



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

Alteraciones en Sustancia Blanca en Consumidores de Cannabis

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Gina P. Monteverde Muir

TUTOR:

Dr. Sarael Alcauter Solorzano

Depto. de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dr. Luis Concha Loyola

Depto. de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, UNAM

Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras

Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, Facultad de Psicología, UNAM



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Resumen Español	3
Resumen Inglés	4
Agradecimientos	5
Glosario de Abreviaturas	6
1. Introducción.....	8
2. Antecedentes	11
2.1 Neuroimagen Sensible a Difusión e Integridad de la Sustancia Blanca.....	11
2.2 Integridad de la Sustancia Blanca y su asociación con la Cognición	17
2.3 El Sistema Endocannabinoide.....	18
2.4 Cannabis: Efectos Agudos y Crónicos.....	25
3. Justificación.....	33
4. Hipótesis	34
5. Objetivos	34
6. Método.....	35
6.1. Criterios de Selección	36
Criterios de inclusión.....	37
Criterios de exclusión.....	37
Criterios de eliminación.....	38
6.2 Batería de Evaluaciones.....	38
Calendario de Consumo y Entrevista.....	38
AUDIT (<i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>) Test de Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol.....	39
Test de Fagerström de Dependencia de la Nicotina.....	40
Inventario de Depresión Beck II	40

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> , STAI).....	40
Escala de Autodetección para Adultos V1.1 (<i>Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist</i> , ASRS)	41
Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)	43
6.3 Preprocesamiento de Imágenes y Análisis Estadísticos	47
Análisis de datos	54
7. Resultados	55
7.1 Hallazgos Estructurales	56
7.2 Alteraciones Cognitivas	60
8. Discusión	67
9. Conclusiones	76
9.1 Limitantes y Prospectivas	76
Referencias	79
Apéndice	91
I Batería de Evaluaciones	91
a Calendario de Consumo y Entrevista.....	91
b AUDIT Test de Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol .	92
c Evaluación de Dependencia a Nicotina.....	93
d Inventario de Depresión Beck BDI II	94
e STAI Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo.....	95
f ASRS - Escala de Autodetección de TDAH para Adultos V1.1	97
II Lista de Figuras	98
III Lista de Tablas	99

Resumen Español

Estudios previos que utilizan técnicas de Resonancia Magnética, en particular, la neuroimagen sensible a difusión, han presentado resultados contradictorios sobre qué alteraciones cerebrales pueden asociarse con altos niveles de consumo de cannabis; tampoco se ha aclarado la relación entre las afecciones estructurales y las cognitivas. El presente trabajo contribuye a la caracterización de las alteraciones de sustancia blanca asociadas al consumo crónico o habitual de cannabis, y a su vez, explora si las alteraciones se relacionan con variables psicométricas.

Estudiamos la integridad del tejido de los principales tractos y evaluamos la función cognitiva mediante pruebas neuropsicológicas. Los resultados obtenidos amplían los hallazgos sobre los efectos del uso habitual de cannabis, apoyando la idea de qué se asocia a diferencias microestructurales en varios tractos, posiblemente al alterar los procesos de mantenimiento y de desarrollo neural normal. A su vez demostramos que las alteraciones estructurales en consumidores crónicos de cannabis se acompañan de déficits cognitivos en procesos que desempeñan las áreas comprometidas, siendo las funciones que dependen de la corteza prefrontal dorsolateral y orbitomedial las que presentan mayores alteraciones. También proporcionamos evidencia de que las medidas de integridad proporcionadas por el modelo de DTI se relacionan con el rendimiento cognitivo.

Resumen Inglés

Previous studies using magnetic resonance techniques, in particular, diffusion-weighted neuroimaging, have presented contradictory results on which brain areas can be compromised with high levels of cannabis use; the relationship between structural and cognitive affections has not been clarified either.

The present work contributes to the characterization of the possible white matter alterations related to chronic and heavy cannabis use, and in turn, their relation with psychometric variables. We explored the microstructural integrity of the main tracts using the diffusion tensor model, i.e. Diffusion Tensor Imaging (DTI) and evaluated cognitive function through neuropsychological tests. The results obtained extend the findings on the effects of regular use of cannabis, supporting the idea that it relates to microstructural differences in several tracts, potentially by altering the processes of maintenance and normal neural development. At the same time, we demonstrate that structural alterations in heavy cannabis users are accompanied by cognitive deficits in processes performed by affected areas, with the functions that depend on the dorsolateral and orbitomedial prefrontal cortex presenting the greatest alterations. We also provide evidence that microstructural integrity is related to cognitive performance.

Agradecimientos

Poder formar parte del alumnado de la UNAM Juriquilla fue una experiencia maravillosa la cual debo agradecer no sólo a mi familia, que me apoyo a incursionar en esta nueva aventura, si no también a todos los pioneros que instauraron el programa de Neurobiología y formaron el Instituto aquí en Querétaro, la hermosa ciudad que nos acoge y brinda la oportunidad de crecer con ella. Durante mi maestría pude conocer diferentes compañeros, colegas e investigadores que además de enseñarme sobre la ciencia me enriquecieron como persona, y aunque no voy a mencionar a cada uno de manera individual a todos los profesores, administrativos, técnicos, y personal de intendencia que colaboraron en mi formación, quiero agradecerles por hacer del INB una casa de estudios de excelencia.

Particularmente quisiera agradecer al Dr. Fernando Barrios y al Dr. Sarael por recibirme en su Laboratorio, su paciencia y brindarme toda la atención necesaria para desarrollarme académicamente durante mis estudios; trabajar en el Lab C-12 ha sido de las experiencias mas gratas y enriquecedoras de mi vida. Al Dr. Luis Cocha por sus clases de resonancia que provocan epifanías, a la Dra. Alejandra Ruíz por su atención y dedicación a la mejoría de todos los detalles de mi trabajo. A Leonor Casanova y el equipo de Asuntos Escolares, quienes siempre con gusto nos informaban sobre los procedimientos y facilitaron todos los tramites. Adicionalmente, a todos los Barrichonchis por todo lo que compartimos, por aguantarme en tiempos de estrés y estar siempre dispuestos a ayudar en lo que se necesitaba.

Por último, debo agradecer a Ma. De Lourdes Lara Ayala, Nuri Aranda, Ramón Martínez Olvera, Alberto Lara Rubalcava y Omar González Hernández por el apoyo técnico en el transcurso de mis estudios. A Deisy Gasca Martínez por el acceso y apoyo en la Unidad de Análisis Conductual del INB. A Arafat Angulo Perkins, Leopoldo González Santos, Juan José Ortiz Retana y Erick Humberto Pasaye Alcaraz por el apoyo en la planeación técnica, adquisición y administración de datos de imagen por resonancia magnética; a César Arturo Domínguez Frausto por el apoyo en la revisión radiológica de imágenes por resonancia magnética. Al Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM) y al CONACYT por la beca 453791. Este trabajo fue apoyado por los fondos CONACYT PN-247428 y PAPIIT-DGAPA IA204217.

Glosario de Abreviaturas

AG	Anandamida.
AEA	Araquidoniletanolamida.
ASRS	Auto-reporte de Tamizaje del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en la vida adulta v1.1.
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test, Test de Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol.
BANFE	Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales.
BDI-II	Beck Depression Inventory, Inventario de Depresión Beck.
CBD	Cannabidiol.
CBR1	Receptores cannabinoides subtipo 1, abundantes en SNC.
CBR2	Receptores cannabinoides subtipo 2.
COF	Corteza orbitofrontal.
CPF	Corteza prefrontal.
CPFA	Corteza prefrontal anterior.
CPFDL	Corteza prefrontal dorsolateral.
CPFM	Corteza prefrontal medial.
DA	Difusividad Axial.
DR	Difusividad Radial.
eCB	Endocannabinoides.
FA	Fracción anisotrópica o Anisotropía Fraccional.
FMe	Fórceps menor.
FMa	Fórceps mayor.
FOcc	Fascículo fronto – occipital.
FE	Funciones ejecutivas.
FLI	Fascículo longitudinal inferior.
ISD	IRM sensible a difusión.
IRM	Imagen por Resonancia Magnética.
ISB	Integridad de la sustancia blanca.
MT	Memoria de trabajo.
OBM	Orbitomedial.
RadTA	Radiaciones talámicas anteriores.
SEC	Sistema endocannabinoide.
SNC	Sistema nervioso central.

STAI	Inventario de ansiedad estado-rasgo.
TBSS	Tract Based Spacial Statistics, estadística espacial basada en tractos
THC	Delta-9-tetrahidrocannabinol, principal psicoactivo de la cannabis.
UNC	Fascículo uncinado.

1. Introducción

La planta de *Cannabis*, ha sido cultivada durante milenios para obtener materiales, alimentos y aceite (Mechoulam, 2011). En la actualidad el uso principal persigue los efectos psicoactivos y medicinales que provienen de los componentes de la flor de la planta, conocida comúnmente como marihuana, convirtiéndola en la droga más ampliamente cultivada, traficada y consumida, sumando a 183 millones de usuarios en 2014 (Domitile, 2014; World Health Organisation-UNODC, 2014). Sin embargo, la investigación sobre la marihuana o cannabis, términos que en el uso común suelen utilizarse de manera intercambiable, se ha visto limitada por su prohibición e ilegalidad debido a sus conocidos efectos psicoactivos (Devinsky, 2015; Grayson, 2015).

Los primeros avances en la investigación de cannabinoides vinieron de Israel en la década de 1960 y su estudio sigue atrayendo a científicos y empresas de tecnología de todo el mundo para estudiar los componentes de la planta y llevar a cabo ensayos clínicos de cannabis medicinal (Grayson, 2015). Aunque la incorporación de la cannabis o cannabinoides específicos al sector de la salud sigue siendo un tema muy controversial, en los últimos años comienza a plantearse que la regulación legal del cannabis y sus derivados puede contribuir a solucionar problemas sociales asociados a su consumo, incluyendo el narcotráfico (Domitile, 2014); los primeros países en tomar una postura más tolerante con respecto al uso y posesión de cannabis fueron Canadá y Holanda, quienes a finales de los 1970s instauraron programas gubernamentales que

permitían a compañías especializadas suministrar cannabis medicinal (refiriéndose al uso de cannabinoides en cualquier presentación para tratar o aliviar síntomas). Otros gobiernos también están permitiendo un acceso más amplio al cannabis, con algunas jurisdicciones dirigiéndose hacia la legalización total (Grayson, 2015). Con respecto a México, a principios del 2016, el gobierno federal llevó a cabo, el "Debate Nacional sobre el Uso de la Cannabis", donde concluyeron que el consumo de cannabis debe atenderse de manera particular desde una óptica de salud pública y la perspectiva de los derechos humanos; por lo tanto es necesario investigación científica para informar acerca de los mecanismos de acción de sus sustancias activas, además del impacto individual y social que ocasiona su consumo.

Los hechos mencionados contribuyen al aumento de la aprobación social y con ello un aumento en el consumo de cannabis, tanto por razones lúdicas como medicinales. Gran parte del consumo lúdico persigue diversos efectos psicoactivos que produce la sustancia, por lo que se sabe que algunos componentes inciden directamente sobre el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, aún no se comprenden del todo los diferentes mecanismos y procesos que se desencadenan por el consumo agudo o crónico de cannabis (Curran, 2016). Existe evidencia de que los componentes del cannabis intervienen en procesos fisiológicos importantes del neurodesarrollo y mantenimiento neuronal (Mechoulam and Parker, 2011). Estudios indican que el abuso de sustancias puede provocar alteraciones a nivel cerebral, que se reflejan tanto en déficits cognitivos, como en cambios estructurales que afectan en particular a la sustancia blanca (Mandelbaum, 2017), pero no se ha determinado la

relación anatómica y cognitiva de las alteraciones observadas en los consumidores. Efectos sobre dominios como son la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal y algunas funciones ejecutivas han sido reportados en diversas investigaciones, sin embargo, se desconocen detalles sobre el progreso de los deterioros y su prevalencia con el tiempo después del consumo continuo o periodos de abstinencia (Filbey *et al.*, 2015; Curran *et al.*, 2016; Mandelbaum and de la Monte, 2017).

A pesar de que se han realizado numerosos estudios con consumidores de cannabis, la falta de consenso y estándares referentes al estudio y consumo de cannabis, en adición al estatus de prohibición en algunos países, complica la replicación y traslación de los hallazgos (World Health Organisation, 2016). Conocer la asociación entre el consumo de cannabis, la integridad de la sustancia blanca cerebral (ISB) y la cognición permite tener una mejor comprensión de los posibles efectos del consumo habitual de cannabis sobre el sistema nervioso.

La presente tesis pretende contribuir al campo de investigación de las asociaciones entre el cannabis y la integridad del SNC, mediante el estudio de la ISB en consumidores crónicos de marihuana, haciendo uso de técnicas de imagen por resonancia magnética. Exploramos cual es la relación entre la ISB, los hábitos de consumo, como duración, dosis y frecuencia, y el desempeño cognitivo, aportando nuevas evidencias que permitan aclarar parte de los resultados contradictorios reportados en la literatura e informar sobre posibles efectos asociados al consumo de cannabis.

2. Antecedentes

2.1 Neuroimagen Sensible a Difusión e Integridad de la Sustancia Blanca

Las técnicas de imagenología por resonancia magnética (IRM) resultan esenciales para estudiar la estructura del cerebro ya que son herramientas no invasivas y permiten evaluar *in vivo* varios aspectos de diferentes tejidos en condiciones de salud o enfermedad. Además, existen aplicaciones que se derivan de la tecnología de IRM que aprovechan fenómenos físicos específicos para analizar diferentes características y propiedades de tejidos biológicos como es la **IRM sensible a difusión (ISD)** utilizada en este estudio (Soares *et al.*, 2013).

La IRM se basa en los principios electromagnéticos de la materia; en esta técnica es necesario someter a los pacientes y/o voluntarios a un fuerte campo magnético que alinea el momento magnético dipolar de los núcleos de hidrógeno dentro del organismo con el campo principal del equipo. Los núcleos subsecuentemente precesan, como trompo en rotación, alrededor del campo magnético a una frecuencia conocida como Frecuencia *de Lamor*. A continuación, se excita selectivamente a los núcleos de hidrógeno, típicamente con un pulso de radiofrecuencia de 90°, provocando un vector de magnetización en el plano transversal a la dirección del campo magnético principal, que puede ser detectado por una antena. La frecuencia de precesión de los protones es determinada por la fuerza del campo

magnético, por lo que mediante la aplicación de gradientes en el campo magnético se realiza una codificación espacial de la señal (Johansen *et al.*, 2009).

Una de las aplicaciones clínicas más exitosas de la IRM es la ISD ha sido en el manejo del infarto cerebral, gracias a Michael Moseley (1990), quien descubrió que la difusión del agua disminuye considerablemente en el tejido cerebral en cuestión de minutos después de una restricción en la sangre; desde entonces se ha convertido en un procedimiento de diagnóstico útil para la evaluación y el tratamiento de pacientes con sospecha de infarto cerebral (Soares *et al.*, 2013). Posteriormente, los estudios de Peter Basser (1994), donde caracteriza detalladamente la anisotropía de difusión, encauzaron la aplicación del modelo matemático conocido como el modelo del tensor a las imágenes de difusión, desarrollando la imagen por tensor de difusión (DTI, por las siglas de *Diffusion Tensor Imaging*), la cual permite modelar y caracterizar las principales direcciones de difusión del agua en el tejido y estimar la configuración tridimensional de las fibras de sustancia blanca (Johansen-Berg and Behrens, 2009; Feldman *et al.*, 2010).

Para la adquisición de ISD se “sensibiliza” la medición de la difusión en diferentes direcciones para determinar mediante la relación de dos señales de IRM, la atenuación en la intensidad debida a la difusión de las moléculas de agua. Dicha sensibilización refiere a la aplicación de gradientes a lo largo del tejido en distintas direcciones, ocasionando desfasamientos proporcionales a la difusión del agua en esa dirección que afectan la magnetización neta recibida por la antena. La señal obtenida

contiene información valiosa sobre la difusión del agua en las diferentes regiones del tejido y mediante modelos matemáticos pueden ser procesadas para generar mapas que reflejan tales propiedades (Le Bihan and Lima, 2015; Mueller *et al.*, 2015). Adicionalmente se pueden calcular diferentes parámetros que simplifican su interpretación, como es el coeficiente de difusión aparente del agua (ADC, por las siglas en inglés de *apparent diffusion coefficient*; Le Bihan *et al.*, 1986)

En un medio homogéneo, como el líquido cefalorraquídeo, los desplazamientos aleatorios de las moléculas resultantes de la agitación térmica (movimiento browniano) obedecen a una ley estadística descrita por Einstein en 1905. La distancia media recorrida por las moléculas aumenta linealmente con la raíz cuadrada del tiempo, por lo que para el agua a temperatura corporal, el 68 % de las partículas se habrán movido alrededor de $17 \mu\text{m}$ durante 50 ms. (Johansen *et al.*, 2009). Cuando el movimiento de las moléculas de agua tiende a ser igual en todas las direcciones espaciales se conoce como **difusión isotrópica** (Figura 1A), esto ocurre cuando no existen barreras que interfieran ante la movilidad de las moléculas (Le Bihan *et al.*, 2014).

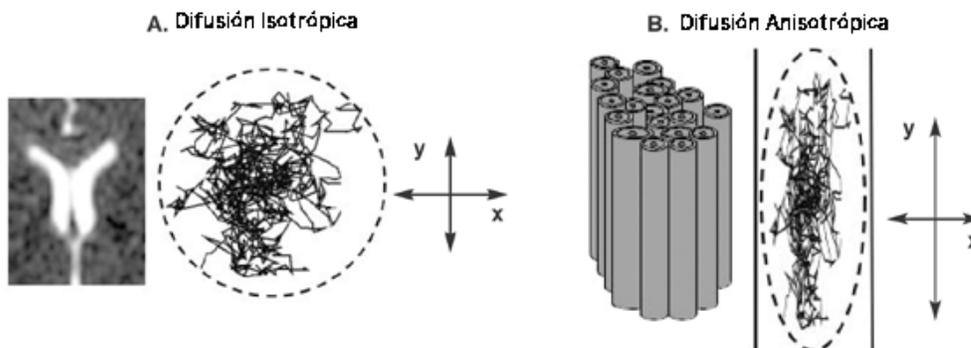


Figura 1. Representación del movimiento del agua en el tejido biológico

(Modificada de Roceanu et al., 2012) .

De manera contraria, en otros tejidos, el movimiento de partículas es restringido por la presencia de las estructuras celulares que determinan su arquitectura (*Figura. 1B*). La presencia de barreras estructuradas y orientadas ocasiona que el movimiento se presente en una dirección principal y se observe una **difusión anisotrópica** (Alexander et al., 2007; Mueller et al., 2015). Un alto índice de anisotropía y difusión restringida perpendicular a la dirección de difusión principal se consideran indicaciones de microestructura sana o madura de la sustancia blanca (Johansen et al., 2009; Feldman et al., 2010).

El modelo de DTI es a menudo representado en términos de un elipsoide que proporciona un marco de referencia interno de probabilidad de la dirección y cantidad de difusión de las moléculas (*Figura. 2*). Los ejes principales del elipsoide están dados por los vectores propios, o *eigenvectores*, brindando información valiosa para caracterizar la orientación local de los haces de fibras, y realizar análisis morfológicos y cuantitativos de los tractos cerebrales (Concha, 2014; Mueller et al., 2015). Por ejemplo, se ha mostrado que la disminución de la difusión paralela a los tractos de fibra (λ_1) corresponde principalmente a la degeneración axonal, mientras que el aumento de la difusión perpendicular (λ_2, λ_3) es principalmente moderada por la degradación de la mielina (Concha et al., 2006; Gross et al., 2006; Alexander et al., 2007).

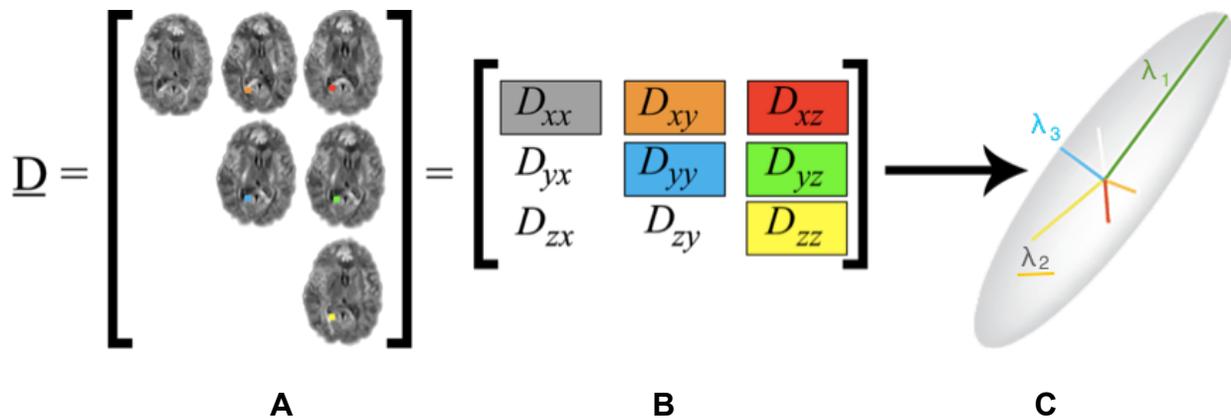


Figura 2. Representación de los eigenvectores de DTI para un voxel a partir de las ISD. Cada imagen es adquirida aplicando gradientes en diferentes direcciones (A) permitiendo calcular la magnitud del movimiento y generar la matriz (B) que modela el tensor del voxel (C). Modificado de <http://www.diffusion-imaging.com/2015/10/what-is-diffusion-tensor.html>

A partir de las ISD y el DTI se han desarrollado métodos estadísticos que permiten hacer inferencias acerca de la integridad de la sustancia blanca cerebral (ISB), que refiere a las cualidades de organización y composición de la sustancia blanca. Entre los parámetros más utilizados para evaluar la ISB y describir las propiedades de difusividad encontramos la fracción de anisotropía (FA), la difusividad media (DM), la difusividad axial (DA) y la difusividad Radial (DR); su estimación nos permite inferir si existen alteraciones en el volumen, organización, orientación, mielinización o densidad del tejido. Estas medidas, descritas en la Tabla 1, son indicadores reconocidos en el ámbito de neuroimagen debido a su utilidad demostrada en un gran número de estudios (Feldman *et al.*, 2010). Por ejemplo, la FA refleja en valores de 0 a 1, la movilidad direccional del agua y se observa que en los tractos compuestos de fibras normales, la difusión de agua se da en una dirección principal (FA alta), mientras que en los tractos degenerados, disminuye sustancialmente (Beaulieu, 2002; Concha, 2014).

Tabla 1. Parámetros de ISD y DTI

Parámetro	Abr.	Fórmula	Características
Coefficiente de difusión aparente del agua	ADC	$\frac{I_1}{I_2} = \exp(-bADC)$	Coefficiente de difusión aparente del agua calculado a partir de la diferencia en la intensidad (I) dos señales de ISD.
Fracción de Anisotropía	FA	$\sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$	Medida generalizada de 0 a 1 y brinda información sobre la ISB y la existencia de una dirección principal de difusión. Valores cercanos a cero nos indican que la difusión es prácticamente la misma en todos los sentidos.
Difusividad Axial	DA	λ_1	Índice de difusión a lo largo del eje principal. Se ve incrementado a lo largo de un desarrollo normal. Sensible a lesiones axonales.
Difusividad Media	DM	$\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$	Difusividad promedio de las tres principales direcciones de difusión se relaciona con la compactación de las fibras, relacionado a la mielinización de estas.
Difusividad Radial	DR	$\frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$	Índice de difusión a lo largo del eje transversal, e incrementa en la SB con disminución en la mielina. Relacionada con el diámetro y densidad axonal.

Para poder estimar adecuadamente los valores de los componentes principales del elipsoide en cada voxel, primero se deben efectuar algunos procedimientos para utilizar los datos obtenidos a partir del equipo de RM. El preprocesamiento de la imágenes incluye la corrección de movimiento de la cabeza e inhomogeneidades del campo magnético, entre otras transformaciones lineales y no lineales, utilizando programas computacionales específicos para esta tarea, que en este caso fueron los proporcionados por la biblioteca de FSL.

2.2 Integridad de la Sustancia Blanca y su asociación con la Cognición

Gran parte del volumen cerebral lo comprende la sustancia blanca, un complejo sistema de fibras axonales (fascículos y comisuras) recubiertas de mielina que conforman las conexiones neuronales que unen a los cuatro lóbulos del cerebro (frontal, temporal, parietal y occipital), las estructuras subcorticales y proyecciones hacia/desde el sistema nervioso periférico (Mori and Zhang, 2006; Feldman *et al.*, 2010). Caracterizar la sustancia blanca es importante, ya que es el sustrato anatómico de la conectividad estructural cerebral y sus alteraciones están relacionadas a deficiencias cognitivas (Beaulieu, 2002; Mori and Zhang, 2006).

La ISB de los lóbulos frontales sigue un patrón exponencial de maduración desde la infancia hasta la edad adulta con considerable variación regional, que ayuda a explicar el continuo crecimiento del control cognitivo en este periodo (Lebel *et al.*, 2008). La evidencia señala que conforme el cerebro aumenta su mielinización y los haces de fibras maduran de la infancia a la adolescencia tardía, la restricción del movimiento de difusión del agua a lo largo del eje principal de un axón aumenta debido a una compactación de las fibras y a un espacio intracelular más restringido (Mori *et al.*, 2006; Lebel *et al.*, 2008).

También se ha relacionado la ISB con diversos procesos cognitivos, por ejemplo, los adultos y los niños a quienes se les dificulta la lectura, en comparación con lectores hábiles, presentan menor FA de manera bilateral en regiones

temporoparietales, lo que sugiere que estas alteraciones en la conectividad se asocian con el trastorno de lectura (Feldman *et al.*, 2010). Las asociaciones entre las medidas estructurales y las medidas de la función cognitiva, como las puntuaciones de lectura, sugieren que las variaciones en la microestructura de la sustancia blanca pueden estar asociadas con alteraciones en el comportamiento y cognición (Lebel *et al.*, 2013; Roberts, *et al.* 2016).

Actualmente, no existe un biomarcador específico que pueda predecir el desempeño cognitivo a partir de datos de ISB, pero se ha demostrado en distintos padecimientos que la información proporcionada por los parámetros de difusión es muy valiosa para caracterizar el desarrollo de patologías (Kodl *et al.*, 2008). Con respecto a usuarios de cannabis, algunos estudios han mostrado alteraciones en la ISB (ver abajo) comparando con sujetos no consumidores, además de correlatos con antecedentes sociales y genéticos, pero pocos evalúan aspectos neurocognitivos de los consumidores. Más adelante se mencionan los hallazgos más relevantes.

2.3 El Sistema Endocannabinoide

El término cannabinoides fue inicialmente usado para hacer referencia a un grupo de compuestos presentes en la cannabis, hasta que en 1990 se aisló y caracterizó el primer receptor específico de cannabinoides que demostraba que el efecto de estos compuestos era mediado por receptores de membrana (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2014). Estos descubrimientos llevaron a la definición del Sistema

Endocannabinoide (SEC), el cuál comprende un grupo de receptores de membrana específicos y ligandos endógenos lipídicos o endocannabinoides (eCB) (Tabla 2), comúnmente liberados por neuronas postsinápticas, además de las enzimas de síntesis y degradación relacionadas. Hoy el término cannabinoide no sólo designa a esos componentes naturales aislados de la planta *Cannabis* (denominados fitocannabinoides), sino también a los eCBs y a los análogos sintéticos de ambos grupos (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2014).

Actualmente, se reconoce la existencia de dos subtipos diferentes de receptores cannabinoides (CBR), el CBR1 y el CBR2; y otros que asemejan tener función cannabinoide (p.ej., TRPV1, GPR-55) (Méndez-Díaz *et al.*, 2008; Campolongo and Fattore, 2015). Son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas Gi, y están distribuidos diferencialmente en el organismo (Puighermanal *et al.*, 2012). En el cerebro sano humano, nuestro objeto de estudio, los CBR2 son apenas detectables, aunque parecen estar presentes en algunas poblaciones neuronales y su expresión puede aumentar tanto en microglia como en astrocitos en condiciones específicas de neuroinflamación (Di Marzo, Stella and Zimmer, 2015). Con respecto a los CBR1, éstos son numerosos en los ganglios basales la sustancia blanca, hipocampo y corteza prefrontal (CPF) (Mechoulam and Parker, 2011; Ceccarini *et al.*, 2015). La abundancia de CBR1 a nivel neuronal sugiere su implicación en los efectos psicoactivos de los cannabinoides (Mechoulam *et al.*, 2011), por lo cuál son los de mayor pertinencia para este estudio.

Tabla 2. Endocannabinoides y compuestas relacionados y sus funciones (Adaptada de Méndez-Díaz *et al.*, 2008).

Nombre	Abreviatura o Nombre común	Propiedades funcionales
<i>N-arachidonilethanolamida</i>	Anandamida AEA	Agonista CBR1 Parcial Agonista CBR2 débil
<i>2-arachidonil-glicerol</i>	2-AG	Agonista Completo CBR1 y CBR2
<i>Cis-9,10 octadecenamida</i>	Oleamida	Agonista débil CBR1 y CBR2
<i>N-palmitoil entanolamina</i>	PEA	Agonista PPAR α Inhibe expresión de FAAH
<i>N-oleoil entanolamina</i>	OEA	Agonista TRPV1 Agonista PPAR α
<i>2-arachidonilgliceril eter</i>	Noladin éter	Agonista CBR1
<i>o-arachidonoilethanolamina</i>	Virodhamina	Agonista CBR2 Parcial Antagonista CBR1
<i>N-Arachidonil-Dopamina</i>	NADA	Agonista CBR1 Potente Agonista TRPV1

Los eCB se producen a partir de precursores de fosfolípidos cuando el Ca²⁺ intracelular se eleva, después de la despolarización de las neuronas o la activación del receptor metabotrópico Gq/11 (Di Marzo, Stella and Zimmer, 2015), y desencadenan un proceso conocido como inhibición retrógrada (Figura 3) que, en términos generales, es la activación de receptores neuronales presinápticas que provoca una disminución de calcio intracelular y subsecuentemente una disminución en la liberación de neurotransmisores (Wilson, 2002). Componentes de la cannabis mimetizan los efectos de los eCB provocando un desequilibrio en la regulación normal del SEC.

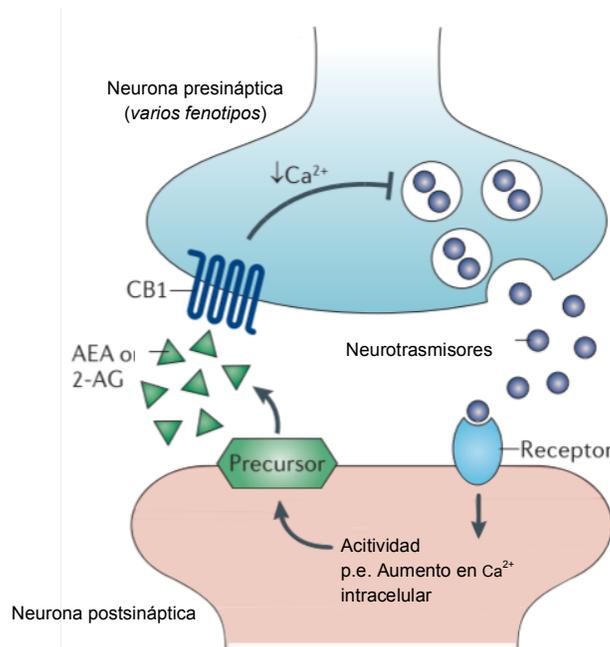


Figura 3 Inhibición Retrograda Mediante Cannabinoides - Una función bien establecida del SEC en la neuromodulación. Después de la unión de los neurotransmisores a sus receptores, las neuronas postsinápticas activadas sintetizan endocannabinoides a partir de los precursores de unidos a la membrana y los liberan hacia la presinapsis. Este proceso es inducido por un aumento en la concentración citosólica de Ca^{2+} libre, seguida comúnmente a la despolarización neuronal. Los endocannabinoides actúan posteriormente como mensajeros retrógrados al unirse a los receptores presinápticos CBR1, que disminuyen la concentración de Ca^{2+} intracelular y, a su vez, la liberación del neurotransmisor. Esto influyen en la regulación de procesos biológicos clave como la memoria, el movimiento, apetito y dolor (Adaptada de Guillermo, Sánchez and Guzmán, 2012) .

Siguiendo la despolarización neuronal, la síntesis de eCB en el sitio postsináptico se dispara rápidamente; una vez sintetizado el AEA y particularmente 2-AG, viajan de manera retrograda a las terminales presinápticas para estimular los receptores CBR1 y posteriormente ser inactivados por enzimas hidrolíticas (Mechoulam and Parker, 2011; Atakan, 2012); para la anandamida, esta reacción es catalizada únicamente por la amida de ácido graso hidrolasa (FAAH), mientras que para 2-AG la mayor parte de esta reacción parece ser catalizado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL). Tanto la anandamida como la 2-AG también se oxidan por la enzima

ciclooxigenasa 2 (COX2; también conocida como prostaglandina G / H sintasa 2; Di Marzo, Stella and Zimmer, 2015).

Se ha demostrado la expresión de CBR1 en diferentes tipos celulares incluidas neuronas GABAérgicas, glutamatérgicas, serotoninérgicas, y también en mitocondrias celulares (Curran *et al.*, 2016). Aunque la presencia anatómica de CBR1 en neuronas no ha sido caracterizada completamente, se sabe que regulan la liberación de acetilcolina y dopamina, y recientemente se ha demostrado que los CBR pueden controlar de manera específica la transmisión colinérgica sobre glutamatérgica en sinapsis sencillas que coliberan ambos neurotransmisores (Busquets Garcia *et al.*, 2016). La producción sobre “demanda” de los eCB, en conjunto a la activación de canales de potasio y calcio por medio de los CBR1 permiten controlar la liberación de neurotransmisores, tanto inhibidores como excitadores, regulando la duración de la actividad sináptica y por ende, diversos procesos de potenciación a corto y largo plazo (Mechoulam and Parker, 2011; Iannotti, 2016). Más allá del cerebro, el CBR1 también se expresa ampliamente en la periferia donde puede modular el intercambio o conexión entre áreas periféricas y cerebrales (Mechoulam and Parker, 2011; Iannotti, 2016). La figura 4 nos esquematiza el modelo actual del SEC donde observamos que la presencia en diferentes fenotipos y orgánulos celulares.

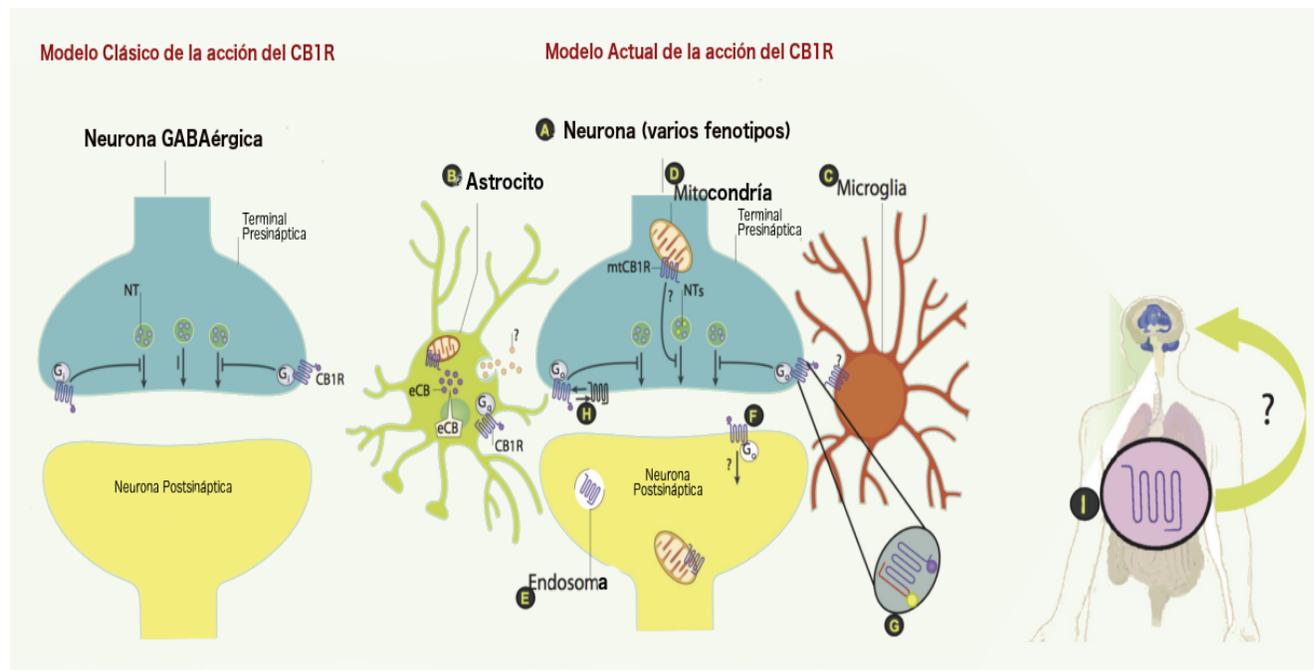


Figura 4. Esquema comparativo entre la visión clásica de la expresión de CBR1 y las principales nuevas aportaciones que complementan el modelo clásico del SEC. Entre ellas encontramos (A) la presencia de CBR1 en varios fenotipos neuronales, incluyendo astrocitos (B), células gliales (C), mitocondrias (D) y endosomas (E). Adicionalmente, se ha localizado al CBR1 en neuronas postsinápticas somatodendríticas (F) y se han descubierto sitios de unión alostéricos (G) y heterómeros (H) para este receptor, modificando la visión simplificada del sistema de señalización retrograda (Busquets Garcia et al., 2016).

Además de influir en la señalización neuronal, el SEC participa de manera importante sobre el proceso de neurodesarrollo: la activación de los CBR por medio de eCB o agonistas sintéticos promueven la proliferación celular, la neurogénesis y la diversificación neuronal (Di Marzo et al., 2015). Los receptores CB1 participan en la guía axonal, la migración a distancia de las neuronas y la formación de sinapsis durante el desarrollo cerebral, mientras que la activación de ambos CBR es necesario para estimular formación de mielina en la sustancia blanca subcortical. En particular, la señalización de eCB también tiene un papel crucial en el reemplazo y remielinización

de neuronas adultas inducidas por insultos. Actualmente se reconoce que el SEC es un sistema clave en el control del destino y función celular en general, así como en la formación de mielina, la actividad eléctrica neuronal y liberación de neurotransmisores (Di Marzo *et al.*, 2015; McInnis, 2016).

Las células progenitoras neuronales expresan elementos del SEC y utilizan eCB como moléculas mensajeras facilitando la plasticidad sináptica durante la neurogénesis embrionaria y adulta; particularmente, el 2-AG, desempeña un papel sustancial en el crecimiento y en la orientación axonal durante el desarrollo (Oudin *et al.* 2011). Se ha demostrado que los eCB AEA y 2-AG, y que los agonistas cannabinoides sintéticos CBR1/CBR2 no específicos HU-210 o WIN55 estimulan neurogénesis, la cual es inhibida por el bloqueo farmacológico o genético del CBR1. La señalización AEA también estimula la proliferación de células del hipocampo, a través de un mecanismo mediado por el receptor CBR1, pero no se sabe cómo estas funciones en las células progenitoras se ven afectada por el envejecimiento (Di Marzo, *et al.*, 2015).

Los cannabinoides también influyen en la actividad neuronal ejerciendo efectos neuroprotectores y regulando las respuestas gliales, incluyendo la inhibición de las respuestas inflamatorias aumentando la supervivencia neuronal después lesiones. Se han identificado a los oligodendrocitos como potenciales objetivos de la acción de los cannabinoides en el SNC, particularmente en condiciones desfavorables, como sería el caso de las enfermedades desmielinizantes (Molina-Holgado *et al.*, 2002). Evidencias experimentales sugieren desempeñan un papel importante en regular los procesos

homeostáticos críticos y que la señalización de los eCB posiblemente esté disminuyendo en el envejecimiento, acelerando los cambios atróficos en la sustancia blanca normales, como la degeneración o pérdida de fibras nerviosas y el deterioro de las láminas de mielina, que finalmente ocasionan reducción del volumen de materia blanca con la edad (Bilkei-Gorzo, 2012).

Con base en lo anterior, podemos apreciar que el SEC comprende un amplio y complejo sistema implicado en gran variedad de procesos por lo que su alteración por medio de cannabinoides exógenos tiene consecuencias fisiológicas importantes que se ven reflejadas en la conducta y cognición. A continuación se describen algunos de los componentes activos del cannabis y los efectos de su consumo ocasional o agudo, y los de su uso habitual o crónico más reportados.

2.4 Cannabis: Efectos Agudos y Crónicos

La planta de cannabis contiene al menos 750 productos químicos, entre los que se encuentran unos 104 fitocannabinoides diferentes los cuales pueden interactuar con el SEC (Madras, 2015). El psicoactivo delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) es el principal constituyente, farmacológica y toxicológicamente más estudiado y se considera el responsable de la mayoría de los efectos de la cannabis (Cabral, 2001; Madras, 2015). La investigación preclínica también ha sugerido posibles aplicaciones terapéuticas para algunos fitocannabinoides no psicoactivos (Méndez-Díaz *et al.*, 2008; Mechoulam, 2012; Gruber *et al.*, 2016). Por ejemplo, el cannabidiol (CBD) es un componente no

psicoactivo que se ha utilizado en condiciones terapéuticas para tratar la psicosis, trastornos afectivos y convulsivos, la inflamación y algunas enfermedades neurodegenerativas (Madras, 2015). Sin embargo debido a la variabilidad de efectos que se han observado durante el uso crónico o habitual de cannabis, generalmente definido como el consumo regular de al menos una vez por semana por un periodo mayor a 3 meses, siguen siendo un objeto importante de estudio.

Se ha mostrado que el THC tiene efectos agudos, principalmente en las funciones que implican memoria de corto plazo (Mechoulam *et al.*, 2011), pero desde la coordinación motriz básica hasta habilidades complejas como la capacidad de planificar, organizar, resolver problemas, toma de decisiones, recordar y controlar las emociones y el comportamiento son alteradas tanto en el período de intoxicación aguda como después del uso regular o crónico de cannabis (Crean, Crane and Mason, 2011; Puighermanal *et al.*, 2012; Broyd *et al.*, 2016). Procesos atencionales y de memoria, como son el aprendizaje verbal, flexibilidad y razonamiento, inhibición e impulsividad se ven afectadas (Crean, 2011). Por ejemplo, en evaluaciones de memoria inmediata y diferida con tareas de aprendizaje de listas de palabras, han asociado un peor desempeño con el uso agudo y crónico de cannabis (Broyd *et al.*, 2016).

Los usuarios de cannabis también pueden experimentar deterioro en ciertos aspectos del funcionamiento ejecutivo (Crean *et al.*, 2011; Busquets Garcia *et al.*, 2016); la toma de decisiones riesgosas y la sensibilidad a la recompensa, evaluada por tareas como el *Juego de apuestas tipo Iowa*, aumentan durante la intoxicación aguda

(Becker *et al.*, 2015). En congruencia, en tareas de toma de decisiones, razonamiento abstracto y memoria de trabajo espacial compleja se observa una disminución en el rendimiento de los consumidores habituales de cannabis (Becker *et al.*, 2015). Otros procesos que involucran atención selectiva, dividida o sostenida también se han mostrado deteriorados, aunque el grado en que estos efectos persisten en usuarios crónicos o abstinentes sigue sin estar claro (Broyd *et al.*, 2016).

Dado que los CBR1 se expresan de manera abundante en áreas prefrontales, hipocampo y cerebelo, se entiende su implicación en las alteraciones de memoria y funciones ejecutivas (FE) asociadas al consumo de cannabis (Lisdahl *et al.*, 2014). La disfunción cognitiva en consumidores de cannabis crónico o de dosis altas aumenta en función de la frecuencia, la duración, la dosis y la edad de inicio del consumo (Solowij *et al.*, 2011, Mechoulam, 2011; Atakan, 2012). Los consumidores adolescentes muestran déficit similar a los observados en usuarios adultos, pero es evidente un mayor deterioro cognitivo conforme el consumo de marihuana inicie en etapas más tempranas (antes de los 16 años de edad) (Lorenzetti, *et al.*, 2016). Las alteraciones cognitivas se desarrollan gradualmente, pero para los usuarios regulares los impedimentos observados tienen el potencial de impactar los logros académicos, la competencia ocupacional, las relaciones interpersonales y el funcionamiento diario, empeorando con el aumento de años de uso (Solowij, 2002).

Los efectos del consumo de cannabis a largo plazo tienden a persistir durante al menos un mes después del cese del consumo (Solowij and Pesa, 2011; Bosker *et al.*,

2013; Filbey *et al.*, 2015) y aún más tiempo en adolescentes (Solowij and Pesa, 2011; Bosker *et al.*, 2013; Filbey *et al.*, 2015), pero la literatura no es definitiva con respecto a la recuperación o permanencia de los déficits después de la abstinencia en distintas poblaciones (Solowij and Pesa, 2011; Bosker *et al.*, 2013; Filbey *et al.*, 2015). Existe evidencia de déficit cognitivo después de un mes de abstinencia controlada, pero el proceso de recuperación parece ser significativo después de 4 meses de abstinencia. Mientras que las habilidades básicas de la atención y de la memoria de trabajo (MT) son restauradas en gran parte (Lisdahl *et al.*, 2014, McInnis *et al.*, 2016), el déficit más duradero se observa en la toma de decisiones y la planificación (Lisdahl *et al.*, 2014, McInnis *et al.*, 2016).

En línea con la literatura animal, estudios en humanos sugieren que el inicio del consumo de cannabis durante la adolescencia temprana (≤ 16 años de edad), en comparación con el uso iniciado posteriormente, puede ser más perjudicial para el sistema nervioso y afectar el desarrollo de procesos cognitivos (Crane *et al.*, 2013; Lorenzetti, Solowij and Yücel, 2016). La adolescencia es un período importante para el neurodesarrollo; por lo tanto, dado el extenso y complejo desarrollo que está ocurriendo en este momento, es concebible que el cerebro sea más sensible y vulnerable a perturbaciones, y que compuestos exógenos puedan alterar el funcionamiento normal del cerebro (Lebel *et al.*, 2008). Por ejemplo, estudios con poblaciones que iniciaron el consumo de cannabis en edades tempranas (≤ 16 años de edad) han mostrado patrones alterados de neurodesarrollo en los tractos de fibras temporo-parietales y córtico-límbicos, que son de los últimos en desarrollarse (Shollenbarger *et al.*, 2015).

Otras investigaciones con usuarios de cannabis que inician el consumo entre los 15 y 17 años de edad demuestran un déficit más pronunciado en atención visual, fluidez verbal, inhibición y otros aspectos del funcionamiento ejecutivo (Fontes *et al.*, 2011; Crane *et al.*, 2013; Dahlgren *et al.*, 2016) en comparación con aquellos que inician su uso más tarde. Un peor rendimiento en las medidas de inhibición (Gruber *et al.*, 2011) y en impulsividad también se han asociado con una edad de inicio más temprana (Solowij and Pesa, 2011; Crane *et al.*, 2013). Meier *et al.* (2012) también encontraron que el consumo persistente de cannabis (evidenciado por tres o más diagnósticos de dependencia) se asocia con una disminución en el rendimiento neuropsicológico general en la edad adulta, incluso después de controlar por años de educación. Ellos reportan que el efecto se concentra entre los usuarios de cannabis que iniciaron el consumo antes de los 18 años, un hallazgo consistente con los resultados de varios estudios que muestran déficit cognitivo entre los usuarios de cannabis crónicos de inicio en la adolescencia pero no de inicio en la adultez.

Por otro lado, otros estudios no encontraron diferencias cognitivas entre los usuarios de cannabis que iniciaron su consumo en la adolescencia y los que comenzaron en edad adulta (y controles sanos) sobre las medidas de atención y la memoria del trabajo, así como sobre la tarea de la memoria visoespacial (Solowij and Pesa, 2011; Crane *et al.*, 2013). Los usuarios de cannabis y, en particular los usuarios habituales, pueden desarrollar mecanismos y estrategias para mantener el rendimiento en ciertas tareas que de otro modo podrían haberse visto afectadas, explicando en parte la contrariedad de los resultados. La historia de consumo de cannabis y el

desarrollo de tolerancia pueden mediar estos efectos (Broyd *et al.*, 2016). En general, la evidencia actual sugiere que el inicio más temprano del consumo de cannabis (i.e., antes de los 15-16 años de edad) se asocia con peores resultados neurocognitivos (Solowij and Pesa, 2011), pero se necesita más investigación para determinar cómo los parámetros adicionales del consumo de cannabis (por ejemplo, edad de inicio de uso habitual, presencia de trastorno por consumo de cannabis), uso de otras sustancias, etapa de desarrollo y sexo influyen en los hallazgos (Crane *et al.*, 2013; Jakabek *et al.*, 2016).

También existen hallazgos contradictorios con respecto a los efectos estructurales sobre la sustancia blanca que provoca el consumo prolongado o crónico de cannabis y su implicación en la cognición, posiblemente por diferencias metodológicas, ya que existen gran variedad de factores involucrados que complican la cuantificación del consumo y clasificación de los consumidores (Jakabek *et al.*, 2016; Shollenbarger *et al.*, 2015). Estudios de IRM han reportado reducciones significativas del flujo cerebral en la corteza prefrontal y redes subcorticales de funciones ejecutivas y procesos asociados a hábitos y rutinas que evidencian las alteraciones en los sistemas frontales de los usuarios habituales. Observaciones sugieren diferencias tanto en la conectividad funcional como anatómica de determinadas regiones que parecen ser más sensibles a los efectos a largo plazo del uso de cannabis, entre ellas el precúneo, implicado en procesos de integración, y el hipocampo, relacionado con procesos de aprendizaje y memoria (Batalla *et al.*, 2013; Volkow *et al.*, 2014).

Otras investigaciones que utilizan DTI han surgido para aportar información sobre los posibles efectos que esta sustancia puede tener en el cerebro tanto a corto como largo plazo. Autores han mencionado una disminución significativa de la ISB (Wrege *et al.*, 2014), particularmente daños en el cuerpo caloso y tractos de fibras frontales y prefrontales relacionados a un consumo alto y frecuente (Lisdahl *et al.*, 2014), pero los resultados han sido difíciles de reproducir y en algunos casos se contradicen. Se ha reportado menor integridad en siete tractos: fascículo superior longitudinal bilateral, fibras talámicas bilaterales, fascículo longitudinal inferior derecho, y corona radiada posterior izquierda (Mandelbaum and de la Monte, 2017). Otras investigaciones mencionan alteraciones localizadas en el fórceps menor (FMe) (Jakabek *et al.*, 2016), en el fascículo uncinado (UNC) de manera bilateral y en el fascículo adyacente al hipocampo derecho (Batalla *et al.*, 2013; Filbey *et al.*, 2014; Shollenbarger *et al.*, 2015).

De manera opuesta a los hallazgos mencionados, algunos investigadores señalan métricas de integridad aumentadas en varios tractos de consumidores y, con base en dichas medidas estiman una mayor conectividad estructural en los tractos que inervan el FMe; las diferencias sugieren una mayor mielinización en los consumidores de cannabis (Filbey *et al.*, 2014). En congruencia, sujetos que iniciaron el consumo antes de los 17 años muestran incrementos del volumen global de la sustancia blanca (McInnis *et al.*, 2016), sin embargo, se desconoce cómo es la evolución de las alteraciones, su relación con el déficit de diversas funciones cognitivas y si existen poblaciones que son particularmente sensibles a los efectos adversos de la cannabis.

Factores antes mencionados, como poco control sobre antecedentes socio-culturales, psiquiátricos y discrepancias en la manera de cuantificar el consumo, posiblemente influyen en la contrariedad de los resultados observados (Crane *et al.*, 2013; Shollenbarger *et al.*, 2015; Jakabek *et al.*, 2016).

3. Justificación

El SEC participa en una amplia gama de procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y mantenimiento neuronal. Debido a la complejidad del sistema y gran variabilidad entre los consumidores, no se han determinado con precisión los posibles efectos de la exposición a cannabinoides exógenos sobre el SNC ni su relación con las deficiencias cognitivas observadas.

Además de resultados contradictorios previamente reportados, existen pocos estudios que exploran la relación entre el consumo de cannabis y la integridad de sustancia blanca (ISB). El presente trabajo pretende contribuir a esclarecer esta relación utilizando IRM sensibles a difusión (ISD) e información demográfica, psicosocial y de desempeño cognitivo, en conjunto a las características del consumo de los usuarios, como dosis, frecuencia y edad de inicio. Los datos recolectados permiten inspeccionar la ISB y estudiar su relación con las diversas variables de consumo mencionadas y el desempeño cognitivo.

Planteamiento del Problema

- Estudios previos han presentado resultados contradictorios sobre qué alteraciones cerebrales pueden asociarse con altos niveles de consumo de cannabis.
- Se desconoce cómo es la evolución de las alteraciones, es decir, como la ISB y los déficits cognitivos observados en los consumidores se asocian con los hábitos de consumo: duración, edad de inicio y consumo promedio mensual.

- Se desconoce cómo la ISB en los consumidores se asocia con su desempeño cognitivo.

Pregunta Principal de Investigación

¿Presentan alteraciones en la integridad de la sustancia blanca los consumidores de marihuana en comparación con un grupo control de sujetos no consumidores?

Preguntas Adicionales

¿Se relacionan las alteraciones en la ISB de consumidores de marihuana con sus **hábitos de consumo**?

¿Se relacionan las alteraciones en la ISB de consumidores de marihuana con su **desempeño cognitivo y conductual**?

4. Hipótesis

Existen alteraciones en la integridad de la sustancia blanca cerebral de los usuarios de cannabis en comparación a un grupo de sujetos control no consumidores.

Existe una relación entre la ISB de los usuarios de cannabis, sus hábitos de consumo y su desempeño cognitivo.

5. Objetivos

- Comparar la ISB entre un grupo de consumidores habituales de cannabis y un grupo de sujetos control no consumidores, medido a través de variaciones métricas del modelo del tensor de difusión.

Objetivos Específicos:

- I. Explorar si existen diferencias en la ISB entre los grupos en los principales tractos de asociación.
- II. Explorar si la ISB en los consumidores se asocia con los hábitos de consumo: duración, edad de inicio y consumo promedio mensual.
- III. Explorar si la ISB en los consumidores se asocia con su desempeño cognitivo.

6. Método

En el 2016, el Laboratorio de Neuroimagen y Desarrollo del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Juriquilla, estableció un proyecto para estudiar los efectos del consumo de cannabis sobre el SNC y comenzó el reclutamiento de participantes voluntarios, mediante diferentes medios de comunicación incluyendo redes sociales, para la recolección de IRM e información demográfica, psicosocial y cognitiva de sujetos control y consumidores de Marihuana. El proyecto incluyó el trabajo de diferentes alumnos e investigadores que colaboraron para la adquisición de datos y aplicación de pruebas que fueron empleadas para diferentes estudios; entre ellos se encuentra el desarrollado en esta Tesis, dirigido a encontrar una posible correlación de diferentes variables estructurales y el desempeño cognitivo, tomando a consideración las características del consumo.

Para el análisis estructural de consumidores habituales, se incluyó a 64 participantes, 31 (6 mujeres) consumidores de marihuana y 34 (10 mujeres) sujetos controles, no consumidores de marihuana, que demostraron mayoría de edad, leyeron y firmaron una carta de consentimiento informado sobre el proyecto *“Estudio de las alteraciones funcionales y estructurales cerebrales y su correlato conductual en consumidores de cannabis”*, que sigue los principios éticos sobre estudios médicos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología (INB, UNAM Juriquilla).

6.1. Criterios de Selección

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión generales y criterios específicos para cada grupo de estudio. Entre los criterios generales que aplicaban para ambos grupos se definió que los participantes debían demostrar una edad entre 18 y 40 años, así como de deseo participar en el estudio y dar su consentimiento informado; antecedentes patológicos o de traumatismo a nivel de SNC, o antecedentes familiares de patología neurológica/psiquiátrica se establecieron como criterios de exclusión. Otros criterios de exclusión comunes a ambos grupos fueron contraindicaciones específicas para la adquisición de las IRM, la presencia de alguna enfermedad o estar bajo algún tratamiento o medicamento controlado. Se consideró criterio de exclusión un hallazgo radiológico en las IRM que comprometiera el SNC o una mala calidad en la adquisición.

Para el grupo de estudio, los criterios se establecieron con base a otras investigaciones y a un sondeo de la población de consumidores que se presentaron al estudio con la intención de reproducir hallazgos reportados anteriormente. El consumo regular se estableció como un consumo promedio mínimo de cuatro cigarrillos o más a la semana en los últimos seis meses. Además el consumo de marihuana o derivados debía ser la sustancia de principal consumo y de mayor cantidad en comparación a otras sustancias (lícitas e ilícitas); no podían haber consumido más de 10 veces en su vida otra droga recreativa ni presentar trastornos de consumo asociado a otras sustancias. En el caso del grupo control, los participantes seleccionados mostraron similitud en el promedio de edad [C=25.8(±5.9) años, U=27.0(±4.8) años, t =-0.90] y distribución del sexo [C=22/10 (h/m), U=25/6, $\chi^2= 0.63$].

Criterios de inclusión

- *Grupo Usuarios:*
 - Uso de cannabis habitual, considerando un consumo mínimo de cuatro cigarrillos o más a la semana, en los últimos seis meses.
 - 18 a 40 años de edad cumplidos a la fecha del estudio.

- *Grupo Controles:*
 - No haber consumido cannabis u otras sustancias ilícitas en los últimos dos años.
 - No haber consumido más de 10 veces en su vida otra droga recreativa.

Criterios de exclusión

- *Grupo Usuarios:*
 - Consumo de otras sustancias (lícitas e ilícitas) en mayor proporción que el de cannabis.
 - Presencia de trastornos de consumo asociado a sustancias diferentes al cannabis.

- *Ambos grupos:*
 - Antecedentes o evidencia de desorden neurológico o psiquiátrico.
 - Impedimento para la realización de resonancia magnética de alto campo (3.0 Teslas, implante metálico, dispositivos electrónicos, claustrofobia, tatuaje de tinta no vegetal o desconocida).
 - Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
 - Presentar alguna enfermedad o estar bajo algún tratamiento o medicamento controlado.

Criterios de eliminación

- *Ambos grupos:*
 - Imagen de resonancia con evidencia de lesión cerebral o neoplasia.
 - Movimiento excesivo durante el estudio.
 - Imágenes que presentaron errores en la adquisición y/o de mala calidad.

6.2 Batería de Evaluaciones

En la Tabla 3 encontramos las distintas pruebas de tamizaje y psicométricas que utilizamos en este estudio, así como un resumen de las diferentes clasificaciones que proporcionan. Los resultados de dichas pruebas permiten obtener medidas que pueden ser utilizadas en el análisis para controlar el efecto de variables confusoras como el consumo de alcohol y tabaco, los cuales se sabe pueden afectar la ISB (Gons *et al.*, 2011; Pfefferbaum *et al.*, 2014). A continuación, se describe brevemente cada uno de los instrumentos:

Calendario de Consumo y Entrevista

Se recolectó información de consumo de cannabis y otras sustancias psicoactivas mediante autoreporte con ayuda de un calendario retrospectivo (Apéndice I.a); métodos similares han sido estandarizados y validados para alcohol y otros tipos de sustancias (Fontes *et al.*, 2011; Mariani *et al.*, 2011). En el documento se registran

los siguientes datos: Edad de Inicio, Edad de Inicio de Consumo Habitual, Periodos de Abstinencia, Cantidades Consumidas, otras sustancias consumidas y su frecuencia de consumo. La entrevista es semi-estructurada con una duración de entre 15 y 30 minutos, y en conjunto al calendario permiten documentar las características de la muestra, así como las prácticas y conductas asociadas al consumo, explorando aspectos como las motivaciones de consumo, preferencias y percepciones sobre los beneficios y deterioros a nivel físico, cognitivo y conductual.

AUDIT (*Alcohol Use Disorder Identification Test*) Test de Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol

Es una prueba de lápiz y papel autoaplicable que evalúa el consumo de alcohol mediante 10 ítems (Apéndice 1.b); ha sido validado en pacientes de atención primaria en seis países, incluyendo México, contando con estandarización trasnacional. Es el único test de tamizaje diseñado específicamente para uso internacional que identifica el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol, así como una posible dependencia mediante un puntaje de 0-40 (Babor *et al.*, 2001). Fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y proporciona un marco de trabajo en la intervención para ayudar a los bebedores con consumo nocivo o de riesgo a reducir o cesar el consumo de alcohol disminuyendo así las consecuencias perjudiciales de su consumo (Babor *et al.*, 2001).

Test de Fagerström de Dependencia de la Nicotina

Cuestionario de seis preguntas que califica el nivel de dependencia a la nicotina en fumadores, formado por seis ítems con dos o cuatro alternativas de respuesta (Apendice 1.c). La puntuación oscila entre 0 y 10. Puntuaciones altas en el test de Fagerström (6 ó más) indican un alto grado de dependencia (Becoña and Vázquez, 1998).

Inventario de Depresión Beck II

El Inventario de Depresión de Beck (BDI, por sus siglas en inglés) es uno de los instrumentos de medida de sintomatología depresiva más usados en población clínica como en ámbitos de investigación general. La última revisión publicada por Beck, Steer & Brown en 1996, el BDI-2, se basa en las descripciones verbales que se usan con más frecuencia por los pacientes diagnosticados con depresión, ajustándose bien a la definición del trastorno depresivo mayor de la Asociación Psiquiátrica Americana en la cuarta edición de su manual diagnóstico y estadístico (DSM IV) (Jurado *et al.*, 1998; Rubia, 2013). Consta de un reporte autoaplicable que discrimina adecuadamente entre grupos de pacientes con y sin trastornos depresivos en diferentes poblaciones clínicas mediante 21 ítems, utilizando una escala de cuatro puntos (Apéndice 1.e).*****

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (*State-Trait Anxiety Inventory, STAI*)

Evalúa en aproximadamente 15 minutos, el nivel actual de ansiedad y la predisposición a responder al estrés en adultos y adolescentes. El individuo contesta una escala Likert con las siguientes posibilidades: “nada”, equivalente a cero, y “algo”,

“bastante”, y “mucho”, con uno, dos y tres puntos, respectivamente. La mitad de los ítems pertenecen a la subescala *Estado*, que describen cómo se siente la persona en ese momento; y la otra mitad, a la subescala *Rasgo*, que identifica cómo se siente la persona habitualmente. Cada sección, estado o rasgo, contiene 20 cuestiones (Apéndice 1.d). Las puntuaciones pueden oscilar de 0 a 60, mientras mayor sea la puntuación, mayores los niveles de ansiedad que presenta el individuo. La adaptación en español ha sido validada tanto para poblaciones españolas y latinoamericanas para muestras normales y clínicas, demostrando su utilidad para la detección y diagnóstico de síntomas de ansiedad (Vera-Villarroel *et al.*, 2007).

Escala de Autodetección para Adultos V1.1 (*Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist, ASRS*)

El reporte autoinformado ASRS V1.1 consta de 6 preguntas para la verificación de síntomas derivadas del cuestionario de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) del adulto. Este cuestionario se deriva de la versión de 18 preguntas de la OMS Versión 1.1 (Adult ASRS V1.1) que valoran los síntomas del criterio A del DSM IV TR, mediante una escala Likert y discrimina eficientemente los casos de TDAH de los no casos. En este estudio el cuestionario se utilizó únicamente como una herramienta informativa auxiliar para monitorear que los participantes estuvieran capacitados para responder todas las pruebas de la batería adecuadamente. La escala fue creada en conjunto con la revisión de la Entrevista Compuesta Internacional de Diagnóstico de la OMS y la adaptación en español para la

escala ha sido validada para poblaciones de habla hispana, incluyendo México (Reyes Zamorano, Cárdenas Godínez and García Vargas, 2009). El cuestionario toma menos de 5 minutos en responderse y los resultados se interpretan sumando el número de marcas que se hicieron en la zona sombreada; cuatro (4) marcas o más indican que los síntomas pueden ser compatibles con los del TDAH del adulto (World Health Organization, 2005).

Tabla 3. Resumen de los diferentes diagnósticos en base a los puntajes obtenidos en las distintas pruebas de tamizaje y psicométricas.

Puntaje	Categorías de Diagnóstico
AUDIT	
0-7	Zona I - Educación sobre el alcohol
8-15	Zona II - Consejo simple
16-19	Zona III - Consejo simple más terapia breve y monitorización continuada
20-40	Zona IV - Derivación al especialista para una evaluación diagnóstica y tratamiento
Fagerström – Nicotina	
>8	Dependencia alta
6-7	Dependencia media
3-5	Dependencia baja
<3	Dependencia nula/muy baja
BDI – Depresión	
0-13	Leve
14-19	Mínima
20-28	Moderada
29-63	Grave
STAI – Ansiedad Estado - Rasgo	
<40	Ansiedad Normal
≥ 40	Síntomas de Ansiedad
ASRS – v1.1 - TDAH	
<4	Sin síntomas
≥ 4	Presencia de síntomas

Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)

La Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE) (Lázaro, Shejet and Gutiérrez, 2012) permite evaluar de manera breve un amplio espectro de capacidades cognitivas. El trabajo de selección y diseño de la batería se basó en cuatro aspectos principales:

- a División de procesos y sistemas dentro de la corteza prefrontal.
- b Correlato anatómico funcional.
- c Enfoque neuropsicológico clínico (validez y confiabilidad clínico-neuropsicológica).
- d Soporte de estudios experimentales de neuroimagen funcional.

Las pruebas que integran la batería se seleccionaron y dividieron principalmente con base en el criterio anatómico funcional: pruebas que evalúan funciones complejas que dependen de la corteza orbitofrontal (COF), corteza prefrontal medial (CPFM), corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y de la corteza prefrontal anterior (CPFA). Los resultados presentaron diferencias en tres pruebas derivadas de la batería, utilizadas comúnmente en la investigación y diagnóstico clínico, la prueba tipo Stroop, la tarea de señalamiento autodirigido, y en la de clasificación de cartas tipo Wisconsin (Lázaro, Shejet and Gutiérrez, 2012). A continuación se describen brevemente:

Prueba Tipo Stroop:

La prueba adaptada para la BANFE evalúa funciones de la corteza OBM, principalmente el control inhibitorio de respuestas altamente automatizadas, es decir, la

capacidad para clasificar información del entorno y reaccionar selectivamente a esa información. Involucra principalmente áreas frontales, en particular, la corteza anterior del cíngulo. El efecto Stroop se produce en el sujeto cuando debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra, que no coincide con su significado; es la interferencia semántica generada como consecuencia de nuestra automaticidad en la lectura (Lázaro, Shejet and Gutiérrez, 2012).

En adultos, la relación entre el desempeño en la prueba Stroop y la corteza frontomedial es una de las más reportadas en la literatura, con al menos 15 estudios de neuroimagen funcional que coinciden en esta relación. Se ha planteado que el trabajo de la corteza anterior del cíngulo para el desempeño en la prueba representa un mecanismo detector y ejecutor en el procesamiento de conflicto, así como una zona indispensable para la selectividad de las respuestas. Los estudios de neuroimagen también ha encontrado activación de la CPFM (Lázaro, *et al.*, 2012).

La versión utilizada en esta batería consiste en una lamina integrada por columnas de seis palabras de nombres de colores cada una. La prueba plantea dos condiciones: una neutral y una condición conflictiva. En la condición neutral, el sujeto sólo tiene que leer la palabra impresa; en esta condición la palabra corresponde al color en que está impresa, provocando un efecto de relación palabra-color. En la condición conflictiva, se le pide al sujeto que mencione el color en que la palabra está impresa; en esta condición, la palabra expresa un color distinto al color en que está impresa, creando una situación conflictiva. Los tipos de errores que se pueden cometer son:

- *Errores Stroop*: Cuando se denomina mal el color.
- *Errores no Stroop*: Cuando no leyó correctamente la palabra

Señalamiento Autodirigido

La prueba de memoria de trabajo autodirigida se conforma de una lámina con figuras de objetos y animales. El objetivo es señalar con el dedo todas las figuras sin omitir ni repetir ninguna. Una de las condiciones de la tarea es que supere por mucho el número de elementos totales que un sujeto puede recordar produciendo un efecto “supraspan”. El sujeto tiene que desarrollar una estrategia de acción a la vez mantener en su memoria de trabajo las figuras que ya señaló para no repetir u omitir ninguna; como errores se registran:

- Perseveraciones (repeticiones)
- Omisiones

Evalúa la capacidad del sujeto para desarrollar una estrategia eficaz al mismo tiempo que una tarea de memoria de trabajo visoespacial. Involucra áreas prefrontal dorsolaterales, principalmente en sus porciones ventrales, las cuales forman parte del sistema visual-ventral para el mantenimiento de objeto en la memoria de trabajo. En adultos, se ha probado que esta prueba es particularmente sensible al daño en la CPFDL, y sobre todo al daño en su porción ventral (Lázaro, Shejet and Gutiérrez, 2012).

Clasificación De Cartas Tipo Wisconsin

La prueba de clasificación de cartas se basa en la prueba *Wisconsin Card Sorting Test* y evalúa la capacidad de flexibilidad mental, muy directamente relacionada con la CPFDL. Consiste en una base de cuatro cartas que tienen cuatro figuras geométricas diferentes (círculo, cruz, estrella y triángulo), las cuales a su vez tienen dos propiedades: número y color. Se le proporciona al sujeto un grupo de 64 cartas con estas mismas características, las cuales tiene que acomodar debajo de una de las cuatro cartas de base que se presentan en una lámina, por medio de un criterio que el sujeto tiene que generar (clasificar la carta bajo el color, forma o número de las figuras impresas). Cualquier carta tiene la misma posibilidad de relacionarse con los tres criterios, pues no existe un patrón perceptual que guíe la toma de decisión. La decisión correcta es establecida por un criterio arbitrario del evaluador. La versión de 64 cartas ha probado ser igualmente sensible al daño prefrontal en adultos y niños.

La prueba evalúa la capacidad para generar criterios de clasificación, sobre todo la capacidad para modificarlos (flexibilidad con base en cambios repentinos en las condiciones de la prueba). Este proceso involucra y requiere de la integridad funcional de la CPFDL, principalmente la izquierda, pues se ha relacionado el daño en la CPFDL izquierda con las perseveraciones en los criterios de clasificación. La relación entre los errores perseverativos y la CPFDL es una de las más estudiadas en neuropsicología, tanto en sujetos con daño frontal como en estudios de neuroimagen funcional en adultos y niños (Lázaro, Shejet and Gutiérrez, 2012). En el registro de la

prueba se consideran los aciertos, es decir, la correspondencia del criterio de clasificación del sujeto con el criterio del evaluador (indicado por la secuencia establecida por la prueba). Asimismo se registran los tipos de errores:

- *Error normal*: La no-correspondencia del criterio de clasificación del sujeto con el criterio del evaluador indicado por la secuencia establecida por la prueba.
- *Perseveraciones*: Cuando en la selección movimiento inmediata-posterior a un error se repite el mismo criterio equivocado.
- *Perseveraciones diferidas*: Cuando el sujeto vuelve a usar el criterio equivocado que había escogido en alguno de los cuatro intentos anteriores. No se considera perseveración diferida si se considera al que antecede inmediatamente, en cuyo caso sería perseveración.
- *Errores de mantenimiento*: Cuando no se mantiene la secuencia correcta y se decide cambiar de criterio de clasificación después de al menos tres aciertos consecutivos.

6.3 Adquisición de Imágenes

La adquisición de las ISD se realizó con un equipo de RM Philips Achieva 3.0 T, ubicado en la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM en Juriquilla, utilizando dos secuencias ecoplanares, con un tiempo de repetición (TR) de 11816 ms, y una resolución espacial de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Se obtuvieron 64 volúmenes con sensibilización de difusión en valores de $b=2000 \text{ s/mm}^2$, y dos volúmenes sin sensibilización ($b=0 \text{ s/mm}^2$), en adición a una imagen T1 de alta resolución $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ para los procedimientos de normalización y corrección.

6.4 Preprocesamiento de Imágenes y Análisis Estadísticos

El análisis de las imágenes se realizó mediante las herramientas de la librería de software del grupo FMRI de Oxford, FSL (*FMRIB Software Library*), versión 5 (Smith *et al.*, 2006). Brevemente, estos pasos incluyen la concatenación de las dos secuencias, extracción del volumen estructural, corrección del efecto de corrientes inducidas (*eddy currents*) y el ajuste del modelo del tensor mediante la herramienta FDT (por las siglas en inglés de FSL's Diffusion Toolbox). Para cada sujeto se proyectó el vector principal de difusión para verificar su coincidencia con el trayecto esperado de fascículos conocidos, particularmente se revisó el cuerpo caloso en el área del fórceps menor (Fme) en una proyección axial, la corona radiada en proyección coronal, y el fascículo del cíngulo en una proyección sagital (Figura 5).

Con el fin de realizar análisis estadísticos individuales o grupales y poder comparar una condición entre dos grupos, las imágenes individuales necesitan ser normalizadas a un espacio estándar. Se realizó un corregistro espacial de cada mapa generado al espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal mediante una combinación de transformaciones espaciales no lineales utilizando las herramientas de FSL; después de esto, cada estructura debe estar en la misma posición en todos los sujetos del grupo. Además de hacer estudios del volumen cerebral global, generalmente se extraen y comparan promedios de regiones anatómicas específicas también. Técnicas como la Estadísticas Espaciales Basadas en Tractos (TBSS, por las siglas en inglés *Tract Based Spatial Statistics*) suelen utilizarse para este propósito, en

combinación con estudios por Regiones de Interés (ROIs), histogramas y análisis basado en voxeles.

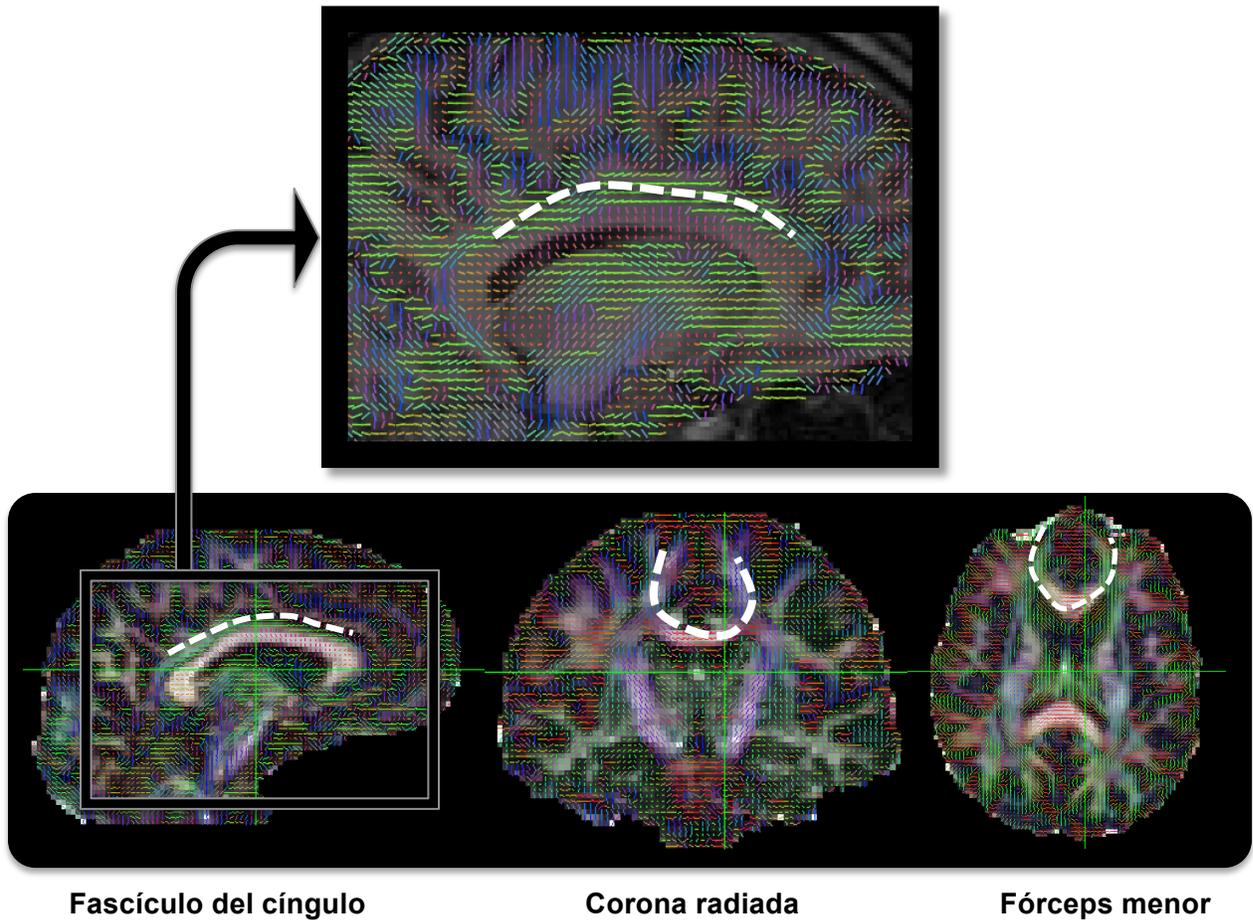


Figura 5. Control de calidad mediante la inspección visual de la orientación de los eigenvectores del tensor en cortes sagital, coronal y axial, respectivamente, de izquierda a derecha. Las orientaciones de los vectores deben coincidir con la línea punteada blanca, que es la trayectoria esperada.

El algoritmo de TBSS, el cual fue utilizado en este estudio, permite la estimación de un esqueleto o plantilla de promedio del grupo proyectando los datos de sustancia blanca a estructura central de la misma que representa los centros de todos los haces de fibras que son comunes entre los sujetos involucrados en el estudio. En otras

palabras, se determina un “esqueleto de sustancia blanca” que corresponde al centro de la estructura que se obtiene al promediar las mediciones de ISB de todos los participantes a evaluar (Figura 6). Los análisis estadísticos de interés se realizan sobre los voxeles de esta estructura de manera que los valores máximos de FA (o la propiedad explorada) de cada sujeto se proyectan al punto más cercano del esqueleto, disminuyendo la influencia de defectos en el corregistro espacial y la influencia de variantes geométricas de la sustancia blanca de los participantes; los algoritmos para aplicar este método forman parte de la distribución de FSL (Smith *et al.*, 2006; Johansen *et al.*, 2009; Soares *et al.*, 2013).

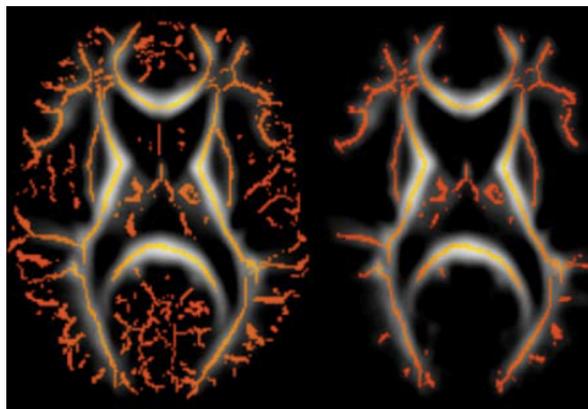


Figura 6. Ejemplo del esqueleto calculado sin umbral (izquierda) y ajustada a un umbral de FA = 0.2, proyectado sobre la imagen promedio de FA (escala de grises).

(Modificado de Johansen-Berg & Behrens, 2009)

El primer análisis consistió en una exploración de diferencias de la FA entre los grupos, explorando a nivel de voxel en la sustancia blanca global, es decir, sin limitarnos a regiones de interés. Se realizaron pruebas t de Student para dos grupos independientes mediante análisis de permutaciones, definiendo un valor de significancia de $p < 0.05$, corregido para múltiples comparaciones mediante la técnica

TFCE (Threshold-Free Cluster Enhancement) (Nichols and Holmes, 2001). Este procedimiento es similar a agrupar los valores de voxeles por umbrales basados en clúster, pero generalmente brinda resultados más robustos, ya que evita la necesidad de establecer un umbral inicial arbitrario para la formación de clústeres.

Adicionalmente, se exploraron las posibles diferencias en la ISB mediante el análisis de tractos específicos de acuerdo con el Atlas de Tractografía de John Hopkins University (JHU) distribuidos con FSL (Figura 7). Éste consiste en mapas probabilísticos de 16 estructuras que se obtuvieron promediando los resultados de la tractografía determinista en 28 sujetos sanos. Utilizando este atlas se pueden estudiar los principales fascículos y tractos de sustancia blanca y entre ellos, varios se han reportado con alteraciones en consumidores de cannabis, por lo que se emplearon las 16 estructuras incluidas como regiones de interés (ROI) para un análisis exploratorio de la sustancia blanca cerebral global:

Fascículo fronto-occipital izquierdo
Fascículo longitudinal inferior izquierdo
Fascículo longitudinal superior izquierdo
Uncinado izquierdo
Radiaciones talámicas anteriores izquierdas
Cíngulo derecho (porción del giro)
Cíngulo hipocampal derecho
Fórceps mayor (Fma)

Fascículo fronto-occipital derecho
Fascículo longitudinal inferior derecho
Fascículo longitudinal superior derecho
Uncinado derecho
Radiaciones talámicas anteriores derechas
Cíngulo izquierdo (porción del giro)
Cíngulo hipocampal izquierdo
Fórceps menor (Fme)

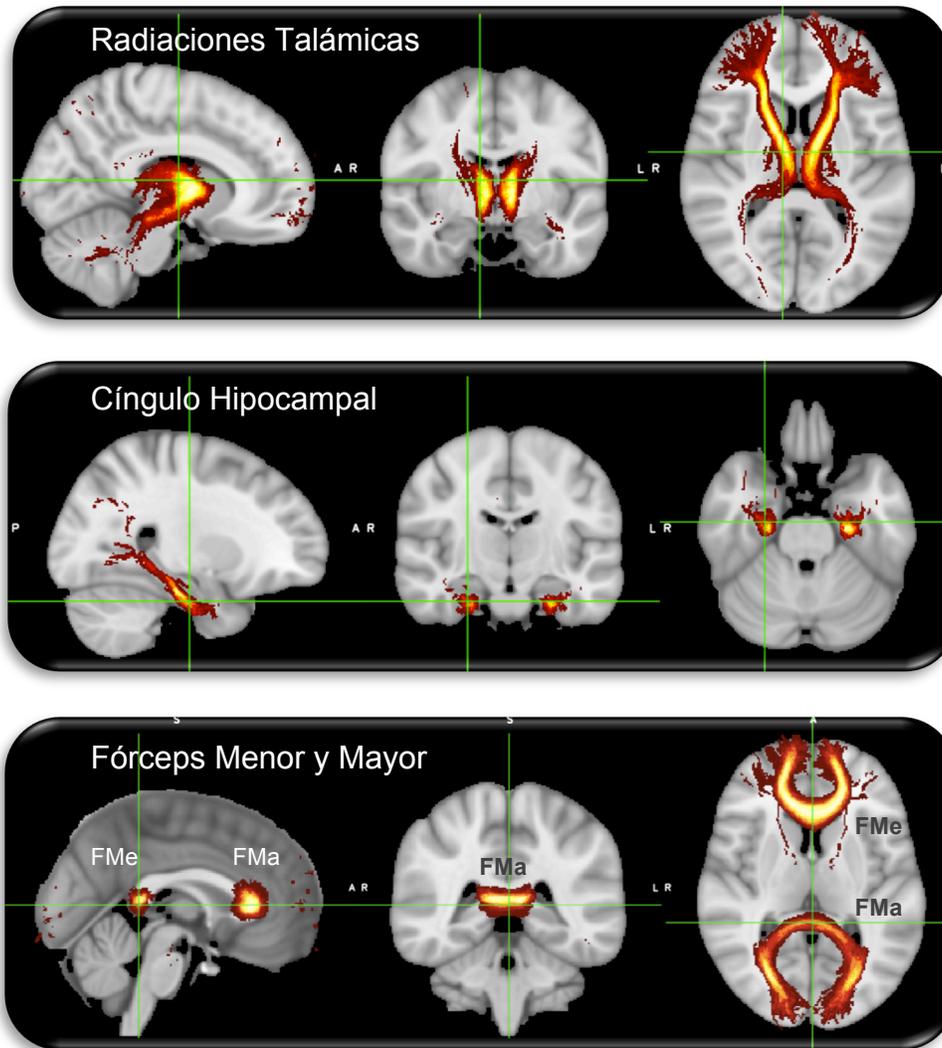
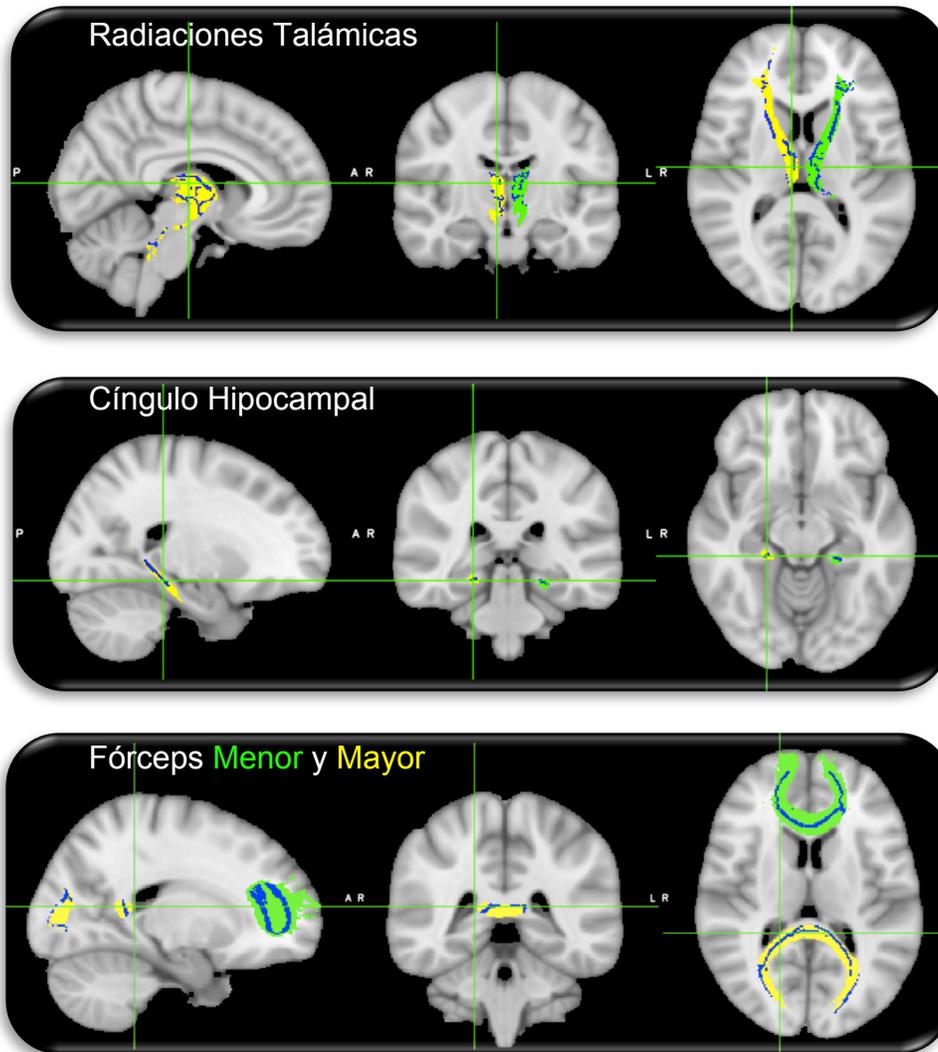


Figura 7. Representación de ROIs - Atlas de Tractografía Probabilístico de John Hopkins University. FMe: Fórceps Menor, FMa: Fórceps Mayor; Ejes verdes: la posición del cursor con la misma ubicación vista en diferentes cortes.

Para cada ROI se generó una máscara binaria (Figura 8, verde y amarillo) del mapa probabilístico del atlas, con un punto de corte (threshold) igual al 20%. Posteriormente, se obtuvo el valor promedio de FA, DR y DA de los voxels del esqueleto que coinciden con las máscaras de los tractos definidos previamente (Figura 8, color azul). Para cada ROI se efectuó una prueba t para muestras independientes determinando diferencias entre grupos, así como correlaciones con parámetros cognitivos y clínicos como son las variables de consumo.



*Figura 8. Máscaras de las ROIS.
Verde y amarillo: Máscara binaria con punto de corte del 20%,
Azul: Máscara del Esqueleto para el Tracto de la ROI
Ejes verdes: la posición del cursor con la misma ubicación vista en diferentes cortes.*

Finalmente, se realizó un control de calidad adicional de la base de datos incluyendo los resultados de las baterías aplicadas, revisando que los valores registrados coincidieran con los obtenidos en las pruebas de manera física; se eliminaron dos sujetos controles de la muestra que presentaban expedientes incompletos.

Análisis de datos

La comparación de las características demográficas y de tamizaje de los grupos se realizó mediante herramientas del software R Studio (Versión 1.0.136), utilizando una prueba t de student para muestras independientes tipo Welchⁱ para la edad, una U de Mann-Whitney para los puntajes naturales, y una prueba χ^2 de Pearson con corrección de continuidad de Yatesⁱⁱ para el sexo y resultados categóricos.

Se analizaron posibles correlaciones entre los resultados de DTI y el desempeño cognitivos de los usuarios para explorar diferencias entre los grupos empleando modelos derivados del modelo lineal general, como son el análisis de covarianza, ANCOVA y análisis de varianza unifactorial, ANOVA, además de correlaciones de Spearman. Para la corrección de comparaciones múltiples se utilizó la Tasa de Descubrimientos Falsos (FDR: en inglés *False Discovery Rate*) la cual controla la proporción de hipótesis nulas falsamente rechazadas relativo al número total de hipótesis rechazadas (Benjamini and Hochberg, 1995; Correa, 2010).

ⁱ La prueba t de Welch es una adaptación de la prueba t de Student, utilizada particularmente con dos muestras de varianzas o tamaños desiguales.

ⁱⁱ La corrección de Yates se aplica a la prueba χ^2 cuando al menos el valor de una frecuencia esperada es menor que cinco.

7. Resultados

A continuación se presentan los resultados de las pruebas de tamizaje y las características demográficas de los participantes que conformaron los grupos en el estudio:

Tabla 4 Descripción de la muestra de estudio, comparación de las características demográficas y variables psicométricas

	N	Control	Usuario		Valor p
Edad		32	31		
		25.8(±5.9)	27.0(±4.8)	t = - 0.90	0.37
Sexo					
Hombre		22	25	$\chi^2 = 0.63$	0.43
Mujer		10	6		
AUDIT - Consumo de Alcohol					
I		27	12	$\chi^2 = 14.14$ U = 159.5	0.0008 3.5 x 10 ⁻⁶ *
II		4	17		
III		1	2		
IV		0	0		
Inventario de Beck – Depresión					
Leve		2	3	$\chi^2 = 0.69$ U = 395.5	0.71 0.32
Mínima		28	25		
Moderada		1	2		
ASRS – TDAH					
Sin síntomas		25	25	$\chi^2 = 1 \times 10^{-30}$ U = 491.5	1 0.96
Presencia de síntomas		7	6		
Fagerström – Nicotina					
Alta		0	1	$\chi^2 = 5.60$ U = 347	0.13 0.004 *
Baja		0	3		
Media		0	1		
nula/muy baja		32	26		
STAI - Ansiedad Estado Rasgo					
Ansiedad Normal		23	24	$\chi^2 = 0.20$ U = 536	0.65 0.43
Síntomas de ansiedad		9	6		
Características de Consumo					
Edad de inicio			18.8(±3.9)		
Edad inicio consumo habitual			21.0(±5.4)		
Años de consumo			8.1 (±4.7)		
Años de consumo habitual			5.9 (±4.6)		
Consumo promedio, cigarrillos al mes (últimos 24 meses)			51.5(±42.8)		

Nota: * p<0.05, AUDIT: Test de Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol, ASRS: Escala de Autodetección para Adultos, STAI: Inventario de Ansiedad Estado Rasgo, t: prueba t de student para muestras independientes tipo Welch, U: U de Mann-Whitney, χ^2 : χ^2 de Pearson con corrección de continuidad de Yates.

Los grupos no mostraron diferencias significativas en edad ni en proporción de hombres y mujeres (Tabla 4). En las variables psicométricas, se mostraron diferencias en los puntajes naturales para el AUDIT ($U= 159.5$, $p=3.5 \times 10^{-6}$), y el Fagerström ($U= 347$, $p=0.004$), por lo que fueron considerados como covariables en los análisis estadísticos.

7.1 Hallazgos Estructurales

El análisis global de toda la sustancia blanca mediante TBSS no mostró diferencias significativas posterior a la corrección de comparaciones múltiples, pero las comparaciones a nivel de tractos mostraron diferencias significativas en varias ROIs. Las radiaciones talámicas anteriores izquierdas, y el cíngulo hipocampal y el fascículo frotó-occipital derecho mostraron alteraciones en más de una métrica de DTI. En la Tabla 5 se muestran los valores obtenidos a partir de las imágenes de difusión, sin ajustar el efecto de covariables, donde podemos observar que el FA en varias regiones es significativamente menor para los consumidores de cannabis, y a su vez la DR se ve aumentada, indicando posible daño en la sustancia blanca de los usuarios. Se evaluaron 16 ROIs y se realizó una corrección FDR; las diferencias observadas en el análisis de los datos crudos de DTI no permanecieron significativas después de éste estricto proceso.

Se consideraron en los análisis los puntajes de las pruebas AUDIT y Fagerström como covariables mediante un análisis de covarianza basado en el modelo lineal general. En la Tabla 5 se reportan los valores p de las pruebas t sin covariables y los valores p para el efecto del grupo del ANOVA para cada ROI, y en el

segundo caso podemos observar que al considerar las covariables, los usuarios de cannabis presentan diferencias estructurales marginalmente significativas (p ajustado = 0.052) después de la corrección por FDR, indicando la posibilidad de que aumentar la población de estudio arroje valores $p < 0.050$; para todos los análisis subsecuentes se consideraron ambas covariables. En la Figura 8 se representan diferentes perspectivas de los tractos en imágenes 3D y los resultados de los valores de FA de las regiones afectadas: las radiaciones talámicas anteriores y al fasículo fronto-occipital inferior bilateralmente, el cíngulo hipocampal derecho y el uncinado izquierdo.

Tabla 5. Resumen de valores p y p corregidos por FDR, obtenidos en el modelo incluyendo el consumo de alcohol y tabaco como covariables.

Tractos	Fracción Anisotrópica		Difusividad Radial		Difusividad Axial		
	p-cov	FDR	p-cov	FDR	p-cov	FDR	
R. Talámicas Anteriores Izq.	0.02	* 0.052	•	0.14	0.21	0.54	0.88
R. Talámicas Anteriores Der.	0.02	* 0.052	•	0.20	0.23	0.78	0.89
Cíngulo Izquierdo (Porción del giro)	0.79	0.846		0.48	0.51	0.76	0.89
Cíngulo Derecho (Porción del giro)	0.92	0.923		0.56	0.56	0.45	0.88
Cíngulo Hipocampal Izquierdo	0.03	* 0.055		0.12	0.21	0.49	0.88
Cíngulo Hipocampal Derecho	0.01	* 0.052	•	0.20	0.23	0.45	0.88
Fórceps Menor (FMe)	0.14	0.178		0.10	0.19	0.18	0.88
Fórceps Mayor (FMa)	0.51	0.583		0.20	0.23	0.46	0.88
F. fronto-occipital Derecho	0.01	* 0.052	•	0.03	* 0.19	0.01	* 0.21
F. fronto-occipital Izquierdo	0.02	* 0.052	•	0.05	* 0.19	0.74	0.89
F. longitudinal Inferior Derecho	0.07	0.100		0.13	0.21	0.71	0.89
F. longitudinal Inferior Izq.	0.03	* 0.055		0.08	0.19	0.94	0.97
F. longitudinal Superior Der.	0.05	* 0.072		0.08	0.19	0.12	0.88
F. longitudinal Superior Izq.	0.04	* 0.072		0.07	0.19	0.55	0.88
Uncinado Derecho	0.02	* 0.052	•	0.02	* 0.19	0.97	0.97
Uncinado Izquierdo	0.08	0.112		0.05	0.19	0.39	0.88

F: Fasículo, R: Radiaciones, * diferencia significativa p valor < 0.05 , •diferencia marginalmente significativa, p-cov: valores p obtenidos en el modelo incluyendo el consumo de alcohol y tabaco como covariables, FDR: valor p -cov ajustado con corrección para comparaciones múltiples mediante False Discovery Rate.

Alteraciones Estructurales en ROI – Puntaje Z Considerando Covariables

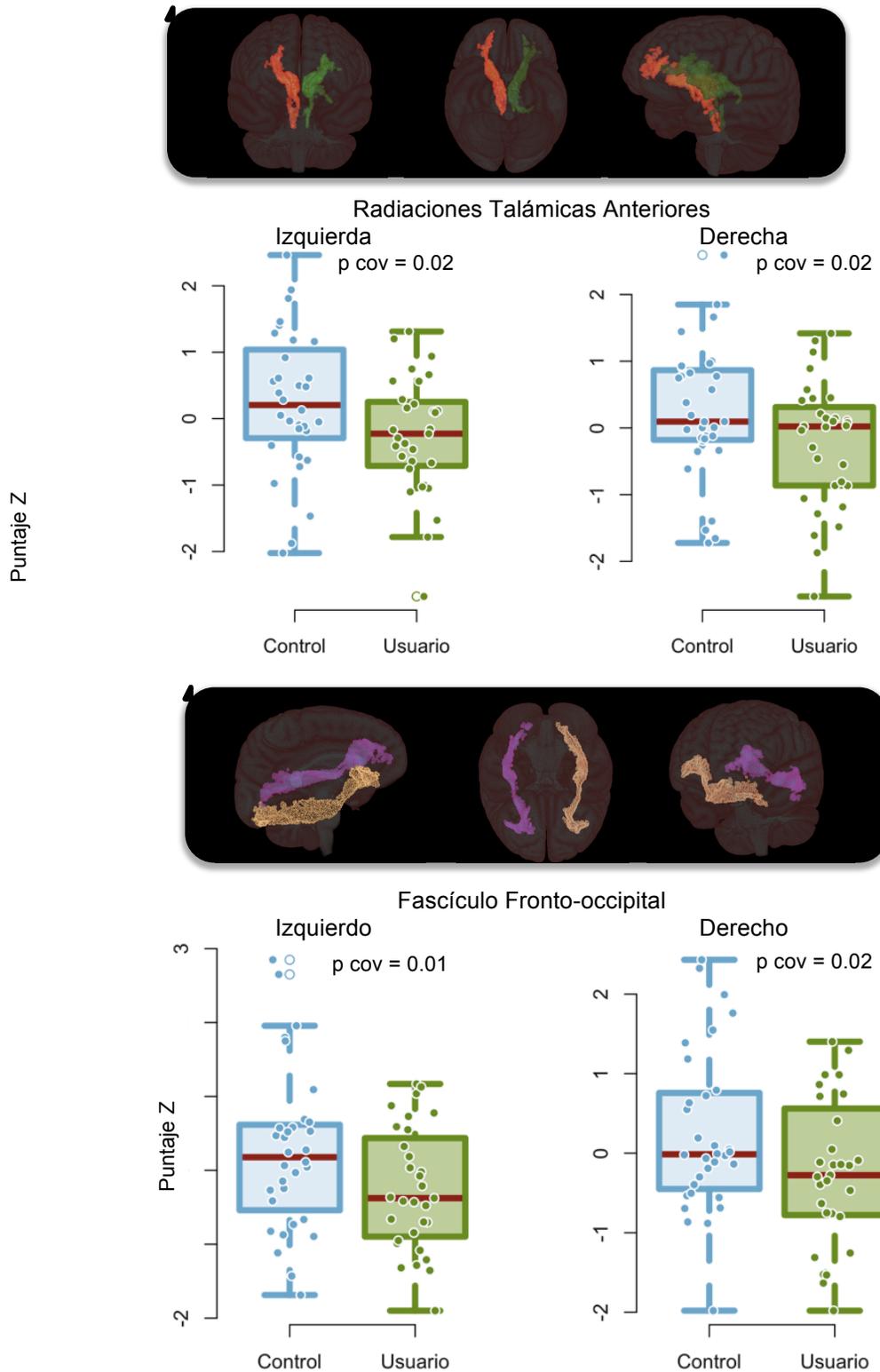


Figura 9. Representación en 3D y boxplots los residuales estandarizados para las ROIs (bilaterales) que resultaron diferentes entre grupos, p_{cov} : valores p obtenidos en el modelo incluyendo el consumo de alcohol y tabaco como covariables, $pFDR=0.052$.

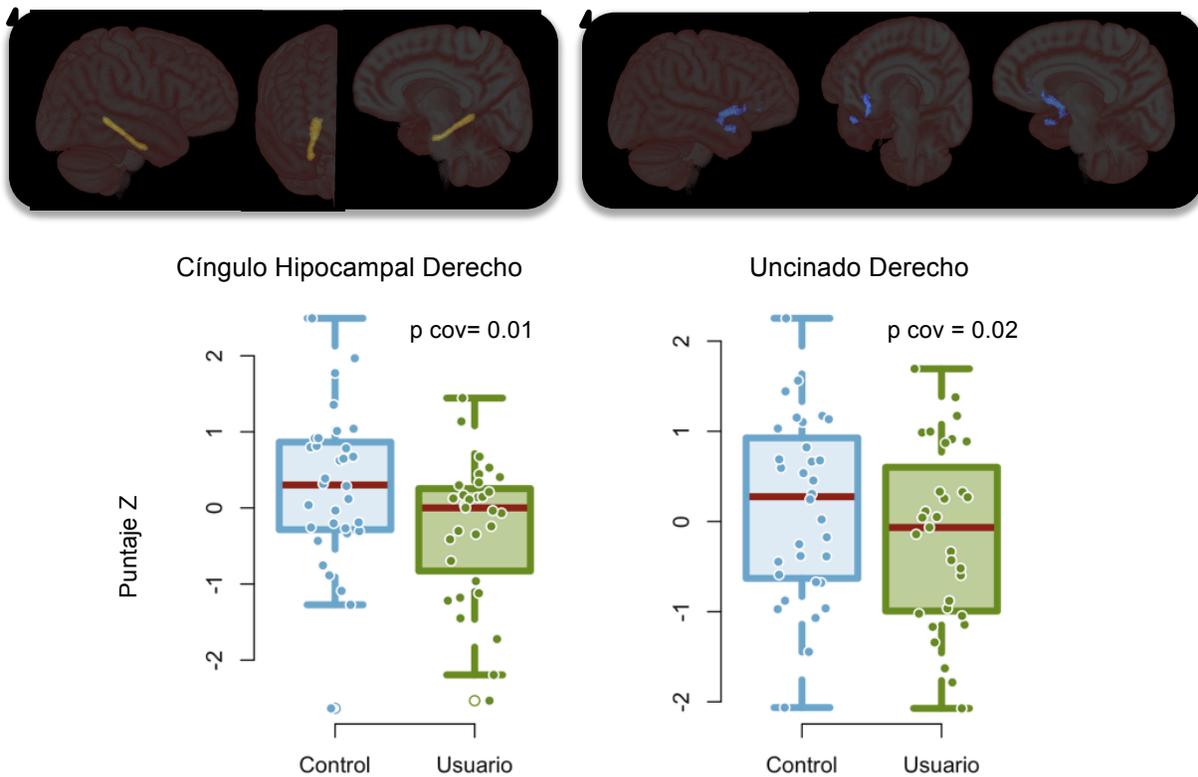


Figura 10. Representación en 3D y boxplots de los residuales estandarizados para las ROIs (hemisferio derecho) que resultaron diferentes entre grupos, p-cov: valores p obtenidos en el modelo incluyendo el consumo de alcohol y tabaco como covariables, pFDR=0.052

En la Figura 9 y 10 se representan diferentes perspectivas de los tractos en imágenes 3D y los resultados de los valores de FA de las regiones afectadas: las radiaciones talámicas anteriores y al fascículo fronto-occipital inferior bilateralmente, el cíngulo hipocampal derecho y el uncinado izquierdo.

Anteriormente nos referimos a investigaciones de Jakabek *et al.* 2016; sus resultados demostraron un efecto de interacción de grupo (usuarios vs. controles) entre las medidas DTI y la edad cronológica de los participantes en diferentes regiones de la sustancia blanca cerebral, por lo que procedimos a estudiar si existía la misma relación en nuestros datos. Se realizó el análisis mediante TBSS y ROI, donde nos

referimos al promedio de los valores de todos los voxeles incluidos en cada ROI. Únicamente pudimos replicar la interacción para la ROI de las Radiaciones Talámicas Anteriores (RadTA) Izq., tracto que también mostró diferencia significativa ($\beta = -1.5 \times 10^{-3}$, $p = 0.049$) entre los grupos (Figura 11).

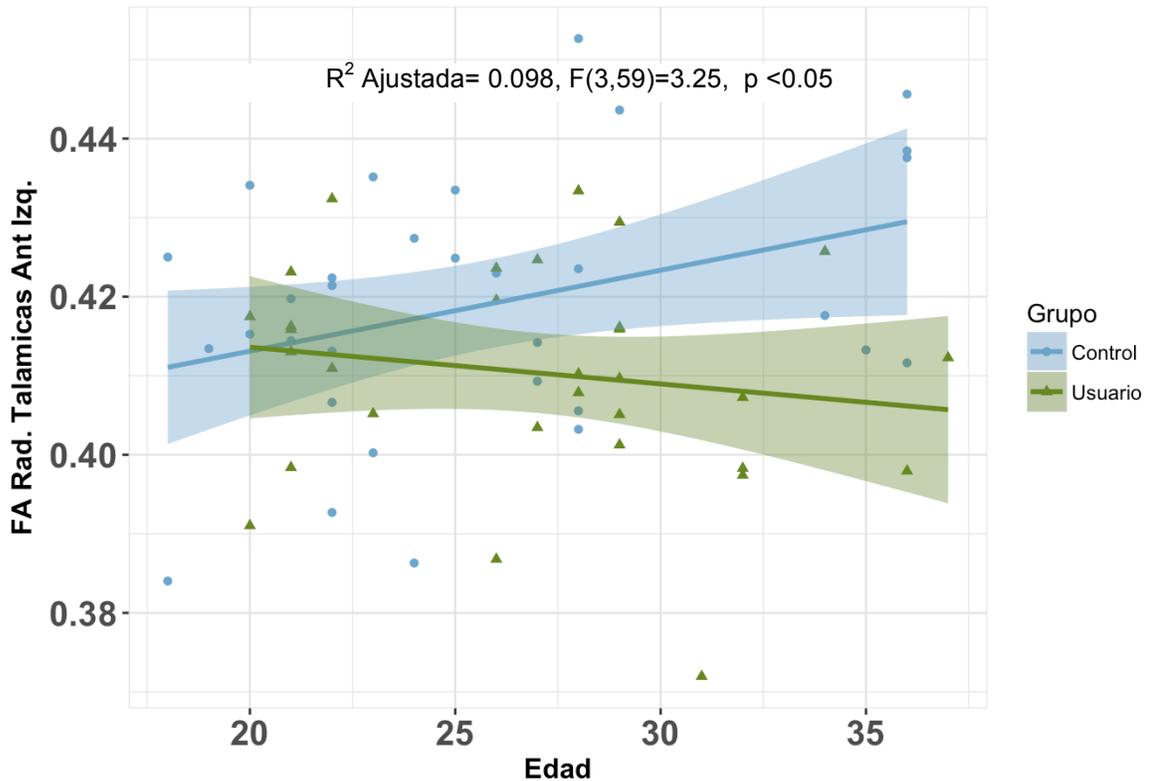


Figura 11. Los cambios de la FA de las radiaciones talámicas anteriores izquierdas en función de la edad difieren entre el grupo control (azules) y el grupo de usuarios de cannabis (verde).

7.2 Alteraciones Cognitivas

Encontramos alteraciones cognitivas en el grupo de consumidores de cannabis que corresponden con la literatura y con los hallazgos estructurales reflejando posibles daños a áreas corticales dorso laterales y prefrontales orbito mediales. El desempeño

de los usuarios fue significativamente menor en dos pruebas que evalúan funciones cognitivas.

En la prueba de clasificación de cartas “Wisconsin”; los usuarios de cannabis cometieron un mayor número de errores de mantenimiento con respecto al grupo control ($p=0.001$; Tabla 6). También se determinaron diferencias en el número de aciertos totales ($p= 0.014$; Tabla 6) y el tiempo de resolución ($p= 0.007$; Tabla 6) de la misma prueba, puntajes relacionados a funciones de la corteza prefrontal dorsolateral. La otra prueba que mostró diferencias fue la de señalamiento autodirigido en la cual los usuarios cometieron un mayor número de perseveraciones, o errores de repetición, indicando una posible alteración relacionada a la memoria de trabajo.

Tabla 6. Pruebas de la BANFE con diferencias significativas entre grupos.

Prueba	Promedio \pm desviación estándar		Valor p^*
	Controles	Usuarios	
Wisconsin			
Aciertos	47.4 \pm 7.5	41.1 \pm 8.9	0.014
Errores de mantenimiento	0.61 \pm 0.78	2.64 \pm 2.84	0.001
Tiempo (s)	305.1 \pm 89.2	389.3 \pm 95.9	0.007
Señalamiento Autodirigido			
Perseveraciones	1.7 \pm 2.1	4.0 \pm 3.7	0.006

** Prueba T de student .*

Subsecuentemente, con propósito exploratorio, se examinaron con diversos modelos la manera en que se relacionaban las propiedades de difusión y el desempeño cognitivo obtenido en cada una de las diferentes pruebas incluidas en la BANFE, en cada grupo. Se analizaron correlaciones entre los resultados obtenidos y encontramos correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) para el FA de varios tractos con el desempeño en la prueba Stroop con la misma tendencia para ambos grupos, a pesar

de que no hubo diferencias en el desempeño. Las correlaciones positivas ($r > 0.5$) que encontramos fueron de la FA promedio de varios tractos con el número de aciertos y con el tiempo de resolución de la prueba, en adición a una correlación negativa ($r < -0.5$) con el número de errores tipo Stroop. Los resultados indican que a menor FA los participantes tienen un desempeño más bajo: obtienen un menor número de aciertos en la prueba, toman más tiempo para la resolución, y cometen un mayor número de errores.

Para profundizar más en el hallazgo anterior, exploramos la relación del FA con los errores tipo Stroop utilizando un análisis de regresión robusta, debido a que las estimaciones de mínimos cuadrados lineales pueden no ser ideales cuando la distribución del error no es normal, particularmente cuando ésta es asimétrica como en nuestros datos. Un remedio es eliminar las observaciones influyentes del ajuste de mínimos cuadrados. Otro enfoque es usar un criterio de adaptación eso no es tan vulnerable a los datos inusuales y el método general más común es utilizar la regresión robusta con la estimación tipo "M", introducida por P. J. Huber (1981). Esta regresión disminuye los efectos de los valores atípicos en el análisis. En la figura 12 se incluye la recta para las regresiones de los tractos donde encontramos las correlaciones significativas; las tendencias mostradas permanecieron significativas después de la corrección para comparaciones múltiples por FDR.

Regresiones para la FA en función de los Errores Tipo Stroop

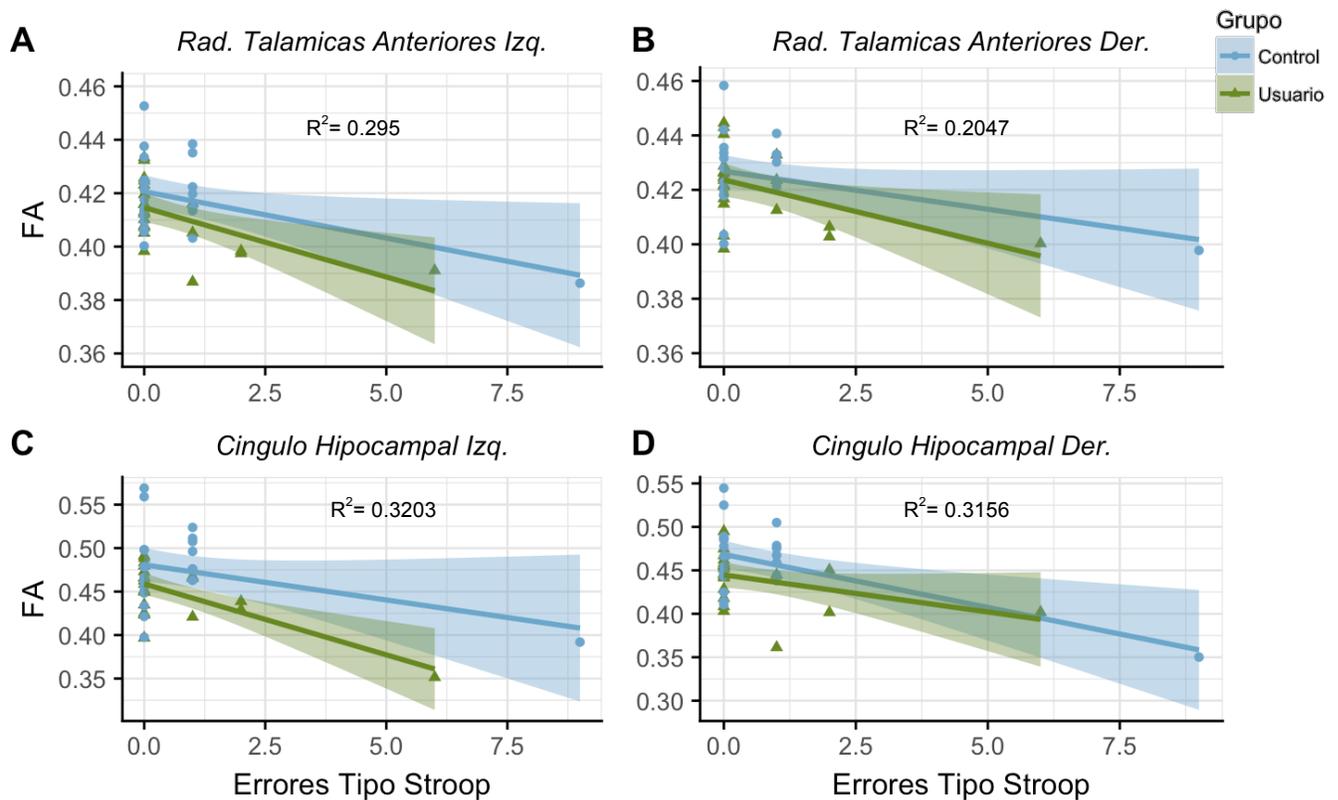


Figura 12. Regresiones de las correlaciones significativas para los valores de FA de los participantes con el número de Errores Tipo Stroop, FDR $p < 0.02$.

Al explorar la relación de valores de DTI con otras pruebas y con los puntajes totales de la BANFE, también se observaron correlaciones significativas con medidas cognitivas congruentes con lo mencionado en la literatura; para ambos grupos mayor ISB correlaciona con un mejor desempeño cognitivo (Figura 13). Algunas regiones de los usuarios presentaron resultados opuestos, por ejemplo, el puntaje total para funciones de la corteza prefrontal anterior (PFA) correlacionó negativamente con la ISB del cíngulo hipocampal izquierda. Se examinó el efecto del grupo y si existía alguna interacción sobre este tracto, el cual resultó significativo ($p = 0.0085$) mostrando una tendencia anormal para los consumidores de cannabis, donde una menor FA

corresponde a mayor puntaje, y, por ende mejor desempeño en la pruebas que evalúan la corteza PFA (Figura 14).

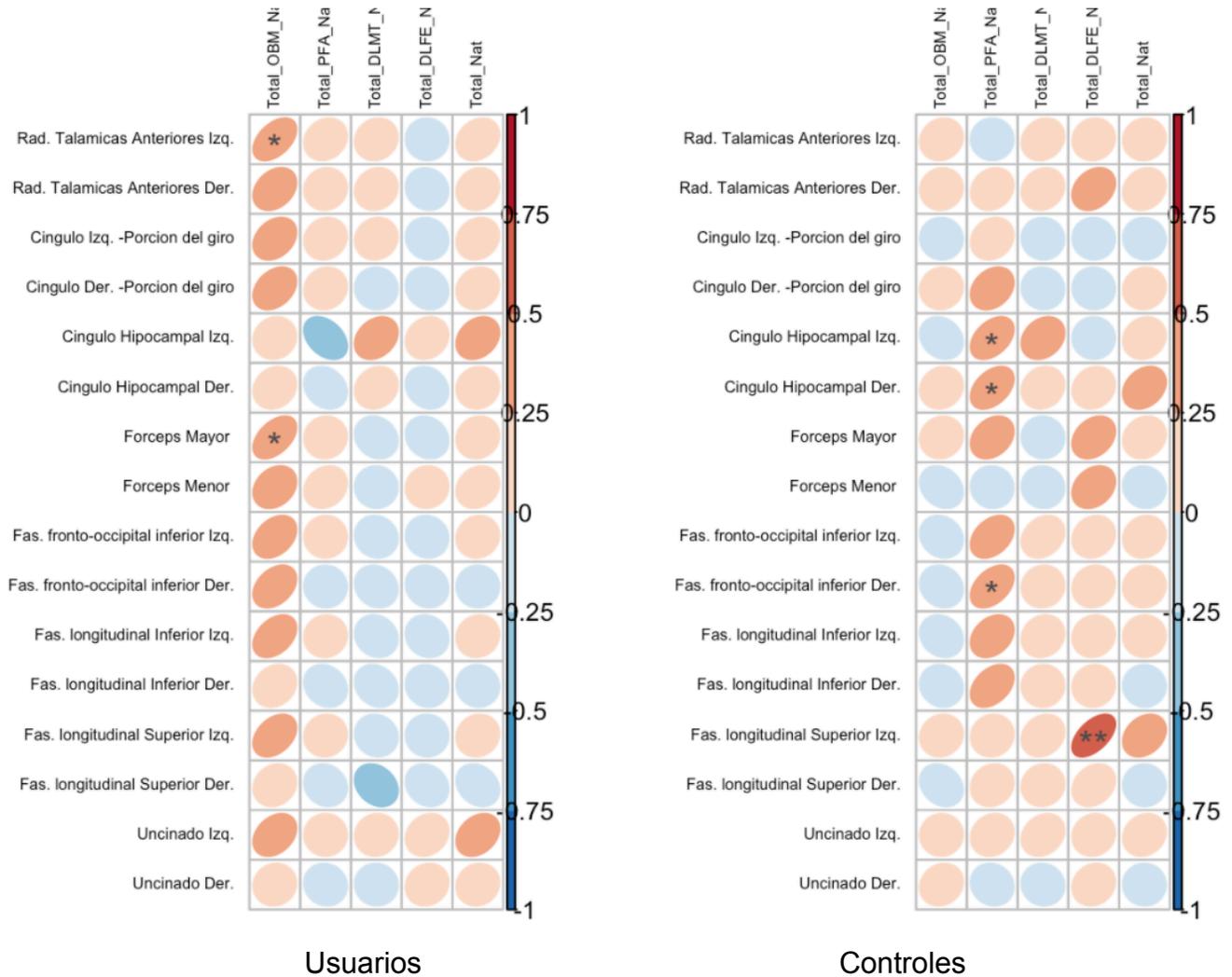


Figura 13. Correlaciones de Spearman para el FA de las diferentes ROI y puntajes totales para cada área evaluada por la BANFE (OBM: Orbitomedial, PFA: Prefrontal anterior, DLMT: Dorsolateral Memoria de Trabajo, DLFE: Dorsolateral Funciones Ejecutivas, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

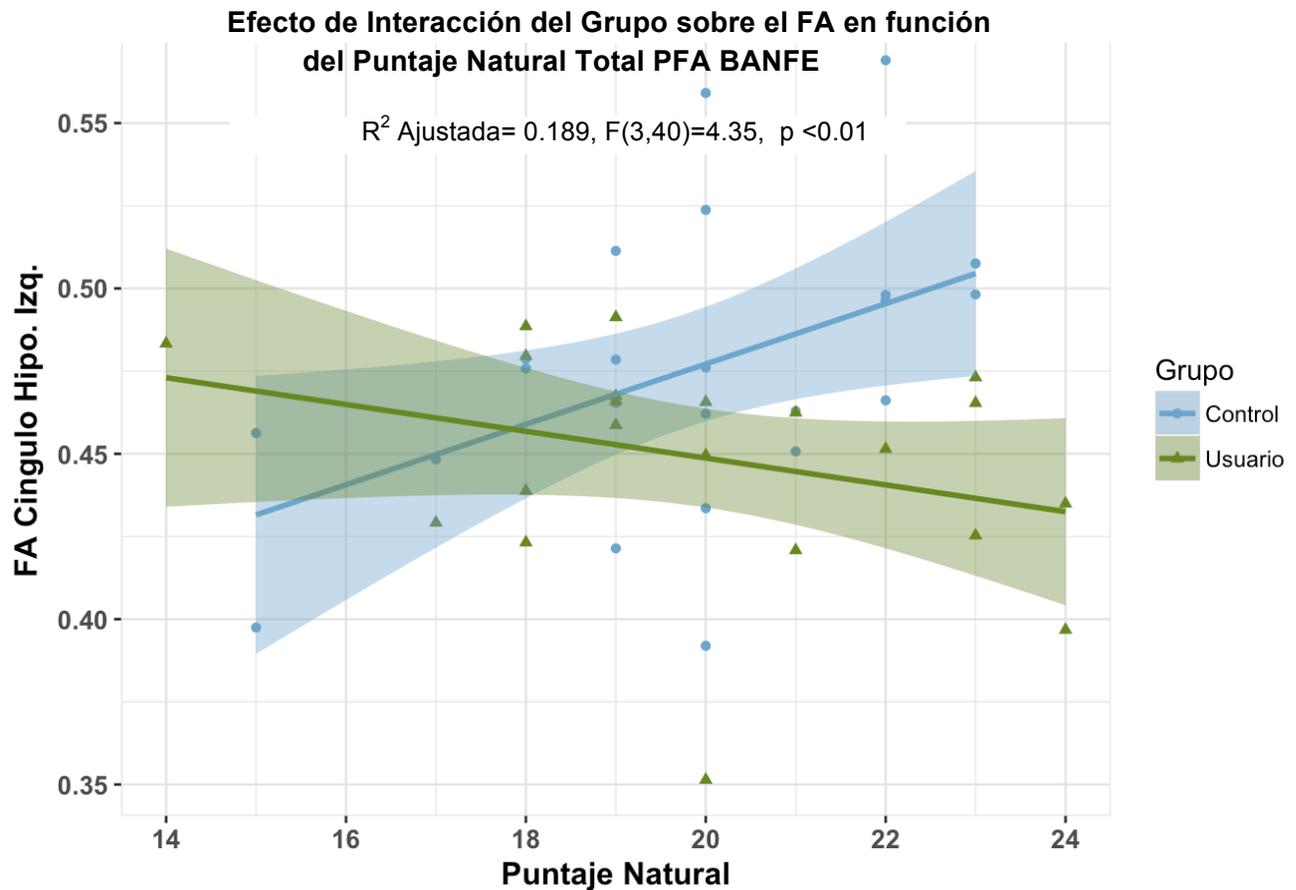


Figura 14. Efecto de interacción entre las medidas de FA del Cíngulo Hipocampal Izq. de los usuarios de cannabis y los participantes control con el puntaje total natural de la BANFE para evaluar la corteza PFA.

Otro parámetro que mostró interacción significativa para el efecto del grupo, en adición a presentar diferencias significativas entre grupos en el desempeño ($p=0.002$), fue el número de errores perseverativos que cometieron los usuarios en la prueba de señalamiento autodirigido. Los resultados de la prueba muestran una relación significativa con el FA del fascículo longitudinal superior derecho, indicando una tendencia anormal para los usuarios donde una FA mayor corresponde a mayor número de errores (Figura 15).

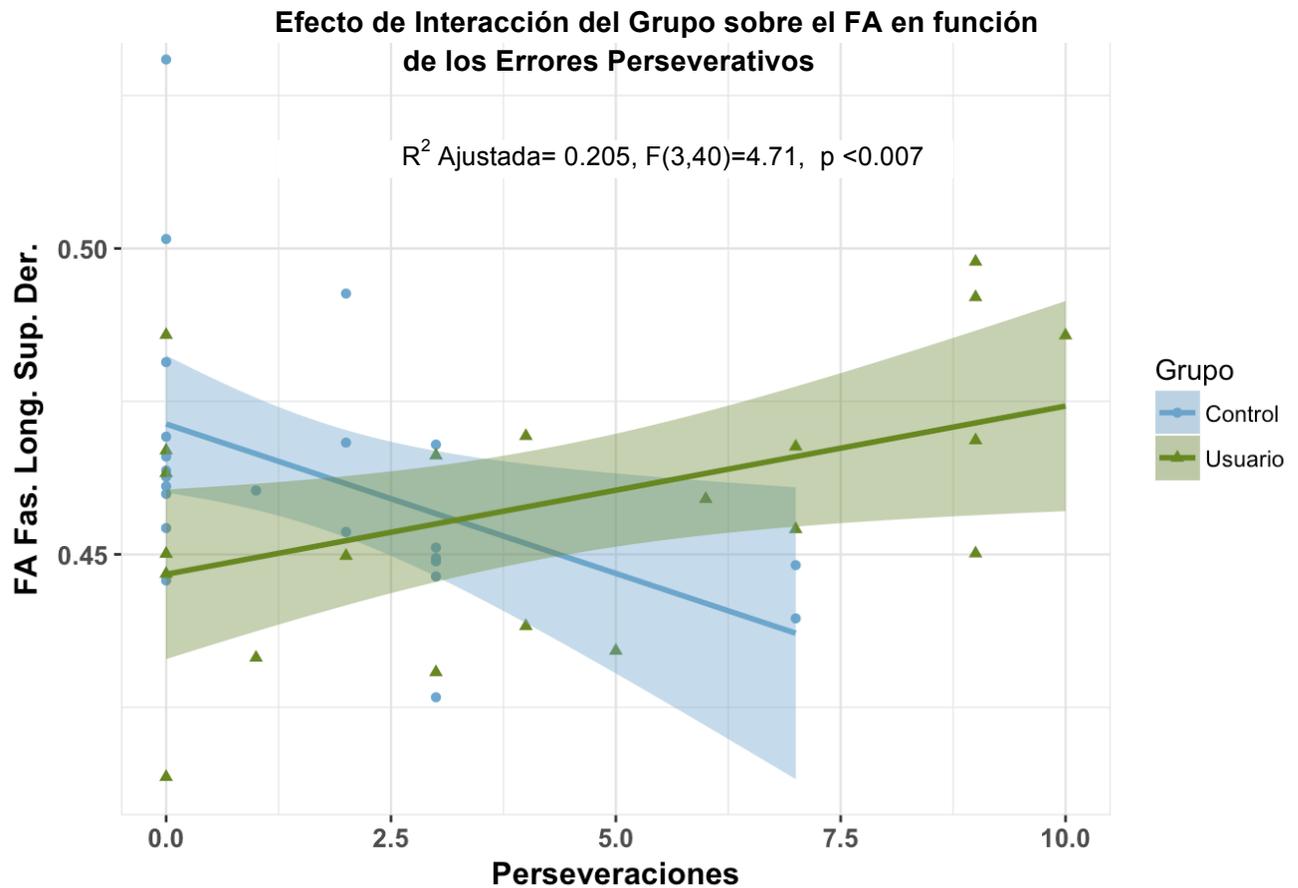


Figura 15. Efecto de interacción entre las medidas de FA del Fas. Longitudinal Superior Der. De los usuarios de cannabis y los participantes control con el número de perseveraciones en la prueba de señalamiento autodirigido.

También se estudiaron posibles correlaciones entre diferentes variables de consumo de los usuarios como edad de inicio y cantidades utilizadas con los resultados estructurales; pero no se encontraron asociaciones significativas entre dichas características ($p > 0.05$).

8. Discusión

En este estudio, evaluamos las asociaciones de la integridad de la sustancia blanca con las características de consumo, intentando reproducir informes previos que sugieren una relación entre el consumo de cannabis, el desempeño cognitivo y las medidas de DTI. Los resultados de nuestro estudio mostraron que los consumidores habituales de cannabis presentan alteraciones estructurales que se acompañan de déficit cognitivo en procesos que desempeñan las áreas comprometidas, siendo las funciones que dependen de la corteza prefrontal dorsolateral y orbitomedial las que presentan mayores alteraciones.

La literatura con respecto a si la exposición a la marihuana conduce a cambios a largo plazo en la estructura del cerebro humano se ha mostrado inconclusa. Para abordar esta interrogante, examinamos los principales tractos de sustancia blanca de un grupo de consumidores habituales de cannabis y los cambios estructurales cerebrales y cognitivos relacionados con el uso crónico de la sustancia, en comparación a controles sanos que no son usuarios. Nuestra hipótesis con respecto a la presencia de alteraciones en las medidas de integridad de sustancia blanca y en la cognición de los consumidores de cannabis fue apoyada por un FA menor en seis regiones en los usuarios y por la presencia de déficits cognitivos en tareas que evalúan funcionamiento ejecutivo y memoria de trabajo, además de presentar patrones anormales de desarrollo en ciertas regiones.

Los resultados presentados evidencian alteraciones estructurales en regiones cerebrales específicas que indican una menor ISB en consumidores habituales de cannabis. Anteriormente, se ha reportado un FA reducido y un incremento en la DM en las fibras talámicas y el uncinado bilateralmente, y en el fascículo adyacente al hipocampo derecho en consumidores habituales de cannabis (Batalla *et al.*, 2013; Shollenbarger *et al.*, 2015; Becker *et al.*, 2015). Otros grupos mencionan que los usuarios habituales presentan una reducción bilateral en el FA del fascículo fronto-occipital, (Becker *et al.*, 2015; Mandelbaum and de la Monte, 2017), en la cápsula interna, corona radiada y fascículos longitudinales superior e inferior (Rigucci *et al.*, 2015). Nosotros replicamos hallazgos en las radiaciones talámicas anteriores y en los fascículos fronto-occipitales bilateralmente, y en el hemisferio derecho, en las fibras del cíngulo adyacentes al hipocampo y en el uncinado (Batalla *et al.*, 2013; Gruber *et al.*, 2011). Dichas áreas están conformadas por tractos que conectan regiones frontales, entre ellas el área orbitomedial y dorsolateral, con otras regiones del cerebro y expresan CBR1 de manera abundante. Las alteraciones posiblemente se deban a desensibilización de los sistemas endocannabinoides para compensar a la sobreexposición a cannabinoides exógenos mediante la alteración en la expresión de receptores en regiones específicas del cerebro (Curran *et al.*, 2016). Sin embargo, aunque la mayoría de la literatura animal y los estudios en humanos ilustran la regulación negativa de los receptores CBR1 como resultado del THC, se necesitan estudios longitudinales para abordar la causalidad de estas anomalías (Filbey *et al.*, 2014; Curran *et al.*, 2016).

Se sabe que la región prefrontal tiene una función fundamental en la integración de información emocional y cognitiva involucrada en las funciones ejecutivas. Las radiaciones talámicas, una de las regiones donde encontramos diferencias entre grupos, son conexiones recíprocas del núcleo talámico mediodorsal con la corteza prefrontal que procesan información aferente del hipocampo que está involucrada en la memoria de trabajo; asimismo anomalías estructurales y funcionales en esta área se han relacionado con procesos cognitivos disfuncionales (Mamah *et al.*, 2010; Wrege *et al.*, 2014). Trabajos previos han demostrado la importancia de las fibras talámico-prefrontales para el control ejecutivo, mostrando resultados consistentes con la relación entre la ISB, en términos de anisotropía, y el desempeño cognitivo (Mamah *et al.*, 2010). Evidencias adicionales se observan en nuestros resultados ya que los participantes con menor FA en estas fibras presentaron puntajes más bajos en las evaluaciones indicando su relevancia el rendimiento cognitivo y en la conducta.

Las alteraciones identificadas en este estudio en el fascículo fronto-occipital y las radiaciones talámicas anteriores podrían estar relacionadas con el déficit de los usuarios de marihuana en las tareas de señalamiento autodirigido y clasificación de cartas, ya que implican procesos de planeación secuencial, flexibilidad mental y estrategias de codificación de memoria. El fascículo fronto-occipital conecta a los lóbulos frontal y occipital e interviene en modular las respuestas de ansiedad al estímulo ambiental (CITA). Se ha reportado que una FA y AD reducida puede disminuir la vinculación entre los lóbulos, alterando la integración sensorial y la regulación cognitiva o emocional (Liao *et al.*, 2014). Particularmente pruebas como la

de Stroop y la de señalamiento autodirigido dependen de que la integración de estímulos visuales sea rápida y efectiva, por lo que es factible que la disminución en la ISB en estas regiones puede estar incidiendo en el rendimiento de los usuarios en dichas pruebas, tal como lo sugiere la correlación entre los errores tipo Stroop y los valores de FA de los participantes.

Hallazgos contradictorios se han reportado en la región del fórceps menor (Filbey *et al.*, 2014; Jakabek *et al.*, 2016). Jakabek *et al.* (2016) encontraron valores de FA menores para los usuarios en el fórceps menor, sin embargo, también demostraron una relación entre la edad y una disminución en el FA y RD, de modo que a mayor tiempo de consumo regular se identificaba menor integridad de en varias regiones de sustancia blanca. Nuestros resultados no reflejan alteraciones en el fórceps menor, pero reprodujeron una tendencia similar entre la edad y el FA en la región de las fibras talámicas. Los datos sugieren desviaciones en el desarrollo de la microestructura de la sustancia blanca en las radiaciones talámicas derechas de los usuarios de cannabis. Observamos que el patrón de FA de los consumidores difiere del de los controles, que presentan métricas de un desarrollo normal durante estas edades en el que la anisotropía suele aumentar en la sustancia blanca (Lebel *et al.*, 2008).

Los cannabinoides endógenos juegan un papel importante en el proceso de maduración cerebral, entre ellos, la producción de mielina y la poda sináptica particularmente en regiones ricas en receptores CBR1 (Lubman *et al.*, 2015). La trayectoria de desarrollo que presentan los usuarios en las radiaciones talámicas

derechas parece ser modificada por efecto acumulativo de cannabinoides exógenos, como el THC. En el hemisferio cerebral derecho también encontramos alteraciones en tractos del cíngulo hipocampal y en el uncinado. Otros autores también han señalado patrones alterados en el desarrollo y en la organización local de estas regiones en consumidores habituales de cannabis (Kim *et al.*, 2011; Jakabek *et al.*, 2016; Yücel *et al.*, 2016).

El haz angular del cíngulo hipocampal derecho se extiende a lo largo del cíngulo inferior y conecta las regiones frontales con el hipocampo y regiones parahipocampales (Schmahmann *et al.*, 2007). Se ha reportado que una mayor actividad en la región durante el aprendizaje predice la eficiencia en la recuperación posterior, lo que sugiere una fuerte asociación entre la actividad neuronal parahipocampal y la codificación de la memoria. A su vez, el uso crónico de cannabis está asociado con un empeoramiento de la memoria verbal (Solowij and Battisti, 2008; Broyd *et al.*, 2016), y una peor integridad del cíngulo también se asocia con peor memoria tanto en adultos jóvenes como mayores (Jakabek *et al.*, 2016). Este estudio proporciona evidencia adicional del deterioro en los sistemas de integración y memoria de usuarios habituales de cannabis. Particularmente pruebas como la de Stroop y la de señalamiento autodirigido, donde los usuarios presentaron deficiencias, dependen de que la integración de estímulos sea rápida y efectiva, por lo que es factible que la disminución en la ISB en estas regiones puede estar incidiendo en su rendimiento en dichas pruebas, tal como lo sugiere la correlación entre su desempeño y las métricas de FA.

La región hipocámpal también cuenta conexiones del sistema límbico, implicándolo en la red de inhibición necesaria para monitorear, suprimir y revocar impulsos y mantener el control volitivo. Alteraciones en esta región pueden causar dificultades o ineficiencias para mantener suficiente atención cuando se inhiben las respuestas y se ha relacionado con las medidas de impulsividad (Wrege *et al.*, 2014). Se ha demostrado que en fumadores regulares de cannabis que inician el uso de cannabis en edades tempranas, pueden presentar FA reducida y una mayor difusividad, lo que puede estar asociado con un aumento de la impulsividad (Gruber *et al.*, 2011). Además, Jakabek y colaboradores (2016) encontraron una fuerte asociación positiva entre la DA del cíngulo hipocámpal derecho y la duración del consumo habitual de cannabis.

Aunque nuestro análisis no identificó una relación de la ISB del cíngulo hipocámpal derecho con la edad de inicio o con los años de consumo, encontramos diferencias estructurales que podrían explicar las alteraciones en el desempeño cognitivo de los usuarios. Por ejemplo, en la tarea de clasificación de cartas tipo Wisconsin, los consumidores de cannabis presentaron un desempeño más pobre que los participantes del grupo control, indicando alteraciones en procesos de inhibición, impulsividad y flexibilidad mental. Posiblemente la disminución de la ISB en esta región pueda mediar la impulsividad anormal y déficits observados en los consumidores. Para abordar la cuestión de si la impulsividad es un rasgo que precede al consumo de cannabis o si el cannabis agrava la impulsividad y abuso, también es necesario realizar

estudios longitudinales (Wrege *et al.*, 2014) o en poblaciones de gemelos discordantes para el consumo de marihuana (Jackson *et al.*, 2016).

Ahora bien, en referencia a las afecciones al uncinado derecho observadas en los usuarios, éste tiene una función en la conectividad de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior con la amígdala y otras áreas límbicas participando en la transmisión de recuerdos y emociones desde los lóbulos temporales a las regiones frontales orbitales. Estas regiones son responsables de evaluar riesgos y beneficios con el objetivo de modificar el comportamiento (Shollenbarger *et al.*, 2015). La integridad anormal del fascículo uncinado, por lo tanto, se asociaría con una activación anormal de la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y la amígdala, lo que induciría déficits en la regulación de las emociones afectando niveles de ansiedad e impulsividad (Liao *et al.*, 2014). Síntomas relacionados con el consumo de cannabis que afectan el estado de ánimo también inciden en el desempeño cognitivo y funcionamiento ejecutivo de los usuarios, explicando en parte los resultados observados.

Al considerar la tendencia anormal que presentaron los usuarios de cannabis al examinar los puntajes de la prueba BANFE y errores perseverativos en la tarea de señalamiento, donde las medidas de FA correlacionaron negativamente con un buen desempeño, autores mencionan que los consumidores pueden emplear estrategias compensadoras para ayudar al rendimiento o requerir un mayor esfuerzo para mantener el rendimiento en ciertas tareas que de otro modo podrían haberse visto

afectadas (Broyd *et al.*, 2016). En un estudio, consumidores de cannabis tuvieron niveles significativamente más bajos de actividad BOLD en cortezas frontal y temporal en comparación con controles y una actividad BOLD significativamente más alta en la circunvolución parahipocampal derecha durante el aprendizaje (Nestor *et al.*, 2008). La hipoactividad en las cortezas frontal y temporal, y la hiperactividad relativa en el hipocampo corresponden con los déficits funcionales y la presencia de procesos compensatorios en los consumidores de cannabis. Algunos investigadores han sugerido que la hiperactividad puede representar un mayor esfuerzo neurofisiológico para mantener un comportamiento normal (Solowij and Pesa, 2011), que en este caso puede explicar la ausencia de déficits en ciertas tareas de aprendizaje y memoria, así como los patrones anormales encontrados para los consumidores de cannabis.

Con respecto a los hábitos de consumo en los usuarios y el impacto de la edad de inicio de consumo, nuestro análisis no mostró las correlaciones esperadas que se han encontrado en otros estudios. Se han reportado efectos importantes relacionados a la duración y dosis de consumo, particularmente en etapas del desarrollo cerebral de la adolescencia (Gruber *et al.*, 2011; Batalla *et al.*, 2013; Jacobus and Tapert, 2014; Lubman, Cheetham and Yücel, 2015). La mayoría de los estudios en usuarios de cannabis coinciden que una edad de inicio temprana ocurre durante las etapas de desarrollo de la adolescencia y establecen como criterios el inicio del consumo habitual entre los 15 y 17 años de edad, aunque existen estudios que exploran diferencias en consumidores aún más jóvenes que comenzaron a utilizar cannabis desde los 13 años (Filbey *et al.*, 2015). Gruber *et al.* (2014) estudiaron consumidores

que iniciaron el uso de cannabis antes de los 16 años, y determinaron que exhibían valores de FA reducidos en comparación a los controles, además que menores valores de ISB se asociaban a la edad de inicio. Otros estudios que evalúan funciones neurocognitivas señalan la misma tendencia, cuanto más jóvenes comienzan el consumo más evidentes son las alteraciones (Pope *et al.*, 2003; Fontes *et al.*, 2011; Dahlgren *et al.*, 2016). Nuestra población contó con una edad de inicio de consumo habitual promedio de 21.0 ± 5.4 años, y únicamente tres participantes iniciaron el consumo antes de los 16 años de edad, por lo que los efectos del consumo en edades tempranas pueda no ser evidenciado como en otras muestras con mayor número de participantes que inician en el consumo habitual en esas edades.

En cuanto a las cantidades de consumo, el consumo actual es una medida resumida y fácil de obtener pero no toma en cuenta las concentraciones de los diferentes fitocannabinoides que pudieran relacionarse a las alteraciones identificadas. En este estudio empleamos herramientas utilizadas en investigaciones previas (Fontes *et al.*, 2011; Mariani *et al.*, 2011), pero debemos considerar que utilizar estadísticos como el consumo promedio mensual nos provee únicamente un acercamiento a las dosis reales y duración del consumo. Además del estatus de ilegalidad de la sustancia en nuestro país, no contar con criterios estandarizados o medidas consensuadas repercute en diferencias metodológicas que complican la reproducción de hallazgos previamente reportados.

9. Conclusiones

El consumo habitual de cannabis se asocia con alteraciones en la sustancia blanca cerebral. Estas alteraciones microestructurales en consumidores habituales de cannabis se acompañan de déficits cognitivos en procesos que desempeñan las áreas comprometidas, siendo las funciones que dependen de la corteza prefrontal dorsolateral y orbitomedial las que presentan mayores alteraciones.

Adicionalmente, los usuarios de cannabis presentan patrones de desempeño cognitivo y de desarrollo anormales, sugiriendo que los cambios perdurables en la microestructura cerebral surgen gradualmente debido a los impactos de la exposición exógena a cannabinoides sobre el sistema nervioso y procesos neurales específicos que finalmente afectan la integridad de los tractos de sustancia blanca.

9.1 Limitantes y Prospectivas

Los hallazgos de este estudio confirman la presencia de alteraciones microestructurales en la sustancia blanca de consumidores de cannabis, determinadas por variaciones en las métricas de DTI, y su estrecha pero compleja relación con el funcionamiento cognitivo, pero se necesitan estudios más amplios para esclarecer las relaciones causales entre el consumo de fitocannabinoides y la ISB y cognición de los

usuarios. Por ejemplo, debido a limitaciones de tiempo, no consideramos el nivel socioeconómico ni educativo de los participantes que, se sabe, influyen en el desempeño cognitivo y en la integridad de sustancia blanca cerebral (Platek, *et al.* 2007); además, se desconoce la composición y calidad del cannabis que consumen los usuarios, la cual puede variar en contenido de fitocannabinoides y otras sustancias y provocar distintos efectos.

Para explorar la posible causalidad de los hallazgos se sugieren estudios longitudinales o estudios de gemelos que permitan estudiar la variabilidad genética y ambiental sobre las asociaciones con el consumo. El seguimiento longitudinal permitiría identificar asociaciones más informativas respecto a las trayectorias temporales, y en estudios de gemelos para identificar la contribución de la predisposición genética y ambiental, pero sobretodo identificar relaciones causales entre el fenotipo estructural de la sustancia blanca y los hábitos de consumo y habilidades cognitivas en gemelos discordantes en el consumo de cannabis.

Un análisis complementario podría utilizar modelos que permitan estimar la densidad axonal en cruces de fibras o parámetros volumétricos y de superficie, como grosor cortical y volumen de regiones específicas informando sobre otros aspectos de la estructura cerebral caracterizando más detalladamente las alteraciones estructurales que presentan las diferentes poblaciones de consumidores. También se podrían determinar subgrupos dentro de los usuarios, por ejemplo, dividiendo a participantes que llevan más de cinco años de consumo habitual, ya que es en la categoría en la cual encontramos mayor variabilidad y nos revelaría más información

sobre el posible efecto acumulativo del consumo habitual de cannabis a corto, medio o largo plazo.

Finalmente cabe recordar que actualmente se están instaurando nuevas regulaciones con respecto al uso de Cannabis en nuestro país, por lo que es importante seguir aportando información científica y confiable que permita la elaboración de programas y políticas para la prevención de daños en los consumidores y poblaciones vulnerables, como niños y adolescentes.

Referencias

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M. and Field, A. S. (2007) 'Diffusion tensor imaging of the brain.', *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(3), pp. 316–29. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.

Atakan, Z. (2012) 'Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals.', *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2(6), pp. 241–54. doi: 10.1177/2045125312457586.

Babor, T. F., Higgins-biddle, J. C., Saunders, J. B. and Monteiro, M. G. (2001) 'Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol', *Organización Mundial de la Salud*, 6, pp. 1–40.

Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yücel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Nogué, S., Torrens, M., Pujol, J., Farré, M. and Martin-Santos, R. (2013) 'Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings', *PLoS ONE*, 8(2). doi: 10.1371/journal.pone.0055821.

Beaulieu, C. (2002) 'The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review', *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), pp. 435–455. doi: 10.1002/nbm.782.

Becker, M. P., Collins, P. F., Lim, K. O., Muetzel, R. L. and Luciana, M. (2015) 'Longitudinal changes in white matter microstructure after heavy cannabis use', *Developmental Cognitive Neuroscience*. Elsevier Ltd, 16, pp. 23–35. doi: 10.1016/j.dcn.2015.10.004.

Becoña, E. and Vázquez, F. L. (1998) 'The Fagerström test for nicotine dependence in a Spanish sample', *Psychological reports*. SAGE Publications, 83(3 suppl), pp. 1455–1458.

Benjamini, Y. and Hochberg, Y. (1995) 'Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing', *Journal of the Royal Statistical*

Society, 57(1), pp. 289–300. doi: 10.2307/2346101.

Le Bihan, D. (2014) 'Diffusion MRI: What water tells us about the brain', *EMBO Molecular Medicine*, 6(5), pp. 569–573. doi: 10.1002/emmm.201404055.

Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E. and Laval-Jeantet, M. (1986) 'MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.', *Radiology*, 161(2), pp. 401–407. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909.

Le Bihan, D. and Lima, M. (2015) 'Correction: Diffusion Magnetic Resonance Imaging: What Water Tells Us about Biological Tissues.', *PLoS biology*. Public Library of Science, 13(9), p. e1002246. doi: 10.1371/journal.pbio.1002246.

Bilkei-Gorzo, A. (2012) 'The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607), pp. 3326–3341. doi: 10.1098/rstb.2011.0388.

Bosker, W. M., Karschner, E. L., Lee, D., Goodwin, R. S., Hirvonen, J., Innis, R. B., Theunissen, E. L., Kuypers, K. P. C., Huestis, M. A. and Ramaekers, J. G. (2013) 'Psychomotor Function in Chronic Daily Cannabis Smokers during Sustained Abstinence', *PLoS ONE*, 8(1). doi: 10.1371/journal.pone.0053127.

Broyd, S. J., Van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M. and Solowij, N. (2016) 'Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review'. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.12.002.

Busquets Garcia, A., Soria-Gomez, E., Bellocchio, L. and Marsicano, G. (2016) 'Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas', *F1000Research*, 5(May), p. 990. doi: 10.12688/f1000research.8245.1.

Cabral, G. A. (2001) *Marijuana and Cannabinoids*, *Journal of Cannabis Therapeutics*. doi: 10.1300/J175v01n03_06.

Campolongo, P. and Fattore, L. (2015) *Cannabinoid Modulation of Emotion, Memory, and Motivation*, *Cannabinoid Modulation of Emotion, Memory, and Motivation*.

Edited by P. Campolongo and L. Fattore. New York, NY: Springer New York. doi: 10.1007/978-1-4939-2294-9.

Ceccarini, J., Kuepper, R., Kemels, D., Van Os, J., Henquet, C. and Van Laere, K. (2015) '[¹⁸F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users', *Addiction Biology*, 20(2), pp. 357–367. doi: 10.1111/adb.12116.

Concha, L. (2014) 'A macroscopic view of microstructure: Using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter', *Neuroscience*. IBRO, 276, pp. 14–28. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.004.

Concha, L., Gross, D. W., Wheatley, B. M. and Beaulieu, C. (2006) 'Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients', *NeuroImage*, 32(3), pp. 1090–1099. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.187.

Correa, J. C. (2010) 'Diagnósticos de Regresión Usando la FDR (Tasa de Descubrimientos Falsos) Regression Diagnostics Using the FDR Technique', *Comunicaciones en estadística*, 3(2), pp. 109–118. doi: 10.15332/s2027-3355.2010.0002.01.

Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P. and Gonzalez, R. (2013) *Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences*, *Neuropsychology Review*. doi: 10.1007/s11065-012-9222-.

Crean, R. D., Crane, N. A. and Mason, B. J. (2011) 'An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions', *Journal of addiction medicine*, 5(1), pp. 1–8. doi: 10.1097/ADM.0b013e31820c23fa.An.

Curran, H. V, Freeman, T, P., Mokrysz, C., Lewis D, A., Morgan, C, J, A. and Parsons, L. H. (2016) 'Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction', *Nature Reviews Neuroscience*, 17(5), pp. 293–306. doi: 10.1038/nrn.2016.28.

Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Racine, M. T., Dreman, M. W. and Gruber, S. A.

(2016) 'Marijuana Use Predicts Cognitive Performance on Tasks of Executive Function', *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(2), pp. 298–308. doi: 10.15288/jsad.2016.77.298.

Devinsky, O., Cohen, L. R. and Selig, R. (2015) 'WEED: Marijuana, Medicine and Neuroscience', *Neurosurgery*. LWW, 76(4), pp. 357–361. doi: 10.1007/s11689-009-9032-9.

Domitile, D. (2014) *Drogas y derechos humanos en la Ciudad de México 2012-2013*.

Feldman, H. M., Yeatman, J. D., Lee, E. S., Barde, L. H. F. and Gaman-Bean, S. (2010) 'Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians', *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*. NIH Public Access, 31(4), p. 346. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181dcaa8b.Diffusion.

Filbey, F. M., Aslan, S., Calhoun, V. D., Spence, J. S., Damaraju, E., Caprihan, A., Segall, J. and Carter, C. (2014) 'Long-term effects of marijuana use on the brain', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(47), pp. 16913–16918. doi: 10.1073/pnas.1415297111.

Filbey, F. M., McQueeny, T., DeWitt, S. J. and Mishra, V. (2015) 'Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture', *Developmental Cognitive Neuroscience*. Elsevier Ltd, 16, pp. 16–22. doi: 10.1016/j.dcn.2015.10.001.

Fontes, M. A., Bolla, K. I., Cunha, P. J., Almeida, P. P., Jungerman, F., Laranjeira, R. R., Bressan, R. A. and Lacerda, A. L. T. (2011) 'Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning', *The British Journal of Psychiatry*, 198(6), pp. 442–447. doi: 10.1192/bjp.bp.110.077479.

Fraguas-Sánchez, A. I., Fernández-Carballido, A. M. and Torres-Suárez, A. I. (2014) 'Cannabinoides: Una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias', *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 80(3), pp. 555–577.

Gons, R. A. R., Van Norden, A. G. W., De Laat, K. F., Van Oudheusden, L. J. B.,

Van Uden, I. W. M., Zwiers, M. P., Norris, D. G. and De Leeuw, F. E. (2011) 'Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter', *Brain*, 134(7), pp. 2116–2124. doi: 10.1093/brain/awr145.

Grayson, M. (2015) 'Cannabis', *Nature*, 525(7570), p. S1. doi: 10.1038/525S1a.

Gruber, S. A., Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Racine, M. T., Smith, R. T. and Lukas, S. E. (2016) 'Splendor in the Grass? A Pilot Study Assessing the Impact of Medical Marijuana on Executive Function', *Frontiers in Pharmacology*. *Frontiers*, 7, p. 355. doi: 10.3389/fphar.2016.00355.

Gruber, S. A., Silveri, M. M., Dahlgren, M. K. and Yurgelun-Todd, D. (2011) 'Why so impulsive? White matter alterations are associated with impulsivity in chronic marijuana smokers.', *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. doi: 10.1037/a0023034.

Guillermo, I, Sánchez, C. and Guzmán, M. (2012) 'Towards the use of cannabinoids as antitumour agents', *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group, 12(6), pp. 436–444. doi: 10.1038/nrc3247.

Iannotti, F. A., Di Marzo, V., Petrosino, S., Marzo, V. Di and Petrosino, S. (2016) 'Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders', *Progress in Lipid Research*, 62, pp. 107–128. doi: 10.1016/j.plipres.2016.02.002.

Jackson, N. J., Isen, J. D., Khoddam, R., Irons, D., Tuvblad, C., Iacono, W. G., McGue, M., Raine, A. and Baker, L. A. (2016) 'Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, p. 201516648. doi: 10.1073/pnas.1516648113.

Jacobus, J. and Tapert, S. F. (2014) 'Effects of cannabis on the adolescent brain.', *Current pharmaceutical design*, 20(13), pp. 2186–93. doi: 10.2174/13816128113199990426.

Jakabek, D., Yücel, M., Lorenzetti, V. and Solowij, N. (2016) 'An MRI study of white matter tract integrity in regular cannabis users: effects of cannabis use and age', *Psychopharmacology*. *Psychopharmacology*, 233(19–20), pp. 3627–3637. doi: 10.1007/s00213-016-4398-3.

Johansen-Berg, H. and Behrens, T. E. J. (2009) 'Diffusion MRI : from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy', *Neuropsychology review*. Academic Press, 25(3), pp. 250–71. doi: 10.1007/s11065-015-9291-z.

Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. and Varela, R. (1998) 'La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México', *Salud Mental*, pp. 26–31.

Kim, D.-J., Skosnik, P. D., Cheng, H., Puce, B. J., Brumbaugh, M. S., Vollmer, J. M., Hetrick, W. P., O'Donnell, B. F., Sporns, O., Puce, A. and Newman, S. D. (2011) 'Structural Network Topology Revealed by White Matter Tractography in Cannabis Users: A Graph Theoretical Analysis', *Brain Connectivity*, 1(6), pp. 473–483. doi: 10.1089/brain.2011.0053.

Kodl, C. T., Franc, D. T., Rao, J. P., Anderson, F. S., Thomas, W., Mueller, B. A., Lim, K. O. and Seaquist, E. R. (2008) 'Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function.', *Diabetes*. American Diabetes Association, 57(11), pp. 3083–9. doi: 10.2337/db08-0724.

Lázaro, J. C. F., Shejet, F. O. and Gutiérrez, A. L. (2012) *BANFE: Bateria neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales*. Manual Moderno.

Lebel, C., Shaywitz, B., Holahan, J., Shaywitz, S., Marchione, K. and Beaulieu, C. (2013) 'Diffusion tensor imaging correlates of reading ability in dysfluent and non-impaired readers', *Brain and Language*. Academic Press, 125(2), pp. 215–222. doi: 10.1016/J.BANDL.2012.10.009.

Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L. and Beaulieu, C. (2008)

'Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood', *NeuroImage*, 40(3), pp. 1044–1055. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.053.

Liao, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Su, L. and Li, L. (2014) 'White matter abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: a diffusion tensor imaging study.', *BMC psychiatry*. *BMC Psychiatry*, 14(1), p. 41. doi: 10.1186/1471-244X-14-41.

Lorenzetti, V., Solowij, N. and Yücel, M. (2016) 'The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users', *Biological Psychiatry*. Elsevier, 79(7), pp. e17–e31. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.013.

Lubman, D. I., Cheetham, A. and Yücel, M. (2015) 'Cannabis and adolescent brain development', *Pharmacology & Therapeutics*. Pergamon, 148, pp. 1–16. doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2014.11.009.

Madras, B. K. (2015) 'Update of Cannabis and its medical use', *Alcohol and drug abuse research*, 5(37), pp. 1–41.

Mamah, D., Conturo, T. E., Harms, M. P., Akbudak, E., Wang, L., McMichael, A. R., Gado, M. H., Barch, D. M. and Csernansky, J. G. (2010) 'Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study.', *Psychiatry research*. NIH Public Access, 183(2), pp. 144–50. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.013.

Mandelbaum, D. E. and de la Monte, S. M. (2017) 'Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed', *Pediatric Neurology*. Elsevier Ltd, 66, pp. 12–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.004.

Mariani, J. J., Brooks, D., Haney, M. and Levin, F. R. (2011) 'Quantification and comparison of marijuana smoking practices: blunts, joints, and pipes', *Drug and alcohol dependence*. Elsevier, 113(2), pp. 249–251. doi: 10.1038/jid.2014.371.

Di Marzo, V., Stella, N. and Zimmer, A. (2015) 'Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain', *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group, 16(1), pp. 30–42. doi: 10.1038/nrn3876.

McInnis, O. A. and Porath-Waller, A. (2016) *Clearing the Smoke on Cannabis: Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health unchanged.*

Mechoulam, R. (2012) 'Cannabis - A valuable drug that deserves better treatment', *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Inc., 87(2), pp. 107–109. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.002.

Mechoulam, R. and Parker, L. a. (2011) 'The Endocannabinoid System and the Brain', *Annual Review of Psychology*, 64(1), p. 120717165617008. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739.

Méndez-Díaz, M., Herrera-Solís, A., Soria-Gómez, E., Rueda-Orozco, P. and Prospéro-García, O. (2008) 'Mighty cannabinoids: A potential pharmacological tool in medicine', *Neural Mechanisms of action of drugs of abuse and natural reinforcers.*, (January), pp. 137–157.

Molina-Holgado, E., Vela, J. M., Arévalo-Martín, A., Almazán, G., Molina-Holgado, F., Borrell, J. and Guaza, C. (2002) 'Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling.', *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Society for Neuroscience, 22(22), pp. 9742–53. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-22-09742.2002.

Mori, S. and Zhang, J. (2006) 'Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research', *Neuron*, 51(5), pp. 527–539. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.012.

Mueller, B. A., Lim, K. O., Hemmy, L. and Camchong, J. (2015) 'Diffusion MRI and its Role in Neuropsychology', *Neuropsychology Review*, 25(3), pp. 250–271. doi: 10.1007/s11065-015-9291-z.

Nestor, L., Roberts, G., Garavan, H. and Hester, R. (2008) 'Deficits in learning and memory: Parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users', *NeuroImage*, 40(3), pp. 1328–1339. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.059.

Nichols, T. E. and Holmes, A. P. (2001) 'Nonparametric Permutation Tests For

Functional Neuroimaging: A Primer with Examples', *Hum. Brain Mapping*, 15, pp. 1–25.

Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Chu, W., Sassoon, S. A., Rohlfing, T., Pohl, K. M., Zahr, N. M. and Sullivan, E. V. (2014) 'White matter microstructural recovery with abstinence and decline with relapse in alcohol dependence interacts with normal ageing: A controlled longitudinal DTI study', *The Lancet Psychiatry*, 1(3), pp. 202–212. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70301-3.

Platek, S. M., Keenan, J. P. and Shackelford, T. K. (Todd K. (2007) *Evolutionary cognitive neuroscience*. MIT Press.

Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A. and Yurgelun-Todd, D. (2003) 'Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association?', *Drug and Alcohol Dependence*, 69(3), pp. 303–310. doi: 10.1016/S0376-8716(02)00334-4.

Puighermanal, E., Busquets-Garcia, A., Maldonado, R. and Ozaita, A. (2012) 'Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids.', *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367(1607), pp. 3254–63. doi: 10.1098/rstb.2011.0384.

Reyes Zamorano, E., Cárdenas Godínez, E. M. and García Vargas, K. L. (2009) 'Validación de constructo de la escala de autorreporte del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en el adulto de la Organización Mundial de la Salud en población universitaria mexicana.', *Salud Mental*, 32(S1), pp. 343–350.

Rigucci, S., Marques, T. R., Di Forti, M., Taylor, H., Dell'Acqua, F., Mondelli, V., Bonaccorso, S., Simmons, A., David, A. S., Girardi, P., Pariante, C. M., Murray, R. M. and Dazzan, P. (2015) 'Effect of high-potency cannabis on corpus callosum microstructure', *Psychological Medicine*, 1(January 2016), pp. 1–14. doi: 10.1017/S0033291715002342.

Roberts, R. M., Mathias, J. L. and Rose, S. E. (2016) 'Relationship Between Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings and Cognition Following Pediatric TBI: A Meta-

Analytic Review', *Developmental Neuropsychology*. Psychology Press, 41(3), pp. 176–200. doi: 10.1080/87565641.2016.1186167.

Roceanu, A., Onu, M., ANTOCHI, F. and BAJENARU, O. (2012) 'Diffusion Tensor Imaging (DTI) - A New Imaging Technique Applied in Multiple Sclerosis', *Mædica*, 7(4), pp. 355–357.

Rubia, J. de la (2013) 'Validación de un formato simplificado del Inventario de Depresión de Beck (BDI-2)', *Psicología Iberoamericana*, 21(1), pp. 42–52.

Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J. and Wedeen, V. J. (2007) 'Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography', *Brain*. Oxford University Press, 130(3), pp. 630–653. doi: 10.1093/brain/awl359.

Shollenbarger, S. G., Price, J., Wieser, J. and Lisdahl, K. (2015) 'Poorer frontolimbic white matter integrity is associated with chronic cannabis use, FAAH genotype, and increased depressive and apathy symptoms in adolescents and young adults', *NeuroImage: Clinical*. Elsevier B.V., 8, pp. 117–125. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.024.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M. and Matthews, P. M. (2004) 'Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL'. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.

Soares, J. M., Marques, P., Alves, V. and Sousa, N. (2013) 'A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging', *Frontiers in Neuroscience*, 7(7 MAR), pp. 1–14. doi: 10.3389/fnins.2013.00031.

Solowij, N. (2002) 'Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment', *The Journal of the American Medical Association*, 287(9), p. 1123. doi: 10.1001/jama.287.9.1123.

Solowij, N. and Battisti, R. (2008) 'The chronic effects of cannabis on memory in

humans: a review.', *Current drug abuse reviews*, 1, pp. 81–98. doi: 10.2174/1874473710801010081.

Solowij, N. and Pesa, N. (2011) 'Cannabis and cognition: Short-and long-term effects', *Marijuana and Madness: Second Edition*, pp. 91–102. doi: 10.1017/CBO9780511706080.009.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2014) *World Drug Report 2014, United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7*. doi: 10.1007/s12117-997-1166-0.

Vera-Villarroel, P., Celis-Atenas, K., Córdova-Rubio, N., Buena-Casal, G. and Spielberger, C. D. (2007) 'Preliminary Analysis and Normative Data of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in Adolescent and Adults of Santiago, Chile', *Terapia psicológica*, 25(2), pp. 155–162. doi: 10.4067/S0718-48082007000200006.

Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M. and Weiss, S. R. B. (2014) 'Adverse Health Effects of Marijuana Use', *New England Journal of Medicine*, 370(23), pp. 2219–2227. doi: 10.1056/NEJMra1402309.

Wilson, R. I. (2002) 'Endocannabinoid Signaling in the Brain', *Science*, 296(5568), pp. 678–682. doi: 10.1126/science.1063545.

World Health Organisation (2016) 'The health and social effects of nonmedical cannabis use cannabis', p. 95.

World Health Organization (2005) 'Escala de Autodetección del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad del Adulto V1.1', 1.

Wrege, J., Schmidt, A., Walter, A., Smieskova, R., Bendfeldt, K., Radue, E.-W., Lang, U. E. and Borgwardt, S. (2014) 'Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings.', *Current pharmaceutical design*, 20(13), pp. 2126–37. doi: 10.2174/13816128113199990428.

Yücel, M., Lorenzetti, V., Suo, C., Zalesky, A., Fornito, A., Takagi, M. J., Lubman, D. I. and Solowij, N. (2016) 'Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use', *Translational psychiatry*. Nature Publishing Group, 6(1), p. e710. doi: 10.1038/tp.2015.201.

Apéndice

I Batería de Evaluaciones

a Calendario de Consumo y Entrevista

Consumo total (joints) estimado: _____ Fecha: _____ ID paciente _____

Consumo mensual promedio (joints): _____ Iniciales _____

Últimos 2 años: ____ Último año: ____ Últimos 6m: ____ Fecha de Nacimiento _____

Edad de inicio "pesado" (>10 / mes)

Consumo Total otras sustancias (Cuáles, # total de por vida)

Indica el consumo total en "churros, gallos, joints" o su equivalente en el siguiente calendario, iniciando con tu primer consumo.

Año: _____ **Edad:** _____

Ene sem/mes	Feb sem/mes	Mar sem/mes	Abr sem/mes	May sem/mes	Jun sem/mes
Jul sem/mes	Ago sem/mes	Sep sem/mes	Oct sem/mes	Nov sem/mes	Dic sem/mes

Año: _____

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic

Año: _____

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic

Año: _____

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic

Año: _____

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic

Año: _____

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic

Año: _____

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic

b AUDIT

Test de Identificación de Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol

AUDIT

PACIENTE: Debido a que el uso del alcohol puede afectar su salud e interferir con ciertos medicamentos y tratamientos, es importante que le hagamos algunas preguntas sobre su uso del alcohol. Sus respuestas serán confidenciales, así que le agradecemos su honestidad.

Para cada pregunta en la tabla siguiente, marque una X en el cuadro que mejor describa su respuesta.

NOTA: En los Estados Unidos *una bebida* se refiere a cualquier bebida que contiene aproximadamente 14 gramos de etanol o alcohol puro. Las bebidas que siguen a continuación son de diferentes tamaños sin embargo su contenido de alcohol es el mismo. Es por eso que todas son consideradas *una bebida*:



Preguntas	0	1	2	3	4	
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más veces a la semana	4 o más veces a la semana	
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	De 7 a 9	10 o más	
3. ¿Con qué frecuencia toma 5 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año	
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por un consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año	
					Total	

Nota: Este cuestionario (el AUDIT) se reimprime con permiso de la Organización Mundial de la Salud y la Generalitat Valenciana Conselleria de Benestar Social. Para reflejar las medidas de consumo en los Estados Unidos (14 gramos de alcohol puro), la cantidad de tragos en la pregunta 3 fue cambiada de 6 a 5. En el sitio www.who.org está disponible en forma gratuita un manual AUDIT con guías para su uso en la atención primaria.

c Evaluación de Dependencia a Nicotina

Test de Fagerström (1991)

Tabla 2: Test de Fagerstrom de dependencia de la nicotina (1991)

Pregunta	Respuesta	Puntuación
¿Cuánto tiempo después de despertarse fuma su primer cigarrillo?	Menos de 5 minutos	3
	6 - 30 minutos	2
	31 - 60 minutos	1
	Más de 60 minutos	0
¿Encuentra dificultad para no fumar en los sitios donde está prohibido (cine...)?	Si	1
	No	0
¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar?	El primero	1
	Otros	0
¿Cuántos cigarrillos fuma cada día?	Más de 30	3
	21-30	2
	11-20	1
	Menos de 11	0
¿Fuma más durante las primeras horas tras levantarse que durante el resto del día?	Si	1
	No	0
¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que cama la mayor parte del día?	Si	1
	No	0

<http://www.infodrogas.org/drogas/tabaco?showall=&start=6> (Enero, 2017)

d Inventario de Depresión Beck BDI II

BDI-II - Inventario de Depresión Beck

Instrucciones: Este cuestionario consiste en 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos y, a continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor el modo en el que se ha sentido **DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS SEMANAS, INCLUYENDO EL DÍA DE HOY**. Rodee con un círculo el número que se encuentre escrito a la izquierda de la afirmación que haya elegido. Si dentro del mismo grupo, hay más de una afirmación que considere igualmente aplicable a su caso, señálela también. **Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.**

- | | |
|--|--|
| 1. Tristeza | 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo. |
| 0 No me siento triste habitualmente. | 3 Me siento culpable constantemente. |
| 1 Me siento triste gran parte del tiempo. | 6. Sentimientos de castigo |
| 2 Me siento triste continuamente. | 0 No siento que esté siendo castigado. |
| 3 Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo. | 1 Siento que puedo ser castigado. |
| 2. Pesimismo | 2 Espero ser castigado. |
| 0 No estoy desanimado sobre mi futuro. | 3 Siento que estoy siendo castigado |
| 1 Me siento más desanimado sobre mi futuro que antes. | 7. Insatisfacción con uno mismo. |
| 2 No espero que las cosas mejoren. | 0 Siento lo mismo que antes sobre mí mismo. |
| 3 Siento que mi futuro es desesperanzador y que las cosas sólo empeorarán. | 1 He perdido confianza en mí mismo. |
| 3. Sentimientos de Fracaso | 2 Estoy decepcionado conmigo mismo. |
| 0 No me siento fracasado. | 3 No me gusta. |
| 1 He fracasado más de lo que debería. | 8. Auto-Críticas |
| 2 Cuando miro atrás, veo fracaso tras fracaso. | 0 No me critico o me culpo más que antes. |
| 3 Me siento una persona totalmente fracasada. | 1 Soy más crítico conmigo mismo de lo que solía ser. |
| 4. Pérdida de Placer | 2 Critico todos mis defectos. |
| 0 Disfruto de las cosas que me gustan tanto como antes. | 3 Me culpo por todo lo malo que sucede. |
| 1 No disfruto de las cosas tanto como antes. | 9. Pensamientos o Deseos de Suicidio |
| 2 Obtengo muy poco placer de las cosas con las que antes disfrutaba. | 0 No tengo ningún pensamiento de suicidio. |
| 3 No obtengo ningún placer de las cosas con las que antes disfrutaba. | 1 Tengo pensamientos de suicidio, pero no los llevaría a cabo. |
| 5. Sentimientos de Culpa | 2 Me gustaría suicidarme. |
| 0 No me siento especialmente culpable. | 3 Me suicidaría si tuviese la oportunidad. |
| 1 Me siento culpable de muchas cosas que he hecho o debería haber hecho. | 10. Llanto |
| | 0 No lloro más de lo que solía hacerlo. |
| | 1 Lloro más de lo que solía hacerlo. |
| | 2 Lloro por cualquier cosa. |
| | 3 Tengo ganas de llorar continuamente, pero no puedo. |

e STAI Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo

STAI-r (Evaluación de Ansiedad como rasgo)

INSTRUCCIONES: Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted EN GENERAL en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando lo que mejor describa cómo se siente usted generalmente

Items	Respuestas			
	Nada	Algo	Bastante	Demasiado
1 Me siento bien	0	1	2	3
2 Me canso rápidamente	0	1	2	3
3 Siento ganas de llorar	0	1	2	3
4 Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
5 Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
6 Me siento descansado	0	1	2	3
7 Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0	1	2	3
8 Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
9 Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
10 Soy feliz	0	1	2	3
11 Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
12 Me falta confianza en mi mismo	0	1	2	3
13 Me siento seguro	0	1	2	3
14 Evito enfrentarme a las crisis o dificultades	0	1	2	3
15 Me siento triste (melancólico)	0	1	2	3
16 Estoy satisfecho	0	1	2	3
17 Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
18 Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
19 Soy una persona estable	0	1	2	3
20 Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones, me pongo tenso y agitado	0	1	2	3

STAI-e (Evaluación de Ansiedad como estado)

INSTRUCCIONES: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted AHORA MISMO, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

Items	Respuestas			
	Nada	Algo	Bastante	Demasiado
1 Me siento calmado	0	1	2	3
2 Me siento seguro	0	1	2	3
3 Estoy tenso	0	1	2	3
4 Estoy contrariado	0	1	2	3
5 Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6 Me siento alterado	0	1	2	3
7 Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8 Me siento descansado	0	1	2	3
9 Me siento angustiado	0	1	2	3
10 Me siento confortable	0	1	2	3
11 Tengo confianza en mi mismo	0	1	2	3
12 Me siento nervioso	0	1	2	3
13 Estoy desasosegado	0	1	2	3
14 Me siento muy ?atado? (como oprimido)	0	1	2	3
15 Estoy relajado	0	1	2	3
16 Me siento satisfecho	0	1	2	3
17 Estoy preocupado	0	1	2	3
18 Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19 Me siento alegre	0	1	2	3
20 En este momento me siento bien	0	1	2	3

f ASRS - Escala de Autodetección de TDAH para Adultos V1.1

Escala de Autodetección para Adultos-V1.1 (ASRS-V1.1)

*de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta
(Composite International Diagnostic Interview)*

Fecha

Marque la casilla que mejor describe cómo se sintió y comportó en los últimos 6 meses. Llene el cuestionario y déselo a su médico durante su próxima consulta para hablar sobre los resultados.

1. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acabar con los detalles finales de un proyecto después de haber hecho las partes difíciles?
2. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para ordenar las cosas cuando está realizando una tarea que requiere organización?
3. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para recordar sus citas u obligaciones?
4. Cuando tiene una actividad que requiere que usted piense mucho ¿con qué frecuencia la evita o la deja para después?
5. ¿Con qué frecuencia mueve o agita sus manos o sus pies cuando tiene que permanecer sentado(a) por mucho tiempo?
6. ¿Con qué frecuencia se siente usted demasiado activo(a) y como que tiene que hacer cosas, como si tuviera un motor?

Nunca	Raramente	A veces	Frecuente-mente	Muy frecuente-mente

Cuente el número de respuestas que usted marcó en la parte sombreada. Cuatro (4) marcas o más en la parte sombreada indican que sus síntomas parecen coincidir con los del TDAH del adulto. Sería conveniente que consulte a su médico acerca de una evaluación.

Esta Escala de Autodetección para Adultos de 6 preguntas-Versión 1.1 (ASRS-V1.1) forma parte de un subgrupo de la Escala de verificación de Síntomas de Autodetección del Trastorno por Déficit de Atención- Hiperactividad (TDAH) del Adulto de la OMS-Versión 1.1 (Adult ASRS-V1.1).

II Lista de Figuras

<i>Figura 1. Representación del movimiento del agua en el tejido biológico</i>	13
<i>Figura 2. Representación de los eigenvectores de DTI para un voxel a partir de las ISD.</i>	15
<i>Figura 3 Inhibición Retrograda Mediante Cannabinoides -</i>	21
<i>Figura 4. Esquema comparativo entre la visión clásica de la expresión de CBR1 y las principales nuevas aportaciones que complementan el modelo clásico del SEC.</i>	23
<i>Figura 5. Control de calidad mediante la inspección visual de la orientación de los eigenvectores del tensor.</i>	49
<i>Figura 6. Ejemplo del esqueleto calculado sin umbral (izquierda) y ajustada a un umbral de FA = 0.2, proyectado sobre la imagen promedio de FA (escala de grises).</i>	50
<i>Figura 7. Representación de ROIs - Atlas de Tractografía Probabilístico de John Hopkins University.</i>	52
<i>Figura 8. Máscaras de las ROIS.</i>	53
<i>Figura 9. Representación en 3D y boxplots los residuales estandarizados para las ROIs (bilaterales) que resultaron diferentes entre grupos, pFDR=0.052.</i>	58
<i>Figura 10. Representación en 3D y boxplots de los residuales estandarizados para las ROIs (hemisferio derecho) que resultaron diferentes entre grupos, pFDR=0.052.</i>	59
<i>Figura 11. Los cambios de la FA de las radiaciones talámicas anteriores izquierdas en función de la edad difieren entre el grupo control (azules) y el grupo de usuarios de cannabis (verde).</i>	60
<i>Figura 12. Regresiones de las correlaciones significativas para los valores de FA de los participantes con el número de Errores Tipo Stroop, FDR p<0.02.</i>	63
<i>Figura 13. Correlaciones de Spearman para el FA de las diferentes ROI y puntajes totales para cada área evaluada por la BANFE</i>	64
<i>Figura 14. Efecto de interacción entre las medidas de FA del Cíngulo Hipocampal Izq.</i>	65
<i>Figura 15. Efecto de interacción entre las medidas de FA del Fas. Longitudinal Superior Der. De los usuarios de cannabis y los participantes control con el número de perseveraciones en la prueba de señalamiento autodirigido.</i>	66

III Lista de Tablas

<i>Tabla 1. Parámetros de ISD y DTI</i>	16
<i>Tabla 2. Endocannabinoides y compuestas relacionados y sus funciones.</i>	20
<i>Tabla 3. Resumen de los diferentes diagnósticos en base a los puntajes obtenidos en las distintas pruebas de tamizaje y psicométricas.</i>	42
<i>Tabla 4 Descripción de la muestra de estudio,</i>	55
<i>Tabla 5. Resumen de valores p para las pruebas t entre grupos con los datos crudos de DTI y de los valores p obtenidos en el modelo incluyendo el consumo de alcohol y tabaco como covariables.</i>	57
<i>Tabla 6. Pruebas de la BANFE con diferencias significativas entre grupos.</i>	61