia

7.-Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia.

#### **Criterios de exclusión:**

##### **Grupo con dependencia a cocaína:**

- Presentar un diagnóstico de dependencia a cualquier otra sustancia de abuso que no fuera cocaína.
- Presentar alguna enfermedad neurológica o neurodegenerativa.
- No haber consumido cocaína en el último mes.
- Haber presentado abstinencia mayor a tres meses en su historia de consumo.

##### **Grupo control:**

- Presentar enfermedad crónica degenerativa, alteraciones neurológicas, psiquiátricas o neurodegenerativas.

- Consumir algún tipo de bebida alcohólica 24 horas antes y cafeína 12 horas antes del estudio de resonancia magnética. Esta información fue recabada por medio de una prueba de alcohol y una entrevista por personal de enfermería.

### **Criterios de exclusión de imágenes por resonancia magnética**

Los siguientes criterios de exclusión aplican para ambos grupos:

- Presentar algún tipo de implante metálico en el cuerpo, como prótesis dentales, aparatos cocleares, tornillos o algún tipo de dispositivo de administración de medicamento.
- Consumir el día del estudio alguna sustancia descrita a continuación: cafeína, teína, nicotina, alcohol o algún tipo de medicamento vasodilatador o vasoconstrictor que altere la función hemodinámica cerebral.
- Mala adquisición de la resonancia magnética cerebral (movimiento), así como los que presenten un error en el pre-procesamiento (control de calidad de las imágenes en DICOM).

### **Materiales.**

#### **Instrumentos de medición**

1. Prueba de inhibición de la Batería de Evaluación Prefrontal Anáhuac (BEP-A), que se divide en dos tareas cognitivas: Flanker y Go no-go (Zamorano, 2008). Se aplicó de forma digital, fuera del estudio de imagen por resonancia magnética

2. Escala de Impulsividad de Barratt versión 11. Esta escala evalúa el constructo de personalidad/comportamiento de la impulsividad en los participantes, es un instrumento de auto-reporte de 30 ítems (Salvo & Castro, 2013), con una confiabilidad de 0.77 y una validez concurrente de  $r = 0,55$  con base en la escala de Impulsividad-DSM-IV. Utilizada para medir el nivel de impulsividad de los participantes dependientes a cocaína y controles sanos.
3. Criterios de dependencia a cocaína del DSM-IV TR (American Psychological Association, 2002).
4. Inventario de síntomas SCL-90-R de L. Derogatis. Este inventario se utilizó para evaluar los patrones de síntomas psiquiátricos presentes en los dependientes a cocaína y los controles sanos, que presenta una validez de 0.80 y una fiabilidad de  $r = 0.70$  (Casullo & Pérez, 1999).
5. Mini International Neuropsychiatric Interview versión M.I.N.I 5.0. Es una entrevista diagnóstica, MINI-Plus fue adaptada para esta investigación a fin de determinar la presencia de dependencia o abuso a cocaína (Amorim, 2002).
6. Inventario de Lateralidad Edinburgh. Esta escala fue utilizada para evaluar el predominio de la mano derecha o izquierda de una persona en actividades cotidianas (Oldfield, 1971).Consta con 20 ítems y una validez interna de .93 en su coeficiente de alfa (Williams,1991).

Para la presente investigación se consideraron las siguientes variables de la tarea Flanker y Go no-go:

- Tarea Flanker:
  - o Errores Congruentes (FEC): Número total de errores ante estímulos congruentes.
  - o Tiempo de reacción a errores congruentes (TREC): Tiempo de reacción en errores ante estímulos congruentes.
  - o Errores Incongruentes (FEI): Número total de errores ante estímulos incongruentes.
  - o Tiempo de reacción a errores incongruentes (TREI): Tiempo de reacción en errores ante estímulos incongruentes.
  - o Aciertos congruentes (FAC): Número de aciertos a estímulos congruentes.
  - o Aciertos incongruentes (FAI): Número de aciertos a estímulos incongruentes.
  - o Tiempo de reacción a aciertos congruentes (TRAC): Tiempo de reacción en aciertos ante estímulos congruentes.
  - o Tiempo de reacción a aciertos incongruentes (TRAI): Tiempo de reacción en aciertos ante estímulos incongruentes.
  - o Efecto Flanker (EF): Tiempo de reacción en aciertos a estímulos incongruentes menos tiempo de reacción en aciertos a estímulos congruentes.

- Tarea Go no-go:
  - o Total de errores de comisión ante estímulos No Go (EC- no go):  
Número total de errores, en donde el sujeto no debe de responder al estímulo (estimulo no-go) y responde.
  - o Tiempo de errores de comisión ante estímulos No Go (TREC- no go):  
Tiempo de reacción en errores de comisión.
  - o Aciertos No-go (ANG): Número de aciertos ante los estímulos No-go.

### **Diseño y tipo del estudio**

La investigación fue aprobada por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” para realizar un estudio descriptivo, con diseño transversal de tipo exploratorio-comparativo (Hernández Sampieri, Fernández Collado & Baptista Lucio, 2010).

### **Adquisición de las imágenes de resonancia magnética**

Las imágenes cerebrales fueron adquiridas utilizando un Resonador Phillips Ingenia de 3T con una antena de 32 canales.

Se adquirieron tres secuencias:

- Una secuencia estructural pesada a T1, con una secuencia de 3D FFE SENSE sequence, TR/TE = 7/3.5 ms, FOV = 240, 180 cortes, gap = 0, tomada en un plano sagital y con un voxel isométrico de 1 mm<sup>3</sup>
- Una secuencia Echo Planar Image EPI TR/TE = 2000 ms/30 ms, FOV = 240, 300 volúmenes, gap = 0, tomada en un plano axial y con un voxel isométrico de 3 mm<sup>3</sup>

- Una secuencia field mapping para la corrección de campo magnético con los mismos parámetros que la secuencia EPI pero con los vectores invertidos, es decir tomados posterior-anterior.

## **Procedimiento**

Para determinar las características del diagnóstico clínico de dependencia a cocaína se realizó una historia clínica, y con base en los criterios del DSM IV-TR, se les aplicó las pruebas mencionadas anteriormente para asegurarnos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Cada participante fue evaluado en dos sesiones:

En la primera sesión se les realizó un estudio de resonancia magnética funcional.

Se ingresó al participante dentro del escáner, se le explicó en qué consistía la técnica de resonancia magnética y se le dieron las siguientes instrucciones:

*“El estudio de resonancia magnética funcional consta de dos partes, en la primera parte con ayuda de unos lentes se le presentará a usted una cruz en blanco; usted tendrá que permanecer despierto con los ojos abiertos, puede parpadear, tragar saliva normal, trate de no pensar en algo particular, y por último intente no moverse, no es necesario que la vea fijamente la cruz, sólo es para garantizarnos que no se quede dormido, con una duración de diez minutos. En la segunda parte la cruz va a desaparecer y usted podrá cerrar los ojos e incluso si lo desea se puede dormir.*

*De cualquier manera, me estaré comunicando con usted, recordándole las instrucciones y estando al pendiente”*

Después de dar las instrucciones se indicó al participante que se recostará en la camilla del equipo, entonces se les expuso a las medidas de seguridad necesarias, se le colocaron los audífonos para amortiguar el ruido del resonador, se le proporciono una alarma para que, en el caso de así desearlo, el participante pudiera presionar la con fin de ser retirado del equipo

Una vez que el participante se encontraba recostado y con las medidas de seguridad establecidas, se colocaba la antena de 32 canales y se fijó al participante con una luz al canto de los ojos, con motivo de señalar el área específica que será capturada.

Al iniciar el estudio de resonancia magnética se ejecutó una secuencia denominada localizador (*survey*), el cual es un localizador de nueve imágenes que permite programar la secuencia Eco de giro rápido (*Fast Spin Echo*) y la secuencia de imagen echo planar (*Echo Plannar Image*).

La secuencia EPI y el field mapping EPI se programaron en el plano axial, referenciado a línea medial. La secuencia T1 3D se programó en el plano sagital, tomando de referencia las comisuras anterior y posterior.

Posteriormente inició un field mapping EPI con una duración de 19.9 segundos, al finalizar esta parte se le repite la instrucción al participante para dar inicio a la secuencia EPI; aquí se realizó de estado de reposo con una duración de 10.11 minutos Para controlar que el sujeto permaneciera despierto con los ojos abiertos se monitoreó con un eye-tracking (Avotec 5701 Real Eye). Al final se realizó la secuencia spin-echo estructural ponderada a T1 con una duración de 3.19 minutos.

En la segunda sesión se aplicó la prueba de inhibición: los paradigmas cognitivos Flanker y Go no-go, los cuales se aplicaron en una sola tarea de forma digital usando el programa PEBL (*Psychology Experiment Building Language*) en un ambiente adecuado, sin distractores y con buena iluminación.

La prueba consistió en 480 estímulos aleatoriamente distribuidos, 33.3 % corresponde a los estímulos congruentes, 33.3% incongruentes y 33.3% son estímulos “no-go”. Al iniciar la prueba, el participante se colocó frente a la computadora una distancia aproximada de 40 cm y se le pidió que leyera las instrucciones, el experimentador se aseguró de que las comprendía bien. En las figuras 3 y 4 se presentan las instrucciones para las tareas de inhibición.

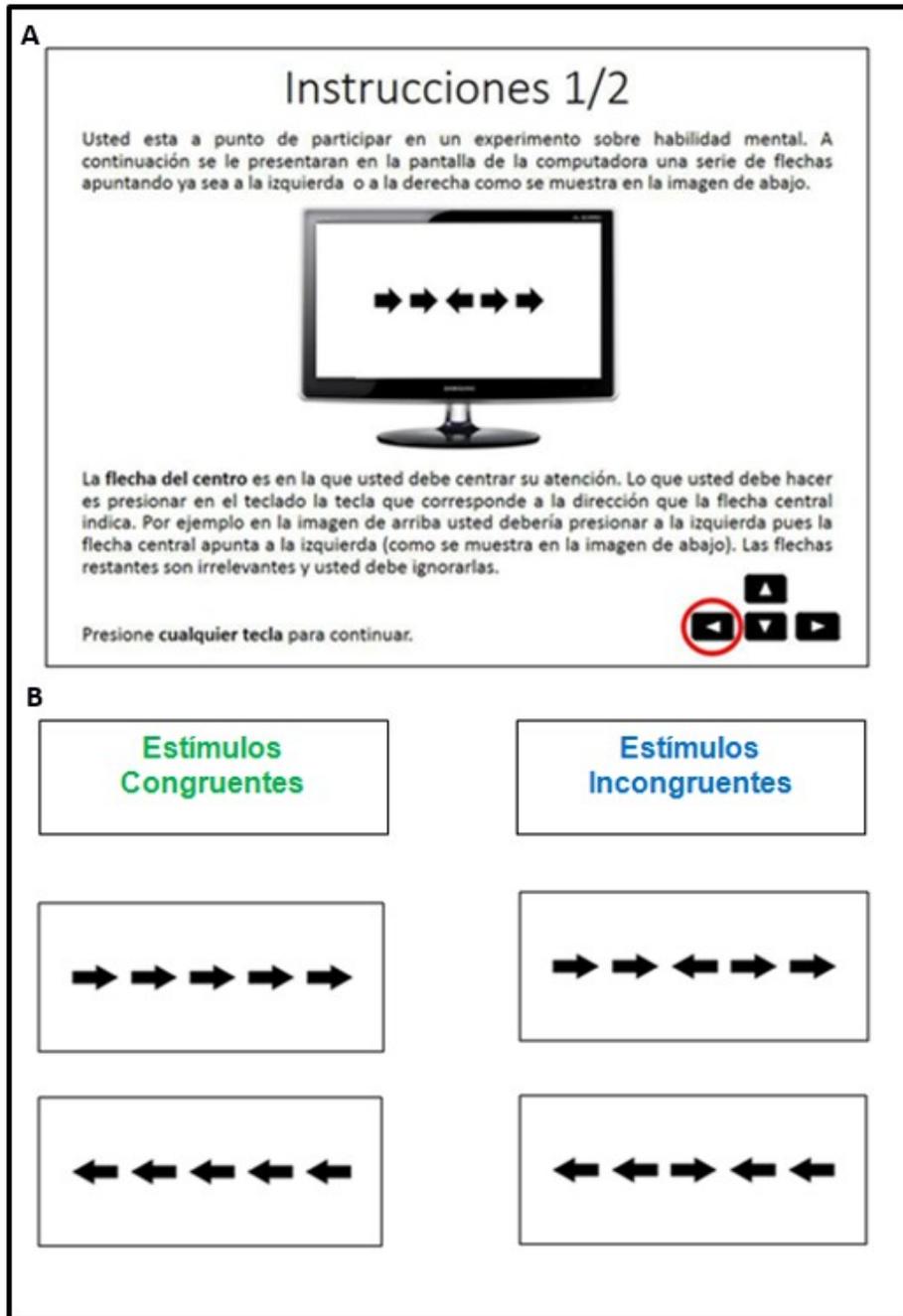


Figura 3. Pantalla inicial de la prueba Flanker. A: Instrucciones para realizar la tarea Flanker, B: Ejemplo de los estímulos presentados en la tarea Flanker.

**A**

## Instrucciones 2/2

En algunas ocasiones usted notara que la flecha central aparece en color rojo como se muestra en la imagen de abajo.



Esta es una señal para que usted **no responda**. Por ejemplo, en las imágenes de arriba usted debe **evitar presionar cualquier botón**. Le pedimos preste la mayor atención posible pues las imágenes pasan rápidamente y usted tendrá poco tiempo para contestar.

Si tiene alguna duda por favor pregunte en este momento a su evaluador(a)

En cuanto presione **alguna tecla** iniciará el experimento.

**B**

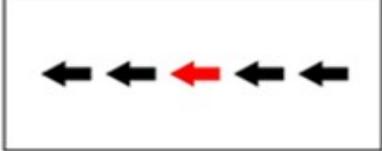
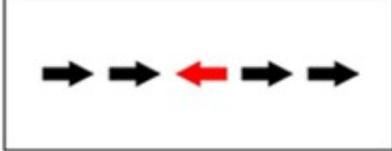
Estímulos Congruentes	Estímulos Incongruentes
	
	

Figura 4. Pantalla inicial de la tarea Go-no go A: Instrucciones para la tarea Go no-go, B: Ejemplo de los estímulos en la tarea Go no-go.

Para esta prueba los participantes, debían mantener la atención en espera de una flecha central en el monitor de la computadora (flecha diana) cuya dirección les indicaba el botón que deberán presionar (flecha derecha o flecha izquierda) para responder correctamente. La flecha central se encontraba “flanqueada” por otras flechas que pueden estar en la misma dirección de la flecha diana (estímulos-congruentes) y, por lo tanto, facilitar la respuesta del sujeto señalar en dirección opuesta (estímulos-incongruente). Los participantes, debían de inhibir la información contradictoria presentada por los “flankers” incongruentes, lo que ocasiona un aumento en el tiempo de reacción ante estos estímulos.

Con base en el paradigma de Ericksen (1974). La diferencia entre tiempo de reacción a estímulos congruentes y tiempo de reacción ante incongruentes es considerada una medida del tiempo que toma la interferencia de los estímulos y se denomina “efecto flanker”. Finalmente cuando aparecía la flecha en rojo, se esperaba que los participantes inhibieran su respuesta, y no presionar ningún botón.

Las características del estudio, junto con las especificaciones y/o parámetros de la muestra y de la preparación para el estudio de resonancia se encuentran descritas en las tablas 2.

**Tabla 2.** Características del estudio, variables demográficas.

<b>Criterio</b>	<b>Especificaciones y/o parámetros</b>
<b>Número de participantes</b>	Se analizó una muestra de n=52 participantes, divididos en dos grupos: 26 participantes dependientes a cocaína (CD) y 26 controles sanos (CS).
<b>Edad.</b>	Rango =18- 43 años
<b>Sexo.</b>	44 hombres y 8 mujeres
<b>Literalidad.</b>	48 diestros y 4 zurdos
<b>Criterios de homogeneidad entre grupos.</b>	Edad ( $\pm 2 \frac{1}{2}$ años), sexo, lateralidad y escolaridad.
<b>Población y muestro.</b>	Muestro no probabilístico propositivo. 26 participantes dependientes a cocaína y 26 controles sanos.
<b>Escaneo.</b>	Resonador Philips Ingenia 3 Tesla, Ninguna modificación en el equipo durante toda la adquisición de datos.
<b>Resultado.</b>	Redes cerebrales: DMN, SN y ECN.

De la misma manera en la Tabla 3 se muestra las características base del resonador y los pasos del pre-procesamiento que realiza en la configuración predeterminada.

**Tabla 3.** Características en modo predeterminada del Resonador Philips Ingenia 3T.

<b>Criterio</b>	<b>Especificaciones</b>
<b>Condiciones ambientales.</b>	En el cuarto del resonador luces apagadas.
<b>Condiciones especiales.</b>	Presencia del técnico en física e investigador titular especialista en neuroimagen.
<b>Descripción del resonador</b>	
<b>Resonador.</b>	Philips Ingenia 3T
<b>Bobina.</b>	Head SENSE de 32 canales
<b>Shimming.</b>	Automático
<b>Slice order and timing.</b>	Intercalado ascendente.
<b>Duración total del scaneo.</b>	15 en promedio.
<b>Pre-procesamiento del scanner.</b>	Ninguno.
<b>Estabilización de T1.</b>	No dummy

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó en el lenguaje de programación R-Statistics. Para el pareado de los participantes, se ocuparon los siguientes datos descriptivos (sexo, edad, escolaridad y lateralidad) utilizando la prueba de Fisher y una Chi cuadrada. Para cada variable analizada se revisó que se cumplieran con los criterios de normalidad, homogeneidad de varianza, independencia de las muestras y linealidad; ocupando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y la prueba de igualdad de varianza de Levene's; con el fin de emplear estadística paramétrica, en caso de no cumplir con dichos criterios, el análisis se hizo utilizando estadística no-paramétrica. Para el caso de los errores incongruentes en la tarea Flanker y para los tiempos de reacción de ambas tareas, se transformaron las variables a datos logarítmicos para poder revisar. Si las variables cumplieron dichos criterios, el estadístico a ocupar fue la prueba t de Student para muestras independientes, sino, se utilizó la prueba U de Mann Whitney, ambas a dos colas con una  $p < 0,05$ .

## **Pre-procesamiento de las imágenes de resonancia magnética.**

Las imágenes estructurales ponderadas a T1 se convirtieron de formato Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) a Medical Imaging NetCDF (MINC), estos datos fueron preprocesadas con el software Bpipe (Sadedin, Pope & Oshlack, 2012), usando la herramienta MINC Tool-kit para realizar una corrección de sesgo (Avants, Tustison & Song, 2009; Tustison et al., 2010) seguido de un registro lineal al espacio MNI utilizando ANTs (Avants et al., 2009) recortando la región del cuello para mejorarla calidad del registro y volviendo a

transformar al espacio nativo. El pre-procesamiento en las imágenes de resonancia magnética funcional se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.** Pasos del pre-procesamiento y las herramientas empleadas.

Software	Fsl 5.09, FMRIB Software Library, <a href="http://www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl">www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl</a> .
<b>Pre-procesamiento</b>	<p><b>Herramienta</b></p> <p>Corrección temporal de los cortes (Slice time correction) Fsl 5.09, FMRIB Software Library/ AcqOrder orden: intercalado ascendente</p> <p>Corrección de movimiento (Motion correction) Fsl 5.09, FMRIB Software Library/ MCFLIRT Umbral de 8 mm para los parámetros de movimiento, seguida de dos búsquedas posteriores a 4 mm.</p> <p>Fsl 5.09, FMRIB Software Library/ TOPUP Susceptibilidad a la corrección de movimiento, unwarping</p> <p>Extracción del cerebro. (Brain extraction) Fsl 5.09, FMRIB Software Library/BET Umbral de intensidad fraccional= 0.05</p> <p>Segmentación Fsl 5.09, FMRIB Software Library/ MPRAGE</p> <p>Filtros temporales y espaciales Fsl 5.09, FMRIB Software Library</p> <p>Contrarregistro y normalización Fsl 5.09, FMRIB Software Library/ FLIRT Estandarizado al espacio MNI152</p> <p>Corrección global CompCor</p> <p>Suavizado Fsl 5.09, FMRIB Software Library Full Width Half Maximum con un Kernel 5 mm.</p>

## **Análisis de componentes independientes (ICA)**

Para el análisis de las redes cerebrales se usó el método de ICA con el software Group ICA Of fMRI Toolbox v3. Oa. (GIFT) (GIFT, <http://mialab.mrn.org/software/gift/>) con los siguientes parámetros: ICA con el algoritmo INFOMAX, aunque este algoritmo es lento en comparación con otros (FAST ICA, JADE, AMUSE, etc.) (Bell & Sejnowski, 1995) se decidió emplearlo porque maximiza la transferencia de información de entrada y salida de una red, utilizando una función no lineal. La mayoría de las aplicaciones de ICA en fMRI utilizan INFOMAX ya que la distribución de los datos es una súper gaussiana y este algoritmo favorece la separación de fuentes súper gaussianas. Se hizo un análisis 11 componentes, para encontrar las redes de interés.

Se analizaron los 300 volúmenes en modo serial, de todos los participantes y se estandarizaron a puntaje Z para realizar a fin de emplear estadística paramétrica, se ocupó la máscara de 3 mm del atlas MNI152 y se aplicó un filtro, para quedarse sólo con la fluctuación de amplitud de baja frecuencia (ALFF, por sus siglas en inglés) entre [0.000001-0.1 Hz].

Se realizó una visualización de los componentes, se identificó la DMN en el componente 3, la ECN en el componente 9 y SN en el componente 11; para corroborar las redes cerebrales, se utilizaron los atlas generados por el Laboratorio de Imagen Funcional en Trastornos Neuropsiquiátricos de la Universidad de Stanford (Richiardi et al., 2015). Los cuales se visualizaron con la herramienta fslview el programa FSL 5.0.

Posteriormente se extrajeron los mapas de las tres redes cerebrales por sujeto usando la herramienta de fsloji, para poder hacer las comparaciones por grupo.

Las comparaciones entre la conectividad cerebral en reposo de: Red por defecto, Red de control ejecutivo y Red de saliencia entre los dependientes a cocaína y los

controles sanos se realizaron con un análisis de covarianza (ANCOVA) . Posteriormente se analizaron las diferencias en inhibición y el tiempo de consumo en relación con la conectividad cerebral en estado de reposo, se hizo una prueba *t* considerando cada una de las redes cerebrales. Con la finalidad de tener un mayor control, eliminando posibles efectos, se tomaron en consideración las siguientes covariables (edad, sexo, lateralidad y educación) utilizando un alfa = 0.05. Ambos análisis se hicieron con el programa Statistical Parametric Mapping-SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>).

Para todos los análisis de imagen cerebral, se hizo la corrección por múltiples comparaciones utilizando tasa de error familiar (FWE), para evitar falsos positivos (Eklund, Nichols & Knutsson, 2016) con una  $pFWE = 0.05$ .

## Resultados

La muestra estuvo conformada por 52 participantes 26 dependientes a cocaína y 26 participantes control. Los datos demográficos de la muestra se expresan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Datos demográficos del estudio.

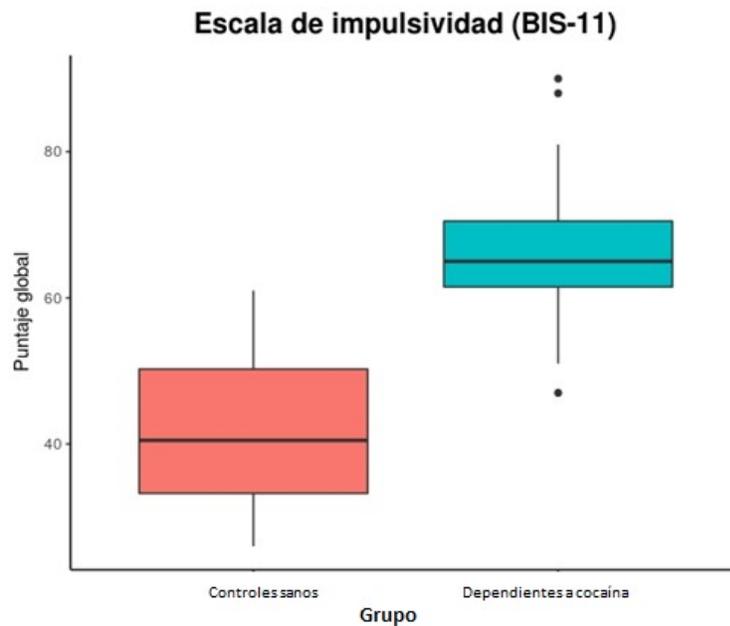
Demográficos	Dependientes a cocaína (n=26)	Controles (n=26)
Tipo de administración	Cocaína inhalada = 10 Cocaína fumada = 16	**
Edad	7.07	7.25
Sexo Hombre	22	22
Mujer	4	4
Lateralidad Diestros	24	24
Zurdos	2	2
Escolaridad	1=2 3=8 4=2 5=6 6=8	1=2 3=8 4=2 5=6 6=8
Años de consumo	AC =8.57	**

Tabla 5 1: Primaria, 2: Secundaria, 3: Carrera técnica, 4: Preparatoria, 5: Licenciatura y 6: Posgrado: n.s.= No significativo.

\*\* No aplica.

### Resultados de impulsividad y de control inhibitorio.

En el test clínico Barratt (BIS-11) que mide impulsividad, se encontró una diferencia significativa en el puntaje global con una  $t(39.403) = -7.4079$   $p < .001$ , siendo significativamente mayor en dependientes a cocaína ( $66.65 \pm 10.85$ ) respecto a los participantes control ( $42.09 \pm 10.58$ ) tal y como se había hipotetizado.. Ver Grafica 1.



Gráfica 1. Puntaje Global de la escala BIS. Diferencias en el puntaje global de impulsividad en controles sanos (caja roja) y dependientes a cocaína (caja azul).

- Datos fuera de rango

A continuación, se presentan los resultados estadísticos obtenidos para la tarea de inhibición, Flanker (**Tabla 6**), Go no-go (**Tabla 7**) y las gráficas de las variables significativas para impulsividad (**Gráfica 1**) y para la prueba de inhibición (**Gráfica 2**).

**Tabla 6.** Comparación entre grupos de los resultados en la ejecución en la Tarea Flanker.

Variable	Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)	Prueba de igualdad de varianzas (Levene's)	Estadístico (Media-Desviación Estándar)	Valor $p$
FEC	Cs -> W =0.77 $p = 0.0001$ Dc -> W =0.80 $p = 0.00093$	F(1)= 0.34 $p = 0.561$	Wilcoxon Mann Whitney Cs=(11.4-12.81) Dc =(11-10.12)	$w = -0.377$ $p = 0.712$
TREC	Cs -> W =0.95 $p = 0.326$ Dc -> W = 0.96 $p = 0.589$	F(1)= 0.002 $p = 0.9577$	t de Student Cs=(676.41ms-178.88ms) Dc =(696.46ms173.33ms)	$t(43) = -0.378$ $p = 0.706$
FEI	Cs -> W = 0.87 $p = 0.01741$ Dc -> W = 0.96 $p = 0.519$	F(1)= 0.55 $p = 0.843$	Wilcoxon Mann Whitney Cs=(16.44 -15.90618) Dc = (17.80 -13.13)	$w = -1.166$ $p = 0.248$
TREI	Cs -> W =0.96 $p = 0.5029$ Dc -> W = 0.96 $p = 0.6332$	F(1)= 0.08 $p = 0.7748$	t de Student Cs=(633.72ms-141.77ms) Dc =(679.55ms141.17ms)	$t(43) = -1.079$ $p = 0.286$
EF	Cs -> W = 0.95 $p = 0.409$ Dc -> W = 0.97 $p = 0.857$	F(1)= 1.58 $p = 0.214$	t de Student Cs=(10.63ms-13.95ms) Dc =(21.40ms-16.79ms)	$t(43) = -2.348$ $p = 0.0235^*$
FAC	Cs -> W =0.88 $p = 0.009$ Dc -> W = 0.89 $p = 0.034$	F(1)= 0.0043 $p = 0.948$	Wilcoxon Mann Whitney Cs=(136.72 -21.29) Dc = (133.85 -20.70)	$w = 0.594$ $p = 0.559$
TRAC	Cs -> W = 0.95 $p = 0.38$ Dc -> W =0.95 $p = 0.42$	F(1)= 0.26 $p = 0.607$	t de Student Cs=(470.29 ms-52.19 ms) Dc =(468.04 ms-56.64 ms)	$t(43) = 0.138$ $p = 0.89$
FAI	Cs -> W = 0.75 $p = 0.0004$ Dc -> W = 0.85 $p = 0.007$	F(1)= 0.42 $p = 0.514$	Wilcoxon Mann Whitney Cs=(130.20 -26) Dc = (121.95 -31.71)	$w = 1.166$ $p = 0.248$

TRAI	Cs -> W = 0.91 p = 0.44 Dc -> W = 0.94 p = 0.28	F(1)= 1.59 p = 0.213	t de Student Cs=( 480.93 ms-50.64 ms) Dc =(489.45 ms-60.24 ms)	t(43)= -0.515 p = 0.608
------	--	-------------------------	---	----------------------------

Tabla 6 Cs: Controles sanos, Dc: Dependientes a cocaína, FEC: Flanker errores congruentes, TREC: Tiempo de reacción errores congruentes, FEI: Flanker errores incongruentes, TREI: Tiempo de reacción errores incongruentes, EF: efecto Flanker \*  $p < .05$ .

Tabla 7. Comparación entre grupos de los resultados en la ejecución en la Tarea Go no-go

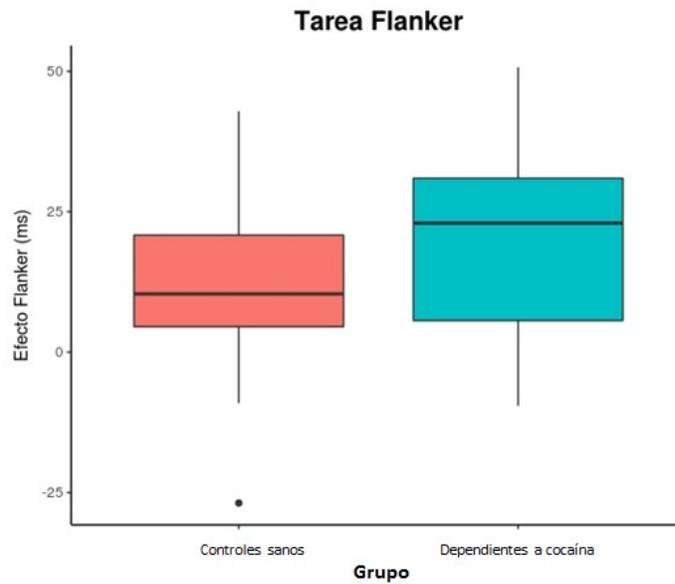
Variable	Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)	Prueba de igualdad de varianza (Levene's)	Estadístico (Media-Desviación Estándar )	Valor $p$
EC no go	Cs -> W = 0.87 p = 0.017 Dc -> W = 0.49 p < .001	F(1)= 0.09 p = 0.761	Wilcoxon Mann Whitney Cs=(15.44-30.42) Dc =(19.30-34.12)	w = -0.893 p = 0.378
TREC no go	Cs -> W = 0.95 p = 0.321 Dc -> W = 0.93 p = 0.258	F(1)=5.57 p = 0.023	t de Student Cs=(391.06ms-91.62ms) Dc =(417.30ms-40.71ms)	t(29.87)= -1.211 p = 0.235
ANG	Cs -> W = 0.57 p = 0.000001 Dc -> W = 0.56 p = 0.000013	F(1)=0.01 p = 0.893	Wilcoxon Mann Whitney Cs=(144.84-30.80) Dc =(140.55-34.99)	w = 0.938 p = 0.354

Tabla 7. Cs: Controles sanos, Dc: Dependientes a cocaína, EC no go: Errores de comisión ante estímulos no go TREC no go: Tiempo de reacción de errores de comisión ante estímulos no go. \*  $p < .05$

En cuanto al paradigma de inhibición tipo Flanker, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los errores a estímulos congruentes e incongruentes entre el grupo de cocaína y el grupo control. En cuanto al tiempo de respuesta en dicho paradigma, ambos tiempos de reacción TREI y TREC se encontraron entre los 600 - 700 ms, ninguno con una diferencia estadísticamente significativa.

Por último, en este paradigma se encontró que el Efecto Flanker es estadísticamente significativo con una  $t(43) = -2.3485$ ,  $p = 0.02352$  y de igual

manera con un tiempo mayor en dependientes a cocaína ( $21.40\text{ms} \pm 16.79\text{ms}$ ) en comparación con los controles ( $10.63\text{ms} \pm 13.95\text{ms}$ ).



Gráfica 2. Efecto Flanker. Diferencias en el tiempo de reacción del efecto flanker en controles sanos (caja roja) y dependientes a cocaína (caja azul).

- Datos fuera de rango

En el paradigma Go no-go, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las mediciones.

## **Redes cerebrales encontradas en ICA.**

A continuación, se muestran los mapas de actividad BOLD, en cortes axiales, La Red por defecto se muestra en la figura 5, la Red de Control Ejecutivo derecha en la figura 6, la Red de Control Ejecutivo izquierda en la figura 7 y la Red de Saliencia en la se muestra en la figura 8; para los controles y los pacientes con dependencia a cocaína.

El grupo de dependencia mostró mapas similares a los presentados en el grupo control, en el caso de las tres redes cerebrales, tal y como se presentan a continuación.

Figura 5. Red por Defecto.

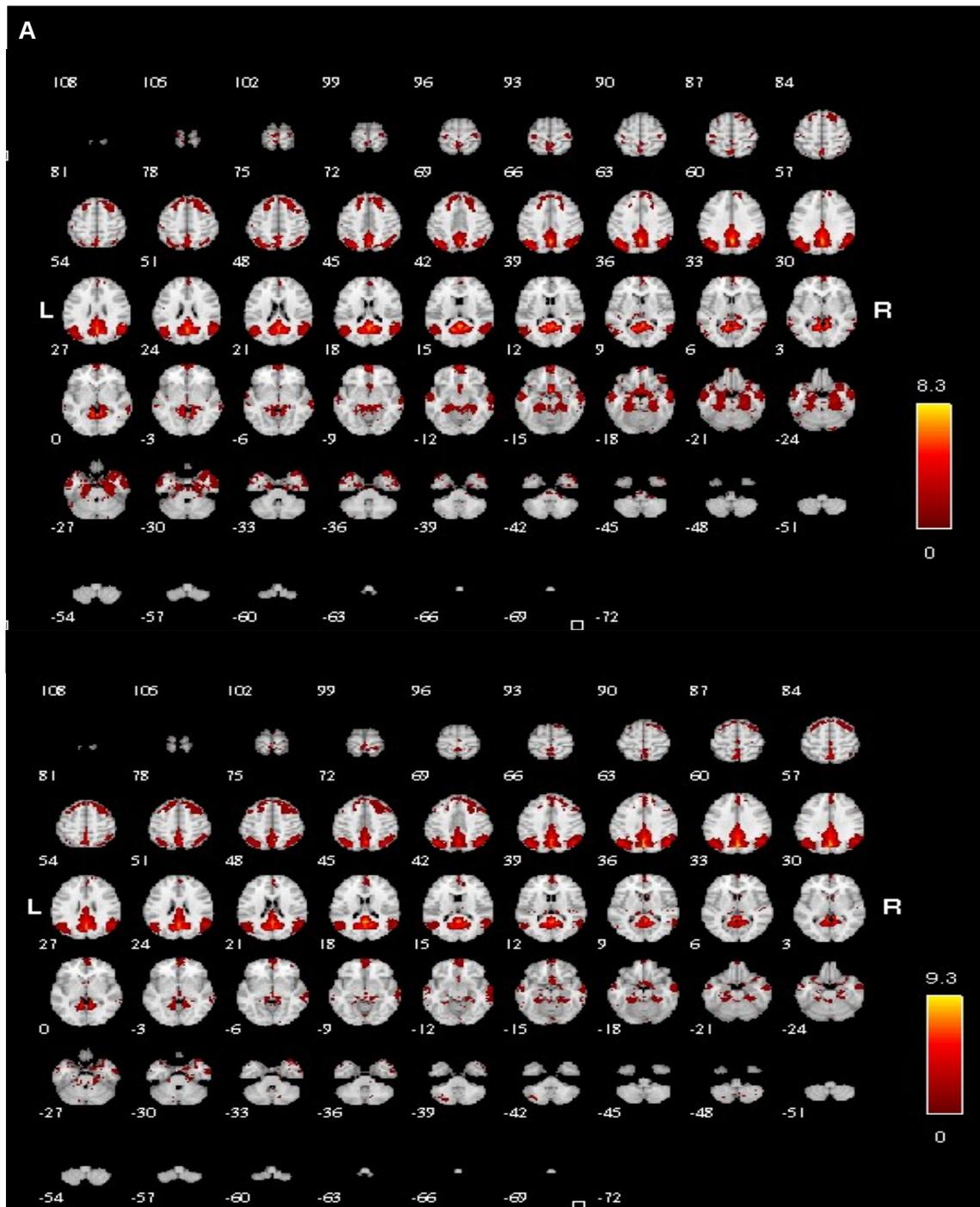
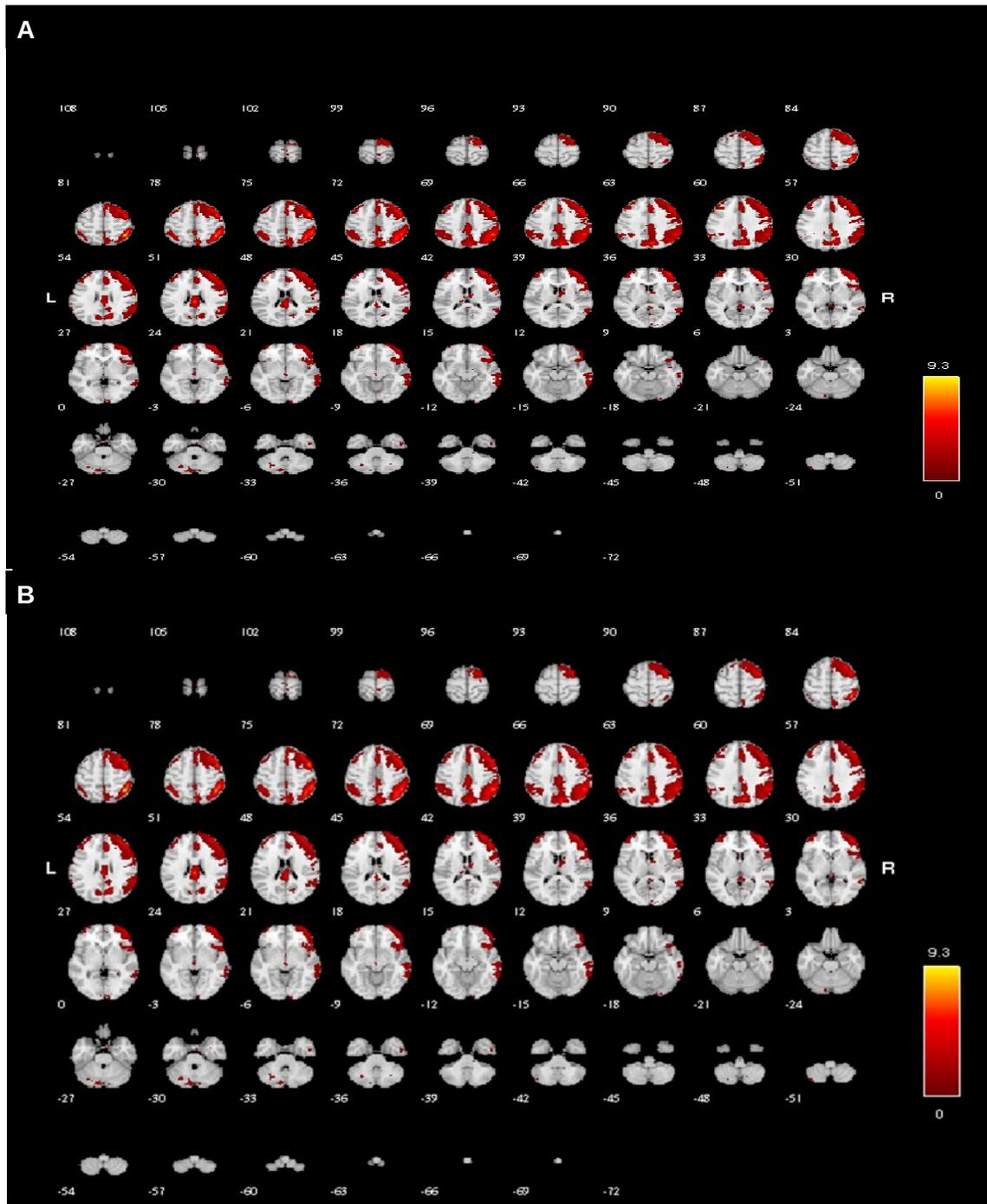


Figura 5. **A** Mapa y puntajes z de DMN de los Controles sanos **B** Mapa de la DMN en pacientes con dependencia a cocaína, se muestran las áreas de activación PCC, precuneus y Corteza Prefrontal Dorsomedial.

**Figura 6.** Red de Control Ejecutivo



*Figura 6.* **A** Mapa y puntajes z de rECN de los Controles sanos **B** Mapa de la rECN en pacientes con dependencia a cocaína, incluyendo la Corteza Prefrontal dorsolateral y parte de la Corteza parietal

Figura 7. Red de Saliencia

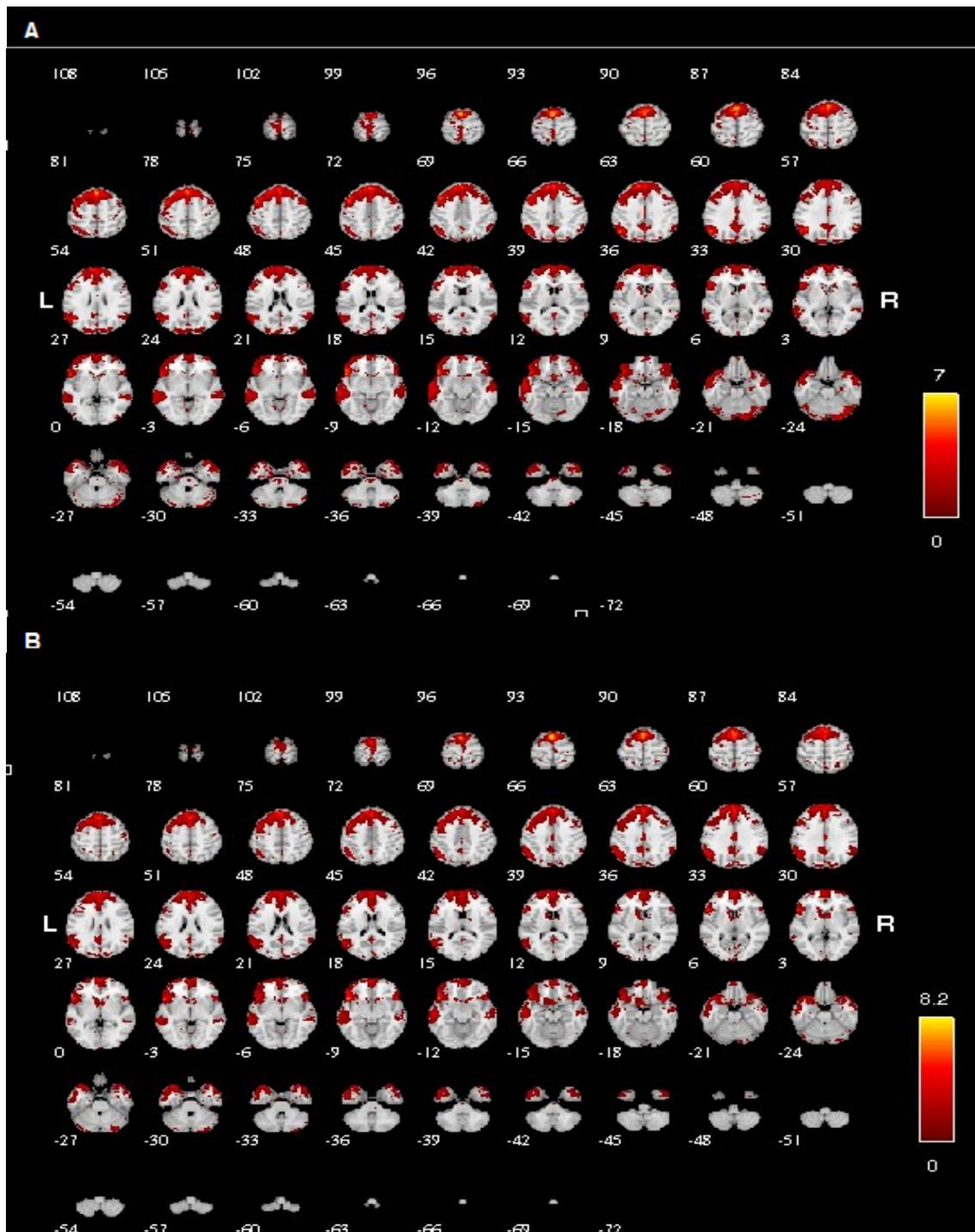


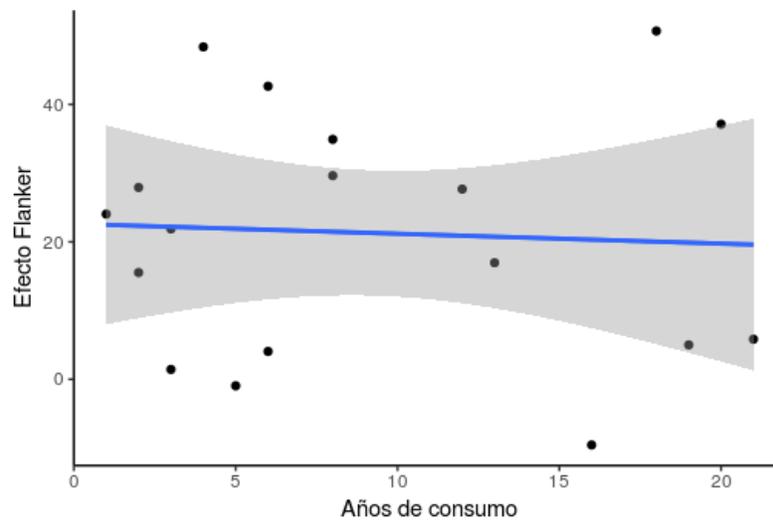
Figura 7. **A** Mapa y puntajes z de SN de los Controles sanos **B** Mapa de la SN en pacientes con dependencia a cocaína, muestra componentes prefrontales, ACC e ínsula Anterior

En cuanto a las redes cerebrales DMN, SN y ECN, no se hallaron diferencias significativas en la activación de la señal BOLD, en estado de reposo, con una  $p_{FWE} = 0.05$ . Por ende, no se correlacionó ningún ROIs (región de interés) con los datos obtenidos en la prueba de control inhibitorio.

Para relacionar el control inhibitorio con la conectividad en estado de reposo se realizó un análisis post hoc, se hizo un ANCOVA para observar si existían diferencias en la señal BOLD de las tres redes cerebrales en estado de reposo, tomando en cuenta Efecto Flanker, debido a que fue la única variable significativa en la tarea de inhibición; se utilizaron las mismas covariantes (sexo, edad, lateralidad y escolaridad) y no se halló ningún efecto significativo en el proceso de interferencia de la información del Efecto Flanker y la conectividad cerebral basal.

De igual manera se realizó una correlación, para analizar la relación que pudiera tener el tiempo de consumo, con el EF. El estadístico empleado, fue la correlación de Pearson, se obtuvo un coeficiente de correlación de  $r=0.11$  y una  $p= 0.649$  como se observa en la figura 13.

**Figura 8.** Años de consumo vs Efecto Flanker



*Figura 13.* Relación de los dependientes a cocaína entre el tiempo que llevan consumiendo (años) y el Efecto Flanker

## **Discusión.**

La presente investigación analizó la conectividad cerebral en estado de reposo y el proceso de inhibición en personas dependientes a cocaína. Los principales hallazgos en este trabajo son el constructo de impulsividad (Colzato et al., 2007), que como se reportó anteriormente obtuvieron un puntaje mayor que los sujetos control en la escala de impulsividad, corroborado por el puntaje global en la escala BIS-11, en Dc fue de  $(66.65 \pm 10.85)$ , muy similar a los puntajes que se han reportado, como en la que fue publicada por Hu y colaboradores en el 2015,  $(67.33 \pm 10.30)$  para los participantes dependientes y  $(53.78 \pm 9.95)$  para los controles sanos (Hu, Salmeron, Gu, Stein & Yang, 2015). Estos resultados son consistentes con la literatura indicando que la impulsividad se incrementa con dicho.

En el paradigma Flanker, durante el proceso de interferencia de estímulos, en específico, los errores a estímulos congruentes e incongruentes fueron igual de consistentes con el descrito en la literatura, se encontró de 10-20 ensayos de error en promedio por grupo y aunque no existen diferencias significativas, podemos observar que respecto a los estímulos incongruentes, los participantes con dependencia tuvieron más errores que los controles sanos (Franken, van Strien, Franzek & van de Wetering, 2007), donde los flancos se encuentran flanqueados y generan interferencia en el proceso de inhibición (Marhe, Wetering & Franken, 2012). En cuanto los tiempos de reacción, existe una tendencia, se observó que los dependientes a cocaína tardan más tiempo en responder ante estímulos congruentes e incongruentes que los controles. No se puede hablar de un déficit específico en el proceso de inhibición, en la tarea tipo Flanker. A pesar de ello, el tiempo de reacción ante los errores incongruentes y congruentes es mayor, lo que

se ha señalado como una dificultad al proceso de inhibición. Esta interferencia en el proceso de inhibición queda más claro al exponer el Efecto Flanker, el cual analiza, si existe un efecto en la dificultad en la inhibición, producto de la interferencia de los estímulos congruentes e incongruentes. Esta variable fue significativamente distinta, lo cual podría indicar dificultades en la eficiencia del control inhibitorio, en el grupo con dependencia a cocaína. En contraste con Franken (2007), no encontraron diferencias estadísticas en EF. Esto pudo deberse al tipo de muestra empleada, ellos analizaron a 14 participantes con dependencia a cocaína y a 16 controles sanos y con un mes mínimo de abstinencia.

En el paradigma Go no-go, no se encontraron diferencias estadísticas que apoyen la existencia de diferencias en la inhibición motora. Evaluando los errores de comisión ante los estímulos "no-go" se observó que el grupo clínico tuvo más errores, es decir, ante los estímulos "no-go", cuando los participantes deben de inhibir su respuesta, los Dc respondían. Esto concuerda con estudios anteriores, como de Kaufmann (2003) quien observó diferencias significativas, desempeñando un control inhibitorio menor en Dc 51 vs 39 errores en los participantes control (Kaufman et al., 2003). Al analizar el tiempo de reacción de los errores de comisión, al igual que en el paradigma Flanker, el tiempo es mayor en Dc (417.30ms -40.71ms) que en CS (391.06ms-91.62ms). De la misma manera existe la tendencia en la demora al tiempo en los errores de comisión. Se ha encontrado que el consumo de cocaína genera un enlentecimiento en el proceso de inhibición que se observa en los tiempos de reacción (Smith, Mattick, Jamadar & Iredale, 2014b) lo cual no fue reproducible en esta investigación

No se encontraron diferencias estadísticas en la conectividad cerebral en estado de reposo, de ninguno de los tres mapas cerebrales. En este estudio, esto podría deberse, a que las personas con dependencia a cocaína no muestran cambios en la conectividad cerebral de las redes estudiadas, por lo que estos cambios no pueden ser considerados biomarcadores.

No obstante, estudios de neuroimagen utilizando fMRI, han empezado a identificar alteraciones entre circuitos cerebrales específicos asociados con el uso de sustancias, de la misma manera no se encontró una relación con el EF de la tarea Flanker. Sin embargo, existen estudios que muestran que la conectividad cerebral en Dc y CS es diferente, por ejemplo Wilcox en el 2011, muestran un incremento en la activación en la CCA, CPFDL y corteza occipital en dependientes a cocaína en estado de reposo (Wilcox, Teshiba, Merideth, Ling & Mayer, 2011), Los resultados negativos en este estudio puede deber a diversos factores. Este estudio realizó un análisis de semillas, la muestra en este estudio fue de 32 participantes. Previamente al rsMRI que ellos realizaron, utilizaron una tarea recreativa (estímulo visual) con la finalidad de exponerlos a craving.

En el estudio de Ma y colaboradores en el 2015, donde se analizó la conectividad efectiva mediante un DCM (Dynamic Causal Modeling) encontraron que durante los ensayos con mayor dificultad en los estímulos “No-go” en una tarea Go no-go existía una modulación en los AC, en la CPFDL y en CPFVL hacia el núcleo caudado (NC) durante la inhibición de la respuesta (Ma et al., 2015).

El tiempo de consumo en los DC, no tuvo un efecto en la conectividad cerebral en estado de reposo, en esta muestra el rango del tiempo de consumo fue de (1-19

años) lo cual muestra variabilidad en su consumo crónico y aguda, aunque no se hayan encontrado diferencias en conectividad cerebral, es relevante mencionar que en un estudio del 2016 donde se realizó una regresión múltiple se encontraron cambios morfológicos, en el volumen del núcleo pulvinar derecho asociado al tiempo de consumo de cocaína (Garza-Villarreal et al., 2017), sugiriendo que con una muestra más grande como la de este artículo 54 AC y 48 CS, puede existir un efecto no solo a nivel estructural sino a nivel funcional afectando a procesos involucrados donde se puede incluir inhibición motora e interferencia de la información.

Todos los resultados anteriores sobre el dominio de inhibición son respaldados con las investigaciones previas (Hester, 2007; Hester & Garavan, 2004), aunque existan estudios que tengan resultados contradictorios a las de este estudio, los Dc, tienen más errores en los ensayos a estímulos congruentes e incongruentes, mientras que existen diferencias en la conectividad cerebral en tarea y en la pre exposición a craving, no existen diferencias en conectividad cerebral basal en estado de reposo.

Al realizar un estudio de dependencia a cocaína, que investigue un proceso cognitivo y que además se haga un análisis de neuroimagen, siempre es criticable y/o debatible las condiciones experimentales en las que se realizaron dichas evaluaciones. Este experimento no cumple con condiciones naturales, por ende, cada vez se busca implementar experimentos más ecológicos que simulen las condiciones del participante, en el caso de los dependientes a cocaína, experimentos más ecológicos, nos permitirían analizar el fenómeno en un contexto más natural. Lo cual puede explicar parte de los datos en este estudio, los errores

de comisión, errores incongruentes y errores congruentes, donde las diferencias no se logran observar. Teniendo una muestra grande como la de este estudio, un tipo de análisis que nos permitiría proporcionar más información sobre la dependencia misma y sus alteraciones no solo inhibitorias sería conocer si los participantes han tomado algún tipo de tratamiento antes de la evaluación y/o saber cuál es el número de veces en las que ha reincidido en dicho trastorno ya que es un factor que puede alterar la conectividad cerebral. Por último hay que considerar que otras investigaciones controlan la variable de abstinencia a la droga, si el Dc da positivo al consumo de droga o no, lo cual podría ser un factor que permitiría o no encontrar diferencias en inhibición, en específico en los tiempos de reacción y en los errores a estímulos incongruentes; como lo presentan los artículos revisados (Garavan, Hester & Simo, 2007; Kaufman et al., 2003; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

Los resultados encontrados con una  $p$  no corregida por múltiples comparaciones, son hallazgos que a pesar que tienen una  $p < 0.0001$  no son resultados contundentes debido a que la neuroimagen implica un análisis de masa univariada, esto es, realiza hipótesis para cada voxel. En tal enfoque, la tasa de falsos positivos se incrementa si no hay corrección para múltiples comparaciones (Nichols et al., 2016; Poldrack et al., 2016). Tal fue el caso del ya reconocido “salmón muerto” el cual se mostró activación en el cerebro, esta falsa activación desapareció cuando se realizaron las correcciones para las comparaciones múltiples (Bennett, Wolford & Miller, 2009), es recomendado hacer este tipo de correcciones y evitar falsos positivos.

## **Limitaciones del estudio y ventajas**

Esta investigación no consideró las comorbilidades que podían presentar los dependientes a cocaína, de igual manera si se encontraban en tratamiento o consumiendo algún tipo de medicamento. Por otro lado, la muestra empleada en este estudio se considera una muestra grande, respecto a los análisis de neuroimagen que investigan dependencia a sustancias, además para especificar la muestra se pareó por edad, sexo, lateralidad y escolaridad. En el pre-procesamiento de las imágenes de resonancia, se utilizó unas secuencias Field Map, la cual es una corrección de campo, que no se había reportado en este tipo de estudios.

Se recomienda que en futuras investigaciones se realice un estudio exhaustivo de las estructuras cerebrales asociadas con inhibición, mediante semillas (seed based) para conocer si existe una alteración en la conectividad cerebral en reposo; marcando como ROIs (Región de interés) algunas áreas de los Circuitos Cortico Fronto-estriatales , DLPFC, OFC y ACC. De igual manera se recomienda realizar una investigación con un análisis de redes cerebrales utilizando ICA de orden, es decir ver la reproducibilidad de las redes al utilizar 10, 20 y 30 componentes, con el fin de establecer posibles diferencias en ambos grupos (Vergara, Mayer, Damaraju, Hutchison & Calhoun, 2017).

## Conclusiones

La dependencia a cocaína es un trastorno neuropsiquiátrico, y aunque la literatura reporta que existen problemas cognitivos asociados a dicho trastorno, en el dominio de inhibición no se mostraron alteraciones en comparación con controles sanos.

Se encontró que cuando los dependientes a cocaína tienen que inhibir más elementos, para lograr una meta, cometen más errores, a pesar de no ser significativo, muestran una demora en respuesta, esto se observó en el Efecto Flanker. No lo suficiente para marcar un déficit en el control inhibitorio.

Se encontró reproducibilidad en la Red por defecto, Red de control ejecutivo y Red de saliencia en los participantes dependientes a cocaína y en los controles sanos.

No se evidenció ninguna diferencia significativa en la conectividad cerebral en estado reposo de los participantes dependientes a cocaína, en ninguna área cerebral de la DMN, SN y ECN y ninguna asociación entre estas redes con el tiempo de consumo.

No se halló ninguna asociación entre el Efecto Flanker y la conectividad cerebral en reposo de ninguna red cerebral.

En esta muestra no hubo un efecto entre el tiempo de consumo a cocaína y la conectividad cerebral en estado de reposo, controlando y definiendo bien los criterios para la selección de la muestra de la dependencia a cocaína.

## Referencias

- Albein-Urios, N., Martínez-González, J. M., Lozano, Óscar, Clark, L., & Verdejo-García, A. (2012). Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(1–2), 1–6
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*.
- American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR*.
- American Psychological Association. (2002). *DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*.
- Amorim, P. (2002). Mini international neuropsychiatric interview (MINI). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 106–115.
- Anderson, M. C., & Weaver, C. (2009). Inhibitory Control over Action and Memory. *Encyclopedia of Neuroscience*, (January 2009), 153–163.
- Asahi, S., Okamoto, Y., Okada, G., Yamawaki, S., & Yokota, N. (2004). Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: A fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(4), 245–251.
- Avants, B. B., Tustison, N., & Song, G. (2009). Advanced Normalization Tools (ANTs). *Insight Journal*, 1–35.
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79.
- Becoña Iglesias, E., & Vazquez Gonzalez, F. L. (2001). *Heroína, Cocaína y Drogas de Síntesis. Síntesis*.
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7(6), 1129–1159.
- Bell, R. P., Foxe, J. J., Ross, L. A., & Garavan, H. (2014). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (I): A functional neuroimaging study in former cocaine addicts. *Neuropharmacology*, 82, 143–150.
- Bell, R. P., Foxe, J. J., Ross, L. A., Garavan, H., Tishman, D. R., Neurophysiology, C., Ave, C. (2015). HHS Public Access, 143–150.
- Bellman, M. (2002). Developmental Disorders of the Frontostriatal System: Neuropsychological, Neuropsychiatric and Evolutionary Perspectives. *The British Journal of Psychiatry*.
- Benikos, N., Johnstone, S. J., & Roodenrys, S. J. (2013). Varying task difficulty in the Go / Nogo task: The effects of inhibitory control, arousal, and perceived effort on ERP components Varying task difficulty in the Go / Nogo task: The effects of inhibitory, 87, 262–272.
- Bennett, C. M., Wolford, G. L., & Miller, M. B. (2009). The principled control of false positives in neuroimaging. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 417–422.
- Beveridge, T. J. R., Gill, K. E., Hanlon, C. A., & Porrino, L. J. (2008). Parallel studies of cocaine-related neural and cognitive impairment in humans and monkeys, (July), 3257–3266
- Binder, J., de Quervain, D. J. F., Friese, M., Luechinger, R., Boesiger, P., & Rasch, B. (2012). Emotion suppression reduces hippocampal activity during successful memory encoding. *NeuroImage*, 63(1), 525–532.
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., Mattay, V. S. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1658–1664.

- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186–198.
- Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage*, 17(3), 1562–1571.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 10), 2074–86.
- Casullo, M., & Pérez, M. (1999). El inventario de síntomas SCL-90-R de L. *Derogatis. Adaptación UBA. CONICET*, 1–8.
- Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 255–261.
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), 631–646.
- Chikazoe, J. (2010). Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Current Opinion in Psychiatry*, 23(3), 267–272.
- Colzato, L. S., van den Wildenberg, W. P. M., & Hommel, B. (2007). Impaired inhibitory control in recreational cocaine users. *PLoS ONE*, 2(11).
- Comon, P. (1994). Independent component analysis, A new concept? *Signal Processing*, 36(3), 287–314.
- Connolly, C. G., Foxe, J. J., Nierenberg, J., Shpaner, M., & Garavan, H. (2012). The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 121(1–2), 45–53.
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, 69(4), 680–694.
- Del Bosque, J., Mairena, A. F., Diaz, D. B., Espanola, M., Garciaa, N. G., Abdal??, A. L., Vaquez, L. (2014). La cocaína: Consumo y consecuencias. *Salud Mental*, 37(5), 381–389.
- Dempster, F. N., & Brainerd, C. J. (1995). *Interference and inhibition in cognition*. San Diego, CA: Academic Press.
- Ding, X., & Lee, S. W. (2013). Cocaine addiction related reproducible brain regions of abnormal default-mode network functional connectivity: A group ICA study with different model orders. *Neuroscience Letters*, 548, 110–114.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. a, Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. a T., Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11073–8.
- English, H. B., & English, A. C. (1958). A comprehensive dictionary of psychological and psychoanalytical terms: A guide to usage.
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201602413.
- Elton, A., Young, J., Smitherman, S., Gross, R. E., Mletzko, T., & Kilts, C. D. (2014). Neural network activation during a stop-signal task discriminates cocaine-dependent from non-drug-abusing men. *Addiction Biology*, 19(3), 427–438.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*.

- Everitt, B. J., Hutcheson, D. M., Ersche, K. D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2007). The orbital prefrontal cortex and drug addiction in laboratory animals and humans. *Ann N Y Acad Sci*, *1121*, 576–597.
- Fadardi, J. S., Cox, W. M., & Rahmani, A. (2016). *Neuroscience of attentional processes for addiction medicine: From brain mechanisms to practical considerations*. *Progress in Brain Research* (1st ed., Vol. 223). Elsevier B.V.
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(2), 248–275.
- Fernández-Serrano, M. J., Perales, J. C., Moreno-López, L., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2012). Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology*, *219*(2), 673–683.
- Forman, S. D., Dougherty, G. G., Casey, B. J., Siegle, G. J., Braver, T. S., Barch, D. M., Lorenzen, E. (2004). Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biological Psychiatry*, *55*(5), 531–537.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., Liu, H., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M., & Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(41), E4367-75.
- Fox, M. D., Halko, M. A., Eldaief, M. C., & Pascual-Leone, A. (2012). Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.035>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673–9678.
- Franken, I. H. A., van Strien, J. W., Franzek, E. J., & van de Wetering, B. J. (2007). Error-processing deficits in patients with cocaine dependence. *Biological Psychology*, *75*(1), 45–51.
- Gallástegui, J. S. (1967). Convención única de 1961 sobre estupefacientes. *Salud Publica de Mexico*, *9*(5), 771–793.
- Garavan, H., Hester, R., & Simo, C. (2007). Post-Error Behavior in Active Cocaine Users: Poor Awareness of Errors in the Presence of Intact Performance Adjustments, 1974–1984.
- Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. A. P., & Stein, E. A. (2002). Dissociable Executive Functions in the Dynamic Control of Behavior: Inhibition, Error Detection, and Correction. *NeuroImage*, *17*(4), 1820–1829.
- García, J., Pedraja, M. J., Guillermo, L., Menéndez, C., Amaro, D., Caparrós, E., Montoro, R. (2003). Efectos del Tiempo de Exposición en una Tarea de Flancos en Diferentes Condiciones de Distancia Target - Flanco. *Anales de Psicología*, *19*, 27–36.
- Garza-Villarreal, E. A., Chakravarty, M. M., Hansen, B., Eskildsen, S. F., Devenyi, G. A., Castillo-Padilla, D., Gonzalez-Olvera, J. J. (2017). The effect of crack cocaine addiction and age on the microstructure and morphology of the human striatum and thalamus using shape analysis and fast diffusion kurtosis imaging. *Translational Psychiatry*, *7*(5).
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002a). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, *159*(10), 1642–1652.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002b). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, *159*(10), 1642–1652.
- Gomez, P., & Perea, M. (2009). A model of the go/no go task. *Journal of Experimental Psychology*, *136*(3), 389–413.

- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *Journal of Experimental Psychology. General*, *121*(4), 480–506.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(1), 253–8.
- Hatsukami, D. K., & Fischman, M. W. (1996). Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*, *276*(19), 1580–8.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2010). Metodología de la investigación. *México: Editorial Mc Graw Hil*.
- Hester, R., Bell, R. P., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2013). The influence of monetary punishment on cognitive control in abstinent cocaine-users. *Drug and Alcohol Dependence*, *133*(1), 86–93.
- Hester, R., Fassbender, C., & Garavan, H. (2004). Individual Differences in Error Processing: A Review and Reanalysis of Three Event- related fMRI Studies Using the GO / NOGO Task, (September), 986–994.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. W., & Woodruff, P. W. R. (2003). Response inhibition and impulsivity: An fMRI study. *Neuropsychologia*, *41*(14), 1959–1966.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. a, & Yang, Y. (2015). Impaired Functional Connectivity Within and Between Frontostriatal Circuits and Its Association With Compulsive Drug Use and Trait Impulsivity in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*, *21224*(6), 1–9.
- Huettel, S., Song, A., & McCarthy, G. (2004). Functional magnetic resonance imaging. *New England Journal of Medicine*.
- Hyvärinen, A., & Oja, E. (2000). Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural Networks*.
- Jessup, R. K., Busemeyer, J. R., & Brown, J. W. (2010). Error effects in anterior cingulate cortex reverse when error likelihood is high. *The Journal of Neuroscience*, *30*(9), 3467–3472.
- Kalapatapu, R. K., Vadhan, N. P., Rubin, E., Bedi, G., Cheng, W. Y., Sullivan, M. a, & Foltin, R. W. (2011). A pilot study of neurocognitive function in older and younger cocaine abusers and controls. *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, *20*(3), 228–39.
- Kaufman, J. N., Ross, T. J., Stein, E. a, & Garavan, H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *23*(21), 7839–43.
- Kelly, A. M. C., Hester, R., Murphy, K., Javitt, D. C., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2004). Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *European Journal of Neuroscience*, *19*(11), 3105–3112.
- Konova, A. B., Moeller, S. J., Tomasi, D., Volkow, N. D., & Goldstein, R. Z. (2013). Effects of Methylphenidate on Resting-State Functional Connectivity of the Mesocorticolimbic Dopamine Pathways in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*, 1–11.
- Konorski, J. (1967). Integrative Activity of the Brain. *An Interdisciplinary Approach*. University of Chicago Press, Chicago.
- Kopell, B. H., & Greenberg, B. D. (2008). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for DBS in psychiatry. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Krmpotich, T. D., Tregellas, J. R., Thompson, L. L., Banich, M. T., Klenk, A. M., & Tanabe, J. L. (2013). Resting-state activity in the left executive control network is associated with behavioral approach and is increased in substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *129*(1–2), 1–7.
- Leland, D. S., Arce, E., Miller, D. A., & Paulus, M. P. (2008). Anterior Cingulate Cortex and Benefit of Predictive Cueing on Response Inhibition in Stimulant Dependent Individuals. *Biological Psychiatry*, *63*(2), 184–190.
- Lerman, C., Gu, H., Loughhead, J., Ruparel, K., Yang, Y., & Stein, E. a. (2014). Large-Scale Brain Network Coupling Predicts Acute Nicotine Abstinence Effects on Craving and Cognitive Function. *JAMA Psychiatry*, *71*(5), 523.

- Lezak, M. D. (1982). THE PROBLEM OF ASSESSING EXECUTIVE FUNCTIONS. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297.
- Lezak, M. D. (1987). Relationships between personality disorders, social disturbances, and physical disability following traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2(1), 57–69.
- Li, C. s R., Milivojevic, V., Kemp, K., Hong, K., & Sinha, R. (2006). Performance monitoring and stop signal inhibition in abstinent patients with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 85(3), 205–212.
- Liang, Z.-P., & Lauterbur, P. C. (2000). *Principles of Magnetic Resonance Imaging. Radiation Research* (Vol. 177).
- Liddle, P. F., Kiehl, K. a, & Smith, a M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Human Brain Mapping*, 12(2), 100–109.
- Lizasoain, I., Moro, M. A., & Lorenzo, P. (2002). Cocaína: Aspectos farmacológicos. *Adicciones*, 14(1), 57–64.
- London, E. D., Ernst, M., Grant, S., Bonson, K., & Weinstein, a. (2000). Orbitofrontal cortex and human drug abuse: functional imaging. *Cereb.Cortex.*, 10(3), 334–342.
- Luria, A. R., Pribram, K. H., & Homskaya, E. D. (1964). An experimental analysis of the behavioral disturbance produced by a left frontal arachnoidal endothelioma (meningioma). *Neuropsychologia*, 2(4), 257–280.
- Ma, L., Steinberg, J. L., Cunningham, K. A., Lane, S. D., Bjork, J. M., Neelakantan, H., Moeller, F. G. (2015). Inhibitory behavioral control: A stochastic dynamic causal modeling study comparing cocaine dependent subjects and controls. *NeuroImage: Clinical*, 7, 837–847.
- Madoz-Gúrpide, A., Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E., & Ochoa-Mangado, E. (2011). Executive dysfunction in chronic cocaine users: An exploratory study. *Drug and Alcohol Dependence*, 117(1), 55–58.
- Mahmood, O. M., Goldenberg, D., Thayer, R., Migliorini, R., Simmons, A. N., & Tapert, S. F. (2013). Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addictive Behaviors*, 38(1), 1435–1441.
- Marhe, R., Wetering, B. J. M. Van De, & Franken, I. H. A. (2012). Error-Related Brain Activity Predicts Cocaine Use. *Biological Psychiatry*, 73(8), 782–788.
- McHugh, M. J., Demers, C. H., Braud, J., Briggs, R., Adinoff, B., & Stein, E. A. (2013). Striatal-insula circuits in cocaine addiction: implications for impulsivity and relapse risk. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 424–32.
- Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure and Function*, pp. 1–15.
- Medina Mora, M., Villatoro Velázquez, J., Fleiz Bautista, C., Téllez Rojo, M., Mendoza Alvarado, L., Romero Martínez, M., ... Guisa Cruz, V. (2012). Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Alcohol. *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de La Fuente; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud*.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506.
- Meltzer, S.J. (1899). Inhibition. *New York Medical Journal* 69.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci.*, 167–202.
- Mišić, B., Betzel, R. F., de Reus, M. A., van den Heuvel, M. P., Berman, M. G., McIntosh, A. R., & Sporns, O. (2016). Network-Level Structure-Function Relationships in Human Neocortex. *Cerebral Cortex*, (April), bhw089.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783–1793.
- Moeller, S. J., Alia-Klein, N., Goldstein, R. Z., Moeller, S. J., Alia-Klein, N., Goldstein, R. Z., & Bederson, L. (2016). Neuroscience of inhibition for addiction medicine: from prediction of initiation to prediction of relapse. In *Progress in Brain Research* (Vol. 223, pp. 165–188).

- Moeller, S. J., Bederson, L., Alia-Klein, N., & Goldstein, R. Z. (2015). *Neuroscience of inhibition for addiction medicine: From prediction of initiation to prediction of relapse*. *Progress in Brain Research* (1st ed., Vol. 223). Elsevier B.V.
- Nichols, T. E., Das, S., Eickhoff, S. B., Evans, A. C., Glatard, T., Hanke, M., Yeo, B. T. T. (2016). Best Practices in Data Analysis and Sharing in Neuroimaging using MRI.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246.
- Nigg, J. T. (2017). Annual Research Review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*, 58(4), 361–383.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. *Sld.Cu*.
- Poldrack, R. a, & Nichols, T. E. (2011). *Handbook of functional MRI data analysis*. *Russell The Journal Of The Bertrand Russell Archives* (Vol. 4).
- Poldrack, R., Baker, C. I., Durnez, J., Gorgolewski, K., Matthews, P. M., Munafò, M., ... Yarkoni, T. (2016). *Scanning the Horizon: Future challenges for neuroimaging research*.
- Prisciandaro, J. J., Myrick, H., Henderson, S., McRae-Clark, A. L., & Brady, K. T. (2013). Prospective associations between brain activation to cocaine and no-go cues and cocaine relapse. *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1–3), 44–49.
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function, 98(2), 676–682.
- Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A.-C., Chang, C., Chakravarty, M. M., Banaschewski, T., Consortium, I. (2015). BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6240), 1241–1244.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5695), 443–447.
- Ruiz, C. A., Méndez, D. M., Romano, L. A., Caynas, S., & Prospéro, G. O. (2012). El cerebro adicto. *Revista Médica de La Universidad Veracruzana, Especial(Enero-Junio)*, 43–50.
- Sadedin, S. P., Pope, B., & Oshlack, A. (2012). Bpipe: A tool for running and managing bioinformatics pipelines. *Bioinformatics*, 28(11), 1525–1526.
- Gorfein, D., & MacLeod, C. M. (2007). *Inhibition in Cognition*. *Washington D.C.: American Psychological Association, ISBN 1591479304, 9781591479307*.
- Salvo, L., & Castro, A. (2013). Confiabilidad y validez de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) en adolescentes Reliability and validity of Barratt impulsiveness scale (BIS-11) in adolescents. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 51(4), 245–254.
- Schoenbaum, G., & Shaham, Y. (2008). The Role of Orbitofrontal Cortex in Drug Addiction: A Review of Preclinical Studies. *Biological Psychiatry*, 63(3), 256–262.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), 2349–2356.
- Shallice, T. (1982). Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 298(1089), 199–209.
- Smith, J. L., Mattick, R. P., Jamadar, S. D., & Iredale, J. M. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*.
- Sokhadze, E., Stewart, C., Hollifield, M., & Tasman, A. (2008). Event-Related Potential Study of Executive Dysfunctions in a Speeded Reaction Task in Cocaine Addiction. *Journal of Neurotherapy*, 12(4), 185–204.

- Spronk, D. B., Van Der Schaaf, M. E., Cools, R., De Bruijn, E. R. A., Franke, B., Van Wel, J. H. P., ... Verkes, R. J. (2016). Acute effects of cocaine and cannabis on reversal learning as a function of COMT and DRD2 genotype. *Psychopharmacology*, *233*(2), 199–211.
- Sutherland, M. T., McHugh, M. J., Pariyadath, V., & Stein, E. A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage*, *62*(4), 2281–2295.
- Szatkowska, I., Szymańska, O., Bojarski, P., & Grabowska, A. (2007). Cognitive inhibition in patients with medial orbitofrontal damage. *Experimental Brain Research*, *181*(1), 109–115.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*.
- Tirapu-Ustarroz, J., & Luna-Lario, P. (2008). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Manual de Neuropsicología*, 219–249.
- Tomasi, D., Goldstein, R. Z., Telang, F., Maloney, T., Alia-Klein, N., Caparelli, E. C., & Volkow, N. D. (2007). Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: Implications in attention and perception. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *155*(3), 189–201.
- Trommer, B. L., Hoepfner, J. B., Lorber, R., & Armstrong, K. J. (1988). The Go—No-Go paradigm in attention deficit disorder. *Annals of Neurology*, *24*(5), 610–614.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *29*(6), 1310–1320.
- Verdejo-García, A. J., Perales, J. C., & Pérez-García, M. (2007). Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addictive Behaviors*, *32*(5), 950–966.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(4), 777–810.
- Vergara, V. M., Mayer, A. R., Damaraju, E., Hutchison, K., & Calhoun, V. D. (2017). The effect of preprocessing pipelines in subject classification and detection of abnormal resting state functional network connectivity using group ICA. *NeuroImage*, *145*, 365–376.
- Villatoro, J., Medina-Mora, M. E., Fleiz, C., Moreno, M., Oliva, N., Bustos, M., Amador, N. (2012). El consumo de drogas en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones, 2011. *Salud Mental*, *35*(6), 447–457.
- Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(3), 318–25.
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, *162*(4), 712–725.
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 31–56.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141.
- Wilcox, C. E., Teshiba, T. M., Merideth, F., Ling, J., & Mayer, A. R. (2011). Enhanced cue reactivity and fronto-striatal functional connectivity in cocaine use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *115*(1–2), 137–144.
- Williams, S. M. (1991). Handedness inventories: Edinburgh versus Annett. *Neuropsychology*, *5*(1), 43.
- Yücel, M., Lubman, D. I., Harrison, B. J., Fornito, A., Allen, N. B., Wellard, R. M., Pantelis, C. (2007). A combined spectroscopic and functional MRI investigation of the dorsal anterior cingulate region in opiate addiction. *Molecular Psychiatry*, *12*(7), 611, 691–702.
- Zamorano, E. (2008). Funcionamiento ejecutivo en TDAH: Psicofisiología de la inhibición. Cartel presentado en la XXIII Reunión Anual de Investigación, Ciudad de México, 3-5 de noviembre.

## **Anexos**

### **Anexo A**

#### **Carta de consentimiento a pacientes dependientes a cocaína.**

##### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Pacientes)

ANÁLISIS DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CON RESONANCIA MAGNETICA: Una alternativa para mejorar el tratamiento del cerebro adicto.

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ .  
Calzada México Xochimilco No. 101 Delegación Tlalpan D.F. C.P. 14370 -  
Tel. 4160-5000. Del Interior de la República al 01-800-611-44-88

##### Introducción

Lo invitamos a tomar parte en un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. El participar en este estudio es completamente voluntario. Usted puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento. En cualquiera de los casos no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución. Este estudio podría darnos conocimiento valioso para ayudar a otros pacientes en el futuro.

Esta hoja de consentimiento puede tener términos médicos con los que usted no esté familiarizado, por favor siéntase libre de preguntar todo aquello que no entienda claramente.

##### Características del estudio

En este estudio le ofrecemos la adquisición de un estudio de resonancia magnética funcional (RMf). Este estudio nos permite observar por medio de imágenes del cerebro cómo pasa el flujo de actividad cerebral entre una región y otra, mientras que el participante se encuentra recostado de manera relajada dentro de la máquina de resonancia magnética.

El propósito de esta investigación es obtener más información acerca del funcionamiento cerebral de personas que han tenido algún tipo de adicción o que han experimentado depresión, o personas que han experimentado ambas condiciones simultáneamente. En específico, averiguaremos como están actuando los circuitos funcionales y sus respectivas conexiones en el cerebro de cada uno de los participantes. Esta evaluación se realizará también en adultos sanos para poder tener un patrón de comparación y definir las diferencias que encontremos en los pacientes. Además se busca crear un gran banco de imágenes cerebrales que constituya un catálogo de diversas patologías mentales así como de sujetos sanos que podrá integrar una base internacional en el futuro. Todos los datos que puedan integrarse a dichas bases

mantendrán el más estricto anonimato, de tal manera que no será posible asociar sus datos personales con los datos que almacenados.

El Instituto Nacional de Psiquiatría cuenta con personas experimentadas en el procedimiento de adquisición de resonancia magnética y análisis de imágenes.

Si usted se encuentra en algún centro de tratamiento de rehabilitación por uso de sustancias, nos aseguraremos de que la decisión de participar no afecte el tratamiento que recibe o las condiciones del mismo. La evaluación clínica podrá realizarse en su centro de tratamiento y solo requerirá asistir al instituto para la adquisición de la resonancia magnética y evaluación cognitiva.

A continuación le describimos el procedimiento que se llevará a cabo durante el estudio.:

#### Evaluaciones clínicas

Se le realizará una entrevista diagnóstica dentro del centro de tratamiento en donde se encuentre o en el Instituto Nacional de Psiquiatría, para la confirmación del diagnóstico. Posteriormente, se le aplicarán diferentes cuestionarios para evaluar algunas funciones mentales y comportamientos. Se procurará que la evaluación clínica se lleve a cabo en una sola ocasión, aunque si usted encuentra que esto es cansado o no le fuese posible terminar en una sesión, se le programará una segunda sesión. Éstas se harán antes de realizarle el estudio de Ref. Estas evaluaciones tomarán un máximo de 4 horas.

#### Evaluación cognitivas

Los cambios en los procesos de pensamiento serán medidos mediante cuestionarios o mediante su desempeño en algunas tareas, los cuales pueden incluir el mirar a una pantalla de video y/o responder oprimiendo una tecla, escribiendo o hablando. Estas evaluaciones tomarán un máximo de 90 minutos. Se realizarán un día diferente de la evaluación clínica pudiéndose realizar el mismo día que la adquisición de imágenes de resonancia magnética.

Deseo que se me informe y me sean explicados los resultados obtenidos en las pruebas cognitivas si \_\_ no \_\_

Firma del participante

Fecha

---

Nombre del participante

A continuación muestra una tabla resumen de las pruebas clinimétricas y cognitivas a aplicar, la visita en la cual serán realizadas, que es lo que miden y quién será el aplicador.

Instrumento	Dominio a medir:	Aplicación (Aplicador):	Tiempo de aplicación (en minutos):	Visita de Aplicación		
				1	2	3

Formulario de Criterios de Inclusión y Exclusión	Tamizaje Inicial	Entrevista semi-estructurada (Psiquiatra) Lápiz-papel	5	X		
Datos Demográficos	Datos demográficos	Cuestionario autoaplicable Lápiz-papel	5	X		
Cuestionario AMAI Socioeconómico	Estudio Socioeconómico	Cuestionario	5	X		
Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-PLUS)	Psicopatología psiquiátrica	Entrevista estructurada (Psiquiatra) Lápiz-papel	90	X		
Cuestionario de 90 Síntomas (SCL-90)	Severidad de sintomatología psiquiátrica.	Auto-reporte (Participante) Lápiz-papel	15	X		
Índice de Severidad de la Adicción (ASL-lite)	Severidad de síntomas adictológicos.	Entrevista estructurada (Asistente de Investigación) Lápiz-papel	25	X		
Línea de Tiempo Retrospectiva	Patrón de consumo de sustancias	Entrevista semi-estructurada (Asistente de Investigación)	30	X		
Breve Inventario de Problemas (SIP)	Percepción de consecuencias negativas al consumo de	Auto-reporte (Participante) Lápiz-papel	5	X		

		sustancias.				
Lateralidad		Cuestionario	Cuestionario Lápiz y papel			
Wisconsin		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	10		X
Flanker Go/No go		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	10		X
Retención de dígitos en orden inverso		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	5		X
Letras y Números		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	5		X
Test de trigramas auditivos		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	10		X
Torre de Londres		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	10		X
Test de Apuestas Iowa		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	10		X
Test de leer la mente en los ojos.		Funciones Cognitivas Frontales	Computariza da (Asistente de Investigación )	5		x
Test de Estimación cognitiva		Funciones cognitivas frontales	Cuestionario	7		X

Cuestionario de craving a cocaína	Adicción	Cuestionario Lápiz papel	10			X
Whodas	Calidad de vida	Cuestionario autoaplicable Lápiz-papel	20			X

### Registro de Resonancia Magnética Funcional

Una vez que haya completado las evaluaciones clínicas y cognitivas, se le programará una sesión para realizar la RM, la cuál se llevara a cabo en el servicio de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Para este estudio no se necesitan exámenes preparatorios, dietas ni medicamentos. Sin embargo, le pedimos abstenerse del consumo de alcohol al menos 24 horas previas al estudio. Antes del estudio el investigador le realizará una prueba de detección de fármacos en orina, así como una prueba de detección de alcohol a través del aliento, con el fin de tener una medida objetiva de las sustancias a las que usted se haya expuesto en días previos. Debido a que el estudio está diseñado para buscar las alteraciones relacionadas con sustancias de abuso diferentes al alcohol, en caso de que se detecte que usted haya consumido alcohol antes del estudio este no podrá realizarse ese día y deberá reprogramarse para un día posterior. Debido a la potencia de los imanes, no se permite tener objetos metálicos dentro de la sala, ya que artículos como joyas, relojes, tarjetas de crédito y audífonos pueden dañarse y objetos como prendedores, ganchos para el cabello, joyas de metal, lentes, maquillaje, hebillas u otros artículos metálicos similares pueden distorsionar las imágenes. Por lo tanto, se recomienda el uso de una bata hospitalaria, o si lo prefiere, usted como participante podrá llevar una "sudadera" o cualquier prenda de vestir similar que no tenga broches de metal.

Una vez hechas todas las comprobaciones se le pedirá que entre en la sala de la RM y que se acueste en una camilla estrecha que se desliza dentro de un tubo grande similar a un túnel dentro del escáner. Además, se colocará un pequeño dispositivo alrededor de la cabeza para el estudio. La prueba tiene una duración de alrededor de 30 a 40 minutos.

### Costo del estudio

Las sesiones de evaluación clínica, evaluaciones cognitivas, pruebas de fármacos en orina, prueba de detección de alcohol por aliento y la adquisición de imágenes de resonancia magnética que se le realicen durante el estudio no tendrán costo alguno para usted. El proyecto no cubre la atención médica que pudiera requerir a partir de algún hallazgo en las imágenes cerebrales que se obtengan y que sugieran una alteración médica que amerite tratamiento.

### Beneficios

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, el conocimiento de las bases cerebrales tanto de las conductas adictivas como del trastorno depresivo podría beneficiar en un futuro a personas que lo sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de este trastorno. De cualquier forma se le podrá retroalimentar con los resultados de las evaluaciones clínicas en caso de que usted así lo decida.

### Confidencialidad

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación por nombre completo. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente de investigación el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación fueran presentados en congresos o reuniones médicas y científicas, su identidad no será revelada.

Cuando la información de su estudio sea compartida con investigadores fuera del Instituto Nacional de Psiquiatría, toda información que lo identifique será eliminada y su información será asignada con un código único. El INPRFM no revelará dichos códigos.

### Permiso para ser contactado en futuras investigaciones

Con el fin de profundizar en algún aspecto de la patología que estudiamos, existe la posibilidad de que requiramos más datos relacionados con el presente proyecto. Especialmente en lo relacionado a la evolución del su padecimiento. Por lo tanto podría sernos de enorme importancia contactarlo nuevamente en otro momento. En una situación así requeriríamos de su autorización para recontactarlo. A continuación incluimos un texto en el cual usted puede autorizar o no ser recontactado.

Autorizo a los investigadores involucrados en este proyecto a contactarme para futuras investigaciones relacionadas con el proyecto actual con el beneficio para las poblaciones clínicas psiquiátricas dentro del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

En caso de aceptar, algún miembro del instituto me contactará en el futuro y me explicará de que se trata el nuevo proyecto. En ese momento tendré la libertad de elegir si quiero o no participar. Si decido participar, se me convocará a una cita en donde se me explicará a detalle el nuevo proyecto de investigación.

Por favor elija la opción que más le convenga en este caso:

Acepto ser contactado para futuras investigaciones del INPRFM.

No acepto ser contactado para futuras investigaciones del INPRFM.

---

Firma del paciente

Fecha

Se le agradecerá poder permitirnos contactarle para futuras investigaciones. Sin embargo, su decisión es completamente voluntaria y si usted decide no aceptar, esto no afectará al cuidado médico que requiera. Si después de haber firmado desea revocar su permiso para ser re contactado puede comunicarse con el responsable del proyecto en cualquier momento.

#### Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si los durante las evaluaciones cualquiera de los investigadores considera que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su condición actual, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio, esto no repercutirá en ningún aspecto en la atención que usted recibe (en caso de ser Ud. Paciente) ni el cuidado médico que requiera en esta institución o en el centro de atención en donde se encuentre. Si usted desea que los datos recabados se retiren del estudio podrá solicitarlo al investigador responsable para que esto se lleve a cabo.

#### Riesgos y molestias

En la realización de la RM no existe radiación ionizante involucrada en este procedimiento y no se han presentado efectos secundarios significativos documentados de los campos magnéticos y las ondas de radio utilizadas hasta la fecha en el cuerpo humano. Este es un procedimiento indoloro y el campo magnético y las ondas radiales no se sienten.

A pesar de ello, durante la exploración podrían darse algunas de las siguientes molestias:

- Sensación de incomodidad o claustrofobia, que algunas personas experimentan al encontrarse dentro del escáner. La persona podrá estar en contacto con el personal técnico en todo momento a través de un intercomunicador de voz.
- Además la máquina de RM emite ruidos fuertes cuando se realizan ajustes. La persona usará un par de auriculares para proteger los oídos del ruido de la máquina y para escuchar las instrucciones del personal de RM.



A quien contactar

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con el Dr. Jorge González Olvera al teléfono 41605349, Dra. Diana Castillo 41605351, Dra. María García Anaya 41605453

Asentimiento:

“Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo. Acepto participar en la investigación”.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del participante  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando de que ha dado su asentimiento libremente”.

Nombre del testigo (diferente del familiar responsable)\_\_\_\_\_ Y

Huella dactilar del participante

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Día/mes/año

Copia dada al p

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 1  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo 1

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma del testigo2  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo 2

Nombre del familiar responsable  
Fecha

\_\_\_\_\_

Firma del familiar responsable

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador  
Fecha

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador

**Anexo B**  
**Carta de consentimiento a controles sanos.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO  
Participantes sanos (controles)

ANÁLISIS DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CON RESONANCIA  
MAGNETICA: Una alternativa para mejorar el tratamiento del cerebro  
adicto.

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ .  
Calzada México Xochimilco No. 101 Delegación Tlalpan D.F. C.P. 14370 -  
Tel. 4160-5000. Del Interior de la República al 01-800-611-44-88

Introducción

Lo invitamos a tomar parte en un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. El participar en este estudio es completamente voluntario. Usted puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento. Este estudio podría darnos conocimiento valioso para ayudar a pacientes en el futuro. Esta hoja de consentimiento puede tener términos médicos con los que usted no esté familiarizado, por favor siéntase libre de preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Características del estudio

En este estudio le ofrecemos la adquisición de un estudio de resonancia magnética funcional (RMf). Este estudio nos permite observar por medio de imágenes del cerebro como pasa el flujo de actividad cerebral entre una región y otra, mientras que el participante se encuentra recostado de manera relajada dentro de la máquina de resonancia magnética.

El propósito de esta investigación es obtener más información acerca del funcionamiento cerebral de personas que han tenido algún tipo de adicción o que han experimentado depresión, o personas que han experimentado ambas condiciones simultáneamente. En específico, averiguaremos como están actuando los circuitos funcionales y sus respectivas conexiones en el cerebro de cada uno de los participantes. Esta evaluación se realizará también en adultos sanos para poder tener un patrón de comparación y definir las diferencias que encontremos en los pacientes. Además se busca crear un gran banco de imágenes cerebrales que constituya un catálogo de diversas patologías mentales así como de sujetos sanos que podrá integrar una base internacional en el futuro. Todos los datos que puedan integrarse a dichas bases mantendrán el más estricto anonimato, de tal manera que no será posible asociar sus datos personales con los datos que almacenados.

El Instituto Nacional de Psiquiatría cuenta con personas experimentadas en el procedimiento de adquisición de resonancia magnética y análisis de imágenes.

A continuación le describimos el procedimiento que se llevará a cabo durante el estudio:

#### Evaluaciones clínicas

Se le realizará una entrevista diagnóstica dentro del centro de tratamiento en donde se encuentre o en el Instituto Nacional de Psiquiatría, para obtener datos básicos sobre su estado de salud. Posteriormente, se le aplicarán diferentes cuestionarios para evaluar algunas funciones mentales y comportamientos. Es posible que después de esta entrevista, el investigador evaluador solicite que se le practiquen pruebas de detección de fármacos en orina. Se procurará que la evaluación clínica se lleve a cabo en una sola ocasión, aunque si usted encuentra que esto es cansado o no le fuese posible terminar en una sesión, se le programará una segunda sesión. Éstas se harán antes de realizarle el estudio de RMf. Estas evaluaciones tomarán aproximadamente 2 horas.

#### Evaluaciones cognitivas

Los cambios en los procesos de pensamiento serán medidos mediante cuestionarios o mediante su desempeño en algunas tareas, los cuales pueden incluir el mirar a una pantalla de video y/o responder oprimiendo

una tecla, escribiendo o hablando. Estas evaluaciones tomarán aproximadamente 90 minutos. Se realizarán un día diferente de la evaluación clínica pudiéndose realizar el mismo día que la adquisición de imágenes de resonancia magnética.

#### Registro de Resonancia Magnética Funcional

Una vez que haya completado las evaluaciones clínicas y cognitivas, se le programará una sesión para realizar la RM, la cuál se llevara a cabo en el servicio de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Para este estudio no se necesitan exámenes preparatorios, dietas ni medicamentos. Sin embargo, le pedimos abstenerse del consumo de alcohol al menos 24 horas previas al estudio. Antes del estudio el investigador le realizará una prueba de detección de fármacos en orina, así como una prueba de detección de alcohol a través del aliento, con el fin de tener una medida objetiva de las sustancias a las que usted se haya expuesto en días previos. Debido a que el estudio está diseñado para buscar las alteraciones relacionadas con sustancias de abuso diferentes al alcohol, en caso de que se detecte que usted haya consumido alcohol antes del estudio este no podrá realizarse ese día y deberá reprogramarse para un día posterior. Debido a la potencia de los imanes, no se permite tener objetos metálicos dentro de la sala, ya que artículos como joyas, relojes, tarjetas de crédito y audífonos pueden dañarse y objetos como prendedores, ganchos para el cabello, joyas de metal, lentes, maquillaje, hebillas u otros artículos metálicos similares pueden distorsionar las imágenes. Por lo tanto, se recomienda el uso de una bata hospitalaria, o si lo prefiere, usted como participante podrá llevar una "sudadera" o cualquier prenda de vestir similar que no tenga broches de metal.

Una vez hechas todas las comprobaciones se le pedirá que entre en la sala de la RM y que se acueste en una camilla estrecha que se desliza dentro de un tubo grande similar a un túnel dentro del escáner. Además, se colocará un pequeño dispositivo alrededor de la cabeza para el estudio. La prueba tiene una duración de alrededor de 30 a 40 minutos.

#### Costo del estudio

Las sesiones de evaluación clínica, evaluaciones cognitivas, pruebas de fármacos en orina, prueba de detección de alcohol por aliento y la adquisición de imágenes de resonancia magnética que se le realicen durante el estudio no tendrán costo alguno para usted. El proyecto no cubre la atención médica que pudiera requerir a partir de algún hallazgo en las imágenes cerebrales que se obtengan y que sugieran una alteración médica que amerite tratamiento.

#### Beneficios

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, el conocimiento de las bases cerebrales tanto de las conductas adictivas como del trastorno depresivo podría beneficiar en un futuro a personas que lo sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de este trastorno. De cualquier forma se le podrá retroalimentar con los resultados de las evaluaciones clínicas en caso de que usted así lo decida.

#### Confidencialidad

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación por nombre completo. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente de investigación el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación fueran presentados en congresos o reuniones médicas y científicas, su identidad no será revelada.

Cuando la información de su estudio sea compartida con investigadores fuera del Instituto Nacional de Psiquiatría, toda información que lo identifique será eliminada y su información será asignada con un código único. El INPRFM no revelará dichos códigos.

#### Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si durante las evaluaciones cualquiera de los investigadores considera que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su condición actual, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio podrá retirarse en el momento que desee. Por favor comuníquese al investigador responsable. En este caso, si usted desea que los datos recabados se retiren del estudio podrá solicitarlo al investigador responsable para que esto se lleve a cabo.

#### Riesgos y molestias

En la realización de la RM no existe radiación ionizante involucrada en este procedimiento y no se han presentado efectos secundarios significativos documentados de los campos magnéticos y las ondas de radio utilizadas hasta la fecha en el cuerpo humano. Este es un procedimiento indoloro y el campo magnético y las ondas radiales no se sienten. A pesar de ello, durante la exploración podrían darse algunas de las siguientes molestias:

-Sensación de incomodidad o claustrofobia, que algunas personas experimentan al encontrarse dentro del escáner. La persona podrá estar en contacto con el personal técnico en todo momento a través de un intercomunicador de voz.

- Además la máquina de RM emite ruidos fuertes cuando se realizan ajustes. La persona usará un par de auriculares para proteger los oídos del ruido de la máquina y para escuchar las instrucciones del personal de RM.

- Si un participante cuenta con marcapasos, implantes metálicos o tatuajes no podrá participar en el estudio, ya que debido a los campos magnéticos intensos de la máquina su uso está contraindicado en estas personas.

- Si es mujer y planea embarazarse durante el curso del estudio o se encuentra embarazada o lactando, no deberá participar en este estudio. Si piensa que puede estar embarazada deberá contactar a su médico tratante inmediatamente. Si se embaraza durante el curso del estudio, será retirada del estudio inmediatamente.

- El tiempo total de esta segunda vista en la que se realizará RM será de 2 horas aproximadamente.

- Cualquier hallazgo relevante en las imágenes cerebrales, que sugiera una alteración médica, le será informado y se le dará la información pertinente relacionada con el seguimiento médico que pudiera necesitar. Del mismo modo se le podrá realizar una referencia médica al Instituto Nacional de Neurología o al servicio de neurología del sistema de salud del cual usted sea derechohabiente. El costo de la atención médica a la que se refiera, en su caso, deberá ser cubierto por usted.

Deseo que se me informe acerca de hallazgos médicos en las imágenes cerebrales obtenidas si \_\_ no \_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del participante  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

#### Eventos adversos

Es importante que en caso de presentar cualquier evento no esperado (malestares, molestias o enfermedades) en el tiempo que dure este estudio, se las comunique al médico o personal de RM cuanto antes. Todos los eventos adversos relacionados o no con este estudio serán registrados y reportados al comité de ética de este instituto.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Los efectos adversos que pueden presentarse me han sido explicados. He hablado directamente con investigador y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Recibí una copia de la hoja de información sobre este estudio.

**A quien contactar**

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con el Dr. Jorge González Olvera al teléfono 41605349, con la Dra. Erika Proal al teléfono 41605480, o con el Dr. Rodrigo Marín a los teléfonos 4160-5480 y 4160-5481.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo

---

---

Firma del investigador  
Fecha

---

Nombre del investigador