



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

MAESTRÍA EN CIENCIAS NEUROBIOLOGÍA

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA (INB)

CIRCUITOS NEUROFUNCIONALES ESPECÍFICOS PARA EL RECONOCIMIENTO DE  
EXPRESIÓN FACIAL EMOCIONAL EN CONSUMIDORES REGULARES DE  
MARIHUANA

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

ADRIANA YARELI GARCÍA HERNÁNDEZ

TUTOR:

DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO

DEPTO. DE NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL Y COGNITIVA (INB, UNAM)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. ALEJANDRA EVELYN RUÍZ CONTRERAS

LAB. DE NEUROGENÓMICA COGNITIVA (FACULTAD DE PSICOLOGÍA, C.U. UNAM)

DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO (INB, UNAM)

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE, 2018



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.

## Resumen en Inglés

Marijuana or *Cannabis sativa* is a plant with psychoactive properties, and the most widely used illegal drug in the world (recently, some countries have legalized its use). Globally, there are between 119 and 224 million consumers. In Mexico it is the most consumed illegal drug, 8.6% of adults between 18 and 65 years of age, say they have tried it at least once in their lives, this percentage doubled between 2011 and 2015, and it is possible that it increases even more as a result of the potential legalization of it. Previous studies show that moderate (7.5mg) and high (10mg) doses of  $\Delta^9$ -THC, selectively decrease amygdala activation caused by threatening faces (anger and fearful), in comparison with non-threatening faces (happiness), therefore this damped reactivity of the amygdala, could be indicative of a selective altered perception before emotional stimuli, in acute marijuana use.

Until now, this evidence addresses the acute and immediate effects. However, the non-acute effects of  $\Delta^9$ -THC in the evaluation of emotional stimuli have not been thoroughly investigated in regular users of marijuana, which is why in this study we evaluate the recognition of emotions in regular marijuana users while viewing faces expressing happiness, anger and fear. Our sample consisted of 26 male participants; 14 regular marijuana users and 12 non-consumer participants, between 18 and 35 years old. The results show no significant differences between sociodemographic data, neuropsychological tests and reaction times to various stimuli. However, we found significant differences between both groups, in number of correct responses to faces of fear and an effect of interaction between conditions according to reaction time (ms).

Finally, significant differences were also found in the patterns of activation before faces expressing happiness, presenting greater right amygdala activation in the regular marijuana users in contrast to the non-consuming participants, who showed greater activity in the left amygdala in the same condition.

## Resumen en Español

La Marihuana o *Cannabis sativa* es una planta con propiedades psicoactivas, y la droga ilegal más consumida en el mundo. Globalmente, existen entre 119 y 224 millones de consumidores. En México es la droga ilegal más consumida, un 8,6% de los adultos entre los 12 y los 65 años de edad, aseguran que la han probado al menos una vez en su vida, este porcentaje se duplicó entre 2011 y 2015, y es posible que aumente aún más a consecuencia de la potencial legalización de la misma. Estudios previos demuestran que dosis moderadas de  $\Delta^9$ -THC (7.5mg) y altas (10mg), y el consumo crónico pesado, disminuyen selectivamente la activación de la amígdala provocada por rostros amenazantes (enojo y miedo), en comparación con rostros no amenazantes (alegría), por consiguiente ésta reactividad amortiguada de la amígdala, podría ser indicativo de una percepción alterada selectiva ante estímulos emocionales, en consumo agudo de marihuana.

Hasta el momento, estas evidencias abordan los efectos agudos e inmediados. Sin embargo, los efectos del  $\Delta^9$ -THC en la evaluación de los estímulos emocionales no se han investigado a fondo en consumidores regulares de marihuana, motivo por el cual en éste estudio nosotros evaluamos el reconocimiento de emociones, en consumidores regulares de marihuana ante rostros de alegría, enojo y miedo. Nuestra muestra constó de 26 participantes hombres; 14 consumidores regulares de marihuana y 12 participantes no consumidores, entre 18 y 35 años. Los resultados no muestran diferencias significativas entre datos sociodemográficos, pruebas neuropsicológicas y tiempos de reacción ante diversos estímulos. Sin embargo encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, en número de respuestas correctas ante rostros de miedo y efecto de interacción entre condiciones de acuerdo al tiempo de reacción (ms).

Finalmente, también se encontraron diferencias significativas en los patrones de activación ante estímulos de alegría, presentando mayor actividad de amígdala derecha, por parte del grupo de consumidores regulares de marihuana en contraste con los participantes no consumidores, que presentaron mayor actividad en amígdala izquierda, ante la misma condición.

## Agradecimientos

# **Índice**

Resumen en Español

Resumen en Inglés

Agradecimientos

Introducción

Antecedentes

Pregunta de Investigación

Hipótesis

Objetivos

Métodos

Resultados

Discusión

Limitantes

Literatura consultada

Lista de Tablas

Lista de Figuras

## Introducción

El problema mundial de las drogas representa uno de los mayores desafíos para todas las sociedades; hoy, la realidad internacional nos impulsa a ver más allá de lo aparente, a escudriñar el transcurso de las cosas y averiguar lo que hay detrás del consumo de sustancias, como; la frecuencia con que son consumidas, la proporción de hombres y mujeres que las utilizan con fines recreativos, los efectos que su consumo ocasiona a la salud a corto y largo plazo, así como los índices de uso, abuso y dependencia en la población general.

A nivel mundial, la marihuana es la sustancia ilegal con mayor prevalencia de consumo, se estima que representa el 80% del consumo de drogas ilícitas (World Health Organization, 2010). En México es la droga ilegal más consumida, más de siete millones de mexicanos, un 8,6% de los adultos entre los 18 y los 65 años de edad, aseguran que la han probado al menos una vez en su vida. Este porcentaje se duplicó entre 2011 y 2015, lo que hace a la marihuana la droga cuyo consumo más crece en el país ("Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017:Reporte de Drogas," 2017). La sustancia química psicoactiva principal en la marihuana es el  $\Delta^9$ - tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) (Y. Gaoni & Mechoulam, 1964). Esta sustancia conocida como cannabinoide exógeno lleva a cabo sus efectos farmacológicos a través de moléculas llamadas receptores cannabinoide tipo 1 (CB1) (Yehiel Gaoni, Mechoulam, Gaoni, & Mechoulam, 1971), los cuales se encuentran distribuidos extensamente en todo el cerebro. Estos receptores están altamente expresados en muchas de las regiones clave para el procesamiento emocional, en particular, los lóbulos occipital y temporal están involucrados en el **procesamiento** emocional perceptual, por otro lado la amígdala y corteza orbitofrontal, están involucradas en el **reconocimiento** de emociones y generación de reacciones emocionales, mientras el cíngulo anterior y la corteza prefrontal están involucrados en la **regulación** de las reacciones emocionales (Ledoux, Place, York, & Kline, 2013); Herkenham et al., 1991; Katona et al., 2001).

Es importante resaltar el rol de la amígdala, la cual es una estructura subcortical situada en la profundidad del lóbulo temporal, y participa en la regulación del

estado de ánimo, percepción y procesamiento de información emocional (Janak & Tye, 2015), además se activa mediante estímulos emocionalmente importantes, particularmente de enojo y miedo (LeDoux, 2003). Los antecedentes previos mostraron que se encontró que una dosis moderada de  $\Delta^9$ -THC (7.5mg) disminuye selectivamente la activación de la amígdala provocada por rostros amenazantes (enojo/miedo), en comparación con rostros no amenazantes (alegría) (Phan et al., 2008). Otra tendencia similar ha sido observada por otro grupo que usó rostros de miedo con una dosis más alta de  $\Delta^9$ -THC (10mg) (Fusar-Poli et al., 2009). La reactividad de la amígdala amortiguada ante rostros amenazantes regularmente corresponde al reconocimiento deficiente de las emociones faciales relacionadas con la amenaza, que, por consiguiente, podría ser indicativo de una percepción alterada selectiva ante estímulos emocionales.

Estas evidencias abordan los efectos agudos e inmediados. Sin embargo, los efectos del  $\Delta^9$ -THC en la evaluación de los estímulos emocionales no se han investigado a fondo en consumidores regulares de marihuana. Dado el incremento en el consumo de marihuana por parte de la población general en México y su eventual impacto en la salud pública, en el presente estudio examinamos los efectos del consumo regular de la marihuana, sobre el reconocimiento de emociones faciales y el tiempo de respuesta ante rostros de alegría, enojo y miedo. Con base en los hallazgos previos, hipotetizamos que el consumo regular de marihuana modificaría el reconocimiento de enojo y miedo facial, disminuyendo la actividad cerebral de la amígdala. Mientras que no esperamos este efecto ante otros reconocimientos emocionales, como alegría.

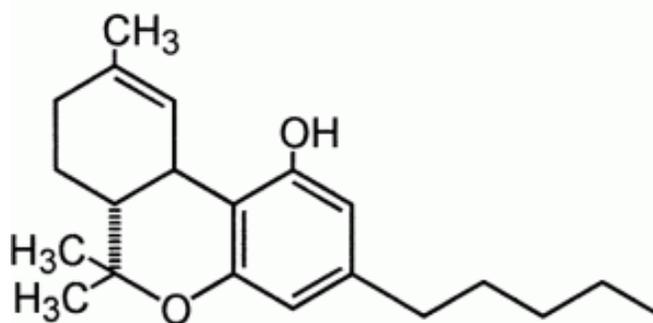
## **Antecedentes**

### ***Cannabis Sativa***

*Cannabis sativa* es una planta originaria de Asia, su uso para producir fibras y confeccionar diversos productos textiles data del 4000 a.C., mientras que su registro de uso en la medicina tradicional data del 2700 a.C. Es una planta que se puede aprovechar casi en su totalidad, pues proporciona fibras textiles, combustible y también es utilizada como fuente de alimentos. De acuerdo al conocimiento popular se le han atribuido propiedades analgésicas, relajantes

musculares, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas y broncodilatadoras, entre otras (López, Esther, & Niizawa, 2014).

*Cannabis sativa* produce aproximadamente 500 productos químicos distintos entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas. Los cannabinoides son los metabolitos más abundantes y exclusivos de esta especie, se conocen alrededor de 70, de los cuales el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (Figura 1) presente en la marihuana, es el más abundante y activo. Además del efecto psicoactivo de algunos cannabinoides, también se han atribuido efectos farmacológicos, tales como: antinociceptivo, antiepiléptico, cardiovascular, inmunosupresivo, antiemético, estimulante del apetito, antimicrobiano, antiinflamatorio y neuroprotector. (Volkow, Baler, Compton, & Weiss, 2014). También se han identificado alrededor de 120 terpenos en esta especie vegetal, estos metabolitos son responsables del sabor de las diferentes variedades y determinan la preferencia de los usuarios de las mismas (López, Esther, & Niizawa, 2014).



**$\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC)**

**Figura 1.** Molécula tetrahidrocannabinol (Mehmedic et al., 2010).

El derivado más estudiado de la planta *Cannabis sativa* es la marihuana, conocida también como “hierba”, “cáñamo”, “canapé”, “mari janne”, “porro”, “churro”, “pasto”, “pinto”, “grifa”, “mariquita”, “hierba santa”, “bang”, etc., es elaborada a partir de las flores, hojas y tallos pequeños de dicha planta, y dependiendo del proceso de cultivo y de las manipulaciones botánicas será la concentración de  $\Delta^9$ -THC. Cabe mencionar que éste metabolito ha incrementado de 3% a 3.5% en 1980 a más de

20% en la última década debido a su manipulación externa. Actualmente la marihuana se encuentra ampliamente distribuida en regiones templadas y subtropicales del mundo. En México su distribución incluye los estados de Chiapas, Chihuahua, Colima, Distrito Federal, Durango, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Querétaro, Sinaloa, Sonora, Yucatán y Zacatecas. Una de las variedades cultivadas de mayor aceptación en México es la “*Acapulco Gold*”, que se reconoce por su característico color dorado en las hojas y su alta concentración de cannabinoides (López et al., 2014). El cannabidiol (CBD) es un producto derivado de la marihuana, al cual se le han atribuido efectos beneficiosos en el manejo de ciertos tipos de epilepsia infantil de difícil control (Carranza, 2012), sin embargo, continua bajo estudio y se le ha otorgado la denominación de “droga huérfana” por la FDA (Administración de alimentos y Medicamentos de los EUA) que se define como aquel medicamento destinado a la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades “raras”, es decir, que tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 mil habitantes (Parra, 2015). Otros constituyentes sin aparentes propiedades psicoactivas son: cannabigerol y cannabinal (Rivera-olmos et al., 2016).

El segundo producto más derivado de *Cannabis sativa* es el Hachís, término que describe a una pasta hecha con la resina prensada; el tercer producto es el Aceite de Cannabis (forma más potente de *Cannabis sativa*) mezcla de aceites esenciales y resina extraída de la planta por medio de solventes (López et al., 2014) (Fedotov, 2015). De acuerdo con la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), la concentración de  $\Delta^9$ -THC presente en una muestra de marihuana es de aproximadamente 5%, la resina de cannabis puede contener hasta un 20% y el aceite de cannabis hasta un 60% de concentración de  $\Delta^9$ -THC (Fedotov, 2015).

La marihuana en mayor medida se consume de forma inhalada, y es la manera como se fuma la marihuana lo que marca una diferencia en la cantidad de  $\Delta^9$ -THC que realmente ingresa al organismo. Un cigarrillo permite un ingreso de 10-20%, la pipa de 40-50% y una pipa de agua es altamente eficiente, pues la única pérdida de  $\Delta^9$ -THC es la que el fumador exhala (Kuhn et al., 2011). En menor medida la

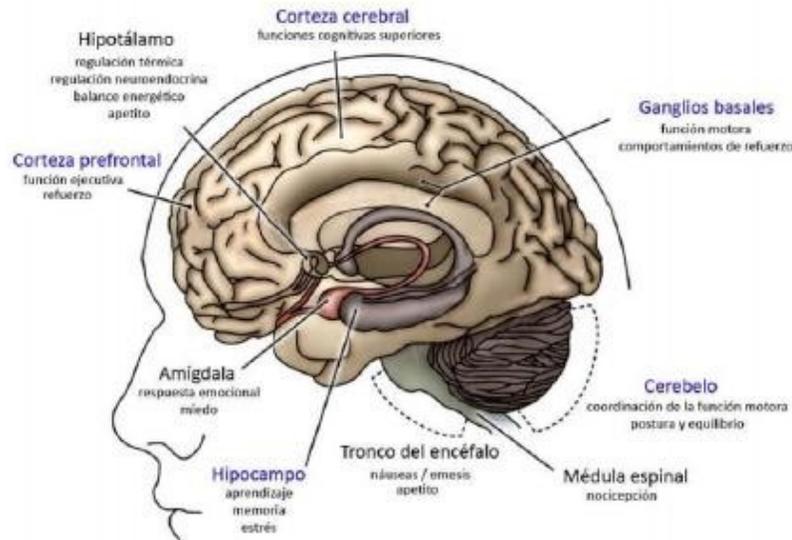
marihuana también se consume por ingesta a través de la preparación de algunos platillos como pastelillos (“mot cake”) y panecillos con hachís (“hash brownies”) o bien adicionada a mantequilla o dulces (Carranza, 2012).

## **Neurobiología del Sistema Endocannabinoide**

### *Cannabinoides*

Los cannabinoides son sustancias que tienen una estructura carboxílica con veintiún carbonos y están formados por tres anillos ciclohexano, tetrahidropirano y benceno (Rodr, Carrillo, & Cannabinoides, 2005). Estas moléculas se unen a receptores celulares cannabinoides, incluidos los ligandos endógenos (endocannabinoides) y los análogos sintéticos (exocannabinoides) (Carranza, 2012). Los endocannabinoides se producen principalmente en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal. Entre los más estudiados están la anadamida, la oleamida y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), estos realizan de manera “fisiológica” algunas funciones similares al  $\Delta^9$ -THC como son; placer al comer, placer sexual, nos relajan e incluso inducen sueño (Contreras & Garc, 2014). Actualmente se han identificado varios receptores de cannabinoides, entre ellos, CB1 y CB2; ambos pertenecen a la familia de los receptores acoplados a las proteínas G, por tanto, inhiben la enzima adenilato ciclasa y disminuyen la producción de AMPc. El receptor CB1, también llamado receptor central, se distribuye principalmente en la región frontal de la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo, el sistema límbico, el hipotálamo, los nervios periféricos, el corazón, el tejido vascular y los testículos (Figura 2).

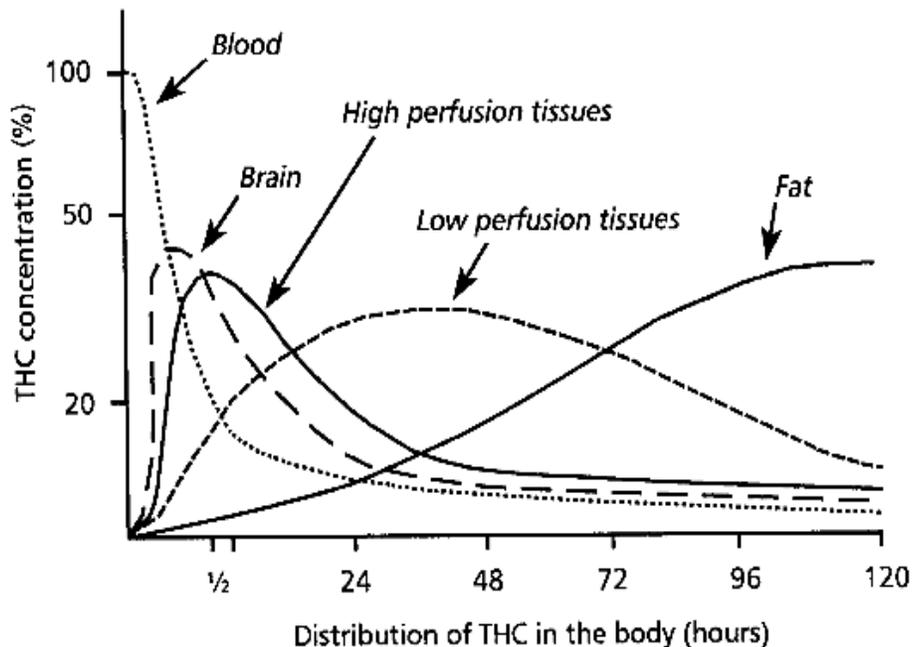
El receptor CB2, se conoce como receptor periférico, y se ha encontrado en el bazo y en células del sistema inmune, principalmente macrófagos, aunque también se ha encontrado en el sistema nervioso central (Toledo et al., 2009).



**Figura 2.** Regiones que expresan el receptor cannabinoide CB1 en Sistema Nervioso Central (Casadiego Mesa & Lastra Bello, 2015).

### *Efectos de $\Delta^9$ -THC sobre Sistema Nervioso Central (SNC)*

El  $\Delta^9$ -THC es el principal componente activo de la marihuana, y a través de su inhalación fumando marihuana, genera un complejo cuadro de fenómenos fisiopsicológicos, con duración e intensidad variables, dependiendo estos efectos de la dosis inhalada, del estado emocional premórbido y de variados factores individuales como; masa corporal, metabolismo, funcionamiento pulmonar y hepático, presencia de otros agentes farmacológicos y, sobre todo, consumo asociado de alcohol. El efecto al fumar un cigarrillo de marihuana es experimentado por el sujeto después de unos segundos o minutos, con un efecto máximo después de 30 minutos y con una duración del efecto de entre 2 y 3 horas. La concentración plasmática máxima de  $\Delta^9$ -THC ocurre dentro de los primeros 10 minutos y disminuye aproximadamente a 60% del nivel pico a los 15 minutos y 20% hacia los 30 minutos después de la inhalación repetida (Rivera-olmos et al., 2016). El nivel residual de  $\Delta^9$ -THC en el torrente sanguíneo se produce cuando éste es liberado del tejido adiposo (graso), donde se deposita poco después de fumar, ahí su vida media es de aproximadamente 8 días. Se ha reportado que el  $\Delta^9$ -THC no metabolizado puede almacenarse y liberarse gradualmente a partir de grasa corporal hasta 28 días en usuarios crónicos (Figura 3) (Ashton & Ashton, 2012).



**Figura 3.** Distribución de  $\Delta^9$ -THC después de una administración única en plasma y tejidos corporales. La fase rápida (en minutos) indica una absorción rápida del fármaco por los tejidos que contienen grasa, la fase lenta (en días) muestra la liberación de  $\Delta^9$ -THC por estos tejidos. (Ashton & Ashton, 2012).

Durante el periodo de efecto agudo de la marihuana, diversas reacciones individuales se desarrollan, incluyendo generalmente, euforia, locuacidad, disminución de la ansiedad, aumento de la sociabilidad, distorsión de la realidad, ocasionalmente un efecto psicodélico, desinhibición frontal, falta de control social, mareo, incoordinación, reducción en el tiempo de reacción, elementos de ataxia, disminución en el reconocimiento de expresión facial, deterioro de la toma de decisiones, el aumento de la toma de riesgos y déficit de atención, éstos últimos son más pronunciados en los usuarios casuales. (Carranza 2012).

Los efectos de uso a largo plazo reportados hasta ahora son; adicción (en alrededor del 9% de los usuarios en general, 17% de los que comienzan a usar en la adolescencia y 25 a 50% de los usuarios diarios) (Carranza, 2012), desarrollo cerebral alterado, bajo resultado educativo con mayor probabilidad de abandono escolar, daño cognitivo con un coeficiente de inteligencia más bajo entre los usuarios frecuentes durante la adolescencia, disminución de la satisfacción y el rendimiento, síntomas de bronquitis crónica y mayor riesgo de trastornos

psicóticos crónicos (incluida la esquizofrenia) en personas con una predisposición a tales trastornos (Volkow, Baler, Compton, & Weiss, 2014).

Existe evidencia emergente de estudios en humanos e investigación en animales que demuestra que el inicio temprano del consumo de marihuana tiene consecuencias duraderas sobre la cognición, aumenta el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, promueve el uso de otras drogas ilegales y aumenta la probabilidad de dependencia; lo que sugiere que los jóvenes (sobre todo los adolescentes) representan el grupo de consumidores de marihuana altamente vulnerables y con mayor riesgo que los consumidores adultos de sufrir consecuencias adversas de la exposición a cannabinoides (Schneider & Schneider, 2008).

#### *Otros efectos*

La hiperemia de conjuntivas y la taquicardia constituyen los signos físicos inmediatos más frecuentes, la tolerancia de la taquicardia inducida por dicha droga surge entre los usuarios más comunes; la inhalación del humo puede desencadenar angina en sujetos con antecedente de insuficiencia coronaria; en los usuarios regulares puede observarse disminución significativa de la capacidad vital pulmonar e irritación bronquial crónica; disminución de la concentración de testosterona en varones y disminución del número y movilidad de espermatozoides; retraso en el crecimiento y desarrollo fetales; anomalías cromosómicas e inhibición de la síntesis de RNA, DNA y proteínas (Longo, Dennis, 2012).

## **Epidemiología del consumo de marihuana**

### *Panorama Internacional*

#### *(1) World Health Organization (WHO)*

- Alrededor de 147 millones de personas (2.5%) de la población mundial consume cannabis y se ha concluido que durante la presente década su consumo ha aumentado de manera drástica.
- El crecimiento más rápido en el abuso de esta droga desde la década de

1960 ha sido en países desarrollados en América del Norte, Europa Occidental y Australia.

- El cannabis se ha vinculado de manera más estrecha a la cultura de la juventud y la edad de inicio suele ser más temprana en relación a otras drogas (*World Health Organization, 2010*).

(2) Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, Informe 2017)

- Se estima que unos 250 millones de personas de entre 15-64 años de edad, han utilizado alguna droga ilícita al menos una vez al año en el 2015, y cerca de 29.5 millones de estos consumidores padecen trastornos provocados por el uso de drogas.
- La droga de consumo más frecuente en el mundo es la marihuana, con una prevalencia de 3.8% en el último año (alrededor de 183 millones de personas).
- En regiones de América del Norte y del Sur se ha incrementado el consumo de marihuana, mientras que en partes de Europa ha disminuido o se ha estabilizado.
- La proporción de personas que se someten a tratamientos por trastornos relacionados con el consumo de cannabis sigue siendo alta en todo el mundo. En promedio el 39% llega a tratamiento por consumo de marihuana. (UNODC).

### *Panorama Nacional*

(1) Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 (ENCODAT)

- En la población total el consumo de marihuana alguna vez en la vida ha aumentado de un 6% a un 8.6% entre 2011 y 2016.
- En relación a la prevalencia del consumo de marihuana en el último año hubo un incremento de 1.2% a 2.1% en la población total.
- La media en la edad de inicio del consumo de drogas ha disminuido en el transcurso del tiempo de 20.6 años en 2002 a 17.8 años en 2016.

## Emociones y Cerebro

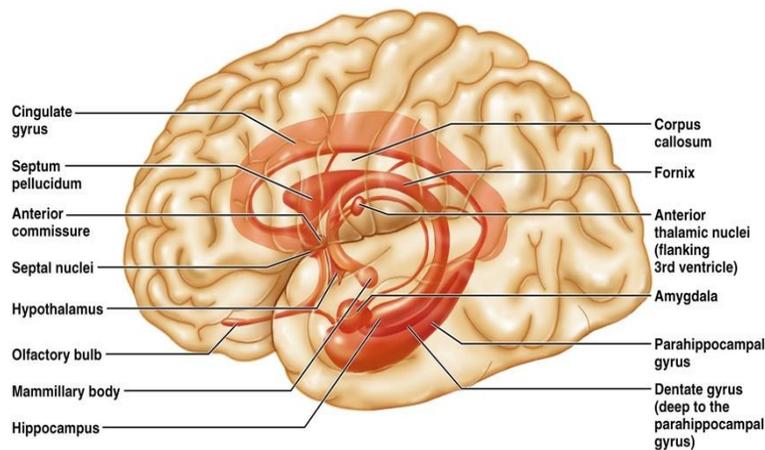
En 1884 William James propuso que las emociones no son más que la experiencia de un conjunto de cambios corporales, que ocurren en respuesta a señales emotivas en el mundo. Ideas similares que relacionan un conjunto de cambios corporales con la emoción fueron desarrolladas por Carl Lange en 1885, generando la teoría de James-Lange de emociones. Esta teoría propone que la corteza cerebral recibe e interpreta los estímulos sensoriales que provocan emoción produciendo cambios en los órganos viscerales a través del Sistema Nervioso Autónomo y en los músculos del esqueleto a través del Sistema Nervioso Somático, y es a partir de éstos estímulos sensoriales que se generan las emociones. Sin embargo, Cannon, en 1927, sugirió que los cambios corporales son demasiado lentos para generar emociones, todo como evidencia de que la conceptualización de la teoría de James-Lange era incompleta.

No obstante investigaciones posteriores pusieron en duda las afirmaciones de Cannon porque al parecer las respuestas emocionales podían distinguirse al menos en parte sobre la base de la actividad autonómica (Dalgleish, 2009). En 1937 James Papez esbozó un esquema anatómicamente más amplio para el circuito neuronal central de la emoción ahora conocido como el "Circuito Papez". Papez propuso que la entrada sensorial en el tálamo divergía en un "pensamiento" ascendente y un "sentimiento" descendente. (Sprengelmeyer, Rausch, 1998).

En 1664 Thomas Willis introdujo por primera vez el término "límbico" para designar un borde cortical que rodea el tronco del encéfalo (limbo, latín para 'borde') (Marshall y Magoun, 1998; Mega et al., 1997), posteriormente Paul Broca (1878) sostuvo la opinión de que "*le grand lobe limbique*" (del francés, el gran lóbulo límbico) era principalmente una estructura olfativa común a todos los cerebros de mamíferos, aunque argumentó que sus funciones no se limitaban al olfato (Rolls, 2015). En 1952, Paul MacLean acuñó el término "sistema límbico", argumentando que existía un conjunto de estructuras anatómicas funcionando como un sistema que es de importancia central para la emoción. Más adelante, en 1970, desarrolló la hipótesis del cerebro triple que consistía en tres sistemas que interactuaban

entre sí, dentro de éstos tres sistemas se encontraba en primer lugar, el cerebro reptiliano evolutivamente antiguo (complejo estriado y ganglios basales) que él vio como la base de las emociones primitivas tales como la agresión y el miedo. En segundo lugar el paleomamífero que comprende el sistema límbico e incorpora estructuras como el hipotálamo, el tálamo, el hipocampo y la corteza cingulada junto con importantes estructuras adicionales, sobre todo la amígdala y la corteza prefrontal y en tercer lugar, el "nuevo" cerebro de mamífero que consiste principalmente en el neocórtex, que representa la interfaz de la emoción con la cognición y es el asiento del control *top-down* sobre las respuestas emocionales originadas dentro de otros sistemas (Dalglish, 2009). A pesar de que las áreas específicas del sistema límbico contribuyen a algunas funciones emocionales, estas áreas no lo hacen porque pertenecen a un sistema límbico que evolucionó para realizar funciones emocionales, de hecho, se ha demostrado que sólo algunas áreas límbicas contribuyen a las funciones emocionales (Ledoux, 2013).

Actualmente, el sistema límbico es comprendido como un grupo de estructuras corticales y subcorticales interconectadas dedicadas a vincular los estados viscerales y la emoción con la cognición y el comportamiento (Mesulam 2000). Se encuentra formado por partes del hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, corteza del cíngulo, cuerpo calloso, septo y algunas regiones de los ganglios basales, además de presentar proyecciones hacia tálamo, mesencéfalo y médula espinal (Roxo, Franceschini, & Sander, 2011) (Figura 4).



**Figura 4.** Estructuras del Sistema Límbico (Imágen con descripción de estructuras en inglés. Pearson, Education Inc., 2006).

La amígdala tiene una alta densidad de receptores CB1, especialmente en los núcleos basales y laterales (Katona et al., 2001). Fue implicada por primera vez en la emoción a través de estudios del síndrome de Kluver-Bucy; un conjunto de comportamientos inusuales observados en monos después de la eliminación de grandes áreas del lóbulo temporal (Kluver y Bucy, 1937). A lo largo de las décadas de 1960 y 1970, se usaron paradigmas para estudiar la contribución de la amígdala en el reconocimiento de emociones, especialmente el miedo, evidenciando que ésta es una estructura clave en el procesamiento del valor de los estímulos emocionales. El daño a la amígdala en humanos impide que ocurra el condicionamiento del miedo (LeDoux, 2003), mientras que los estudios de imágenes funcionales muestran que la actividad aumenta en la amígdala durante el condicionamiento del miedo. Además, varios estudios han encontrado activación de la amígdala en respuesta a caras enojadas o temerosas, consideradas como estímulos de amenaza incondicionales (Ledoux et al., 2013). Si bien la contribución de la amígdala al miedo ha sido estudiada a fondo, está claro que la amígdala también contribuye a otros estados emocionales. Otros estudios han demostrado que la amígdala puede responder de manera diferente a distintos rostros y puede responder selectivamente a estímulos sociales dinámicos (Hermanos, Ring, & Kling, 1990).

El reconocimiento de emoción facial involucra una cantidad de estructuras cerebrales corticales y subcorticales, funcional y anatómicamente conectadas, incluyendo la circunvolución occipital inferior (IOG), la circunvolución fusiforme (FG), la corteza prefrontal ventral (VPFC) y la amígdala (AMG) la cual se cree que juega un papel clave en la detección rápida del afecto facial y en la predisposición de las respuestas conductuales en consecuencia. El reconocimiento de cada emoción tiene diferentes correlatos neuronales, sin embargo, algunos persisten al presentarse diferentes emociones, como por ejemplo la amígdala, corteza prefrontal media y corteza orbitofrontal. (Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002).

En un estudio realizado a través de Imagenología por Resonancia Magnética funcional (fMRI), se mostraron imágenes de rostros, retratando cuatro emociones diferentes: neutra, miedo, enojo, y alegría. Los resultados mostraron que la

amígdala y el surco temporal superior (STS) fueron capaces de discriminar con precisión entre éstas emociones, aunque de diferentes maneras: la amígdala diferenció las caras de miedo de las caras sin miedo, mientras que el surco temporal superior discriminó rostros neutrales de emociones de alegría, miedo y enojo. En contraste con estos hallazgos sobre la clasificación de la expresión emocional, sólo el área fusiforme facial (FFA) y la corteza temporal anterior inferior (aIT) podrían discriminar entre las diversas identidades faciales. En conjunto, los resultados indican que la decodificación de la emoción facial y la identidad facial se produce en diferentes sustratos neuronales: la amígdala y el surco temporal superior para la primera y el área de la cara fusiforme y la corteza temporal anterior inferior para la última (Phan, 2002).

En otro estudio realizado en seis adultos sanos por medio de fMRI, se compararon imágenes de caras que mostraban disgusto, miedo y enojo, y éstas a su vez fueron comparadas con caras que muestran expresiones neutras. Se encontró que los ganglios basales (putamen y globo pallidum) del hemisferio derecho, así como la ínsula anterior izquierda se activan cuando se presentan rostros con emoción de disgusto; el giro del cíngulo derecho y el giro temporal medial del hemisferio izquierdo se activó durante el procesamiento de caras enojadas. Las expresiones de miedo activaron el giro fusiforme derecho, la amígdala y la corteza dorsolateral frontal izquierda. Para las tres emociones investigadas también se encontró activación en el giro inferior frontal izquierdo (área 47 de Brodmann) (Zhang, 2016).

En una publicación realizada en el 2002 por Ralph Adolphs, menciona que el reconocimiento de emociones se basa en un conjunto distribuido de estructuras que incluyen la neocorteza occipitotemporal, la amígdala, la corteza orbitofrontal y las cortezas frontoparietales derechas. La emoción de miedo por ejemplo puede activar especialmente a la amígdala y la emoción de disgusto activa la ínsula y los ganglios basales. La amígdala participa en el reconocimiento de señales emocionales a través de al menos dos clases de mecanismos de entrada: una vía subcortical a través del colículo superior y el tálamo pulvinar, y una vía cortical a través de la neocorteza visual. Un papel de la corteza prefrontal en el

reconocimiento del enojo es apoyado por el hallazgo de una mayor activación en la córnea orbitofrontal y el cíngulo anterior. (Sprengelmeyer et al., 1998).

Se han observado activaciones en los ganglios basales, incluyendo el estriado y el putamen, en respuesta a rostros de alegría (Lane y al., 1998a, Phillips et al., 1998b), el recuerdo inducido por alegría (George et al., 1996b, Damasio et al., 2000) y una agradable excitación competitiva sexual y exitosa (Rauch et al., 1999, Redoute et al., 2000).

El reconocimiento de las emociones faciales es crucial para las interacciones sociales eficaces, sin embargo, no está claro hasta que punto las diferentes regiones selectivas del cerebro humano clasifican diferentes emociones faciales.

### **Antecedentes de respuesta al reconocimiento de emociones en consumidores de marihuana**

Diversos factores influyen en cómo el uso de marihuana afecta el procesamiento de la información. Existe evidencia contradictoria en cuanto a los efectos que la marihuana tiene sobre los estados de ánimo y el procesamiento emocional en el cerebro, especialmente teniendo en cuenta el papel del sistema endocanabinoide en las respuestas al estrés y en los estados emocionales en general.

Algunos estudios de neuroimagen funcional han investigado la participación del sistema endocanabinoide en el procesamiento emocional humano, obteniendo resultados mixtos. Se ha demostrado que la administración aguda de  $\Delta^9$ -THC (7.5mg vía oral) disminuye la señal de fMRI ó señal BOLD (*blood-oxygen level dependent*) a nivel de la amígdala en respuesta a rostros amenazantes (Phan et al., 2008). Usando el mismo rostro emocional amenazante como tarea, Bossong et al., (2013) encontró que 6mg de  $\Delta^9$ -THC por vía inhalatoria disminuyen la actividad en una red conformada por la amígdala, hipocampo, parietal y giro prefrontal; sin embargo, la actividad en esta red aumentó en respuesta a rostros no amenazantes. Fusar-Poli et al. (2009), generaron una tarea de discriminación con rostros negativos y encontraron que una dosis de 10mg de  $\Delta^9$ -THC, incrementa la actividad en el precuneus y la corteza motora primaria y disminuye su actividad en

el giro frontal inferior derecho, giro temporal superior y giro frontal medial izquierdo.

En otro estudio de neuroimagen funcional, se reclutó a 15 consumidores pesados de marihuana (que habían fumado al menos 3000 cigarrillos en su vida) y que fumaron al menos 4 días durante los últimos 7 días previos al estudio y 15 sujetos consumidores de tabaco y no de marihuana (sujetos control), como requisito se les solicitó una abstinencia de al menos 12 horas. A ambos grupos se les aplicó una tarea en la cual tenían que elegir entre rostros enojados y rostros de alegría, los estímulos se presentaban de forma separada. Durante la observación de rostros enojados, se observó una mayor activación del área del cíngulo medial anterior en sujetos control en relación a los consumidores, en los cuales se reportó una menor actividad sobre todo en la región posterior del cíngulo. Durante la misma condición los sujetos control mostraron actividad en la amígdala izquierda, en contraste con los consumidores pesados de marihuana que no mostraron activación en ésta área (Gruber, 2009).

También se investigó el efecto de la marihuana en el procesamiento emocional utilizando paradigmas de potenciales relacionados con eventos y se reportó que durante la observación de caras enojadas los sujetos control presentaron diferencias significativas en relación a los “consumidores pesados” (>4 cigarrillos por semana), demostrando por medio de EEG (electroencefalograma) una actividad menor en el giro cingulado en este último grupo de sujetos. Durante la misma condición los sujetos control mostraron mayor actividad dentro de la amígdala izquierda en relación con los fumadores de marihuana, que en contraste no mostraron ninguna área de activación aumentada dentro de la amígdala, curiosamente durante la visualización de caras felices, un patrón similar de activación se detectó en sujetos control y consumidores pesados de marihuana, siendo los sujetos control quienes demostraron aumento de la actividad dentro del giro cingulado en relación con los consumidores pesados. Dentro de la amígdala los sujetos control mostraron áreas pequeñas de actividad aumentada bilateral en relación con los fumadores de marihuana que no mostraron mayor actividad en esta región (Troup et al., 2016).

Por otro lado se han reportado estudios que mencionan el efecto de la marihuana

sobre las estructuras subcorticales del cerebro. En un estudio realizado con 483 gemelos y hermanos a través del Human Connectome Project, de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en EUA, 262 sujetos reportaron haber fumado marihuana durante toda su vida, lo cual se relacionó a un tamaño menor de la amígdala izquierda (2.3%;  $p = .007$ ) y del estriado ventral derecho (3.5%;  $p < .005$ ), y en vista de los factores genéticos involucrados, los autores atribuyeron estos hallazgos a predisposición genética junto a un posible efecto ambiental asociado (Saito & Sadoshima, 2016).

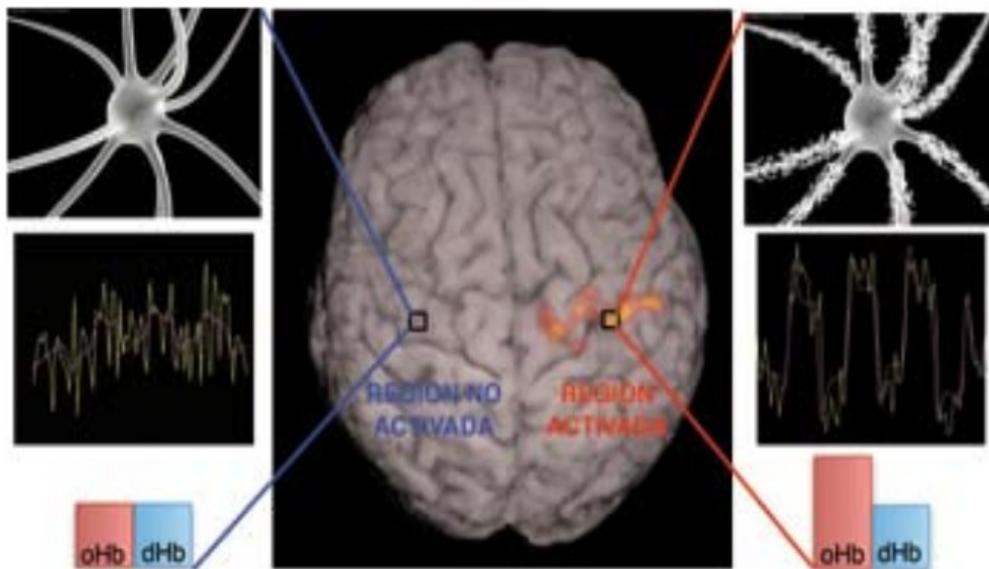
### **Bases físicas de Imagenología por Resonancia Magnética**

La técnica de Imagenología por Resonancia Magnética (MRI) ha sido establecida como una herramienta valiosa en el diagnóstico e investigación de diversas áreas en la medicina, gracias a su excelente capacidad de proveer caracterización y diferenciación de los tejidos blandos de múltiples áreas del cuerpo. Los átomos con número impar de nucleones (protones o neutrones) tienen una propiedad denominada *spin (giro)*, que se asocia con un momento magnético dipolar (campo magnético), explicado a partir del giro de las cargas eléctricas subnucleares. Por tanto, el átomo de hidrógeno el más abundante en el cuerpo, que posee un solo protón, puede considerarse como un pequeño imán y al someterse a un campo magnético, se alineará en relación a este campo externo, paralela o anti paralelamente. En realidad el vector asociado a dicho campo describirá, un movimiento de precesión, cuya velocidad será determinada por el campo magnético y cuanto más intenso sea este campo magnético, mayor será la frecuencia de precesión. La magnetización neta será el resultado de la suma de los vectores de magnetización individuales, y es la señal que se detectará durante la obtención de imágenes por resonancia magnética (Revision, Diego Miguel, 2009).

#### *Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (fMRI)*

La Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (fMRI, por las siglas en inglés de *functional Magnetic Resonance Imaging*) se basa en la detección de

pequeños cambios en la señal de resonancia magnética que están asociados con la actividad neuronal en el cerebro. La técnica es segura, no invasiva y reproducible en adultos y niños y, por lo tanto, ha sido ampliamente utilizada en la clínica y en la investigación. La fMRI detecta los cambios dependientes del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) en la señal de MRI que surgen cuando ocurren cambios en la actividad neuronal después de un cambio en el estado cerebral, como puede producirse, por ejemplo, por un estímulo o una tarea. Los orígenes físicos de las señales BOLD se comprenden razonablemente bien, aunque es necesario aclarar aún más sus conexiones precisas con la actividad metabólica y electrofisiológica subyacente. Está bien establecido que un aumento en la actividad neuronal en una región de la corteza estimula un aumento en el flujo sanguíneo local para satisfacer la mayor demanda de glucosa, oxígeno y otros sustratos (Figura 5).



**Figura 5.** Efecto BOLD, activación neuronal local debida a la sobrecompensación del flujo sanguíneo cerebral regional (Delgado, Rascovsky, Sanz, & Castrillón, 2008).

El cambio en el flujo sanguíneo en realidad excede el necesario para que a nivel capilar, haya un aumento neto en el balance de sangre arterial oxigenada a sangre venosa desoxigenada. Esencialmente, el cambio en la perfusión tisular excede la demanda metabólica adicional, por lo que la concentración de desoxihemoglobina

en los tejidos disminuye. Esta disminución tiene un efecto directo sobre las señales utilizadas para producir imágenes de resonancia magnética. Mientras que la sangre que contiene oxihemoglobina no es muy diferente, en términos de susceptibilidad magnética de otros tejidos o agua, la desoxihemoglobina es significativamente paramagnética (como los agentes utilizados para materiales de contraste de MRI, por ejemplo, el gadolinio), y la sangre desoxigenada difiere sustancialmente en propiedades magnéticas de los tejidos circundantes. Cuando el oxígeno no está unido a la hemoglobina, la diferencia entre el campo magnético aplicado por el escáner de MRI y el experimentado cerca de una molécula de la proteína sanguínea es mucho mayor que cuando el oxígeno está unido. En una escala microscópica, el reemplazo de sangre desoxigenada por sangre oxigenada hace que el ambiente magnético local sea más uniforme. El resultado de tener niveles más bajos de desoxihemoglobina presentes en la sangre en una región del tejido cerebral es, por lo tanto, que la señal de MRI de esa región decae con menos rapidez y por lo tanto es más fuerte que en la situación con mayor nivel de desoxihemoglobina cuando se adquiere la imagen por resonancia magnética. Esta señal que depende del nivel de oxigenación de la sangre se le denomina señal BOLD (por las siglas en inglés de Blood Oxygen Level Dependent) y es el objeto de estudio de la fMRI.

Por lo tanto, la magnitud de la señal depende de los cambios en el flujo sanguíneo y el volumen dentro del tejido, así como el cambio en la tensión de oxígeno local, por lo que no existe una relación simple entre el cambio de señal y algún parámetro fisiológico. La resonancia magnética funcional no informa cambios absolutos como las unidades de flujo obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET), por tanto las unidades son relativas. Además, a medida que aumenta la actividad neuronal, hay un tiempo de retraso antes de que pueda producirse la vasodilatación necesaria para aumentar el flujo y el lavado de la desoxihemoglobina de la región activa. Por lo tanto, la llamada respuesta hemodinámica detectada por imágenes BOLD se retrasa y tiene una duración de varios segundos después de un evento estimulante. Aunque las imágenes obtenidas por fMRI tienen menor resolución espacial que las imágenes utilizadas para el diagnóstico radiológico, permiten la adquisición de imágenes de todo el

cerebro en varios segundos y, en principio, permiten el muestreo de la respuesta hemodinámica a eventos transitorios, así como de múltiples estímulos repetidos durante un curso de tiempo razonable para la comodidad del participante (algunos minutos o decenas de minutos).

Las imágenes adquiridas repetidamente en una secuencia temporal (denominados serie) pueden diferir entre sí incluso cuando no hay cambio en el estado del cerebro, debido a la varianza de la señal y los efectos del "ruido" electrónico, por lo que los estudios de resonancia magnética funcional comparan conjuntos de imágenes adquiridas durante dos o más condiciones diferentes utilizando algún tipo de análisis estadístico. Múltiples adquisiciones de la señal de MRI permiten un grado promedio de señal que aumenta la confiabilidad de los resultados.

La forma de organizar las tareas o estímulos presentados a los participantes se puede agrupar en dos tipos de diseños comunes: por bloques o por eventos. En los llamados diseños de bloques los estímulos se presentan alternando continuos cortos (bloques) de varios segundos de duración, y las señales de fMRI se comparan para los distintos tipos de estímulo o tarea (al menos dos). Por ejemplo, se puede alternar la tarea "mover la mano" (abriendo y cerrando a un ritmo dado) con la tarea "no mover la mano", en bloques de 20 segundos por un tiempo total de unos 6 minutos. El análisis consistiría en identificar las diferencias en la señal BOLD entre ambas tareas.

En contraste con los paradigmas en bloques, los paradigmas relacionados a eventos permiten presentar diferentes ensayos o estímulos en secuencias arbitrarias, eliminando posibles efectos no deseados, como habituación, anticipación u otras estrategias que pueden influir en el desempeño durante la tarea. Sin embargo, los diseños relacionados a eventos son más sensibles al ruido en la señal y tienen en general menor poder estadístico que los diseños en bloques.

## **Justificación**

A razón del incremento en el consumo de marihuana en México en hombres de acuerdo a la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016 (ENCODAT 2016-2017) y de acuerdo a los antecedentes que reportan que un consumo agudo de  $\Delta^9$ -THC disminuye la actividad de algunas estructuras cerebrales implicadas en el reconocimiento de emociones, en especial la amígdala ante rostros de enojo y miedo. La presente investigación busca estimar el efecto a largo plazo, que ocasiona la marihuana en sujetos consumidores regulares, ante la identificación de rostros que expresan tres emociones básicas: alegría, enojo y miedo, para determinar si el consumo regular de marihuana puede afectar de manera crónica la actividad de algunas estructuras cerebrales relacionadas con el reconocimiento de emociones.

## **Preguntas de Investigación**

¿Será mayor el tiempo de reacción ante estímulos de reconocimiento de emociones de alegría, enojo y miedo en consumidores regulares de marihuana, en comparación con un grupo control?

¿Habrá una menor actividad en algunas de las áreas cerebrales relacionadas con el reconocimiento del enojo, en consumidores regulares de marihuana en comparación con un grupo control?

¿Los consumidores regulares de marihuana, presentarán una menor actividad en las áreas cerebrales relacionadas con el reconocimiento de miedo, en comparación con un grupo control?

¿Ante estímulos de alegría, el grupo de consumidores regulares de marihuana y el grupo control, presentarán diferencias de actividad en las áreas cerebrales implicadas en el reconocimiento de alegría?

## Hipótesis

- (a) La eficiencia del tiempo de reacción ante estímulos de reconocimiento de emociones de alegría, enojo y miedo será menor en consumidores regulares de marihuana en comparación con un grupo control.
- (b) Se encontrará una actividad disminuida en algunas de las áreas cerebrales relacionadas con el reconocimiento del enojo: amígdala, ínsula anterior izquierda, corteza orbitofrontal y lóbulo temporal anterior; en consumidores regulares de marihuana en comparación con un grupo control.
- (c) Los consumidores presentarán actividad disminuida en algunas de las áreas cerebrales asociadas con el reconocimiento de miedo, incluyendo la: amígdala, corteza del cíngulo anterior y corteza prefrontal, en comparación con un grupo control.
- (d) No se encontrarán cambios en la actividad de algunas de las áreas cerebrales asociadas al reconocimiento de alegría: amígdala izquierda, ínsula izquierda, cíngulo anterior y ganglios basales (putamen y caudado): en consumidores regulares de marihuana en comparación con un grupo control.

## Objetivos

### (a) Generales

- Distinguir las áreas neurofuncionales involucradas en el reconocimiento de rostros que expresan alegría, enojo y miedo en un grupo de consumidores regulares de marihuana y un grupo de sujetos control no consumidores.
- Identificar si hay diferencias en la actividad de algunas de las áreas neurofuncionales involucradas en el reconocimiento de alegría, enojo y miedo entre consumidores regulares de marihuana y un grupo control de no consumidores.

### **(b) Específicos**

- Estimar si existe una alteración en la activación de algunas de las áreas cerebrales asociadas al reconocimiento de alegría, enojo y miedo en consumidores regulares de marihuana.
- Estimar si existen correlatos entre los patrones de activación cerebral y hábitos de consumo: edad de inicio de consumo y años de consumo de marihuana.

## **Métodos**

### **Sujetos**

La muestra estuvo conformada por un total de 26 participantes:

- (a) 14 hombres consumidores regulares de marihuana, edad promedio  $\pm$  desviación estándar (d.e.):  $23.3 \pm 3.69$  años.
- (b) 12 hombres no consumidores, edad promedio  $\pm$  d.e.:  $26 \pm 2.50$  años.

Los consumidores regulares de marihuana cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad de 18 a 35 años, sexo masculino, marihuana como droga de preferencia, consumo mínimo de marihuana de 3 cigarrillos por semana durante los últimos 6 meses y haber consumido marihuana al menos 10 veces en toda su vida. Los criterios de exclusión que fueron considerados durante el estudio son los siguientes: antecedentes patológicos y estructurales a nivel de sistema nervioso central, antecedentes personales de patología psiquiátrica y consumir medicamento controlado el día del estudio. El hallazgo de evidencias psicopatológicas o radiológicas, así como el deseo de dejar de participar, se consideraron criterios de eliminación. El proyecto se encuentra autorizado por el comité de bioética del Instituto de Neurobiología (UNAM).

Se dió a conocer el proyecto de "Marihuana y Cerebro" a través de redes sociales y anuncios distribuidos en universidades y vía pública en el área metropolitana de Querétaro, reclutando así a los sujetos participantes. Se les explicó de manera oral y mediante un documento por escrito, el objetivo del protocolo de investigación

y los procedimientos en los que participarían. Posterior a la firma de un consentimiento, los sujetos participaron en dos sesiones de evaluación. La primera consistió en una evaluación neuropsicológica y la segunda consistió en el estudio de Resonancia Magnética funcional, una serie de cuestionarios auto aplicables y la aplicación de un test rápido antidoping (Diagmex) en orina para confirmar el consumo de marihuana y descartar el consumo reciente de cocaína, anfetaminas, opioides y metanfetaminas.

### **Medidas conductuales**

La evaluación neuropsicológica consistió en la aplicación de las siguientes pruebas:

1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional: Es una entrevista de tamizaje de breve duración, que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-V y la CIE-10, los cuales son: Episodio depresivo, Distimia, Episodio (hipo) maniaco, Agorafobia, Trastorno de pánico, Fobia social, Trastorno obsesivo compulsivo, Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno por estrés postraumático, Bulimia nerviosa, Anorexia nerviosa, Abuso de alcohol, Abuso de drogas y Síntomas psicóticos (Amorim, 2002).
2. Shipley-2, *Escala breve de Inteligencia*: ésta prueba de tamizaje que, evalúa de manera breve la inteligencia en niños, adolescentes y adultos, mediante la evaluación de dos tipos de inteligencia la fluida y cristalizada, proporcionando una medida confiable de la capacidad intelectual y el deterioro cognitivo a través de tres subpruebas: vocabulario, que mide actividades cristalizadas; abstracción, mide habilidades fluidas; bloques, mide habilidades fluidas (Phillippi, n.d.).
3. *Calendario de consumo de marihuana y entrevista*: Instrumento diseñado para recabar los hábitos de consumo de marihuana en meses y años, así como el inicio de consumo y consumo de otras sustancias diferentes a la marihuana.
4. NSE-AMAI 8X7: *Nivel Socioeconómico AMAI 8X7*, clasificación más usada para discriminar los comportamientos sociales, políticos y de consumo de

productos y medios. Caracteriza el nivel de bienestar del hogar en siete niveles y 8 indicadores; número de cuartos o habitaciones, tipo de piso, número de baños, regadera, estufa de gas, número de focos, número de automóviles y escolaridad de la persona que más aporta (Nivel & Amai, 2018).

Antes de su ingreso al área del resonador se solicitó que respondieran una serie de cuestionarios vía electrónica. Estos fueron:

1. *AUDIT*: Es un método de tamizaje que nos permite evaluar la dependencia al alcohol con respecto al consumo reciente, es de carácter orientativo, no sustituye la opinión médica. Contiene 10 ítems, que evalúan el consumo de riesgo de alcohol, síntomas de dependencia y consumo perjudicial (Babor, Higgins-biddle, Saunders, & Monteiro, n.d.).
2. *Fagerstrom*: esta prueba de tamizaje proporciona una medida ordinal de la dependencia de la nicotina, contiene 6 ítems que evalúan la cantidad de consumo de cigarrillos, compulsión al uso y dependencia (Payne, Smith, McCracken, McSherry, & Antony, 1994).
3. *BDI-II*: Inventario de Depresión de Beck – II. Es una prueba que nos ayuda a caracterizar una medida de la presencia y de la gravedad de la depresión en adultos, se compone de 21 ítems indicativos de síntomas como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y culpa, etc. (Wang & Gorenstein, 2013). Debido a que los resultados de ésta prueba, mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, se utilizó como una covariable en el análisis de patrones de activación cerebral, tiempo de respuestas correctas y número de respuestas correctas.
4. *STAI*: cuestionario de ansiedad estado-rasgo, es un autoinforme diseñado para evaluar dos conceptos independientes de la ansiedad: la ansiedad como estado (condición emocional transitoria, <ahora mismo en este momento>) y la ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable, < la mayoría de las ocasiones>) (Guillén-Riquelme, A., 2011).
5. *ASRS – V1.1*: es una escala de tamizaje de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en adultos, se encuentra conformado

por 6 ítems, donde se describe como se sintió y comportó el sujeto durante los últimos 6 meses.

6. *Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20)*: es una escala que nos ayuda a caracterizar la capacidad de experimentar diversas emociones. Se evalúan 5 contenidos: dificultad para describir sentimientos, dificultad para distinguir entre sentimientos y las sensaciones corporales que acompañan a los estados de activación emocional, ausencia de introspección, conformismo social y vida fantasiosa empobrecida y fracaso en el recuerdo de sueños (Sáez & Tiznado, 2012).
7. *Escala de Afecto Positivo y Afecto Negativo (PANAS)*: Es un instrumento que nos ayuda a evaluar dos factores esenciales de los estados emocionales, las emociones de carácter positivo y negativo, esto con el fin de indagar la inestabilidad emocional como una herramienta inicial de evaluación del estado de ánimo. Se compone de 20 reactivos que describen emociones de carácter positivo o negativo, 10 de ellas positivas y 10 negativas. El puntaje más bajo que se puede obtener es 20 y el más alto es 100. (Domínguez-Sánchez, Lasa-Aristu, Amor, & Holgado-Tello, 2013).
8. *Cuestionario de Regulación emocional cognitiva (CERQ)*: es un cuestionario multidimensional que incluye 36 reactivos. Ofrece la oportunidad de explorar la relación entre estrategias de afrontamiento cognitivo específicas y otras variables de personalidad, psicopatología y otros problemas (Watson, Clark, & Tellegen, 1988).
9. *Cuestionario de Regulación emocional (ERQ)*. Es una escala de 10 elementos, diseñada para medir la tendencia de los encuestados a regular sus emociones de dos maneras; (1) Reevaluación cognitiva y (2) Supresión expresiva (Emocional, 2004).

### **Adquisición de imágenes**

Los estudios de imagen se llevaron a cabo en el Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM), del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, Querétaro. Para la adquisición de imágenes se utilizó un resonador de 3 Teslas marca Philips Archieva TX, con

antena de cabeza de 32 canales. La adquisición de datos de imagen incluyó:

- (1) Volúmenes estructurales: consistieron en imágenes de alta resolución 3D pesadas a T1 con secuencias de pulsos turbo field echo, resolución espacial de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , matriz  $256 \times 256$ , tiempo de repetición (TR) de 8 ms, tiempo de eco (TE) de 3000 ms, ángulo de excitación de  $8^\circ$ .
- (2) Volúmenes funcionales: consistieron en imágenes eco-planares pesadas a T2\*, con una resolución espacial de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , matriz de  $80 \times 80$ , tiempo de repetición de dos segundos (TR = 2000 ms), tiempo de eco (TE) 30ms, ángulo  $90^\circ$ , 42 cortes por volumen adquiridos intercaladamente, adquiriéndose un total de 144 volúmenes.

### **Análisis estadístico**

- *Pruebas Neuropsicológicas*

Se aplicaron análisis estadísticos usando el test de Wilcoxon a los resultados obtenidos de las pruebas conductuales, con el objetivo de encontrar diferencias significativas entre grupos. Para el tiempo de reacción y número de respuestas correctas ante cada condición, se aplicó también el test ANCOVA, con un factor fijo (grupo) y un factor aleatorio (la condición), este test permite medir en un sólo modelo los dos factores de interés y su interacción, y además considera covariables, en este caso nosotros utilizamos como covariable el BDI-II. La significancia de ambos factores se evaluó mediante un test F, y las comparaciones posteriores mediante pruebas T post-hoc corrigiendo por múltiples comparaciones con el método de Bonferroni.

- *Técnica y Paradigma*

Los estudios de Imagenología por Resonancia Magnética funcional emplean diversos diseños experimentales de los cuales la mayoría se divide en dos categorías: diseños en bloques y diseños relacionados a eventos. Para este proyecto se realizó una tarea con diseño en bloques.

El diseño en bloques consiste en varias etapas discretas de periodos "on-off"; con

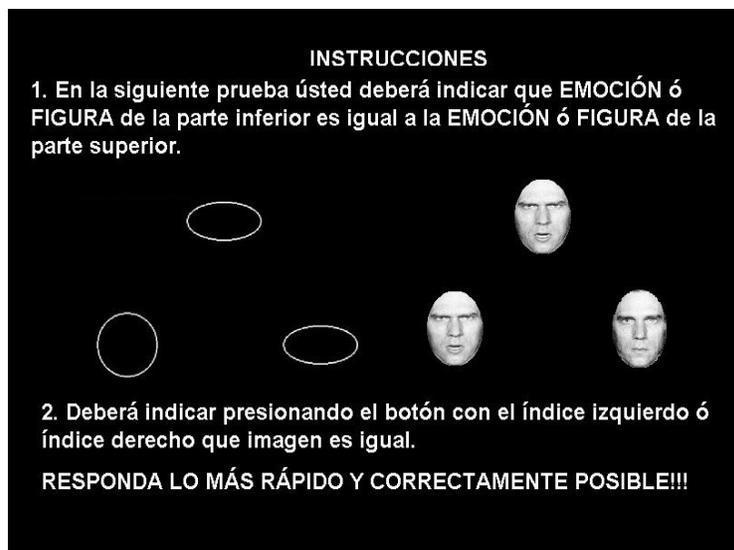
“on” se refiere a la presentación de un período de estímulos y “off” se refiere a un estado de descanso o línea de base. Estos estados “on-off” se alternan durante toda la tarea para facilitar la identificación de los cambios en la señal BOLD y discriminarlos del movimiento del sujeto y ruido electrónico.

Ventajas del diseño en bloques:

1. Un diseño en bloques es adecuado para muchos tipos de experimentos, especialmente en etapas tempranas y exploratorias de proyectos de investigación.
2. El diseño en bloques es estadísticamente más robusto y fácil de analizar, ya que se puede asumir que la forma de la función de respuesta es simple.

El reconocimiento de emociones se evaluó con una tarea de estímulos faciales tomados de la lista de expresiones faciales universales, que Paul Ekman publicó en 1972 (Tottenham et al., 2009). Esta lista dispone de seis emociones básicas: alegría, ira, miedo, desagrado, sorpresa y tristeza, nosotros tomamos en cuenta solo 3 emociones: alegría, enojo y miedo.

Antes de ingresar al resonador, se explicó al sujeto en que consistía la tarea y dentro del resonador se presentaron nuevamente las instrucciones justo antes de iniciar la tarea (Figura 6).



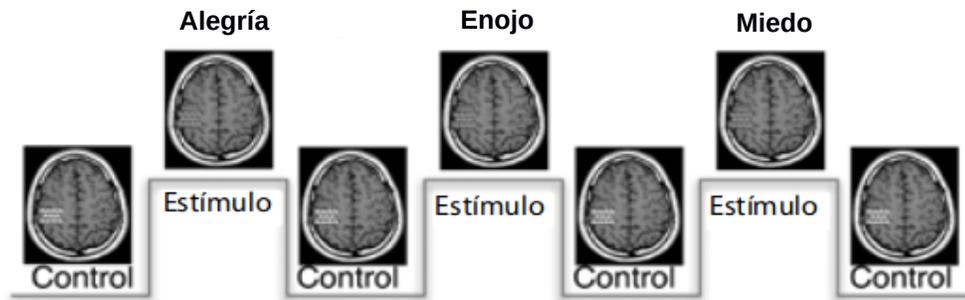
**Figura 6.** Transparencia de instrucciones del paradigma que se presentó dentro del resonador.

Se inició la tarea con la adquisición coordinada de imágenes de resonancia magnética sensibles al efecto BOLD.

#### Características del paradigma

El paradigma fué diseñado utilizando el software *E-Prime 2.0* (Schneider, Eschman, & Zuccolotto, 2012), que es un programa para la investigación del comportamiento, que proporciona un tiempo de precisión de milisegundos. Se enlistan a continuación las principales características de la tarea,

- (1) La tarea consistió en ver un trío de rostros desconocidos y seleccionar cual de los dos rostros de la parte inferior expresaba la misma emoción que el rostro objetivo en la parte superior. Se incluyeron tres condiciones experimentales de interés: alegría, enojo y miedo, de modo que en cada bloque, las imágenes objetivo expresaban sólo una de las tres condiciones exploradas. En el par de imágenes que el sujeto debía evaluar se encontraba además la imagen de la misma persona pero con expresión neutra.
- (2) Las condiciones experimentales se intercalaron con una condición control, durante la cual los sujetos vieron un trío de figuras geométricas simples (círculos, elipses horizontales y verticales), su tarea fue seleccionar cual de las dos figuras de la parte inferior era igual a la figura objetivo de la parte superior (Figura 7).
- (3) Cada bloque estuvo conformado de cinco tríos. Cada trío se presentó 2.2 segundos, seguido de una pantalla con una cruz blanca al centro por 0.2 segundos. Siendo entonces la duración total del bloque de 12 segundos.
- (4) Durante la tarea se presentaron de manera aleatoria cuatro bloques de cada emoción. Duración total de la tarea: 4.8 minutos.
- (5) Durante la tarea se midió el tiempo de respuesta a cada estímulo y el número de respuestas correctas.



**Figura 7.** Diseño del paradigma en bloques, que incluye las tres condiciones; alegría, enojo y miedo y la línea base ó control.

La finalidad de la tarea fué obtener los mapas promedio de activación asociados con la identificación de cada emoción; alegría, enojo y miedo, en participantes consumidores regulares de marihuana y compararlos con los de participantes control no consumidores.

### **Análisis de datos**

Para el análisis de datos de resonancia se utilizó la herramienta FEAT de la librería de software especializado FSL versión 5.1. (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), a través de la cual se llevó a cabo un análisis estadístico con el Modelo Lineal General (GLM) para buscar los mapas de activación asociados a los rostros de alegría, enojo y miedo de cada participante. Antes del análisis estadístico se realizó un preprocesamiento de los volúmenes estructurales y funcionales, el cual incluye:

#### *En volúmenes estructurales*

- (1) Extracción de la imagen del cerebro, mediante la herramienta BET (Brain Extraction Tool, S. M. Smith, 2002).

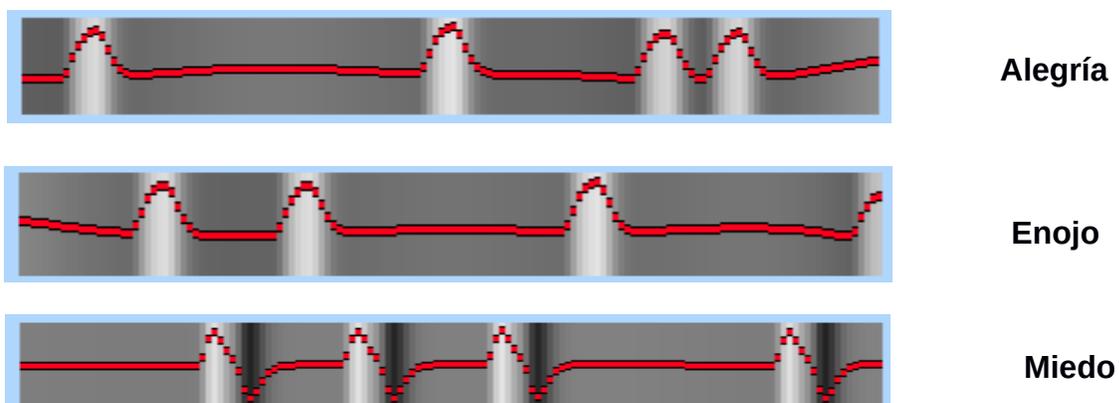
#### *En volúmenes funcionales*

- Corrección de movimiento, mediante la herramienta MCFLIRT (Motion Correction using the FMRIB Linear Image Registration Tool, Bannister y Jenkinson, 2001).
- Corrección de la adquisición intercalada para sincronizar el orden temporal

de los cortes.

- Filtrado temporal; Filtrado pasa-banda 0.01-0.08 Hz. La extracción del espectro de frecuencias altas limita el efecto del ruido fisiológico (Cordes et al., 2001): respiración (aprox. 0.1-0.5 Hz) y pulso cardiaco (aprox. 0.6-1.2 Hz). Mientras que la extracción de las frecuencias más bajas (<0.01 Hz) se debe a inestabilidades producidas por el escáner (A. M. Smith et al., 1999).
- La extracción cerebral (*BET; brain extraction*) se aplica para crear una máscara cerebral a partir del volumen medio en los datos de fMRI. Esto suele ser mejor que el simple umbral basado en la intensidad para deshacerse de los voxels no deseados en los datos de fMRI (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide>).
- El suavizado espacial (Spatial smoothing) se lleva a cabo en cada volumen del conjunto de datos fMRI por separado. Esto está destinado a reducir el ruido sin reducir la activación válida, tiene éxito siempre que el área de activación subyacente sea mayor que la extensión del suavizado (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide>).

*Análisis de primer nivel (FEAT)*: En éste primer análisis se estableció el modelo lineal general (GLM), que modela la respuesta hemodinámica esperada, donde el curso temporal de los datos BOLD es estadísticamente similar al modelo que se creo inicialmente (Figura 8).



**Figura 8.** Modelo del paradigma en FSL, FEAT primer nivel (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide>).

*Análisis de segundo nivel ó análisis grupal (Regiones de Interés):* Los antecedentes de estudios de imagen realizados en sujetos sanos y consumidores de marihuana, no concluyen la presencia de una red neurofuncional común de reconocimiento de emociones, sin embargo, algunos estudios coinciden en una serie de estructuras cerebrales implicadas en el reconocimiento de emoción de alegría, enojo y miedo. Las estructuras que se consideraron como regiones de interés (ROI's) comprenden para Alegría: amígdala izquierda, ínsula izquierda, ganglios basales (putamen y caudado) y cíngulo anterior. Enojo: amígdala bilateral, ínsula izquierda, corteza orbitofrontal bilateral y cíngulo derecho. Miedo: amígdala bilateral, corteza de cíngulo anterior, corteza prefrontal y giro fusiforme derecho.

Las regiones de interés (ROI's), fueron tomadas del atlas AAL (Anatomical Automatic Labeling, <http://www.gin.cnrs.fr/spip.php?article217>), es un software y un atlas del cerebro humano digital con un volumen etiquetado, las etiquetas indican estructuras cerebrales macroscópicas.

Se realizó test de Wilcoxon entre Regiones de Interés (ROI's), de participantes consumidores regulares de marihuana y participantes no consumidores.

### *Correlaciones*

Se realizaron correlaciones de Spearman entre el consumo regular promedio de marihuana durante los últimos 6 meses y las regiones de interés (ROI's) para cada emoción.

*Análisis de segundo nivel o análisis grupal (a nivel de voxelFEAT):* Se identificaron los mapas promedio para cada grupo, y las diferencias significativas entre los grupos para cada condición (Resultados, Figura 12, 13, 14). Se llevó a cabo un promedio grupal de los múltiples sujetos, obteniendo un mapa de activación de ambos grupos, para cada condición (Resultados, Figura 15, 16, 17) y posteriormente un mapa de activación promedio de ambos grupos, para las tres condiciones: alegría, enojo y miedo (Resultados, Figura 18).

Después se compararon los mapas de activación entre grupos (consumidores regulares de marihuana y sujetos control no consumidores), para identificar los patrones de activación que difieren entre ellos. Este análisis se hizo mediante un

análisis de permutaciones que permite estimar, de manera más exacta que los métodos analíticos tradicionales, el valor p asociado a cada voxel corregido por las múltiples comparaciones (cada voxel implica una comparación).

## Resultados

- **Análisis conductual**

*(a) Características sociodemográficas de la muestra y pruebas neuropsicológicas*

Como se muestra en la Tabla 1, los grupos no difirieron en edad, coeficiente intelectual, status socioeconómico, nivel de escolaridad, consumo de alcohol y consumo de tabaco. En relación a las pruebas neuropsicológicas, los resultados del test BDI-II (depresión), exhibieron diferencias significativas entre consumidores regulares de marihuana y participantes no consumidores ( $W = 99$ ,  $p = 0.04457$ ) (Tabla 2).

Tabla 1. Características de la muestra			
Característica	Media ± DE		Test Wilcoxon
	Consumidores regulares de marihuana (n = 14)	No consumidores (n = 12)	
Género	Masculino	Masculino	
Edad (años)	23.3 ± 3.69	26 ± 2.50	W = 50 p-valor= 0.08365
Consumo mensual de marihuana (cigarrillos)	25 ± 26.86		
Consumo promedio de marihuana durante los últimos 6 meses (cigarrillos)	155.57 ± 160.3		
Edad de inicio de consumo de marihuana (años)	18.42 ± 2.65		
Abstinencia de marihuana al momento del estudio (horas)	28 ± 24.7		
Nivel de escolaridad	Licenciatura	Licenciatura/Posgrado	

Nivel socioeconómico (AMAI 8X7)	A/B (Planeación y futuro)		
	A/B (Planeación y futuro)	A/B (Planeación y futuro)	
<b>IQ (Rango 92-149)</b>	122.07 ± 10.75	118.08 ± 15.68	W = 90.5 p-valor = 0.7567
<b>AUDIT<sup>1</sup></b>	5.45 ± 3.77	4.83 ± 4.13	W = 73 p-valor = 0.6874
<b>Fagerstrom<sup>2</sup></b>	0.1 ± 0.31	0 ± 0	W = 66 p-valor = 0.3153

<sup>1</sup>Trastornos debidos al uso de Alcohol: 0 a 7 puntos = Consumo de bajo riesgo, 8 a 15 = Consumo de riesgo, 16 o > = Posible consumo, problema o dependencia.

<sup>2</sup>Test de Dependencia a la Nicotina: 0 a 1 puntos = Dependencia muy baja, 2 a 3 puntos = Dependencia baja, 4 a 5 puntos = Dependencia moderada, 6 a 7 puntos = Dependencia alta, 8 a 10 puntos = Dependencia muy alta.

**Tabla 2. Pruebas neuropsicológicas**

Prueba	Media ± DE		Test Wilcoxon
	Consumidores regulares de marihuana (n = 14)	No consumidores (n = 12)	
<b>Shipley-2. Escala Breve de Inteligencia.</b>	122 ± 10.7	118 ± 15.6	W = 90.5 p-valor = 0.7567
<b>BDI-II</b>	10.6 ± 5.4	6.6 ± 3.9	W = 99 p-valor = 0.04457
<b>STAI</b>	Estado	Estado	W = 51
	21.2 ± 4.8	23.8 ± 6.2	p-valor = 0.5733
	Rasgo	Rasgo	Rasgo
	22.9 ± 4.6	19.2 ± 3	W = 90 p-valor = 0.05063
<b>ASRS-V1.1</b>	1.74 ± 0.6	1.23 ± 0.5	W = 97.5 p-valor = 0.05476
<b>Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20)</b>	52.6 ± 4.21	52.5 ± 7.4	W = 56 p-valor = 0.914858
<b>PANAS</b>	Positivo	Positivo	Positivo
	37.2 ± 4.7	37.9 ± 4.9	W = 55.5

			p-valor = 0.7893
	Negativo	Negativo	Negativo
	25 ± 8.8	24.2 ± 8.2	W = 63
			p-valor = 0.8688
	Toma de perspectiva	Toma de perspectiva	Toma de perspectiva
	19.5 ± 4.5	16.2 ± 3.5	W = 46.5
			p-valor = 0.617715
	Fantasia	Fantasia	Fantasia
	12.1 ± 5.6	13.5 ± 5.3	W = 77.5
			p-valor = 0.100363
<b>IRI</b>	Preocupación empática	Preocupación empática	Preocupación empática
	18.7 ± 3.1	17.4 ± 3.4	W = 67.5
			p-valor = 0.352883
	Angustia personal	Angustia personal	Angustia personal
	8.2 ± 3.2	8 ± 3	W = 57.5
			p-valor = 0.830025
<b>QP</b>	137 ± 7.5	135.2 ± 16	W = 59
			p-valor = 0.748566
	Reevaluación cognitiva	Reevaluación cognitiva	Reevaluación cognitiva
	3.48 ± 1	3.9 ± 1.2	W = 39
			p-valor = 0.30153
<b>ERQ</b>	Supresión expresiva	Supresión expresiva	Supresión expresiva
	4.9 ± 1	4.9 ± 1	W = 46
			p-valor = 0.592466
<b>CERQ</b>	Culpabilidad	Culpabilidad	Culpabilidad
	10.1 ± 1.8	10 ± 3.3	W = 57
			p-valor = 0.854323
	Aceptación	Aceptación	Aceptación
	12 ± 4.7	12.9 ± 3.3	W = 46
			p-valor = 0.59198
	Rumiación	Rumiación	Rumiación
	14.3 ± 3.9	15.5 ± 2.5	W = 46
			p-valor = 0.590759
	Reenfoque positivo	Reenfoque positivo	Reenfoque positivo
	12.5 ± 4	13 ± 2.9	W = 37.5
			p-valor = 0.251467
	Reenfoque en planeación	Reenfoque en planeación	Reenfoque en la planeación
	12.2 ± 3.5	12.4 ± 3.5	W = 55.5
			p-valor = 0.942842
	Reevaluación positiva	Reevaluación positiva	Reevaluación positiva
	16.3 ± 3.4	16 ± 3.3	W = 53.5
			p-valor = 1
	Poner en perspectiva	Poner en perspectiva	Poner en perspectiva
	17.3 ± 3.7	16.2 ± 2.8	W = 74
			p-valor = 0.16055

	Catastrofismo	Catastrofismo	Catastrofismo W = 42.5 p-valor = 0.431514
	13 ± 4.7	14.2 ± 5	
	Culpa a otros	Culpa a otros	Culpa a otros W = 49 p-valor = 0.743589
	6.5 ± 3.5	6.9 ± 3.5	
<b>TECA</b>	1.5.7 ± 7.9	103.1 ± 9.3	W = 61 p-valor = 0.642722
		Extraversión	Extraversión W = 76.5 p-valor = 0.2873
	Extraversión	4.5 ± 4.6	
	6.2 ± 3.5		
	Afabilidad	Afabilidad	Afabilidad W = 39.5 p-valor = 0.158
	7.2 ± 3	8.6 ± 2.4	
	Minuciosidad	Minuciosidad	Minuciosidad W = 29.5 p-valor = 0.04566
<b>TIPI</b>	7.2 ± 3.7	10.7 ± 4	
	Estabilidad emocional	Estabilidad emocional	Estabilidad Emocional W = 50 p-valor = 0.5271
	7 ± 5.1	8.5 ± 4.4	
	Abierto a la experiencia	Abierto a la experiencia	Abierto a la experiencia W = 77 p-valor = 0.2692
	11.2 ± 3.6	9 ± 6.2	

### *Análisis de Covarianza con BDI*

Se llevó a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA), con el BDI-II (covariable), el tiempo de reacción ( $F_{(1,23)} = 1.713$ ,  $p = 0.203$ ) y el número de respuestas correctas ( $F_{(1,23)} = 0.833$ ,  $p = 0.371$ ). Sin embargo el efecto de la covariable, no presentó un impacto estadísticamente significativo en el tiempo de reacción y el número de respuestas correctas.

*(b)Tiempo de reacción*

Se obtuvo el tiempo de reacción promedio ante cada emoción; alegría, enojo y miedo; en consumidores regulares de marihuana y participantes control (Tabla 3, Figura 9).

Tabla 3. Tiempo de Reacción (ms)			
	Alegría (mean ± d.e.)	Enojo (mean ± d.e.)	Miedo (mean ± d.e.)
<b>Consumidores</b>	1117.25 ± 146.20	1284.26 ± 183.16	1205.38 ± 208.65
<b>Control</b>	1125.35 ± 153.10	1290.45 ± 165.05	1272.26 ± 217.01
<b>Test Wilcoxon (p)</b>	0.8995	0.8596	0.5604

No se obtuvieron resultados significativos entre el grupo de participantes consumidores y no consumidores.

*(c)Número de respuestas correctas*

Se analizó el número de respuestas correctas ante rostros de alegría, enojo y miedo, se obtuvo el porcentaje promedio y desviación estándar (Tabla 4, Figura 10).

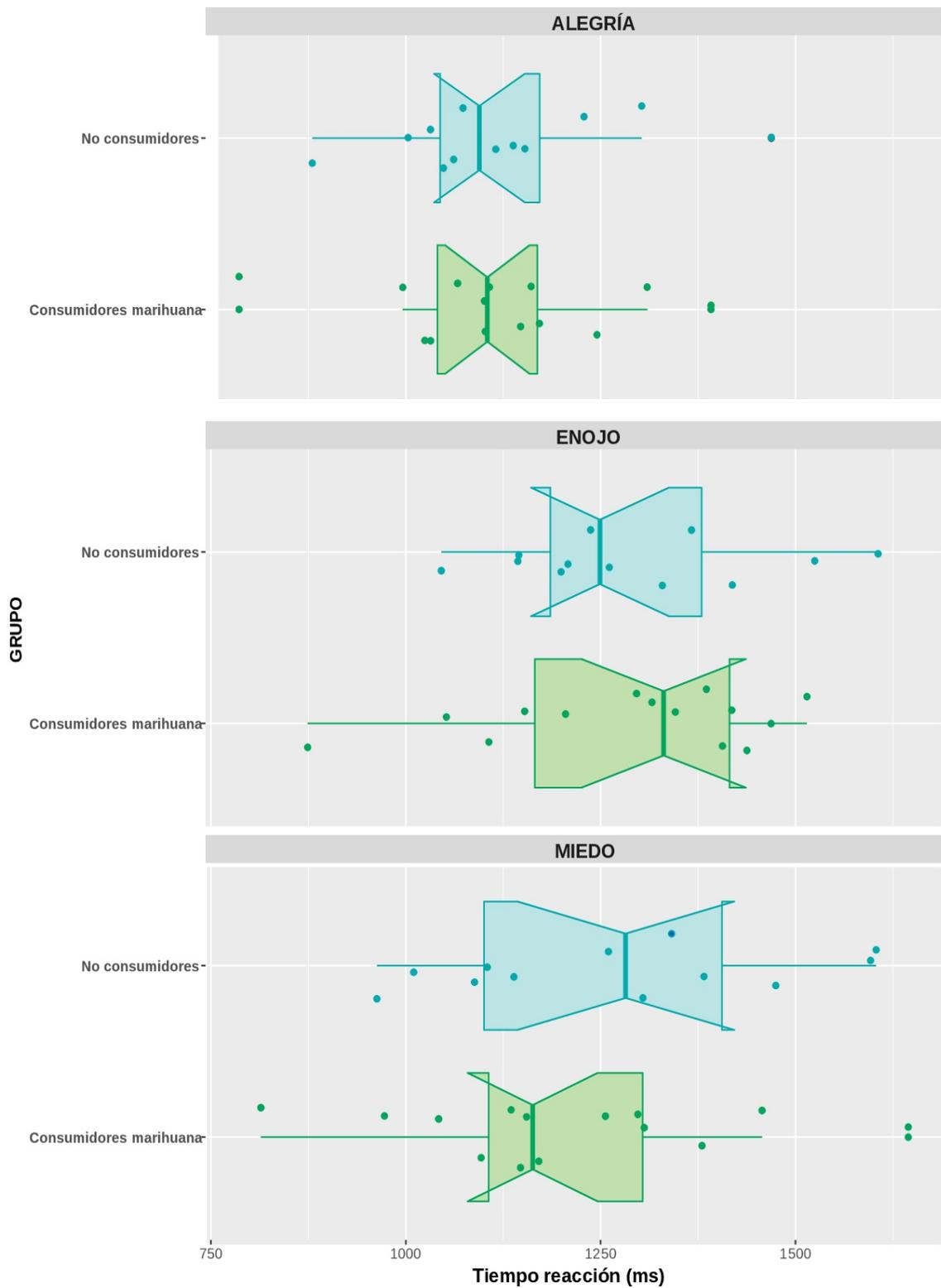
Tabla 4. Porcentaje de respuestas correctas (%)			
	Alegría (mean ± d.e.)	Enojo (mean ± d.e.)	Miedo (mean ± d.e.)
<b>Consumidores</b>	93.21 ± 15.6	92.14 ± 13.1	95.7 ± 14.6
<b>Control</b>	93.3 ± 8.88	92.9 ± 10.10	93.3 ± 6.15
<b>Test Wilcoxon (p)</b>	0.6972	0.9138	0.01338

El test de Wilcoxon, reveló diferencias significativas entre consumidores y no consumidores en el número de respuestas correctas, únicamente durante la presentación de rostros que expresan miedo ( $W = 126.5$ ,  $p = 0.01338$ ). Esto

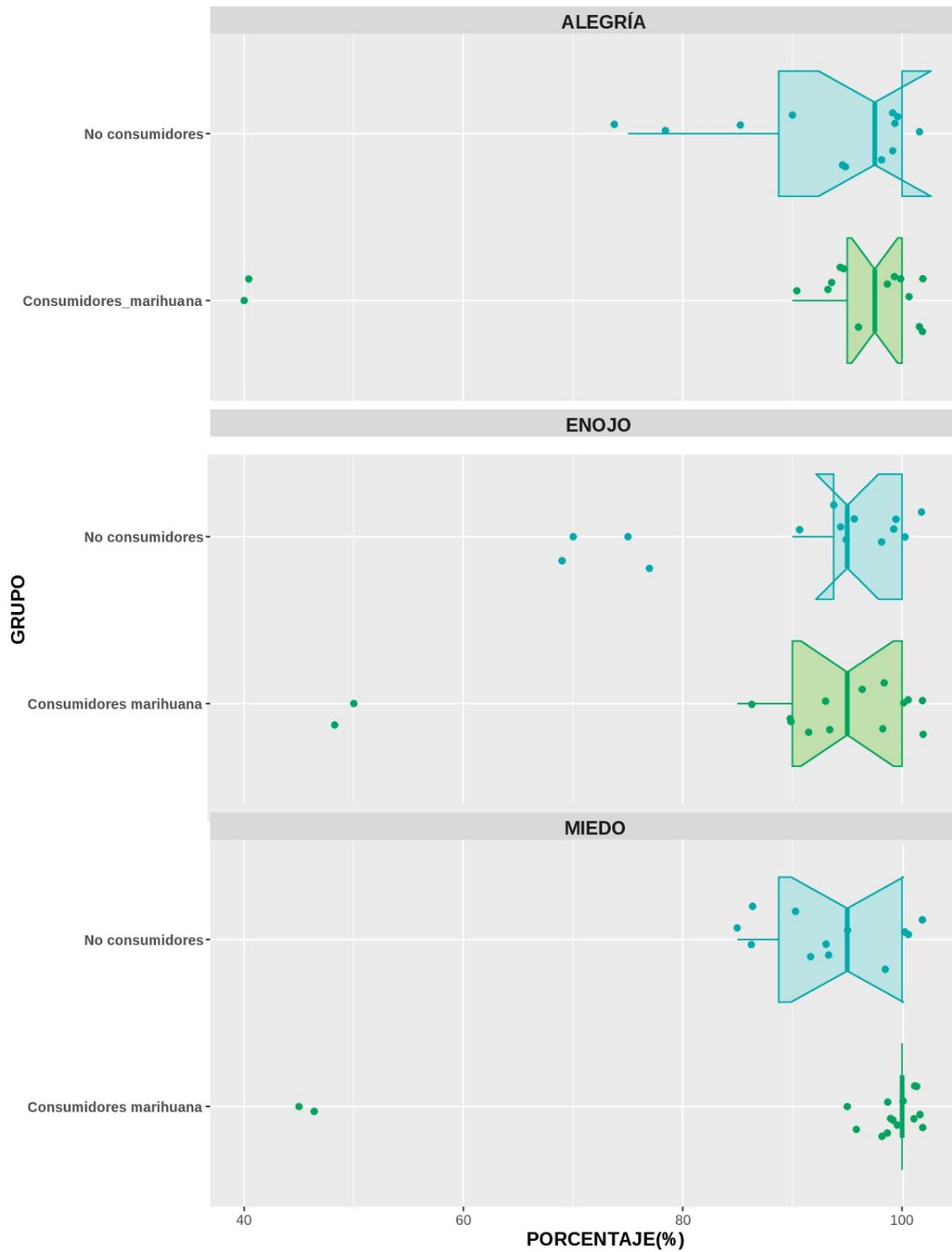
muestra que los consumidores regulares de marihuana tienen una mayor proporción de respuestas correctas que los no consumidores ante estímulos que expresan miedo.

*(b) ANOVA mixto con tiempo de reacción (ms) y número de respuestas correctas (%)*

Se llevó a cabo un análisis ANOVA mixto, con el tiempo de reacción y el número de respuestas correctas, tomando en cuenta los grupos (factor fijo) y las tres condiciones; alegría, enojo y miedo (factor aleatorio), mostraron que no se presentó efecto de grupo, con el tiempo de reacción ( $F_{(1,24)} = 0.181$ ,  $p = 0.674$ ) ni el número de respuestas correctas ( $F_{(1,24)} = 0.012$ ,  $p = 0.914$ ), en cambio se exhibió un efecto principal significativo de condición con el tiempo de reacción ( $F_{(2,48)} = 19.10$ ,  $p = 7.89e-07$ ). Las pruebas post hoc revelaron diferencias significativas en los tiempos de reacción ante la condición de alegría ( $p = 7.7e-06$ ), respecto a la condición de enojo y miedo. De acuerdo al tamaño de la muestra, se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon, para tiempo de reacción y número de respuestas correctas.



**Figura 9.** Tiempo de reacción (ms), ante cada condición; alegría, enojo y miedo, entre consumidores regulares de marihuana (verde) y participantes no consumidores (azul).



**Figura 10.** Porcentaje de respuestas correctas (%), dadas las tres condiciones alegría, enojo y miedo, entre consumidores regulares de marihuana (verde) y participantes no consumidores (azul).

El test de Wilcoxon, reveló diferencias significativas entre consumidores y no consumidores en el número de respuestas correctas, únicamente durante la presentación de rostros que expresan miedo ( $W = 126.5$ ,  $p = 0.01338$ ). Esto muestra que los consumidores regulares de marihuana tienen una mayor proporción de respuestas correctas que los no consumidores ante estímulos que expresan miedo.

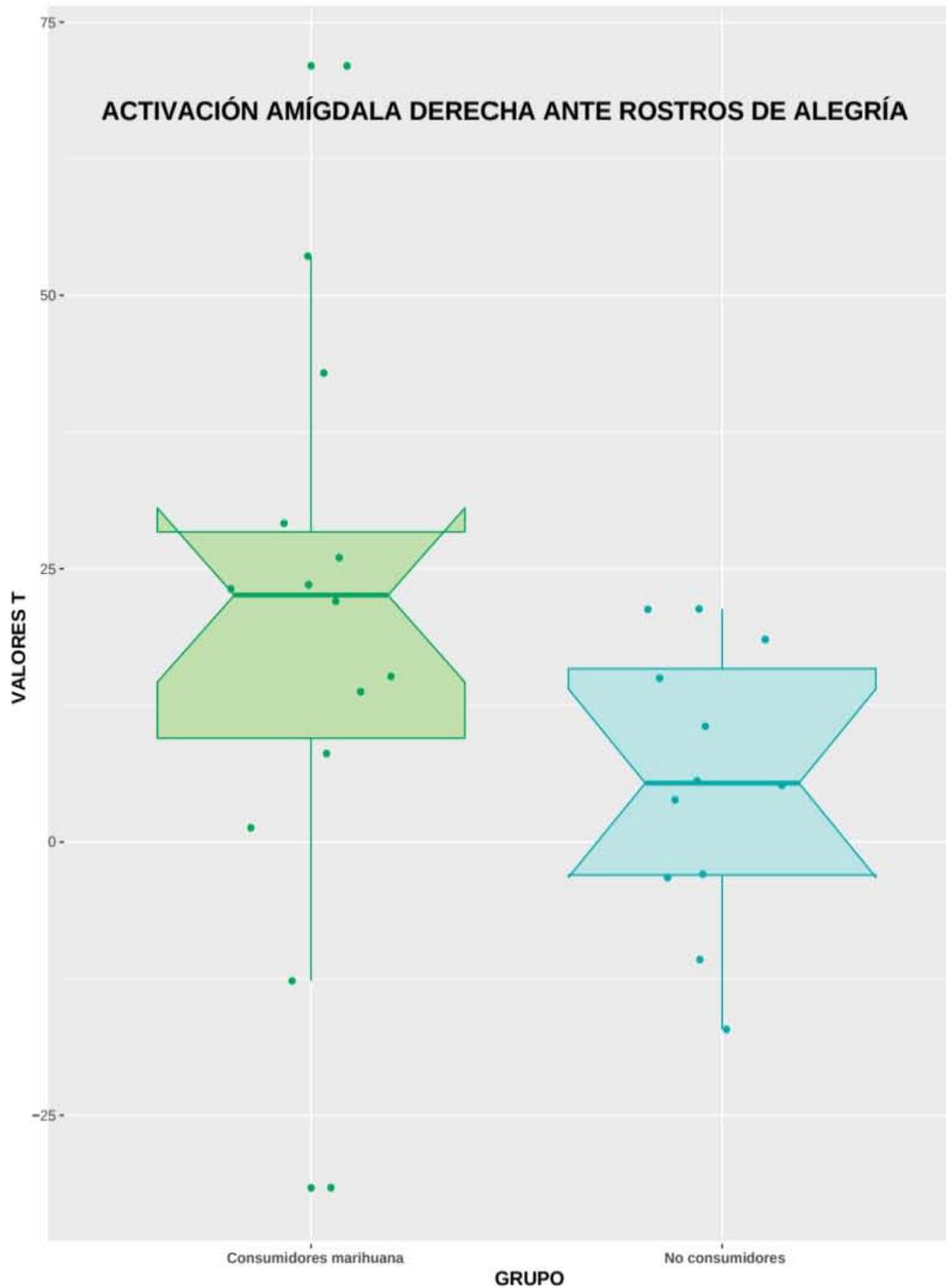
- **Análisis de Imagen**

*(a) Diferencias a nivel de Regiones de Interés (ROI's)*

Se aplicó el test no paramétrico Wilcoxon entre la actividad de las regiones de interés, y se encontró una diferencia significativa en la actividad de la amígdala derecha ante estímulos de alegría, entre consumidores regulares de marihuana y participantes control, presentando mayor actividad en los consumidores regulares de marihuana, en contraste con los participantes no consumidores (Tabla 5, Figura 11).

Tabla 5. Wilcoxon entre Regiones de interés			
ROI	ALEGRÍA (Wilcoxon)	ENOJO (Wilcoxon)	MIEDO (Wilcoxon)
1 Amígdala bilateral	W = 106 p-valor = 0.274	W = 67 p-valor = 0.4025	W = 90 p-valor = 0.781
2 Amígdala izquierda	W = 92 p-valor = 0.7045	W = 73 p-valor = 0.5952	W = 89 p-valor = 0.8201
3 Amígdala derecha	<b>W = 125</b> <b>p-valor = 0.0356</b>	W = 72 p-valor = 0.5604	W = 95 p-valor = 0.5952
4 Caudado izquierdo	W = 112 p-valor = 0.1598		
5 Caudado derecho	W = 91 p-valor = 0.7424		
6 Cíngulo anterior bilateral	W = 88 p-valor = 0.8596	W = 74 p-valor = 0.6308	W = 74 p-valor = 0.6308
7 Cíngulo anterior derecho	W = 85	W = 71	W = 73

		p-valor = 0.9798	p-valor = 0.5267	p-valor = 0.5952
<b>8</b>	<b>Cíngulo anteroposterior bilateral</b>	W = 88 p-valor = 0.8596	W = 73 p-valor = 0.5952	W = 74 p-valor = 0.6308
<b>9</b>	<b>Cíngulo medio Derecho</b>	W = 85 p-valor = 0.9798	W = 74 p-valor = 0.6308	W = 67 p-valor = 0.4025
<b>10</b>	<b>Frontal bilateral</b>	W = 94 p-valor = 0.6308	W = 67 p-valor = 0.4025	W = 73 p-valor = 0.5952
<b>11</b>	<b>Fusiforme medio</b>	W = 91 p-valor = 0.7424	W = 82 p-valor = 0.9396	W = 84 p-valor = 1
<b>12</b>	<b>Ínsula izquierda</b>	W = 106 p-valor = 0.274	W = 92 p-valor = 0.7045	W = 87 p-valor = 0.8995
<b>14</b>	<b>Putamen izquierdo</b>	W = 86 p-valor = 0.9396		
<b>15</b>	<b>Putamen derecho</b>	W = 101 p-valor = 0.4025		



**Figura 11.** Diferencia de la actividad de la amígdala derecha entre consumidores regulares de marihuana (verde) y participantes no consumidores (azul).

*(b) Correlaciones de Spearman entre hábitos de consumo y activación cerebral*

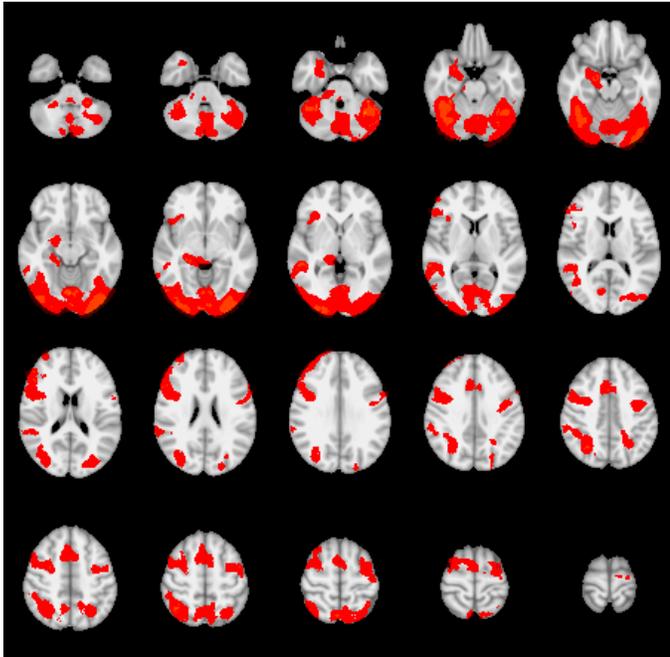
No se encontró efecto del consumo regular de marihuana promedio durante los últimos 6 meses, sobre la actividad de cada ROI's de acuerdo al reconocimiento de cada emoción explorada

*(c) ANCOVA entre BDI y mapas de activación*

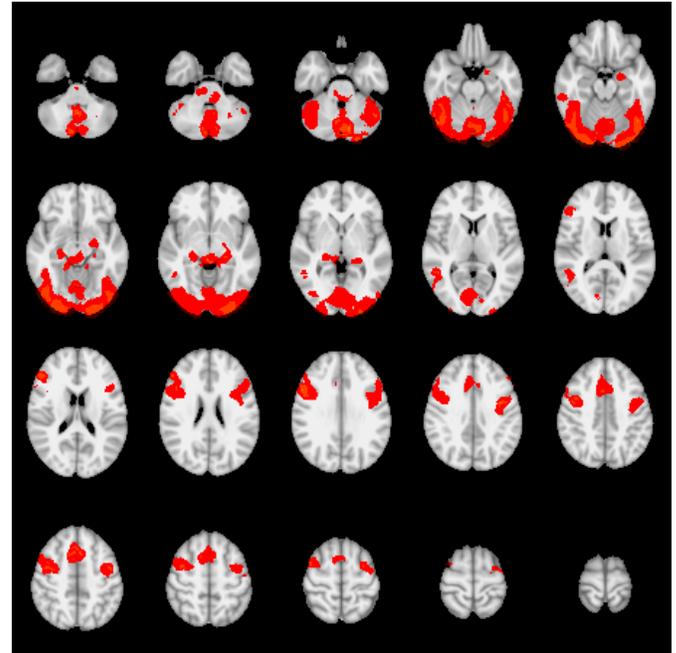
El análisis de covarianza (ANCOVA) entre BDI y mapas de activación, muestra que los resultados de BDI no presentan ningún efecto sobre los patrones de activación cerebral ante reconocimiento facial de alegría, enojo y miedo en ambos grupos (consumidores/no consumidores).

(d) Mapas de activación promedio para cada grupo, ante las tres condiciones: alegría, enojo y miedo (Figura 12, 13, 14).

Mapas de activación ante rostros de **Alegría**.



*Consumidores regulares de marihuana (vista radiológica)*

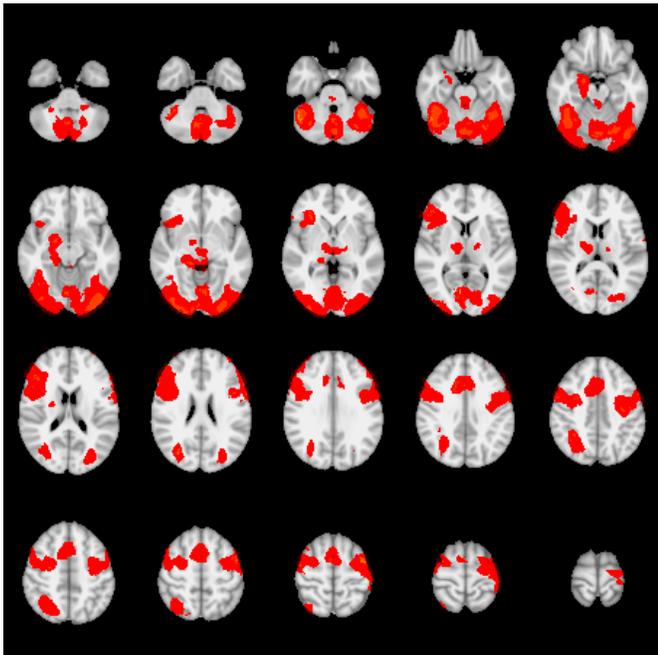


*No consumidores (vista radiológica)*

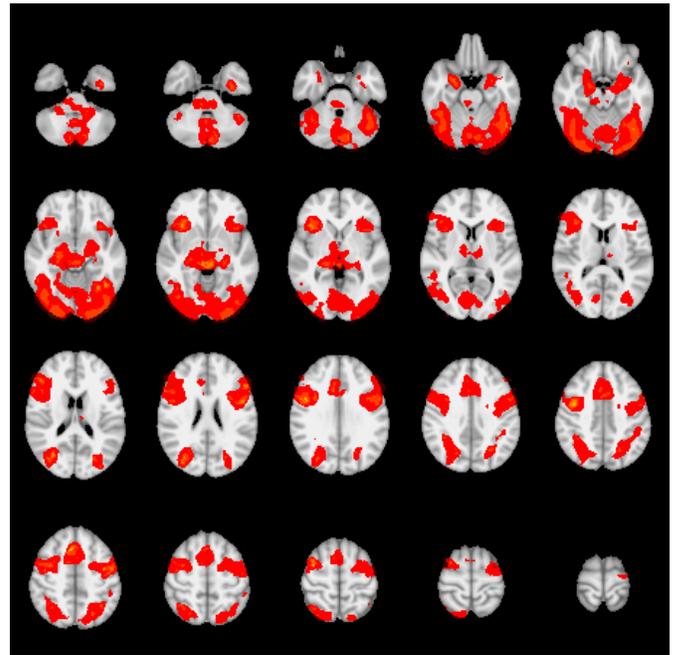
**Figura 12.** Mapas de activación promedio ante estímulos faciales de *Alegría* en consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores

Los consumidores regulares de marihuana activan principalmente regiones de la corteza occipital, giro fusiforme derecho y amígdala derecha. En comparación con los participantes control no consumidores quienes activan amígdala izquierda, corteza occipital, hipocampo y giro del cíngulo.

Mapas de activación ante rostros de **Enojo** (Figura 13)



*Consumidores regulares de marihuana (vista radiológica)*

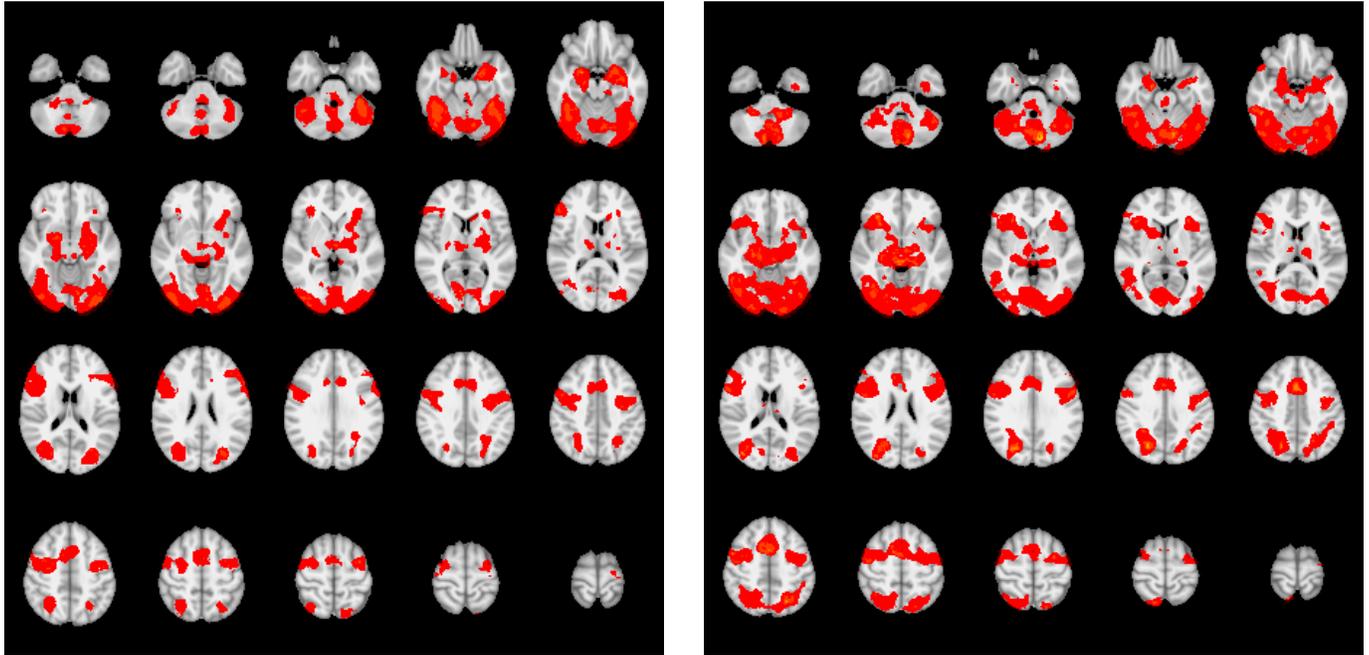


*No consumidores (vista radiológica)*

**Figura 13.** Mapas de activación ante estímulos faciales de *Enojo* en consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores

En los mapas de activación promedio ante estímulos faciales de enojo, los consumidores regulares de marihuana presentan activación principalmente de corteza occipital, amígdala bilateral y giro fusiforme. Los participantes control presentan activación de corteza occipital, amígdala bilateral y giro fusiforme derecho.

Mapas de activación ante rostros de **Miedo** (Figura 14)



*Consumidores regulares de marihuana (vista radiológica)*

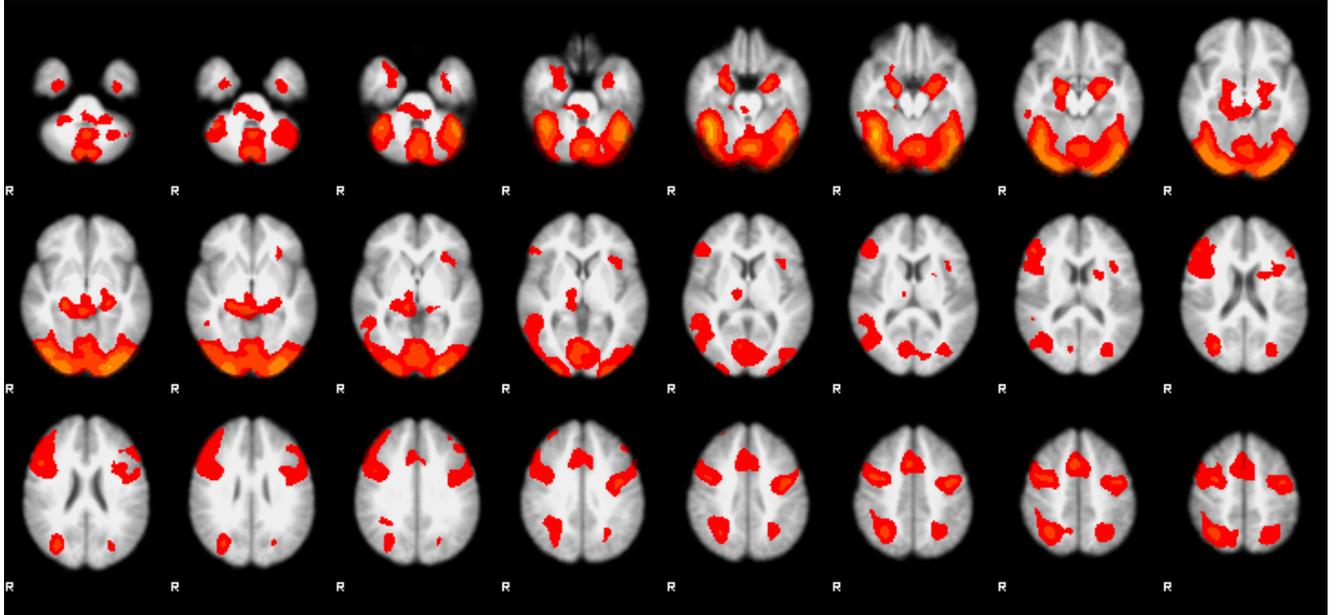
*No consumidores (vista radiológica)*

**Figura 14.** Mapas de activación ante estímulos faciales de *Miedo* en consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores

Los participantes consumidores regulares de marihuana activan regiones de la corteza occipital, amígdala bilateral, giro fusiforme y corteza del cíngulo anterior, en comparación con los participantes control no consumidores que presentan mayor actividad en corteza occipital, corteza anterior del cíngulo y amígdala bilateral.

(d) Mapas de activación promedio de ambos grupos para cada condición:: alegría, enojo y miedo (Figura 15, 16, 17).

Mapa de activación promedio ante rostros de **Alegría** (Figura 15)

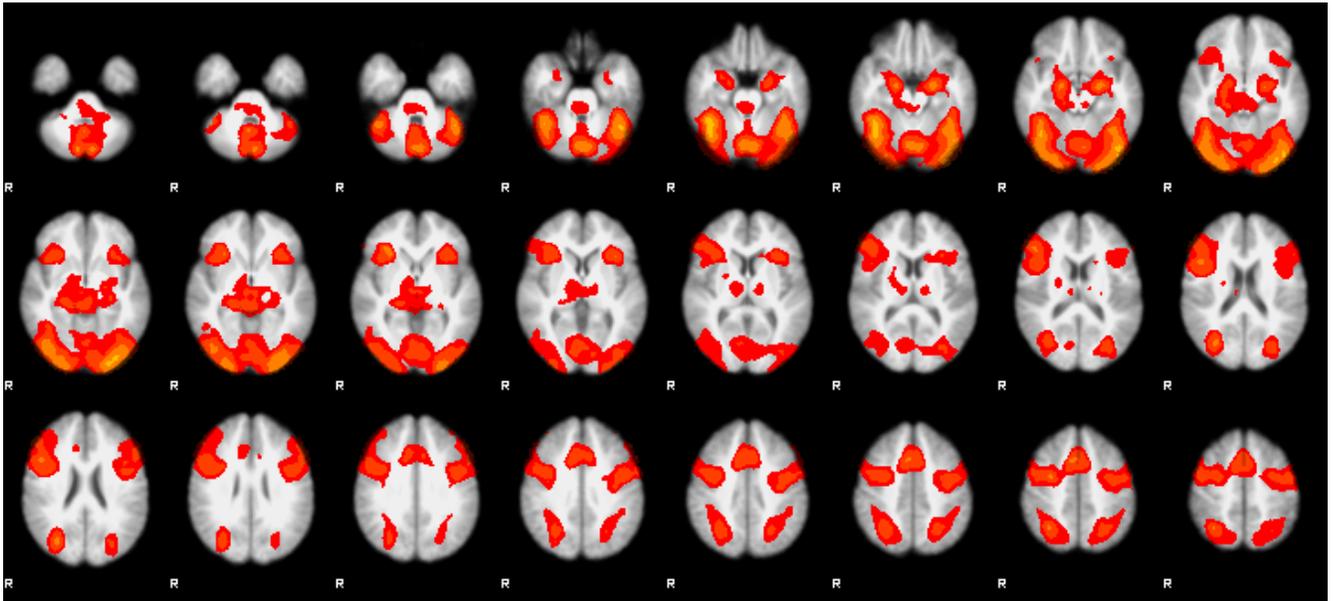


*Consumidores regulares de marihuana y No consumidores (vista radiológica)*

**Figura 15.** Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de *Alegría*.

El mapa de activación promedio entre ambos grupos (consumidores/no consumidores) ante estímulos de *Alegría*, presenta activación de corteza occipital, amígdala bilateral, hipocampo, giro fusiforme y giro del cíngulo.

Mapa de activación promedio ante rostros de **Enojo** (Figura 16)

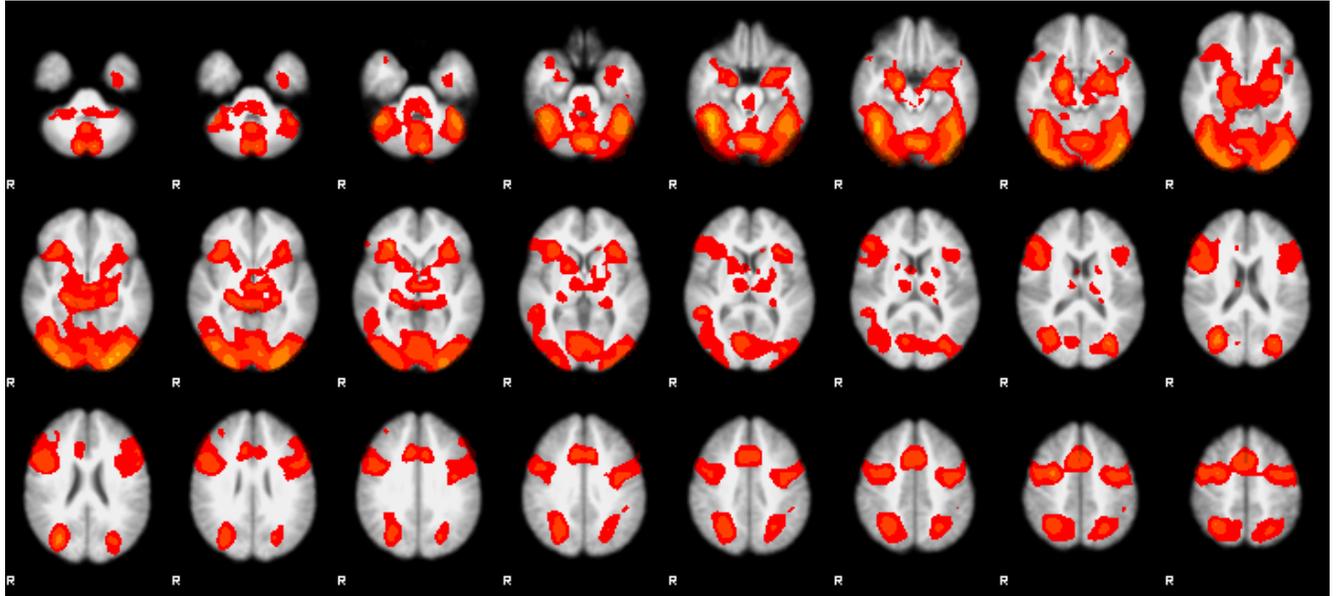


Consumidores regulares de marihuana y No consumidores (vista radiológica)

**Figura 16.** Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de *Enojo*.

El mapa de activación promedio entre ambos grupos (consumidores/no consumidores) ante estímulos de *Enojo*, presenta activación de corteza occipital, amígdala bilateral y giro fusiforme.

Mapa de activación promedio ante rostros de **Miedo** (Figura 17)

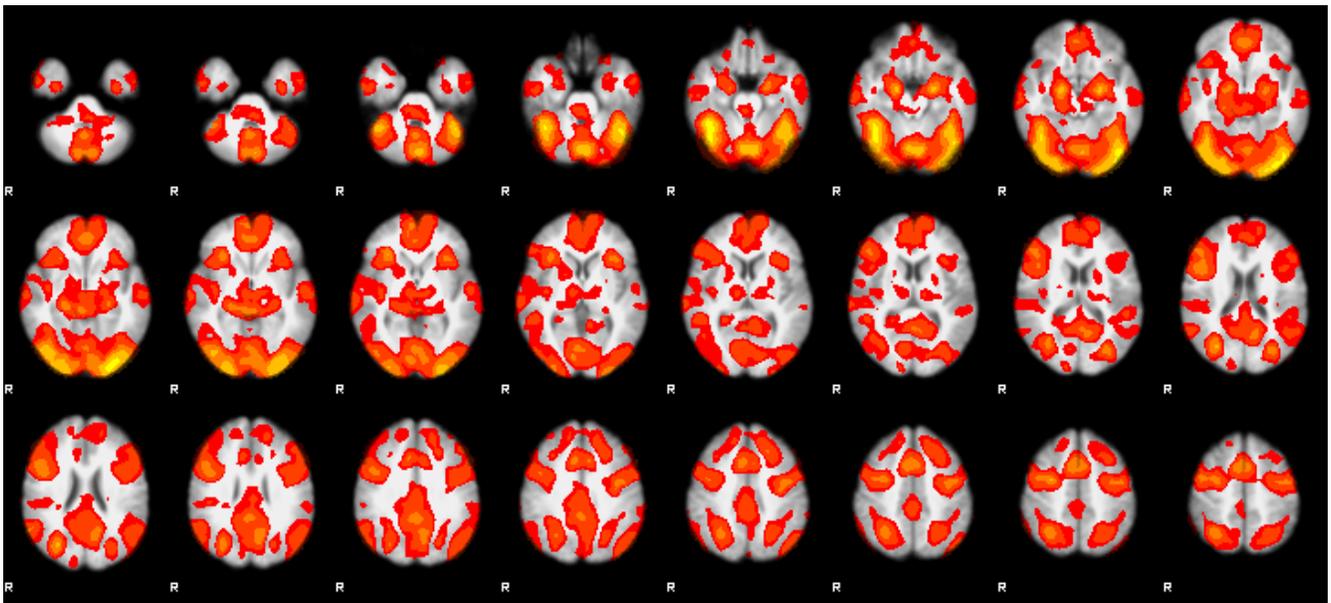


Consumidores regulares de marihuana y No consumidores (vista radiológica)

**Figura 17.** Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de *Miedo*.

El mapa de activación promedio entre ambos grupos (consumidores/no consumidores) ante estímulos de Enojo, presenta activación de corteza occipital, amígdala bilateral, cíngulo anterior, giro fusiforme.

(e) Mapa de activación promedio de ambos grupos (consumidores/no consumidores) para las tres condiciones: alegría, enojo y miedo (Figura 18).



Consumidores regulares de marihuana y No consumidores (vista radiológica)

**Figura 18.** Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de *alegría, enojo y miedo*.

El mapa de activación promedio entre ambos grupos (consumidores/no consumidores) ante estímulos de Alegría, Enojo y Miedo, presenta activación de corteza prefrontal, corteza orbitofrontal, amígdala bilateral, giro fusiforme bilateral, corteza del cíngulo, corteza occipital.

## Discusión

En este estudio examinamos los correlatos neurofuncionales del reconocimiento de tres emociones básicas: alegría, enojo y miedo; en un grupo de consumidores regulares de marihuana y un grupo de participantes control no consumidores. Se buscaron diferencias en la proporción de respuestas correctas, los tiempos de reacción y los patrones de activación en regiones previamente reportadas como esenciales en el reconocimiento de las emociones exploradas.

De acuerdo a las características sociodemográficas de la muestra, los grupos no difirieron en relación a la edad, nivel de escolaridad y estatus socioeconómico. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos en el test AUDIT, *Fargerstrom* y las pruebas neuropsicológicas (MINI, BDI-II, STAI, ASRS-V1.1, Escala de Alexitimia de Toronto TAS-20, PANAS, IRI, QP, ERQ, CERQ, TECA y TIPI), sin embargo, sí mostraron diferencias significativas en el nivel de depresión identificado con el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II), dos participantes consumidores de regulares de marihuana resultaron con un puntaje total, que llegó hasta el extremo de “Depresión moderada” (empero, el resultado del BDI-II no es suficiente para realizar un diagnóstico de depresión, se necesitan evaluaciones complementarias). Estudios previos reportan una alta frecuencia de trastorno depresivo mayor en usuarios de marihuana, que aumenta conforme lo hace la intensidad del consumo (Chen, Wagner, & Anthony, 2002).

Con el fin de minimizar el efecto de estas diferencias en los resultados asociados a la tarea de identificación de emociones, se incluyó el resultado del Inventario de Depresión de Beck como variable confusoria (covariable de no interés), sin embargo no se encontró efecto de la covariable sobre los patrones de activación cerebral, tiempo de reacción y número de respuestas correctas ante el reconocimiento de emociones, en ambos grupos. Lo anterior sugiere que los dos grupos estaban bien emparejados en términos de su estado clínico al momento del escaneo

Durante la tarea de reconocimiento de emociones que presentamos dentro del resonador, se tomó el tiempo de reacción ante cada estímulo y el número de respuestas correctas, y tomando en cuenta ambas variables realizamos un test

ANOVA mixto. sin embargo, no se identificaron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las tres condiciones exploradas. En relación al tiempo de respuesta no se encontró efecto de grupo ni de interacción, pero sí se presentó un patrón diferente de acuerdo a las condiciones, ya que se obtuvo mayor eficacia para responder ante estímulos de alegría en contraste con estímulos de enojo y miedo, ante los cuales la eficacia del tiempo de respuesta fué menor. También se realizó el test de wilcoxon con ambas variables y de acuerdo al número de respuestas correctas durante la presentación de los diferentes estímulos, el grupo de consumidores regulares de marihuana y el grupo de participantes control, mostraron una diferencia significativa durante la presentación de rostros que expresan miedo ( $W = 126.5$ ,  $p = 0.01338$ ), indicando que los consumidores presentan mayor proporción de respuestas correctas en comparación con el grupo control.

Estos resultados difieren con la literatura previa que menciona que una administración de  $\Delta^9$ -THC minutos previos al estudio, disminuye el porcentaje medio de emociones correctamente identificadas (Bossong et al., 2013). El hecho de que, en nuestro estudio, los tiempos de reacción ante las tres condiciones, no hayan diferido entre el grupo de consumidores regulares de marihuana y el grupo control, puede deberse a que no se hizo una administración de  $\Delta^9$ -THC minutos antes del estudio, ya que nuestros participantes consumidores venían con una abstinencia de marihuana promedio de 28 horas.

Con respecto a los hallazgos de imagen, nuestra tarea activó una red de estructuras cerebrales que incluyen la amígdala bilateral, hipocampo, corteza occipital, corteza orbitofrontal, caudado y giro fusiforme derecho. Descomponiendo éstos resultados por tipo de emoción, encontramos que el grupo de consumidores regulares de marihuana exhibió una mayor actividad de la amígdala derecha, ante rostros de alegría, en contraste con el grupo de participantes no consumidores, que presentaron un patrón inverso al activar amígdala izquierda (con una sensibilidad atenuada). De todas las estructuras subcorticales la amígdala es la que se ha relacionado de un modo más consistente con la emoción tanto en animales como en humanos (LeDoux, 2003).

No está claro si la hipersensibilidad de la amígdala ante rostros de alegría en consumidores de marihuana, precedió al consumo regular de ésta, ya que se trata de un estudio transversal. Si la hipersensibilidad de la amígdala derecha precedió al consumo regular de marihuana, lo que podría parecer plausible, dado que aunque los participantes no consumidores presentaron actividad en amígdala izquierda, estos hallazgos generarían inquietudes con respecto a los riesgos asociados al consumo regular de marihuana y la salud emocional. Por ejemplo, una respuesta demasiado positiva al mundo sin sensibilidad al contexto está asociada con los resultados destructivos de la manía (Gruber et al., 2009). Sin embargo, en nuestra tarea, sí había presencia de estímulos positivos.

Aunque la activación de la amígdala aumenta después de la presentación de estímulos negativos, lo que implica un papel de la amígdala como sensible a la información negativa, un trabajo reciente ha descubierto un papel más general para la amígdala como sensible ante estímulos de contenido emocional positivo y negativo (Van Bavel, Packer, & Cunningham, 2008). Desde este punto de vista, la amígdala está ajustada para responder de manera preferente al tipo de estímulo que se considera más relevante para los objetivos de un individuo. Debido a que los eventos ambientales que se consideran relevantes pueden diferir en función del estilo afectivo, la amígdala puede responder diferencialmente al ambiente dependiendo del estilo afectivo de uno (Drevets, 2001; Mayberg, 2003).

El modo más adaptativo de la función de la amígdala puede estar enfocándose tanto en estímulos negativos como positivos, dependiendo de las demandas del entorno. De acuerdo con ésta interpretación, se ha descrito que durante la fase de intoxicación aguda por consumo de  $\Delta^9$ -THC, los usuarios de marihuana presentan una mayor hipersensibilidad de la amígdala, ante rostros de carácter positivo y negativo, debido a una alteración en el procesamiento de emociones (Fusar-Poli, 2009). Aunque nuestro estudio se realiza en consumo regular de marihuana con usuarios en abstinencia previa al estudio, nuestros hallazgos, que reportan un aumento en la actividad de la amígdala derecha ante rostros de alegría, en consumidores regulares de marihuana, son consecuentes con el estudio de Phan et al., (2008).

Sin embargo, los resultados informados aquí son inconsistentes con los de Phan et al., (2008), Bossong et al., (2013) y Gruber et al., (2009), que encontraron reactividad atenuada de la amígdala ante señales de amenaza en adultos después de la administración aguda de  $\Delta^9$ -THC, y usuarios pesados crónicos no intoxicados, respectivamente. Esta divergencia puede deberse a que nuestra muestra estuvo constituida por consumidores regulares de marihuana (consumo mínimo de 3 cigarrillos de marihuana por semana) con una abstinencia de marihuana, de aproximadamente 28 hrs previas al estudio. Otro factor que se pudo ver involucrado en los resultados, es el tamaño de la muestra, ya que nuestro grupo de consumidores estuvo conformado por 14 participantes.

Es importante indicar que estos estudios también controlaron características de salud mental y/o de consumo de otras sustancias, incluyendo alcohol y nicotina.

Las investigaciones previas demuestran hallazgos divergentes con nuestra investigación, razón por la cual se necesita ampliar la muestra y realizar estudios longitudinales, para iluminar la hipótesis que señalamos en este trabajo. Se sugiere más investigación sobre los efectos a largo plazo del consumo regular de marihuana en la población adulta.

Por último, una característica notable de los resultados actuales es que en nuestra muestra, los consumidores regulares de marihuana, informan niveles relativamente bajos de uso. Además, debido a que el grupo de participantes no consumidores, estuvo estrechamente emparejado con el grupo de consumidores regulares de marihuana, se excluyó un rango de posibles factores de confusión, incluidas las comorbilidades de salud mental, dependencia de alcohol, dependencia de nicotina, uso crónico de otras sustancias psicoactivas, etc.

### **Limitantes y trabajo a futuro**

Una de las principales limitantes de éste estudio, es que la Resonancia Magnética funcional es considerada como una aproximación indirecta de la actividad cerebral, sin embargo, tiene la ventaja de ser una herramienta no invasiva. Por tanto, los hallazgos de este trabajo hacen referencia a patrones de actividad cerebral medidos de manera indirecta

Otra limitante con la que nos encontramos, es el tamaño de la muestra. Si bien se ha reportado que un mínimo de 12 sujetos por grupo pueden resultar en un 80% de poder estadístico (Referencia Gary Glover), reportes más recientes sugieren incluir muestras con al menos 16 sujetos por grupo (Referencias, tal vez Poldrack y otros). Por lo que se sugiere reclutar un mayor número de sujetos, lo que pudiera resultar en la identificación de un mayor número de diferencias entre los grupos explorados.

Al ser un estudio transversal observacional, no se puede afirmar que el consumo de marihuana haya causado hipersensibilidad a la amígdala ante estímulos positivos. Para investigar ésta cuestión, se requieren de estudios longitudinales prospectivos o estudios de gemelos discordantes, que permitan explorar relaciones causales entre hábitos de consumo y los patrones de actividad cerebral y conductas asociadas.

Como se trataba de un estudio transversal, no se puede afirmar que el consumo de marihuana haya causado hipersensibilidad a la amígdala ante estímulos positivos. Para investigar ésta cuestión, se sugiere la realización de un seguimiento de la muestra y un análisis longitudinal, que informará si la hipersensibilidad a estímulos positivos precede al uso regular de marihuana y también nos ayudará a concluir, si ejerce el mismo efecto ante estímulos de miedo y enojo.

Finalmente, un estudio longitudinal incluso de estos mismos participantes, permitiría explorar si el consumo regular de marihuana y las diferencias en el reconocimiento de emociones faciales, están relacionadas al inicio de trastornos clínicamente relevantes.

## Literatura consultada

1. Nardi, B., Capecchi, I., Fabri, M., Polonara, G., Salvolini, U., & Bellantuono, C. (2008). 46(3), 168–181.
2. Manuscript, A. (2010). NIH Acceso público. Alcohol, 105(617), 139–153. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.06.019>.Altered
3. Fedotov, Y. (2015). Informe mundial sobre las drogas, 15.
4. Fusar-Poli, P. (2009). Distinct Effects of  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol and
5. Cannabidiol on Neural Activation during Emotional Processing. Archives of General Psychiatry, 66(1), 95. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.519>
6. Rivera-olmos, V. M., Parra-bernal, M. C., Marijuana, M., Control, N., Medicinal, M., & Medicamentos, C. De. (2016). Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales, 54(832).
7. Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R. K., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. European Neuropsychopharmacology, 25(3), 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>
8. López, Á., Esther, G., & Niizawa, C. (2014). Cannabis sativa L ., una planta singular.
9. Saito, T., & Sadoshima, J. (2016). HHS Public Access, 116(8), 1477–1490. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303790>.The
10. Conde, R. P. (2005). Mapeo facial de emociones sintéticas.

11. Chertorivski, S. (2011). Encuesta Nacional de Adicciones 2011 Drogas Ilícitas. Retrieved from [http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA\\_2011\\_DROGAS\\_ILICITAS\\_.pdf](http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_DROGAS_ILICITAS_.pdf)
12. Gordillo, F., Pérez, M., Arana, J., Mestas, L., & López, R. (2015). Papel de la experiencia en la neurología de la expresión facial de las emociones. *Rev Neurol*, 60(7), 316–320. Retrieved from <http://www.neurologia.com/pdf/Web/6007/bn070316.pdf>
13. Contreras, A. E. R., & Garc, P. (2014). No Title.
14. Cavieres F., A., & Valdebenito V., M. (2007). Déficit en el reconocimiento de emociones faciales en la esquizofrenia. Implicaciones clínicas y neuropsicológicas. *Revista*, 45(2), 120–128.
15. Carranza, R. R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35(3), 247–256.
16. Toledo, E., Eugenia, I., Mejía, B., Claire, M., Ramírez, G., & Mauricio, D. (2009). Artículos.
17. Troup, L. J., Bastidas, S., Nguyen, M. T., Andrzejewski, J. A., Bowers, M., & Nomi, J. S. (2016). An event-related potential study on the effects of cannabis on emotion processing. *PLoS ONE*, 11(2), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149764>
18. Amorim, P. (2002). Mini international neuropsychiatric interview (MINI). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 106–115. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>
19. Ardila, A., Uu, E. E., Fundamentos, C., & Evaluación, D. (2012). Índice.
20. Adamson, S. J., Kay-Lambkin, F. J., Baker, A. L., Lewin, T. J., Thornton, L., Kelly, B. J., & Sellman, J. D. (2010). An improved brief measure of cannabis misuse: The Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R).

Drug and Alcohol Dependence, 110(1–2), 137–143.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.017>

21. Babor, T. F., Higgins-biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (n.d.). Cuestionario de Identificación, 1–40.
22. Wang, Y. P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 416–431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
23. Guillén-Riquelme, A., & B.-C. (2011). Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los ítems en el Inventario de Rasgos del Estado de Ansiedad (STAI). *Psicothema*, 23, 510–515.
24. Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., & Ugurbil, K. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage*, 80, 62–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>
25. Glasser, M. F., Smith, S. M., Marcus, D. S., Andersson, J. L. R., Auerbach, E. J., Behrens, T. E. J., Van Essen, D. C. (2016). The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nature Neuroscience*, 19(9), 1175–87. <https://doi.org/10.1038/nn.4361>
26. Ferrari, A. C., Meyer, J. C., Scardaci, V., Casiraghi, C., Lazzeri, M., Mauri, F., Geim, A. K. (2006). Raman spectrum of graphene and graphene layers. *Physical Review Letters*, 97(18).
27. World Health Organization. (2010). WHO | Cannabis. Retrieved from [http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)
28. Bear, M; Connors, B; Paradiso, M. (2014). *NEUROSCIENCE Exploring the Brain*. Lippincott Williams & Wilkins, (1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

29. Longo, Dan. Fauci, Anthony. Kasper, Dennis. Hauser, S. J. L. L. J. (2012). Harrison Principios de Medicina Interna. Harrison Principios de medicina interna (Vol. 18). <https://doi.org/10.4321/S0212-71992005000300002>
30. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., E. (2001). Neuroscience. Sunderland (MA): Sinauer Associates.
31. Concha, L. (2016). Resonancia magnética.
32. Sell, E. (2007). Resonancia magnética funcional. *Medicina*, 67(6 I), 661–664.
33. Armony, J. L., Trejo Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2), 36–50. <https://doi.org/10.5579/rnl.2012.010>
34. Dolores, L., & Moreno, C. (n.d.). Medicamentos huérfanos.
35. Zhang, H., Japee, S., Nolan, R., Chu, C., Liu, N., & Ungerleider, L. G. (2016). Face-selective regions differ in their ability to classify facial expressions. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.045>
36. Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1087>
37. Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., & Przuntek, H. (n.d.). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions.
38. Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., ... Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
39. Dalgleish, T., Dunn, B. D., & Mobbs, D. (2009). Affective Neuroscience: Past, Present, and Future. *Emotion Review*.

## Lista de figuras

- 1 Molécula tetrahidrocannabinol .....
- 2 Regiones que expresan el receptor cannabinoide CB1 en Sistema Nervioso Central .....
- 3 Distribución de  $\Delta^9$ -THC después de una administración única en plasma y tejidos corporales. La fase rápida (en minutos) indica una absorción rápida del fármaco por los tejidos que contienen grasa, la fase lenta (en días) muestra la liberación de  $\Delta^9$ -THC por estos tejidos .....
- 4 Estructuras del Sistema Límbico .....
- 5 Efecto BOLD, activación neuronal local debida a la sobrecompensación del flujo sanguíneo cerebral regional .....
- 6 Transparencia de instrucciones del paradigma que se presentó dentro del resonador .....
- 7 Diseño del paradigma en bloques, que incluye las tres condiciones: alegría, enojo y miedo y la línea base ó control .....
- 8 Modelo del paradigma en FSL, FEAT primer nivel .....
- 9 Tiempo de reacción (ms), ante cada condición; alegría, enojo y miedo, entre consumidores regulares de marihuana y participantes no consumidores .....
- 10 Porcentaje de respuestas correctas (%), dadas las tres condiciones alegría, enojo y miedo, entre consumidores regulares de marihuana y participantes no consumidores .....
- 11 Diferencia de la actividad de la amígdala derecha entre consumidores regulares de marihuana y partiipantes no consumidores .....
- 12 Mapas de activación promedio ante estímulos faciales de Alegría en consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores ...

- 13 Mapas de activación ante estímulos faciales de Enojo en consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores .....
- 14 Mapas de activación ante estímulos faciales de Miedo en consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores .....
- 15 Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de Alegría .....
- 16 Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de Enojo .....
- 17 Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de Miedo .....
- 18 Mapa de activación promedio de ambos grupos: consumidores regulares de marihuana y participantes control no consumidores, ante estímulos faciales de alegría, enojo y miedo .....

**Lista de tablas**

- 1 Características de la muestra .....
- 2 Pruebas neuropsicológicas .....
- 3 Tiempos de reacción (ms) .....
- 4 Porcentaje de respuestas correctas (%) .....
- 5 Wilcoxon entre Regiones de Interés (ROI's) .....