



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS EN LA ADOLESCENCIA TEMPRANA POR EL
CONSUMO DE INHALANTES**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
DAILETT MARÍA HERNÁNDEZ ÁLVAREZ

TUTOR PRÍNCIPAL:
DR. MIGUEL PÉREZ DE LA MORA. INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DRA. NADIA GONZÁLEZ GARCÍA. HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DR. OSCAR PROSPERO GARCÍA. FACULTAD DE MEDICINA

Ciudad Universitaria, Cd. Mx, abril 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este estudio fue realizado gracias al apoyo y el financiamiento de:

- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT. CVU 264242, No de becario 222482, No de apoyo 412003.
- Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Protocolo HIM 2016-016 SSA-1251.
- Dirección de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) UNAM. Proyectos IN 205217 y IN206820

Agradecimientos

Mi gratitud:

Al Dr. Miguel Pérez de la Mora, del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, por sus valiosas enseñanzas y amable dirección, así como a su personal académico, de quien recibí invaluable apoyo.

A la Dra. Nadia González García del Hospital Infantil Federico Gómez, por hacer este proyecto viable y servir de guía a través de todo el trayecto.

Al Dr. Oscar Prospero García de la Facultad de Medicina de la UNAM por sus cardinales orientaciones y recomendaciones

A la Dra. Maura Ramírez de la Facultad de Psicología de la UNAM, querida maestra del Programa de Maestría en Psicología, por apoyarme y continuar enseñándome.

Al Dr. Juan Carlos Corona del Hospital Infantil Federico Gómez por su colaboración e interés en este estudio.

A la Dra. Nazira Calleja de la Facultad de Psicología de la UNAM y al Dr. Francisco Juárez del Instituto Nacional de Psiquiatría por sus contribuciones en el análisis metodológico y estadístico

Y por último, sin menor importancia, a mi familia, por haber sido y ser una gran fuente de inspiración.

Tabla de contenidos

Resumen	11
Introducción	14
Capítulo 1. Inhalantes	
Caracterización de los inhalantes	14
Consumo de inhalantes en México	17
Breve panorama acerca de la neurobiología del consumo de inhalantes	18
Efectos sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)	19
Efectos sobre los receptores GABA	20
Efectos sobre el receptor de serotonina 5HT-3	21
Efectos sobre el sistema dopaminérgico	21
Efectos sobre la glía	22
Efectos sobre la sustancia blanca	23
Capítulo 2. Neurodesarrollo en la adolescencia	25
Sinaptogénesis, poda sináptica y mielinización	26
Desarrollo de las funciones ejecutivas	29
Conceptualización	29
Desarrollo de las funciones ejecutivas durante la adolescencia	30
Cambios en la conectividad funcional durante la adolescencia	32
Aspectos generales de la conectividad funcional cerebral	32
Redes funcionales en el desarrollo	37
Neurodesarrollo y factores ambientales	41
Capítulo 3. Efecto del consumo de inhalantes durante la adolescencia	46
Impacto en el funcionamiento cognitivo	46
Hallazgos desde las técnicas estructurales	50
Conectividad funcional en sujetos consumidores de drogas	52
Capítulo 4. Metodología	56
Justificación y planteamiento del problema	56
Objetivo general y objetivos específicos	57
Definición de variables	57
Diseño de la investigación	60
Características de la muestra	60
Instrumentos	62
Selección de la muestra y obtención de datos	64

Selección del atlas, pre-procesamiento, extracción de series de tiempo y cálculo de las medidas de red	66
Análisis estadístico	67
<hr/>	
Capítulo 5. Resultados y análisis de resultados	72
Descripción de las características sociodemográficas de la muestra	72
Diferencias en la conectividad funcional de la red cerebral global	73
Conectividad funcional cerebral global como mediadora entre el consumo de inhalantes y el cociente intelectual	75
Diferencias intergrupales en la organización funcional de la Red de Activación por Defecto, la Red Frontoparietal Ejecutiva y la Red de Saliencia	80
Conectividad funcional como variable mediadora entre el consumo y las alteraciones cognitivas y conductuales	82
Funcionamiento cognitivo	82
Conductas asociadas a alteraciones en la salud mental	85
Análisis de mediación	85
<hr/>	
Capítulo 6. Discusión	89
Alteraciones en la conectividad funcional global en adolescentes consumidores de inhalantes	89
Relación entre la organización funcional cerebral y la inteligencia	91
Alteraciones en la conectividad funcional global en la Red de Activación por Defecto, en la Red Frontoparietal y en la Red de Saliencia atribuibles al consumo de inhalantes	93
Mediación de las alteraciones en la conectividad funcional en la Red de Activación por Defecto, en la Red Frontoparietal y en la Red de Saliencia entre el consumo de inhalantes y el funcionamiento cognitivo y la salud mental	95
<hr/>	
Capítulo 7. Conclusiones	103
<hr/>	
Referencias	107
Anexo I. Carta de consentimiento informado	120
Anexo II Declaración de asentimiento informado	122
Anexo III Entrevista estructurada	123
Anexo IV Cuestionario de desarrollo	125

Lista de Tablas

Tabla 1. Algunos productos inhalantes y su composición química tóxica	15
Tabla 2. Revisión de estudios recientes (2000 – 2016) sobre el rendimiento neuropsicológico en adolescentes consumidores de inhalantes.	47
Tabla 3. Descripción de las pruebas utilizadas de la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales BANFE	64
Tabla 4: Datos reportados por los participantes sobre su historia de consumo.	73
Tabla 5. Estadística descriptiva y diferencias entre grupos en pruebas que evalúan el funcionamiento ejecutivo	84
Tabla 6. Estadística descriptiva y diferencias entre grupos en las escalas de conducta CBCL	85

Lista de Figuras

Figura 1. Redes funcionales.	37
Figura 2. Transformación organizacional de las redes funcionales a través de la edad	38
Figura 3. Diagrama conceptual del modelo de mediación de los parámetros de conectividad funcional cerebral global entre el consumo de inhalantes y la inteligencia.	69
Figura 4. Representación gráfica del modelo hipotético del efecto del consumo de inhalantes sobre las funciones cognitivas y la salud mental.	71
Figura 5. Diferencias de medias entre grupos en las propiedades topológicas de la red cerebral global.	74
Figura 6. Diferencias intergrupales en la capacidad intelectual.	75
Figura 7. Modelo causal con la longitud de trayectoria como mediador.	76
Figura 8. Modelo causal con el coeficiente de agrupamiento como mediador	77
Figura 9. Modelo causal con la eficiencia global como mediador	77
Figura 10. Modelo causal con la modularidad como mediador	78
Figura 11. Diagrama conceptual del modelo de moderación de la escolaridad sobre el efecto del consumo de inhalantes en la inteligencia.	79
Figura 12. Diagrama ajustado donde se muestran las interacciones que arrojaron significación estadística	79
Figura 13. Diferencias de medias entre grupos en las propiedades topológicas de la redes.	81
Figura 14. Modelo ajustado sobre las relaciones entre las variables: consumo de inhalantes, funciones ejecutivas, alteraciones en la salud mental y parámetros de conectividad funcional.	86

Abreviaturas

ACI	Adolescentes consumidores de inhalantes
BOLD	Dependiente del nivel de oxígeno de la sangre (en inglés Blood Oxygen Level Depend)
CI	Cociente de inteligencia
CPC	Corteza posterior del cíngulo
CPFDL	Corteza prefrontal dorsolateral
CPFM	Corteza prefrontal medial
DE	Desviación estándar
EPI	Secuencia ecoplanar
FOV	Campo de visión (en inglés field of view)
GC	Grupo control
gl	Grados de libertad
MT	Memoria de trabajo
Nac	Núcleo Accumbens
NMD	Default mode network
RAD	Red de Activación por Defecto
RE	Red Ejecutiva
RFP	Red Fronto-Parietal
RMf	Resonancia magnética funcional
ROIs	Regiones de interés
RS	Red de Saliencia
SPECT	Tomografía computarizada (en inglés single photon emission computed tomography)
TE	Tiempo de eco
TR	Tiempo de recuperación
VTA	Área Tegmental Ventral

Resumen

Los inhalantes, sustancias que se usan comúnmente en la industria, constituyen una de las drogas de preferencia por los jóvenes de la Ciudad de México. Su consumo generalmente comienza en la adolescencia, período fundamental en la maduración cerebral. Se conoce que los adolescentes que los consumen de manera sistemática presentan alteraciones en el funcionamiento cognitivo y daño en la conectividad cerebral estructural. Los cambios en las conexiones cerebrales funcionales durante la adolescencia asociados al consumo de estos productos son sin embargo desconocidos.

El presente trabajo tuvo el propósito de investigar si los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes presentan alteraciones en la conectividad funcional cerebral y si estas alteraciones contribuyen a la presencia de alteraciones tanto cognitivas como conductuales. La muestra utilizada estuvo conformada por 30 consumidores de inhalantes y 27 controles habitantes de la Ciudad de México y con edades comprendidas entre los 13 y los 17 años. Para la evaluación de nuestra muestra se utilizó la Escala de Inteligencia de Wechsler, una amplia batería de pruebas neuropsicológicas sobre el funcionamiento ejecutivo (BANFE), un cuestionario sobre la conducta infantil (CBCL) y estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo. En el presente estudio se exploró la red cerebral global, así como tres redes de gran escala: la Red de Activación por Defecto, la Red de Saliencia y la Red Frontoparietal Ejecutiva. Se utilizaron cuatro medidas de redes para el análisis de la conectividad funcional: eficiencia, modularidad, coeficiente de agrupamiento y longitud de trayectoria.

Nuestros resultados mostraron que en los adolescentes consumidores de inhalantes existía una mayor modularidad en las redes funcionales y déficits importantes en la transmisión e

integración de información entre regiones cerebrales. Además, se observó la coexistencia de alteraciones cognitivas y conductuales en los consumidores entre las que destacan déficits en la memoria de trabajo verbal y en el control inhibitorio. En conjunto los resultados sugieren que el consumo de inhalantes durante la adolescencia se asocia a alteraciones en las redes cerebrales funcionales y que estas alteraciones están implicadas en déficits en el funcionamiento ejecutivo.

Introducción

El consumo de drogas ilícitas por jóvenes ha aumentado en los últimos años convirtiéndose en un problema de salud pública en varios países (Naciones Unidas, 2016). En México, según la última Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 (Villatoro-Velázquez et al., 2017), en la población adolescente el consumo de drogas aumentó entre 2011 y 2016 de 3,3% a 6,4% siendo las drogas de preferencia: la marihuana, los inhalantes y la cocaína. De acuerdo a esta misma encuesta, el 71,7% de los usuarios de inhalantes comenzaron su consumo antes de los 17 años de edad, en contraste, el porcentaje de sujetos que iniciaron el consumo de drogas ilícitas antes de esa edad que fue menor en los usuarios de marihuana (57.7%) y en los usuarios de cocaína (43.1%), de manera que respecto a las drogas de preferencia, los inhalantes fueron los que se vincularon más con el inicio temprano de este tipo de drogas.

Múltiples investigaciones clínicas en adultos han mostrado que el uso crónico de inhalantes está asociado con anormalidades cerebrales significativas (Filley, 2013; Zeng et al, 2014). Investigaciones neuropsicológicas han contribuido a relacionar el daño cerebral atribuible al consumo de inhalantes con alteraciones en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la formación de conceptos y la flexibilidad mental (Takagi et al., 2014; Scott & Scott, 2014).

Procesos cognitivos complejos como los antes señalados que son afectados por el consumo de inhalantes, requieren de la comunicación funcional entre regiones cerebrales anatómicamente separadas ya que se dan a través de la integración de información entre éstas

(Proal et al., 2011)., sin embargo, los cambios en las conexiones cerebrales funcionales asociados al consumo de estos productos son desconocidos.

En este estudio se comparó la organización funcional en estado de reposo de la red cerebral global y la organización funcional de las redes: de activación por defecto, saliencia y ejecutiva, entre adolescentes consumidores de inhalantes y controles sanos, evaluamos a través de una batería neuropsicológica funciones cognitivas complejas, se valoró por medio de un cuestionario la presencia de conductas asociadas a trastornos mentales y finalmente se exploró la contribución de la conectividad funcional a la cognición y la conducta. Basados en la evidencia de investigaciones anteriores que reportan daño en las conexiones estructurales y deterioro cognitivo atribuibles al consumo de inhalantes, se partió de la hipótesis de que los adolescentes con consumo de inhalantes presentarían una configuración cerebral funcional diferente y menos eficiente respecto al grupo control y que estas diferencias en la conectividad funcional se relacionarían con un menor desempeño cognitivo y alteraciones conductuales.

En el primer capítulo se abordan algunas generalidades sobre los inhalantes y el estado actual de su consumo en México. Al final se describen algunas investigaciones recientes acerca de los cambios celulares y moleculares inducidos por estas sustancias. Si bien la investigación no está dirigida a estos últimos aspectos, el final del capítulo está concebido con la intención de resaltar los cambios neuroadaptativos que pueden producir el consumo sistemático de inhalantes.

En el segundo capítulo nos centramos en describir los procesos neuromadurativos propios de la adolescencia, específicamente los cambios cerebrales estructurales, el desarrollo cognitivo y la reconfiguración que ocurre en las conexiones funcionales. Posteriormente en el capítulo 3 nos enfocamos en el tema principal de nuestra investigación y sintetizamos los resultados de

investigaciones recientes sobre el impacto que tiene los inhalantes en la estructura y función cerebral durante la adolescencia.

En el capítulo 4 se presenta la metodología empleada. A grandes rasgos el estudio es transversal, de casos y controles. La variable independiente es la presencia de un trastorno por consumo de inhalantes. Se midieron variables dependientes acerca de la conectividad funcional (longitud de camino, eficiencia global, coeficiente de agrupamiento y modularidad) y variables dependientes cognitivas y conductuales (cociente de inteligencia, puntuaciones obtenidas en tareas de funciones ejecutivas y puntuaciones obtenidas sobre la presencia de conductas infantiles asociadas a trastornos en la salud mental).

En el capítulo 5 se caracteriza sociodemográficamente a la muestra, se describen y analizan los resultados de la investigación siguiendo el orden en que fueron planteados los objetivos específicos. Siguiendo el mismo orden en el capítulo 6 se discuten los resultados de la presente investigación de acuerdo con los antecedentes teóricos e investigaciones más recientes. Se concluye en el capítulo 7 a través de una síntesis de los resultados principales y la exposición de las limitaciones del estudio.

Capítulo 1. Inhalantes

Caracterización de los inhalantes

Los inhalantes comprenden una amplia variedad de productos químicos con algunas propiedades fisicoquímicas en común: son volátiles, inflamables y de una alta solubilidad en las grasas. Algunos son gases, otros se convierten en vapores a temperatura ambiente y en función de esto son intencionalmente autoadministrados por inhalación para lograr la intoxicación. Debido a que se encuentran en diversos productos comerciales de bajo costo, su posesión es legal y el acceso a ellos es muy fácil (Ver Tabla 1). La composición química de estos productos es muy variada, lo que complica la determinación de la sustancia específica implicada en la sintomatología de la intoxicación, así como de los mecanismos por los cuales las diferentes sustancias dañan los tejidos (Cruz, Rivera-García, & Woodward, 2014; Lubman, Yücel, & Lawrence, 2008).

Los inhalantes pueden ser administrados de diferentes formas. Se pueden oler o aspirar de contenedores, rociar el aerosol directamente en la nariz o en la boca, inhalar el vapor de sustancias depositadas dentro de una bolsa de plástico o de papel o directamente del envase, empapar un paño y acercarlo a la nariz o inhalar globos llenos de óxido nitroso. En la Tabla 1 se muestra algunos productos representativos y sus principales compuestos activos.

Los inhalantes se absorben a través del pulmón y dada la falta de participación del hígado, se facilita su rápida concentración en la sangre. Dado que son liposolubles atraviesan la membrana cerebral con facilidad. Los signos y síntomas de la exposición a estas drogas son diversos y dependen del tipo y la cantidad de la sustancia inhalada. El efecto tiene una duración promedio de 15 a 45 minutos tras lo cual el individuo por lo general se expone otra vez a la

sustancia tóxica. Su consumo produce en un inicio euforia, desinhibición y desorientación. Además, pueden presentarse otros cambios en la conducta, por ejemplo, despreocupación por la higiene, lenguaje lento e ininteligible, temblores, vómitos, pérdida de equilibrio, debilidad muscular, somnolencia e irritación de los ojos y las vías respiratorias. Concentraciones elevadas pueden provocar alucinaciones, convulsiones, coma y la muerte eventual (Páez-Martínez, Cruz, & López-Rubalcava, 2003)

Tabla 1.

Algunos productos inhalantes y su composición química tóxica (Bowen, Batis, Paez-Martinez, & Cruz, 2006; Filley, 2013)

Producto	Sustancia química tóxica
Limpiador de videos	Nitrito de amilo, nitrito de butilo
Aerosoles para el cabello, pintura de aerosol	Butano, propano
Diluyentes de pintura, desengrasantes, cementos	Cloruro de Metileno
Gasolina, pegamentos, cementos, acetonas	Hexano
Gasolina, diluyentes, removedores de pinturas, líquido corrector, pintura en aerosol, pegamento, esmalte de uñas	Tolueno
Quitamanchas, desengrasantes, líquido corrector, pegamentos, cementos	Tricloroetileno
Líquidos de limpieza, desengrasantes, quitamanchas, pegamentos	Tetracloroetileno
Cilindros de gas, anestésicos	Óxido nitroso
Pintura en aerosol, pegamentos, cementos, gasolina	Xileno
Gasolina, pegamento, cemento	Benceno
Líquido corrector, quitamanchas, diluyente de laca (thinner)	Cloruro de metileno
Diluyente de laca (thinner)	Metanol

A largo plazo se han descrito múltiples consecuencias en muchas partes del organismo como: irritación conjuntival, afectación de las vías respiratorias superiores, depresión del SNC, neuropatía periférica, disfunción cerebelosa, atrofia cortical, encefalopatía, déficit cognitivo, demencia, ataxia y disartria (Balster, Cruz, Howard, Dell, & Cottler, 2009; Páez-Martínez, López-Rubalcava, & Cruz, 2003).

La clasificación de los inhalantes es difícil debido a varios motivos: hay poca información de los efectos conductuales y farmacológicos de este gran grupo de compuestos, las

etiquetas de los productos a veces no contienen toda la información sobre sus componentes y distintas fórmulas se pueden utilizar para la fabricación de productos similares. Las clasificaciones más comunes son: en base a los componentes químicos (nitratos, hidrocarburos, etc.), a su forma (gas, vapor, aerosol o líquido) o al tipo de producto (gasolina, anestésicos, etc.).(Balster et al., 2009).

El Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (*National Institute on Drug Abuse* -NIDA por sus siglas en inglés), el cual es un instituto de investigación científica federal en los Estados Unidos, divide a los inhalantes en cuatro categorías: disolventes volátiles, gases, aerosoles y nitritos. Los disolventes volátiles son líquidos que se vaporizan a temperatura ambiente, como removedores de pinturas, líquidos para lavar en seco, quita grasas, gasolina, pegamento, marcadores, etc. Los aerosoles son rociadores que contienen propulsores y disolventes e incluyen las pinturas pulverizadas y los atomizadores para desodorantes y fijadores de pelo entre otros. Los gases comprenden anestésicos de uso médico como el óxido nitroso y productos domésticos como encendedores de butano o gas propano. Los nitritos se consideran una clase especial de inhalantes debido a que no actúan directamente sobre el sistema nervioso central (SNC), principalmente dilatando los vasos sanguíneos y relajando los músculos. Mientras que el resto de los inhalantes se utilizan para alterar el estado de ánimo, los nitritos se usan fundamentalmente para intensificar el placer sexual. Los nitritos, que incluyen el nitrito ciclohexílico, el nitrito isoamílico (amilo) y el nitrito isobutílico (butilo), comúnmente se conocen como "*poppers*" ("reventadores") o "*snappers*" ("crujidores"). El nitrito amílico se utiliza en algunos procedimientos diagnósticos y anteriormente se recetaba a ciertos pacientes con angina de pecho. La Comisión para la Seguridad de los Productos de Consumo actualmente prohíbe la comercialización de los nitritos, pero aún se pueden comprar en pequeñas botellas que en

ocasiones están etiquetadas como "limpiador de video", "desodorante ambiental", "limpiador de cuero" o "aroma líquido". (National Institute on Drug Abuse, 2010).

Consumo de inhalantes en México

El consumo y la adicción a inhalantes se identificaron en la década de los sesentas como un problema de salud en la población marginada en México. Posteriormente ocurrió un incremento importante en su uso, de tal manera que en el 2009 su consumo alcanzó altos niveles y se comenzó a observar un aumento de su prevalencia entre adolescentes a la par de una disminución en la edad promedio de inicio en su consumo (Villatoro Velázquez et al., 2011). Con los años ha ocurrido una propagación importante en el país y en la actualidad se puede observar su consumo entre personas de todos los estratos socioeconómicos (Medina-Mora et al., 2015).

De acuerdo con la última Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco, 2016-2017 (Villatoro-Velázquez et al., 2017) sobre la prevalencia y la evolución del consumo de drogas en México, realizada en una muestra probabilística de estudiantes de enseñanza media y superior, los inhalantes fueron una de las drogas de preferencia de la población mexicana comprendida entre los 12 y 17 años de edad. El porcentaje de jóvenes que consumieron inhalantes se duplicó del 2011 al 2016, y el 71,7% de los que los consumen comenzaron a hacerlo antes de los 17 años.

Se han identificado diversos factores individuales, familiares y comunitarios que aumentan la probabilidad (aunque no la determinan) del consumo de cualquier tipo de droga en la población mexicana. Entre ellos se encuentran el ser varón, tener una baja percepción del

riesgo que implica su consumo, la disponibilidad de drogas en la escuela, en la familia o la comunidad, baja adherencia escolar, aislamiento y marginalidad en la casa, y relaciones tensas o violentas intrafamiliares (Díaz & García-Aurrecoechea, 2008). En los usuarios de inhalantes se ha identificado que el contexto social es de gran importancia para la ocurrencia del consumo, pues comparados con usuarios de otras drogas, su entorno familiar y social se distingue por una mayor tolerancia al uso de sustancias, mayor disponibilidad y oportunidad de consumo, menor nivel educativo de los progenitores, así como un menor nivel de ingresos en la familia (Medina-Mora et al., 2015).

De acuerdo a la evidencia científica, la mayoría de las personas con dependencia a sustancias presentan algún otro trastorno mental, siendo en muchos casos infra diagnosticados estos síntomas (Césares-López et al., 2013; Martín-Navarrete et al., 2011). En un estudio realizado recientemente en México (Tejeda-Romero et al., 2018) encontraron una alta prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) entre los adolescentes consumidores de inhalantes, evidenciando la necesidad del diagnóstico temprano tanto de la drogodependencia como de las alteraciones en la salud mental para prevenir enfermedades psiquiátricas más avanzadas y consecuencias psicosociales más adversas.

Breve panorama acerca de la neurobiología del consumo de inhalantes

La investigación sobre la neuroplasticidad asociada al consumo de inhalantes se ha quedado rezagada respecto a otras drogas de abuso. Una de las causas ya se ha mencionado antes, pues el término inhalantes engloba a una gran variedad de compuestos químicos que difieren en su mecanismo de acción. El más estudiado ha sido el compuesto tolueno por

encontrarse en los inhalantes de uso más común. El tolueno es detectable por los seres humanos en concentraciones tan bajas de 11ppm. Los individuos que intencionalmente se exponen a él por un corto período de tiempo lo hacen a concentraciones tan altas que pueden llegar hasta 15000 ppm (Beckley & Woodward, 2013). Se conoce que el tolueno actúa como un depresor del sistema nervioso central y se considera probable que todos los inhalantes actúen de una forma similar, aunque con una potencia y lugares anatómicos de acción diferentes (Cruz et al., 2014).

A continuación, se abordará brevemente los procesos neuroadaptativos consecuentes al consumo de tolueno y de otras sustancias tóxicas que componen a los inhalantes. Primero se describirán los resultados de algunas investigaciones sobre los efectos de dichas sustancias en los receptores y en la transmisión sináptica, posteriormente se tratará el efecto de los inhalantes sobre los circuitos y las regiones cerebrales claves de la conducta adictiva y finalmente se abordarán algunos efectos sobre la glía y la sustancia blanca.

Efectos sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

Páez-Martínez et al. (2003) estudiaron los efectos de diferentes disolventes sobre los receptores glutamérgicos en ovocitos de la rana *Xenopus Laevis*. Hallaron que todos los alquilbencenos probados (benceno, tolueno, m-xileno, etilbenceno y propilbenceno) así como un compuesto halogenado, el 1,1,1-tricloroetano (TCE), inhiben las corrientes iónicas inducidas por la activación de los receptores glutamérgicos de manera dependiente de la dosis. El tolueno fue el más potente de todos los disolventes estudiados. Los receptores no- NMDA no se inhiben sin embargo, aún ante concentraciones superiores a las que inhiben a los receptores NMDA. En función de esto dichos autores concluyeron que existe un efecto diferencial sobre los distintos subtipos de receptores glutamérgicos.

Bale, Tu, Carpenter-Hyland, Chandler y Woodward (2005) por su parte investigaron los efectos de la exposición aguda y crónica al tolueno utilizando cultivos de neuronas de hipocampo de ratas y observaron que a determinada dosis ($Ic_{50} = 1,5 \text{ nM}$), se inhiben las corrientes iónicas mediadas por el NMDA, sobre sus receptores en tanto que sobre los receptores no NMDA no observaron algún efecto. Los resultados de este estudio corroboran que el tolueno induce cambios en la expresión funcional de los canales iónicos que regulan la excitabilidad neuronal.

En resumen, los estudios experimentales con animales han mostrado que los inhalantes tienen un perfil de efecto semejante a los depresores del SNC como el alcohol etílico, las benzodiazepinas y los barbitúricos. Aumentan la neurotransmisión inhibitoria al prevenir la apertura de los canales iónicos excitatorios, actuando como antagonistas no competitivos o indirectos de los receptores glutaminérgicos del subtipo NMDA. Los receptores NMDA se han asociado con la plasticidad sináptica, con el establecimiento de conexiones funcionales y con la potencialización a largo plazo (Morris, 2013), por lo cual es presumible el hecho de que los inhalantes al afectar las acciones de los receptores NMDA, tengan efectos nocivos sobre el desarrollo cognitivo y la maduración cerebral.

Efectos sobre los receptores al ácido gama-aminobutírico gabaérgicos

Beckstead, Weiner, Eger, Gong y Mihic (2000) investigaron utilizando rebanadas de hipocampo de ratas, si los receptores gabaérgicos son un blanco de acción de los inhalantes. Y encontraron que el tolueno, el tricloroetileno y el TCE aumentan de forma reversible las corrientes inhibitorias mediadas por el receptor GABA-A en concentraciones de $0.2 - 0.9 \text{ nM}$. En ausencia del agonista específico de dicho receptor los disolventes no tuvieron efecto sobre los receptores, lo cual implica que actúan muy probablemente como moduladores alostéricos del

receptor y no como agonistas directos. En un estudio realizado por MacIver (2009) utilizando rebanadas de hipocampo de ratas adolescentes, también se observó como el abuso de ciertos inhalantes (tolueno, tricloroetileno y tricloroetano) incrementa la inhibición sináptica mediada por el GABA. Se sugiere que el incremento de la frecuencia de las corrientes postsinápticas inhibitorias surge por una acción presináptica del GABA en las terminales nerviosas, y que los inhalantes actúan a través de mecanismos similares a los de algunos anestésicos como el halotano y el isoflurano. El autor concluye que, dado que se ha demostrado que los anestésicos volátiles bloquean la potenciación a largo plazo, los inhalantes deterioran los mecanismos de aprendizaje a través de sus efectos sobre la neurotransmisión gabaérgica

Efectos sobre el receptor de serotonina 5HT-3

El receptor 5HT-3 es un blanco de acción del etanol el cual potencia sus efectos. A través de su participación en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica en áreas mesolímbicas se han explicado muchos de los efectos que el alcohol causa en el SNC (Contreras & Mancillas, 2005). Lopreato, Phelan, Borghese, Beckstead y Mihic (2003) empleando ovocitos de rana, estudiaron si el tolueno y el tricloruro de etileno tenían efectos similares a los del etanol, sobre los receptores 5-HT3. Cabe señalar que como resultado de estos estudios encontraron que dichos compuestos de manera similar al etanol aumentan las corrientes activadas por la serotonina de manera reversible y dependiente de la dosis en concentraciones menores a 1 nM

Efectos sobre el sistema dopaminérgico

Estudios con animales han permitido observar la afectación de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales tras la exposición a inhalantes. Así, la exposición de ratas al tricloroetileno, un disolvente clorado utilizado frecuentemente como producto desengrasante, les

produce una pérdida significativa de neuronas dopaminérgicas, que muy probablemente surge como consecuencia de una reducida actividad mitocondrial acompañada de un elevado estrés oxidativo en la parte compacta de la sustancia negra y características conductuales de parkinsonismo (Liu et al., 2010).

Respecto al efecto de los inhalantes en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, diversas investigaciones refieren que el abuso de ellos y en especial del tolueno, altera la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas que inervan al núcleo Accumbens. Por otro lado Riegel & French, (1999) evaluaron la respuesta de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral durante la inhalación de tolueno, exponiendo a ratas anestesiadas a una alta concentración (11.500 ppm) de este inhalante. Los resultados obtenidos mostraron que el abuso de este inhalante altera sustancialmente la actividad de las neuronas dopaminérgicas localizadas en dicha área produciendo un aumento transitorio de su descarga neuronal. Años después Riegel, Zapata, Shippenberg y French (2007) confirmaron que el abuso del tolueno produce un incremento en los niveles de dopamina del núcleo accumbens a partir de su acción directa sobre el área ventral tegmental que la inerva.

Efectos sobre la glía

Si la investigación sobre los efectos de los inhalantes en las células neuronales ha sido escasa, menor ha sido su estudio sobre las células gliales. Sin embargo, dado que los astrocitos y los oligodendrocitos juegan un papel fundamental en la respuesta al daño neuronal y en el mantenimiento del medio extracelular, lo cual hace a estas células particularmente relevantes en la comprensión de los efectos tóxicos de los inhalantes. Así Fukui, Utsumi, Tamada, Nakajima e Ibata, en 1996, estudiando el efecto del tolueno sobre los astrocitos en el giro dentado de la formación hipocámpica después de exponer a las ratas a 2000 ppm de tolueno durante 4 horas al

día por un período de un mes, encontraron que dicha exposición induce importantes cambios morfológicos en los astrocitos, aunque sin daño neuronal notable. Los autores propusieron para explicar sus hallazgos, un incremento en las funciones protectoras de los astrocitos sobre las neuronas en respuesta a la exposición crónica al tolueno. Cabe señalar, sin embargo, que en un estudio posterior (Gotohda, Tokunaga, Kubo, Kitamura e Ishigami, 2002) encontraron que la inhalación de tolueno a 1500 ppm por cuatro horas al día durante una semana provoca en las células del giro dentado del hipocampo y del cerebelo notables efectos deletéreos.

Efectos sobre la sustancia blanca

Los inhalantes al contener compuestos lipofílicos muestran una gran afinidad por la mielina. No es por tanto de extrañar que desde hace varias décadas se hallan reportado cambios en la sustancia blanca asociados a su consumo crónico. Así, Rosenberg et al. (2002) utilizando resonancia magnética (RM) estudiaron a 55 consumidores crónicos de tolueno con edades comprendidas entre los 21 y los 44 años de edad. Las imágenes obtenidas en ese estudio mostraron una atrofia del tallo cerebral acompañada de una pérdida de diferenciación entre la materia gris y la materia blanca en todo el SNC. Aydin et al. (2002) por su parte, estudiaron a través de RM potenciada en T2, las alteraciones en la sustancia blanca producidas en pacientes adultos con abuso crónico de inhalantes que contenían tolueno. Las imágenes obtenidas revelaron lesiones en la sustancia blanca en el 46% de los pacientes, atrofia y dilatación de los ventrículos y surcos y circunvalaciones en el 27 % de los casos y en el 20% hipointensidad del tálamo . Notablemente los cambios en la sustancia blanca fueron encontrados delimitados en el 53% de los pacientes, y difusos en el 47% restante. Más aún, las alteraciones en la sustancia blanca mostraron una correlación significativa con el tiempo de consumo de inhalantes (más de 4 años). Adicionalmente los investigadores reportaron que los pacientes que presentaban

alteraciones difusas de la sustancia blanca poseían una historia más larga de consumo de los inhalantes que aquellos con alteraciones en áreas restringidas de la sustancia blanca. Es por demás interesante, que en dicho estudio se encontró que los cambios observados en la sustancia blanca comenzaban en las zonas profundas periventriculares para extenderse a la sustancia blanca periférica tras el abuso continuado del tolueno.

Reportes de autopsias de consumidores crónicos de pegamentos han avalado las alteraciones estructurales en la sustancia blanca observada a través de la RM en consumidores de inhalantes, pues en ellos se han encontrado alteraciones multifocales así como una disminución y fragmentación de la densidad de la mielina (Marulanda & Colegial, 2005).

En resumen, los inhalantes a diferencia de otras drogas, son productos ampliamente accesibles a la población por su precio y facilidad de uso. En México los inhalantes representan una de las drogas de mayor preferencia entre los usuarios más jóvenes. En consecuencia el consumo de inhalantes es en la actualidad un problema grave de salud pública en vista de los efectos negativos orgánicos, psicológicos y sociales que llevan aparejados. Como puede observarse en este capítulo, en el cual se ha abordado muy brevemente la neurobiología del consumo de inhalantes, aunque se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos implicados en la neurotoxicidad de estos compuestos y en particular en la del tolueno, poco se sabe de ellos. Es claro que los efectos de las sustancias adictivas en el cerebro es un fenómeno muy complejo que involucra no sólo las características de las sustancias consumidas, sino también las características del individuo que las consume, en donde factores tales como la edad pueden modular la influencia que estas sustancias puedan tener sobre los aspectos neurobiológicos ligados a su mecanismo de acción.

Capítulo 2. Neurodesarrollo en la adolescencia

La adolescencia se caracteriza por una gran variedad de transformaciones graduales, ejemplo de ellas son: el paso a un comportamiento más independiente, alcance de mayor velocidad en el procesamiento cognitivo y acentuación de conductas dirigidas a la búsqueda de nuevas sensaciones y experiencias (Christakou, 2014).

La adolescencia puede confundirse con el término pubertad, pero ciertamente no son sinónimos. La pubertad define a una serie de procesos fisiológicos relacionados con la consecución de la maduración sexual. La adolescencia constituye un período más amplio y no existe una señal o acontecimiento claro de su inicio y de su término, por lo cual los límites precisos de esta etapa son difíciles de definir. Edades entre los 12 y los 18 años suelen considerarse una adolescencia prototípica, fuera de esos intervalos existen discrepancias respecto a sus los márgenes (Spears, 2009).

Estudios longitudinales han mostrado que tras los cambios conductuales, emocionales y cognitivos que acontecen durante la adolescencia, existen transformaciones importantes en la estructura y en la función del cerebro. Y es que a pesar de que a los seis años de edad el cerebro presenta el 90% del tamaño que alcanza en la edad adulta (Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005), éste continúa experimentando cambios dinámicos sustanciales hasta la adultez temprana.

En este capítulo se describirán investigaciones que abordan la evolución estructural y funcional del cerebro durante este período de vida y el desarrollo cognitivo asociado a dichas transformaciones. Además en él se discutirá como estos cambios en su maduración hacen a los adolescentes más vulnerables al desarrollo de psicopatologías y al consumo de drogas. El

capítulo incluye una aproximación al tema de las alteraciones neuroanatómicas surgidas como consecuencia de factores ambientales.

Sinaptogénesis, poda sináptica y mielinización

Los métodos contemporáneos de neuroimagen han dado la posibilidad de estudiar la evolución de la arquitectura neuronal en el cerebro *in vivo* a través del tiempo, encontrándose la ocurrencia simultánea de eventos progresivos y regresivos asociados al crecimiento neuronal y glial, a la mielinización y a la poda dendrítica y por ende la eliminación de conexiones.

Estudios como los realizados por Gogtay et al. (2004), Sowell (2004) y Shaw et al. (2008) muestran la heterocronicidad del desarrollo cortical, es decir, como las diferentes regiones cerebrales siguen trayectorias de maduración distintas. A través de medidas repetidas en los mismos sujetos a diferentes edades, estos investigadores lograron construir secuencias del desarrollo cerebral y observaron que las cortezas sensoriales y motoras (asociadas a las funciones cognitivas más básicas) maduran más rápido, seguidas por las cortezas temporales y parietales de asociación (vinculadas con habilidades lingüísticas básicas y el desarrollo de la orientación de la atención), y que las últimas en desarrollarse son las regiones de asociación de orden superior como la corteza prefrontal (CPF).

Los procesos madurativos de la sustancia gris siguen el curso de una “U” invertida. Con los años el volumen de la corteza cerebral crece significativamente debido al incremento de las arborizaciones dendríticas, alcanzando picos máximos de desarrollo e iniciando procesos de poda sináptica a diferentes edades en los distintos lóbulos cerebrales (Casey et al., 2005; Sowell, Trauner, Gamst, & Jernigan, 2002). El recorte de sinapsis durante los años de la adolescencia afecta principalmente a conexiones de tipo excitatorias y ha sido vinculado con el incremento del

fenómeno de depresión a largo plazo (LTD) que ocurre durante esta etapa de la vida, mecanismo mediado por los receptores NMDA (Selemon, 2013).

En contraste con el curso invertido de desarrollo de la sustancia gris que ocurre entre la niñez y la adolescencia, la sustancia blanca presenta un curso lineal de desarrollo (aunque desacelerado) hasta la adultez, asociado al incremento de la cantidad y la densidad de proyecciones axonales mielinizadas (S. J. Blakemore & Choudhury, 2006). Mientras que las áreas sensoriales y motoras se mielinizan completamente en los primeros años de vida, tanto los axones de la CPF como las vías que la unen a otras zonas cerebrales, se siguen mielinizando de manera progresiva durante la adolescencia, lo cual implica que la velocidad de transmisión de información neural en la CPF aumente de la niñez a la adolescencia, permitiendo un procesamiento de información más rápido y eficiente (Durstun & Casey, 2006).

La diferencia fundamental entre el cerebro de un niño y el de un adolescente consiste en la ampliación de las conexiones nerviosas y el incremento del porcentaje de la sustancia blanca con relación a la sustancia gris, todo lo cual se asocia con una mejor integración de la actividad entre las diferentes regiones cerebrales y un mejor procesamiento cognitivo (Shaw et al., 2008). Paus et al. (1999) por medio de análisis computacionales de RM estructural, en una muestra de 111 niños y adolescentes de 4 a 17 años, hallaron un incremento a través de la edad de la densidad de las fibras del fascículo arqueado en el hemisferio izquierdo. Este fascículo conecta dos regiones importantes para el lenguaje humano: el área de Broca y el área de Wernicke, por lo que los investigadores sugirieron a partir de dichos datos que al incremento de dichas conexiones se debe el mejoramiento que ocurre durante la adolescencia en las funciones lingüísticas.

Posteriormente Barnea-Goraly et al.(2005), estudiaron los cambios en el diámetro y la densidad de la vaina de mielina a través de la edad. Para ello utilizaron 34 sujetos con edades

comprendidas entre los 6 y los 19 años. Por medio de un análisis de regresión múltiple correlacionaron los valores de anisotropía fraccional con la edad de los sujetos y encontraron fundamentalmente un aumento de la densidad en las vainas de mielina con la edad en las regiones prefrontales, la capsula interna y el cuerpo calloso.

Los principales cambios de la arquitectura neuronal de la adolescencia a la adultez ocurren en la CPF (principalmente en la CPF dorsolateral) y en su compleja conectividad con otras regiones cerebrales (Blakemore & Choudhury, 2006; Sowell et al., 2002). La materia gris de la CPF alcanza su volumen máximo alrededor de los 12,1 años en los hombres y en las mujeres a los 11.0 años. A esta proliferación de procesos sinápticos le sigue el decremento gradual en ambos sexos, por eliminación selectiva o poda sináptica, lo cual ocurre en esta región de modo más lento que en otras regiones (Overman et al., 2004). Además, la CPF es la última región en iniciar la mielinización y también es donde este proceso dura más tiempo, empleando en su realización más años del que comprende la adolescencia. Se ha sugerido que el principal beneficio de la prolongación en el tiempo de estos procesos madurativos es brindar mayor oportunidad para la conformación de conexiones sinápticas funcionales, con base a las necesidades conductuales y ambientales de cada sujeto (Flores, 2006). También se ha especulado que este período prolongado de remodelación cerebral es lo que hace a los adolescentes más vulnerables a las adicciones y a los desórdenes psiquiátricos (Crews & Boettiger, 2009).

La CPF constituye un componente clave de los circuitos neuronales subyacentes al procesamiento ejecutivo (Miller & Cohen, 2001), como lo demuestran investigaciones neuropsicológicas con pacientes con lesiones frontales y estudios experimentales con animales, por lo que como es de esperar, diversas investigaciones sobre las cuales se hablará más adelante,

se han propuesto conocer las variaciones en las funciones ejecutivas que acontecen durante la adolescencia.

Desarrollo de las funciones ejecutivas

Conceptualización

Luria (1988) fue la primera persona que describió a las funciones ejecutivas, aunque sin usar esta expresión, al hablar de funciones corticales superiores implicadas en la toma de la iniciativa, la motivación, la formulación de metas y de planes de acción así como de la automonitorización de la conducta. El término funciones ejecutivas (FE) nace con Lezak, (1982) quien lo utiliza para describir a las capacidades mentales que permiten la formulación de objetivos y la planificación de los pasos necesarios para lograrlo de manera eficaz. Lezak plantea que las FE pueden dividirse en: capacidades necesarias para formular metas (motivación y conciencia de sí mismo), facultades empleadas en la planificación y desarrollo de estrategias para lograr los objetivos (abstracción, conceptualización, valoración de diferentes posibilidades), capacidades implicadas en la ejecución de los planes (iniciación, mantenimiento y freno de secuencias complejas de conducta) y aptitudes para llevar estas actividades eficazmente (control, corrección y autorregulación de aspectos relacionados con la ejecución).

En 1974 ya Baddeley y Hitch hablaban de la presencia de un componente ejecutivo al reconceptualizar el proceso de memoria a corto plazo y dar a conocer su modelo de memoria de trabajo, definiendo a esta memoria operativa como “un sistema de capacidad limitada que mantiene y almacena la información de manera temporal y apoya los procesos de pensamiento, proporcionando una interfaz entre la percepción, la memoria a la largo plazo y la acción” (Baddeley, 2003). En el modelo de memoria de trabajo se distingue un componente ejecutivo

central y tres subsistemas esclavos: el bucle fonológico, la agenda visoespacial y el buffer episódico. El componente de ejecutivo central fue dividido en el 2002 por Baddeley y Wilson en una serie de subcomponentes ejecutivos, como la capacidad para coordinar dos tareas de manera independiente, para atender selectivamente a un estímulo e inhibir el efecto perturbador de los demás, la capacidad para concentrarse, para cambiar la atención de una tarea a otra, y para mantener y manejar las representaciones dentro de la memoria a largo plazo.

En resumen, las FE constituye un término que incluye múltiples componentes de procesamiento. Aún existe controversia en su definición pero en general se entiende como las capacidades que permiten regular y controlar diferentes tipos de cognición y del comportamiento en dirección a la obtención de un objetivo (Xu et al., 2013).

Desarrollo de las funciones ejecutivas durante la adolescencia

Mientras la resonancia magnética estructural ha desvelado detalles fascinantes acerca de los cambios madurativos en la corteza prefrontal y sus conexiones con otras áreas a través de la adolescencia, estudios neuropsicológicos han constatado que a la par de dichas transformaciones cerebrales se da un mejoramiento significativo en el funcionamiento ejecutivo.

El desarrollo de las FE es un proceso que comprende varias etapas, donde las distintas funciones tienen un ritmo diferente de desarrollo y alcanzan su madurez en diferentes momentos. De manera general, durante la adolescencia alcanzan más tempranamente (entre los 12 y los 15 años) el máximo desarrollo las funciones que dependen de regiones citoarquitectónicamente menos complejas como la planeación, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo y el procesamiento riesgo – beneficio, y tardan más en alcanzar su pico de desarrollo (entre los 16 y los 30 años) aquellas que dependen de diversas regiones y redes de la CPF como la generación

de categorías abstractas, la comprensión del sentido Figurado y la fluidez verbal (Flores y Ostrosky, 2006).

Romine & Reynolds (2005) realizaron un metaanálisis, sobre la maduración de las FE desde la infancia a la adultez (5 a 22 años) y encontraron que entre los 5 y los 8 años de edad, las habilidades de planificación y formación de conceptos existen rudimentariamente, sin embargo la capacidad de resolución de problemas presenta un incremento acelerado en este período. A los 14 años de edad la capacidad de atención selectiva y la inhibición de los estímulos irrelevantes y de las respuestas perseverativas se ha logrado completamente sin mostrar mejoría en el rendimiento después de esa edad. Las capacidades de planificación y fluidez verbal presentan un desarrollo continuo incluso durante la adultez temprana.

Un buen desempeño en tareas que evalúan la memoria de trabajo (capacidad de mantener y manipular información mentalmente) se alcanza entre los 10 y los 14 años, lográndose posteriormente mejorías continuas graduales hasta la edad adulta. El desarrollo estructural y funcional cerebral asociado al incremento de los años, facilita y agiliza el reclutamiento de áreas asociadas a la codificación y al mantenimiento de la información (Peeverill, McLaughlin, Finn, & Sheridan, 2016).

La flexibilidad cognitiva es la capacidad de cambiar nuestra perspectiva y adaptarnos a nuevas demandas, cambiar prioridades y estrategias, aprovechar oportunidades repentinas e inesperadas. Esta función ejecutiva es lo opuesto a la rigidez mental pues requiere inhibir o desactivar nuestra perspectiva anterior y activar en la memoria de trabajo un enfoque diferente (Diamond, 2013). La prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin se encuentra entre las pruebas más utilizadas para la valoración de la flexibilidad cognitiva, en la cual el sujeto debe

poder cambiar de una categoría a otra cuando la regla que está siguiendo es modificada. Se ha observado que en los niños preescolares está presente esta capacidad, pero se consolida hacia los 6 años adquiriendo un nivel adulto hacia los 10 años.

En resumen, al inicio de la adolescencia la corteza prefrontal dista mucho de haber madurado por completo y congruentemente las capacidades que dependen de ella presentan limitaciones. Con el transcurso de los años las competencias cognitivas del adolescente experimentan un desarrollo importante y muchas de las funciones anteriormente mencionadas presentan al final de este período un buen nivel de desarrollo ocurriendo pocas variaciones a partir de esa edad.

Cambios en la conectividad funcional durante la adolescencia

Aspectos generales de la conectividad funcional cerebral

Por conectividad funcional se entiende la dependencia temporal de patrones de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. El nexa estructural no es una condición necesaria, de forma tal que la conectividad funcional puede darse entre regiones que estén o no enlazadas por haces axonales, permitiendo compartir e integrar información de manera continua entre las diversas áreas del cerebro (Proal, Álvarez-Segura, De la Iglesia-Vayá, Martí-Bonmatí, & Xavier-Castellanos, 2011; Lucina Q Uddin, Supekar, & Menon, 2013).

La organización de la red funcional del cerebro se estudia mediante técnicas de resonancia magnética funcionales (RMf) que se basan en las señales producidas por los cambios del nivel de oxigenación sanguíneo o contraste BOLD. Las bases de las secuencias BOLD se sustentan en la hipótesis de que en respuesta a una demanda cognitiva, la actividad neuronal regional requiere un aumento en la oxigenación y del flujo sanguíneo cerebral, siendo las

diferencias en las propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina las que generan dicho contraste (Goldenberg & Galván, 2015; Logothetis, 2008) .

La sincronización de las señales de activación entre las regiones cerebrales puede analizarse mediante el uso de una tarea cognitiva específica, como por ejemplo el uso de una tarea de fluidez verbal para la comprensión de déficits en la comunicación social a través de la caracterización de la conectividad funcional de regiones vinculadas con el lenguaje (Verly et al., 2014) o la utilización de una tarea de valencia emocional para el análisis de la conectividad funcional entre regiones vinculadas al control de las emociones como la amígdala y la CPF en pacientes con depresión (Ritchey, Dolcos, Eddington, Strauman, & Cabeza, 2011). La conectividad funcional también puede analizarse en ausencia de una demanda cognitiva, es decir en estado de reposo, en el cual para la adquisición de la imagen sólo se le pide al sujeto que permanezca sin moverse con los ojos abiertos mirando a un punto fijo (Bastos & Schoffelen, 2016).

Además de permitir estudiar la actividad cerebral en tiempo real de forma no invasiva, el estudio de la conectividad cerebral por medio de RMf en estado de reposo posee otras ventajas. Una de ellas es que al no requerir paradigmas de estimulación se puede aplicar a cualquier población, incluso a poblaciones clínicas con deterioro cognitivo, problemas auditivos y afasias. Otra ventaja importante es que una sola adquisición puede utilizarse para analizar distintos sistemas cerebrales, a diferencia de la RMf tarea en la cual se requieren adquisiciones específicas para estudiar cada una de las funciones o sistemas de interés (Proal et al., 2011). En estudios longitudinales y a través de diversos laboratorios, se ha demostrado la consistencia de las redes funcionales medidas a través de la RMf en estado de reposo y su reproductibilidad entre sujetos

(Meindl et al., 2010; Shehzad et al., 2009), por lo cual y teniendo en cuenta sus grandes ventajas en el análisis de los mecanismos de sincronización que forman parte de la cognición, esta técnica es de gran utilidad en el examen de las alteraciones mentales (Proal et al., 2011).

Las redes funcionales se representan por lo general a través de un grafo, estructura que consta de dos partes: los nodos o vértices (vóxeles o conjunto de vóxeles) y las aristas o conexiones entre las regiones relacionadas funcionalmente (nodos). La existencia de conexión entre los nodos está determinada por el hecho de que su correlación temporal supere un determinado umbral predefinido. La estructura de un grafo generalmente se describe a través de una lista de nodos y las conexiones entre los nodos se organizan en una matriz llamada matriz de adyacencia, en la cual cada nodo tiene una columna y una fila de entradas que describen la relación de ese nodo con el resto de ellos (nodo x nodo) (Fair et al., 2009; Van Den Heuvel & Pol, 2011).

El uso de la RMf para investigar la actividad cerebral asociada a una tarea específica (p.ej., memorizar, observar expresiones faciales, leer) antecede al estudio de la actividad cerebral en estado de reposo, de hecho, fue a partir de la observación de que el metabolismo general del cerebro no disminuía al terminar la tarea y dejar la mente en descanso, lo que hizo pensar en explorar la actividad cerebral en ausencia de una demanda cognitiva. Posteriormente se encontró que diferentes regiones cerebrales trabajan en conjunto formando redes funcionales con un alto nivel de actividad neuronal en estado de reposo, correlacionadas inversamente con redes neuronales que suelen activarse en tareas guiadas externamente. Las redes en reposo se ha hipotetizado, reflejan la arquitectura funcional estable e intrínseca del cerebro (Lucina Q Uddin et al., 2013).

Biswal, et al. (1995) fue pionero en el tema al describir la conectividad funcional de la corteza motora primaria en estado de reposo. Posteriormente se identificó la coactivación neural

de diferentes regiones cerebrales en forma de redes o circuitos funcionales, siendo los más conocidos:

- La red visual compuesta por el área visual primaria o corteza estriada, el área periestriada o área 18 de Brodmann y el giro occipital lateral y superior (Damoiseaux et al., 2006)
- La red auditiva compuesta por regiones del temporal superior y de la ínsula (Cordes et al., 2001; Damoiseaux et al., 2006)
- La red sensoriomotora integrada por el giro precentral o circunvolución prerrolándica y por el giro postcentral o circunvolución postrolándica (Damoiseaux et al., 2006)
- El circuito de activación por defecto (en inglés *Default-Mode network* o *NMD*) que comprende fundamentalmente las áreas: corteza prefrontal medial, la corteza cingulada posterior, el precúneo, corteza temporal medial y lateral y corteza parietal posterior inferior. Cabe señalar que dicha red ha sido asociada a determinadas acciones mentales como la introspección, la narrativa interna, la evocación de recuerdos autobiográficos y episódicos, la teoría de la mente y la autoproyección, entre otras. La supresión dinámica de esta red durante tareas cognitivamente exigentes parece ser necesaria para un funcionamiento preciso del comportamiento (Damoiseaux et al., 2006; G, 2011; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Nathan Spreng, 2012; Supekar, Uddin, Prater, & Amin, 2010).
- La red frontoparietal de control ejecutivo (RE) (en inglés *Task Positive network*). Este circuito contiene a la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza insular, el área motora suplementaria, la corteza anterior dorsal del cíngulo, el surco intraparietal, el lóbulo parietal inferior y la corteza temporal medial. Se ha vinculado con la dirección consciente de la atención a estímulos externos y con la respuesta a demanda a tareas cognitivas.

Presenta una correlación inversa con el circuito de activación por defecto. Cuando la señal BOLD está incrementada en la red de control ejecutivo ésta se encuentra disminuida en la red de activación por defecto (Basten, Stelzel, & Fiebach, 2013; Fox et al., 2005).

- La red de asignación de relevancia o red de Saliencia (en inglés *Saliency network*) integra estructuras corticales y subcorticales, entre las cuales se encuentra la corteza cingulada anterior, la amígdala, el hipotálamo, el cuerpo estriado ventral, la sustancia negra y el área tegmental ventral. Como pasa con la red frontoparietal, ante la demanda cognitiva de una tarea se produce un incremento de la señal BOLD en la red de asignación de relevancia, mostrando una respuesta opuesta a la de la red de activación por defecto. Se considera que la corteza insular anterior, parte importante de esta red de asignación de relevancia, funciona como un interruptor mediando el inicio y la interrupción de la red de activación por defecto y la red de control ejecutivo (Figura 1). La RS contribuye en una variedad de funciones cerebrales complejas como la comunicación, la conducta social y la conciencia de sí mismo, evaluando la relevancia de los eventos percibidos y facilitando la focalización y el sostenimiento de la atención, así como el empleo de los recursos de la memoria de trabajo sobre el estímulo sobresaliente. Un evento sobresaliente por lo general es un estímulo novedoso, sorprendente, o placentero y gratificante. La relevancia del estímulo es subjetiva y varía entre los individuos. Desde una perspectiva psicopatológica, por ejemplo, para personas con autismo, los estímulos sociales como la mirada y las expresiones faciales son poco relevantes, en cambio sí lo son algunas señales internas. En consumidores de drogas algunas condiciones ambientales asociadas a ellas pueden ser singularmente relevante, siendo insignificantes para los individuos que no la consumen (Menon, 2015; Toyomaki & Murohashi, 2013).

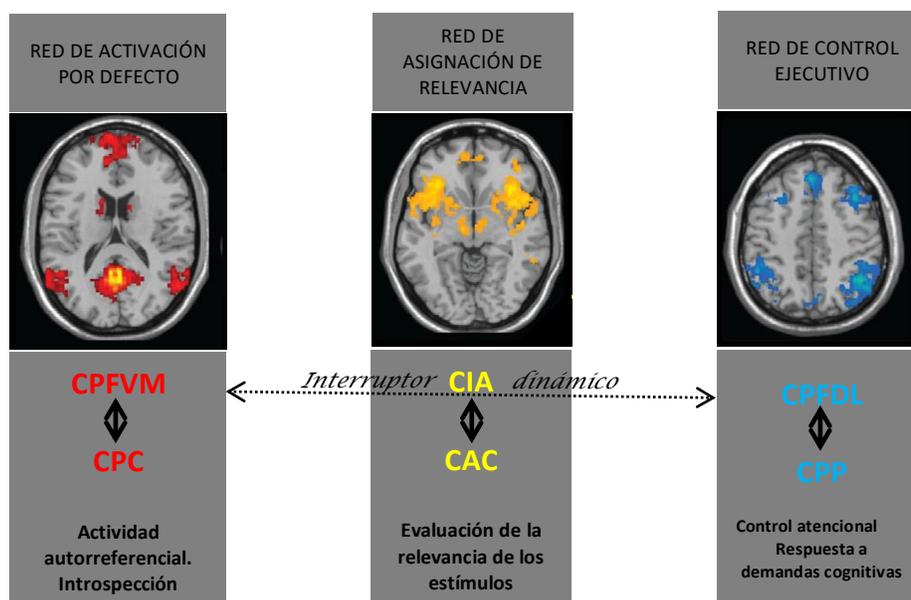


Figura. 1. Redes funcionales. La red de asignación de relevancia funciona como un interruptor dinámico entre la red de activación por defecto y la red de control ejecutivo. CPVM: Corteza prefrontal ventromedial; CPC: Corteza posterior del Cíngulo; CIA: Corteza Insular Anterior; CAC: Corteza anterior del Cíngulo; CPFDL: Corteza prefrontal dorsolateral; CPP: Corteza parietal posterior. Adaptado de Menon (2015).

Redes funcionales en el desarrollo

El conocimiento que actualmente se tiene de cómo se produce el desarrollo de las redes funcionales cerebrales a través la edad y la influencia que sobre éste ejercen factores neurobiológicos y ambientales, es muy pobre, sin embargo, estudios recientes han comenzado a arrojar luz sobre las trayectorias de desarrollo normal y atípico.

La actividad neuronal correlacionada en estado de reposo se ha estudiado en edades tan jóvenes como no más de 30 semanas de vida. Fransson et al. (2007) a través de RMf estudió a 12 bebés durante diez minutos de sueño, encontrando la presencia clara de cinco redes funcionales a tan corta edad: una red visual primaria, una red auditiva bilateral, una red sensoriomotora bilateral, una red que incluye el precúneo, la corteza parietal lateral y el cerebelo y una red anterior que integra la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal dorsolateral. La

investigación muestra que las redes en estado de reposo ya se encuentran en el cerebro infantil y que las redes: visual, auditiva y sensoriomotora tienen desde temprana edad gran similitud con la de los adultos. Por el contrario, los autores reportan que la red de activación por defecto no es evidente en los primeros meses después del nacimiento.

Al igual que en niños muy pequeños, investigaciones recientes han explorado los patrones de correlación en edades más tardías y las diferencias en el estado de la conectividad funcional entre la niñez, la adolescencia y la adultez. Fair et al. (2009) examinaron la conectividad funcional de cuatro redes: frontoparietal, cíngulo – opérculo frontal, cerebelar y la red de activación por defecto en 210 personas de 7 a 30 años. Observaron que en edades tempranas la organización funcional tiene un carácter más local, las redes se organizan predominantemente por proximidad anatómica, pero con el paso de los años, las redes se observan más segregadas es decir más distribuidas anatómicamente y a la vez presentan una mayor integración funcional (Fig. 2).

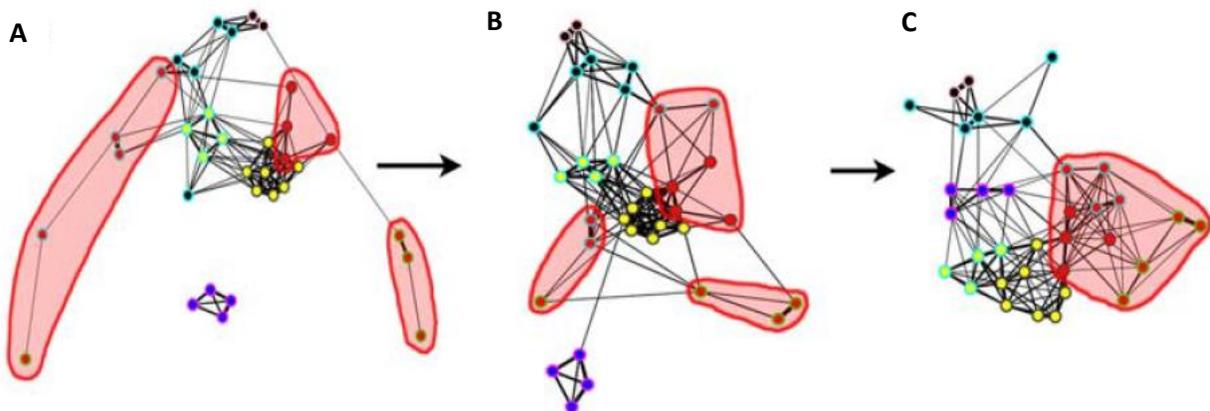


Figura. 2. Transformación organizacional de las redes funcionales a través de la edad (edades promedio A: 8.48 años, B: 13.21 años, C: 25.48 años). El color del centro del nodo representa la red a la que pertenece: negro: Cíngulo-opercular, amarillo: fronto-parietal, rojo: red por Defecto y azul: cerebelar. El color del borde del nodo representa su localización anatómica: azul: frontal: negro: parietal: verde: temporal y violeta: cerebelo. Se resalta la evolución de la Red de Activación por Defecto (NMD) a través de la edad con las envolturas rojas, en la cual las regiones aisladas que la conforman durante la niñez se van uniendo a una red altamente distribuida e integrada. Tomado de Fair et al. (2009).

Kelly et al. (2009) utilizando un método basado en semillas, exploraron los cambios a través del desarrollo en la conectividad funcional en estado de reposo de la corteza anterior del cíngulo, estructura implicada en la regulación emocional y cognitiva, así como con procesos sociales y monitoreo de conflictos. Examinaron a 14 niños, 12 adolescentes y 14 adultos jóvenes, encontrando de manera general que los niños presentaban un patrón de correlación difuso entre la semilla seleccionada y los vóxeles próximos, muy diferente al patrón de los adultos, en quienes la correlación de la semilla con los vóxeles cercanos era más local y existía además un gran número de correlaciones con vóxeles distantes. En los adolescentes encontraron un patrón intermedio de conectividad, correspondiente con la transición de una conectividad funcional difusa a una más focal y con el incremento gradual de conexiones funcionales entre regiones distantes, el cual los autores proponen, es consistente con la disminución en la densidad de las sinapsis y con el incremento de la mielinización neuronal que permite la transferencia y el procesamiento de información entre regiones distales, que ocurre durante la adolescencia.

Posteriormente Uddin, Supekar, Ryali y Menon (2011) compararon la conectividad funcional de tres redes: la Red de Activación por Defecto (RAD), la Red de Asignación de Relevancia (RS) y la Red Ejecutiva, entre 23 niños de siete a nueve años de edad y 22 adultos de entre 19 y 22 años. Específicamente evaluaron la fuerza de las conexiones intra e interredes y hallaron conexiones mucho más fuertes en los adultos que los niños entre: la corteza fronto-insular, componente crítico de la RS que media la interacción entre la RAD y la Red Ejecutiva, y las regiones: CAC, CPFDL (Red Ejecutiva) y la CPC (RAD); y entre la CPC y la CPFVM (RAD). Los autores concluyen que la conectividad entre los nodos de una misma red y la conectividad entre las diversas redes se van fortaleciendo con el desarrollo permitiendo procesos cognitivos más complejos y flexibles.

En el 2014 Sherman et al. publicaron los resultados de un estudio longitudinal en el que participaron 45 adolescentes, dirigido específicamente a analizar los procesos de integración y segregación de la RAD y la red ejecutiva en un período estrecho de desarrollo, entre los 10 y los 13 años. Los investigadores describen que en la RAD se observó un incremento de la integración, es decir un aumento con la edad de las correlaciones entre los nodos que conforman la red, fundamentalmente entre la CPC y la CPFM, así como una mayor segregación o disminución de la correlación entre la CPC y la red ejecutiva. Respecto a la red ejecutiva en sí misma reportan un aumento de la conectividad con la edad entre la CPFDL y los otros nodos que conforman la red. De manera general se observó que ambas redes continúan fortaleciéndose internamente durante la adolescencia temprana y la vez se va diferenciando entre ellas, tendiendo a correlacionar negativamente una con la otra, acercándose a la anticorrelación intrínseca descrita en poblaciones adultas.

Solé-Padullés et al. (2016) estudiaron los efectos de la edad y el sexo durante la niñez y la adolescencia en 113 participantes sanos. Dividieron la muestra en dos grupos: de 7 a 12 años y de 13 a 18 años. Los investigadores hallaron que tanto en la RAD como en la RS y en la red ejecutiva se produce un aumento de la conectividad, es decir, encontraron que, a mayor edad, mayor correlación entre los nodos que conforman las redes que examinaron. Por el contrario, no encontraron diferencias en cuanto al sexo.

En resumen, los hallazgos mencionados señalan a la adolescencia como un período importante en la conformación de la arquitectura funcional del cerebro y demuestran la utilidad de las técnicas de neuroimagen en la investigación de las redes en desarrollo. Comprender las variaciones en la conectividad funcional es uno de los objetivos claves actuales de las

neurociencias, pues permite obtener un mayor conocimiento sobre el curso normal del desarrollo cerebral y da la oportunidad de identificar biomarcadores importantes de los trastornos del neurodesarrollo. En la actualidad trastornos como el autismo se están razonando desde la perspectiva de alteraciones complejas de la conectividad neuronal, caracterizadas tanto por hipo como por hiperconectividad funcional entre las diversas regiones cerebrales, aunque la naturaleza exacta de estas alteraciones continua estando en debate (Anderson et al., 2011; Lucina & Uddin et al., 2013).

Neurodesarrollo y factores ambientales

Los procesos de maduración cerebral no son independientes o ajenos al ambiente o al contexto en el que se desenvuelve el sujeto. La educación recibida, el afecto parental y el estrés prolongado son algunos de los factores ambientales estudiados que contribuyen al modelado de la arquitectura neuronal.

Factores tales como el estado socioeconómico y el nivel educativo de los padres parecen ejercer algún efecto sobre el desarrollo cerebral. Da cuenta de ello una investigación realizada por Noble et al. (2015) sobre la relación de factores socioeconómicos y la morfometría cerebral, en la que participaron 1099 sujetos, cuya psicomotricidad se desarrolló con normalidad, con edades comprendidas entre los 3 y los 20 años. A partir de un análisis de regresión múltiple se obtuvo que el ingreso de la familia es una fuente de variación de la superficie cortical, siendo más prominente la diferenciación en regiones del hemisferio izquierdo como en la circunvolución temporal inferior y medial, la circunvolución supramarginal y la circunvolución frontal medial y superior, regiones que dan soporte al lenguaje, la lectura y las funciones ejecutivas. La educación de los padres también se asoció linealmente con la superficie total del

cerebro, de forma que un mayor nivel educativo de los padres predice un incremento en el área cortical. Los investigadores por otra parte señalan, que ambas condiciones: el bajo nivel educativo y las dificultades financieras familiares, pueden enmascarar otras variables que deben ser consideradas ya que pueden afectar el desarrollo neurocognitivo, como por ejemplo el estrés familiar, una pobre estimulación cognitiva, una mala nutrición o malos cuidados prenatales.

Una adecuada crianza de los hijos donde se procura el bienestar emocional, el desarrollo social y la superación intelectual ha demostrado tener efectos provechosos sobre el desarrollo cognitivo (Eshel, Daelmans, Cabral De Mello, & Martines, 2006; Landry & Smith, 2008). Whittle et al. (2014) examinaron los efectos de un ambiente positivo, específicamente de la presencia de una conducta materna de apoyo y cariño, en la estructura cerebral de adolescentes. Realizaron un estudio longitudinal con RM en el cual participaron 188 sujetos con edad promedio de 12 años los cuales fueron evaluados por segunda vez después de 4 años. Midieron el volumen de regiones estriatales y límbicas (amígdala, caudado, putamen, pallidum y núcleo accumbens) y el espesor de regiones prefrontales (cingulado anterior y corteza orbitofrontal) en ambos puntos de tiempo. La selección de las regiones estuvo guiada por el interés de los circuitos implicados en el procesamiento de señales ambientales (detección, recompensa y aprendizaje) y en la regulación de las emociones. La conducta materna fue medida a través de un instrumento observacional (LIFE) que consta de 10 códigos de comportamientos no verbales y 27 códigos de conductas verbales. Los investigadores reportaron cambios diferentes de la superficie cerebral a través de la edad de acuerdo con el grado de frecuencia de conductas positivas documentadas. Los investigadores encontraron que el comportamiento materno positivo es necesario para que se produzca el patrón normal de desarrollo (poda sináptica,

cambios en grosor del axón y el aumento de la mielinización) de las regiones cerebrales implicadas en la reactividad y control emocional.

Estudios diversos han demostrado que el maltrato infantil afecta la anatomía cerebral. Éste puede consistir en la falta de la atención adecuada (negligencia o abandono), maltrato físico, abuso sexual o maltrato psicológico. Habitualmente coexisten diversos tipos de maltrato que pueden producir importantes consecuencias (Mesa-Gresa & Moya-Albiol, 2011). El maltrato desencadena una serie de procesos neuroquímicos y hormonales propios de la respuesta al estrés, que implica la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la liberación de catecolaminas y esteroides glucocorticoides. Cuando el niño o el adolescente experimenta el maltrato constantemente, la activación crónica de estos sistemas pueden resultar en alteraciones permanentes en la química, estructura y funcionamiento cerebral (Hagele, 2005).

Un ejemplo reciente de investigaciones que se han dirigido a explorar los efectos del maltrato infantil sobre el sistema nervioso central es el realizado por Lim, Radua y Rubia, (2014). Los autores llevaron a cabo un metaanálisis sobre la morfometría basada en vóxeles de toda la corteza cerebral, en el cual compararon los volúmenes de la materia gris entre personas que habían (n=331) o no (n=362) experimentado maltrato infantil. En relación con los sujetos de comparación, los individuos que habían sufrido abuso infantil mostraron menor volumen de materia gris en regiones prefrontales y límbicas temporales, áreas implicadas en el control cognitivo y regulación emocional.

Se ha observado que es muy frecuente que el padecimiento de negligencia o maltrato durante la niñez y la adolescencia vaya de la mano con el consumo drogas (Andersen & Teicher, 2009; Monica Rosaura Garcia et al., 2015). Gerra et al.(2009) realizaron un estudio dirigido a evaluar si la percepción de una mala relación de apego padres-hijo y de conductas de

negligencias paternas se asociaba con trastornos de personalidad o psiquiátricos. Para ello evaluaron cincuenta pacientes consumidores de cocaína en estado de abstinencia y cuarenta y cuatro sujetos controles, a través de una amplia exploración psiquiátrica que incluía los criterios del DSM-IV, test de hostilidad y agresividad y cuestionarios sobre maltrato infantil y de relaciones padre-hijos. Además, a los voluntarios le realizaron pruebas de laboratorio para medir los niveles de prolactina, los niveles de la hormona adrenocorticotrópica y los niveles de cortisol. Los investigadores reportaron que las personas adictas a la cocaína presentaban significativamente más historias de abuso y negligencia que los sujetos controles y que las características de personalidad detectadas (depresión, agresividad, trastorno obsesivo-compulsivo) correlacionaron positivamente con la presencia de una infancia caracterizada por el abandono y el maltrato parental. Las personas adictas mostraron también mayores niveles basales de prolactina, de hormona adrenocorticotrópica y de cortisol que los sujetos controles. Los autores sugieren que la experiencia infantil de maltrato o abandono contribuye al desarrollo de un trastorno neurobiológico que incluye al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal aumentando la susceptibilidad a los trastornos de personalidad y al consumo de drogas.

En resumen, la adolescencia es un período de alta plasticidad neuronal, caracterizada fundamentalmente por grandes transformaciones en la región prefrontal y en las conexiones de ésta con áreas implicadas en la búsqueda de sensaciones, el manejo de las recompensas y el control cognitivo y emocional. La elevada plasticidad en este período permite la conformación de redes neuronales funcionales con base a las necesidades conductuales y ambientales de cada sujeto, pero también implican un período de mayor vulnerabilidad hacia la toma de decisiones riesgosas y el desarrollo de psicopatologías. Como hemos mencionado al final de este capítulo, las grandes transformaciones cerebrales pueden verse alteradas por la vivencia de experiencias

negativas, como es el maltrato infantil, sin embargo, otros factores como el consumo de drogas también pueden ejercer gran influencia en el modelamiento cerebral, tema sobre el cual se profundizará en el siguiente capítulo.

Capítulo 3. Efecto del consumo de inhalantes durante la adolescencia

En el primer capítulo se abordó el tema de las alteraciones a nivel molecular, celular y de circuitos cerebrales que se producen como consecuencia del consumo crónico de inhalantes. Posteriormente en el siguiente capítulo se mencionaron diversas investigaciones que han mostrado que los procesos de maduración cerebral no cesan en la infancia, siendo la adolescencia una etapa de la vida con gran plasticidad cerebral en la cual ocurre gran parte de la configuración de las redes estructurales y las redes funcionales. En este apartado nuestro propósito es hacer una revisión de las publicaciones recientes que integran ambos temas, es decir, que abordan el impacto particular que tiene el consumo de inhalantes durante la adolescencia en el desarrollo cerebral y el funcionamiento cognitivo.

Impacto en el funcionamiento cognitivo

Diversas investigaciones neuropsicológicas han contribuido a identificar alteraciones cognitivas atribuibles al consumo de inhalantes. A través de pruebas que evalúan funciones específicas como son por ejemplo la atención y la memoria, se puede comparar el desempeño cognitivo de adolescentes consumidores de inhalantes con el desempeño de adolescentes que consumen otras drogas o que no han estado expuestos a ellas.

En la Tabla 2 se recogen las últimas investigaciones existentes al respecto. La mayoría de ellas han sido realizadas por el grupo de M. J. Takagi de la Universidad de Melbourne en Australia y por los investigadores K. D. Scott y A.A. Scott de la Universidad de Texas en San Antonio, Estados Unidos. Sus investigaciones han mostrado que los consumidores de inhalantes muestran diferencias importantes en el rendimiento cognitivo respecto a grupos controles y difieren de los consumidores de otras drogas en algunas medidas neuropsicológicas, en especial,

en la atención y la memoria, en la velocidad del procesamiento de la información y en el control de los impulsos.

Tabla 2.
Revisión de estudios sobre el rendimiento neuropsicológico en adolescentes consumidores de inhalantes.

<i>Autores y año</i>	<i>Sujetos evaluados</i>	<i>Características de la muestra</i>	<i>Funciones evaluadas</i>	<i>Pruebas empleadas</i>	<i>Principales resultados</i>
(M. J. Takagi, Lubman, & Yücel, 2008)	Estudio de 2 casos	Dos adolescentes consumidores de inhalantes con similares condiciones psicosociales y patrones de consumo (consumo casi a diario por un año)	Cociente de inteligencia	-Escala de inteligencia de Wechsler WISC-IV	Diferencias importantes en el rendimiento cognitivo entre ambos casos a pesar de sus similitudes respecto a las condiciones psicosociales y los patrones de consumo. Pequeña ilustración de la existencia de gran heterogeneidad del funcionamiento cognitivo entre los consumidores de inhalantes.
(Takagi et al., 2011)	21 consumidores de inhalantes 21 consumidores de marihuana 21 controles	Edad entre los 13 y 24 años Consumo casi a diario por un período mayor a 12 meses	Memoria de Aprendizaje Control de la interferencia cognitiva	-RAVLT Test de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey	Ambos grupos de consumidores de drogas mostraron déficits en la memoria verbal inmediata, el aprendizaje y la recuperación de la información verbal. Los déficits en la memoria de los consumidores de inhalantes destacaron por su asociación con el funcionamiento ejecutivo, específicamente con una mayor susceptibilidad a la interferencia proactiva.
(Scott & Scott, 2012)	158 poliusuarios incluyendo los inhalantes 303 poliusuarios excluyendo los inhalantes	Edad media: 14 años	Memoria de trabajo Velocidad de procesamiento	-WISC-III -WRAT-III-Aritmética	Puntuaciones significativamente más bajas de los consumidores de inhalantes en tareas de memoria de trabajo visual y auditiva y en la velocidad de procesamiento de la información.
(Scott & Scott, 2014)	262 poliusuarios incluyendo los inhalantes 492 poliusuarios excluyendo los inhalantes	Edad de inicio del consumo: antes de los 17 años Frecuencia de consumo variable	Memoria de trabajo Formación de conceptos Flexibilidad mental Memoria visual	- WRAT-III-Aritmética -Wisconsin Card -Trail Making Test -Test de Retención Visual de Benton	Diferencias significativas en la edad de inicio del consumo. Los consumidores de inhalantes iniciaron el consumo más temprano. Los poliusuarios que incluyen inhalantes presentaron un rendimiento significativamente inferior en todas las medidas neuropsicológicas.
(Vilar-López et al., 2013)	19 consumidores de inhalantes y marihuana 19 consumidores de marihuana 10 controles	Edad promedio 17.5 años Consumo casi a diario por un período mayor a 12 meses	Orientación Alerta Control ejecutivo atencional	-Attention Network Test Scores	Los consumidores de inhalantes presentaron una mayor tasa de errores en comparación a los consumidores de marihuana y el grupo control, mostrando dificultades en la atención sostenida y el control de los impulsos.

Tabla 1.
Continuación

<i>Autores y año</i>	<i>Sujetos evaluados</i>	<i>Características de la muestra</i>	<i>Funciones evaluadas</i>	<i>Pruebas empleadas</i>	<i>Principales resultados</i>
(Takagi et al., 2014)	19 consumidores de inhalantes 19 consumidores de marihuana 19 controles	Edad entre los 13 y los 25 años Consumo de droga de preferencia casi a diario por un período mayor a 12 meses	Tiempo de reacción	- Go/ No Go - Versión de Stroop	Diferencias significativas en la tasa de aciertos en la tarea Go/No GO entre consumidores de inhalantes y sujetos controles. Diferencias significativas en la velocidad de respuesta ante estímulos incongruentes entre consumidores de inhalantes y sujetos controles.
(Joshi & Vankar, 2015)	Estudio de caso	Edad de inicio. 5 años Edad: 10 años Inhalación de gasolina Presencia de retraso mental y TDA-H	Cociente de inteligencia Atención e hiperactividad	- Tablero de formas de Seguin (SFB) - Cuestionario de conducta para padres CONNERS	Incremento de hiperactividad y de los déficits cognitivos asociados al retraso mental

Los consumidores jóvenes de inhalantes pertenecen a grupos sociales de menores recursos. En general sus padres tienen un menor nivel de escolaridad que los padres de los no consumidores de drogas. También se ha encontrado que el entorno familiar y social de los consumidores de inhalantes es tolerante al consumo, siendo frecuente la presencia de amigos o familiares usuarios de drogas (Medina-Mora et al., 2015). Como advertimos en el capítulo 2, estos factores ambientales también ejercen un fuerte impacto en el desarrollo cerebral y en el funcionamiento cognitivo, dando la posibilidad de que las diferencias cognitivas descritas en la literatura reflejen el impacto de numerosas variables ambientales no controladas y no los efectos del consumo de inhalantes en sí mismo.

En este sentido los modelos experimentales con ratas de laboratorio tienen la ventaja de que permiten controlar en gran medida las condiciones ambientales en que se desarrollan los animales desde su nacimiento y poder correlacionar los datos conductuales directamente con las variables experimentales. Si bien tienen la limitación de que los roedores no pueden informar

sobre su estado de ánimo o cognitivo, estos modelos han permitido obtener conocimiento relevante sobre las alteraciones en el comportamiento de los roedores expuestos a los inhalantes.

Tal es el caso de una investigación realizada por Dick, Axelsson, Lawrence, & Duncan (2014), quienes expusieron a ratas adolescentes al consumo de forma crónica e intermitente (1 hora/día, 3 días/semana por 4 semanas consecutivas) de niveles de abuso de tolueno (10.000 ppm), y compararon sus comportamientos en una tarea de aprendizaje instrumental, con el de ratas de la misma edad que se habían desarrollado en condiciones ambientales similares (alimento, ciclo de luz/oscuridad, hábitat). La tarea de aprendizaje instrumental fue realizada 3 días después del período de exposición y consistía en que la rata debía de aprender cual de dos palancas la proveía de sacarosa. Los investigadores reportan que las ratas expuestas al tolueno tardaron más en adquirir la respuesta instrumental que las ratas no expuestas, lo cual sugiere problemas en los procesos de retención y recuerdo asociados al consumo de tolueno.

Experimentos longitudinales con ratas adolescentes también han permitido investigar si las alteraciones cognitivas perduran en la adultez, a pesar de que el consumo de inhalantes termine en edades tempranas. Lin, Ou, Chung, Pang y Chen (2010) realizaron el siguiente experimento. Tomaron 24 ratones machos y les administraron tolueno por vía intraperitoneal (600 mg/kg) desde el día 35 de nacidos hasta el día 46, lo cual corresponde en las ratas con la etapa de adolescencia humana. A la par, tomaron otros 24 ratones con características similares, pero a estos sólo les inyectaron aceite de maíz. Cuando las ratas llegaron a su adultez (entre los 56 y los 84 días) les aplicaron a toda una serie de pruebas de comportamiento y observaron que los roedores a los que les habían administrado tolueno, presentaban una pobre interacción social, escaso comportamiento de anidación y un bajo rendimiento en tareas de memoria de reconocimiento. Los investigadores señalan que estas conductas son semejantes a los síntomas

observados entre personas que han abusado de inhalantes, los cuales incluyen desmotivación, inestabilidad emocional y deterioro mnésico y que parecen deberse a cambios neuronales que persisten más allá del período de inhalación.

En resumen, diversas investigaciones han mostrado que el consumo de inhalantes durante la adolescencia tiene un impacto negativo en el funcionamiento cognitivo. Si bien, la coexistencia de otros factores como la presencia de estrés familiar y económico pueden también ejercer un efecto dañino sobre el desarrollo cerebral, el consumo de drogas, en este caso, el consumo de inhalantes por sí solo, es un factor causal importante de deterioro cognitivo.

Hallazgos desde las técnicas estructurales

Las características tóxicas del tolueno se relacionan con afecciones importantes en la sustancia blanca (Rosenberg et al., 2002; M. J. Takagi et al., 2008). En particular, se ha descrito que el abuso crónico de grandes cantidades de tolueno produce síndromes cerebrales difusos, atrofia del tronco encefálico, hiperintensidades de la señal de la materia blanca en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2, desmielinización, adelgazamiento del cuerpo calloso, pérdida de los límites entre la materia blanca y gris, así como anormalidades estructurales en los ganglios basales, cerebelo, puente y tálamo.

La mayoría de los estudios que estudian el impacto cerebral del uso indebido de inhalantes se han realizado en adultos con consumo crónico. En los últimos años algunos investigadores han explorado cuales son las consecuencias neuronales del consumo durante la adolescencia, partiendo de ser ésta una etapa importante de desarrollo.

Yücel et al.(2010) utilizando imágenes con tensor de difusión analizaron la integridad de la sustancia blanca en 11 adolescentes (edad promedio: 18.2) usuarios de inhalantes y 8 adolescentes sanos (edad promedio 19.4). En el grupo consumidor de drogas encontraron valores

más bajos de anisotropía fraccional (medida del grado de difusión del agua utilizada ampliamente como índice de integridad axonal), fundamentalmente en las regiones del esplenium izquierdo y derecho del cuerpo calloso, así como en una porción del fascículo adyacente al hipocampo izquierdo (posiblemente el fórnix). Los autores señalan que las anomalías fueron más evidentes en los sujetos que iniciaron el consumo en edades más tempranas. Takagi et al. (2013) usando el mismo método de resonancia magnética compararon el cuerpo calloso de 14 adolescentes (edad promedio: 17.3 años) consumidores de inhalantes (consumo diario por más de un año) con el de 9 adolescentes controles sanos, encontrando alteraciones en cuanto a forma y grosor en los consumidores de drogas. Específicamente los autores describieron un adelgazamiento general del cuerpo calloso en los consumidores de inhalantes que se tornó más pronunciado en el área de la rodilla, región relacionada con conexiones interhemisféricas prefrontales.

Más recientemente, Yuncu et al. (2015) analizaron los cambios en toda la microestructura de la sustancia blanca en un estudio que incluyó 19 adolescentes consumidores de inhalantes (consumo diario al menos por 6 meses) y 19 controles sanos, encontrando que el grupo de usuarios de inhalantes presentaba mayores valores de difusión axial (medida de daño axonal) en la materia blanca del parietal, temporal y occipital del hemisferio izquierdo que el grupo control, pero no encontraron diferencias respecto a los valores de anisotropía fraccional. Los autores plantean que las discrepancias encontradas en los patrones de anomalías de la sustancia blanca respecto a estudios precedentes pueden deberse a diferencias en las características de la muestra relativas al tiempo de consumo de la droga y la edad de los participantes.

A través de otra técnica de neuroimagen: la tomografía por emisión de fotón único, SPECT (del inglés *single photon emission computerized tomography*), la cual proporciona

índices metabólicos, Kucuk et al. (2000) examinaron la perfusión cerebral en 10 adolescentes (edad promedio: 17.3 años) que habían consumido inhalantes por un período promedio de $48,3 \pm 6,2$ meses y 10 adolescentes controles (edad promedio: 17.3). Los investigadores reportaron que de los 10 sujetos examinados 5 mostraron hipoperfusión en el lóbulo temporal izquierdo, uno mostró hipoperfusión en el lóbulo temporal derecho y otro, hipoperfusión en ambos parietales, de lo cual concluyen la presencia de anomalías en las imágenes SPECT en los consumidores de inhalantes.

Conectividad funcional de las redes neuronales en sujetos consumidores de drogas

Mientras que las técnicas de neuroimagen estructural han sido esenciales para delinear las consecuencias cerebrales del consumo de sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen funcional ofrecen una visión complementaria sobre el estado del funcionamiento del cerebro a partir del análisis de sus redes neuronales y sus interacciones. Uno de los estudios pioneros fue el realizado por Dagher et al. (2003) quienes investigaron la conectividad funcional de las regiones cerebrales activadas durante el deseo de consumo de opiáceos. Para ello, antes de realizar el escaneo estimularon el deseo de consumir en los 12 participantes, los cuales se encontraban en estado de abstinencia. Esto lo llevaron a cabo por medio de grabaciones autobiográficas sobre episodios de fuerte necesidad de consumo. Los investigadores identificaron dos redes en estado de reposo con el deseo de consumo de opiáceos, relacionadas con la motivación y la atención. La primera incluía la corteza anterior del cíngulo y la corteza temporal y la segunda, la corteza orbitofrontal, la corteza parietal y la ínsula, todo lo cual de acuerdo con los investigadores sugiere que estos circuitos identificados en estado reposo contribuyen en la actuación del deseo.

Muchas de las investigaciones sobre el fenómeno de la conectividad funcional en sujetos adictos se apoyan en la comparación de usuarios de sustancias adictivas con no consumidores de drogas, las cuales han permitido presenciar diferencias importantes en la configuración de las redes neuronales funcionales. Por ejemplo, investigadores de la Universidad de Melbourne en Australia Ma et al. (2011) les realizaron un estudio de resonancia magnética funcional en estado de reposo dirigido a valorar específicamente la Red de Activación por Defecto (RAD), a 14 usuarios crónicos de heroína con un rango de edad entre los 22 y los 39 años, y compararon los resultados obtenidos con los de 13 sujetos controles no adictos con edades similares. Dentro de los hallazgos encontrados destaca que los usuarios de heroína presentaron una menor conectividad funcional entre la corteza anterior del cíngulo y la CPFDL, parte importante de esta red y que se ha vinculado con el control cognitivo. De acuerdo con los autores, los datos obtenidos sugieren que los adictos a heroína presentan una organización funcional atípica en la RAD.

De forma semejante al estudio antes mencionado sobre la adicción a la heroína, se han realizado investigaciones dirigidas a comprender como el consumo de cocaína afecta la arquitectura de las redes funcionales en estado de reposo. Liang et al. (2015) realizaron un análisis de la organización modular de las redes RAD, la RS y la RFP en 47 adultos consumidores de cocaína (consumo promedio por 13 años) y obtuvieron que en comparación con controles sanos los consumidores de cocaína presentaban una disminución significativa de la conectividad intermodular dentro de las redes RAD y RS. Además, reportan una disminución en la conectividad inter-red específicamente de la corteza insular (núcleo de la RS) con la RAD. Los autores relacionan las alteraciones en la RS, fundamentalmente la poca conectividad de la corteza insular con la alexitimia común de los consumidores de cocaína, padecimiento que se

caracteriza por dificultades para describir e identificar las emociones propias, dado la implicación de esta red en la focalización de la atención en las señales internas.

Dada la consistente evidencia científica que asocia el incremento rápido y significativo de los niveles de dopamina en el sistema mesocorticolímbico en las condiciones iniciales de refuerzo de las sustancias adictivas, diversas investigaciones se han centrado en el estudio de las neuroadaptaciones de las regiones que conforman este circuito, así como de las estructuras a las cuales proyectan. Una de ellas realizada por Gu et al. (2011) tuvo el objetivo de analizar la fuerza de la conectividad funcional entre seis regiones de este circuito: VTA, NAc, parte medial del tálamo, amígdala, hipocampo y corteza anterior del cíngulo, estructuras implicadas en los procesos de reforzamiento, aprendizaje, memoria y regulación emocional. Empleando técnicas de neuroimagen funcional en estado de reposo evaluaron a 39 usuarios activos de cocaína y 39 controles sanos y hallaron una disminución importante de la fuerza de la conectividad en todas las regiones de interés a excepción del NAc, entre los consumidores de drogas. Además, señalan que la fuerza de la conectividad correlacionó de manera negativa con los años de consumo. Los investigadores concluyen que estos resultados son evidencia de las modificaciones que ocurren con el consumo de cocaína en el sistema mesocorticolímbico y que es un posible biomarcador de dependencia que puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de individuos consumidores de drogas.

En consumidores de marihuana también se han estudiado las alteraciones funcionales. Así, Harding et al. (2012) investigaron el efecto a largo plazo del consumo regular de marihuana en las redes funcionales subyacentes a las habilidades de control cognitivo, por la importancia de esta red en el mantenimiento de los patrones de conducta del consumo de drogas. En una muestra de 21 consumidores y 21 controles hallaron que los usuarios de marihuana presentaban una

mayor conectividad entre las cortezas prefrontales y las occipitoparietales al realizar una tarea de control cognitivo en la que los sujetos debían identificar un número objetivo y se manipulaba la complejidad del ejercicio a partir de la presencia de distractores. La magnitud del incremento de la conectividad correlacionó con la edad de inicio y el tiempo de consumo. De acuerdo a los investigadores el aumento de la conectividad es un mecanismo compensatorio para mitigar las deficiencias relacionadas con el control cognitivo en los consumidores de marihuana.

En estado de reposo también se han encontrado diferencias importantes entre los consumidores regulares de marihuanas y sujetos controles, por ejemplo se ha hallado “clúster” o racimos distintos en la circunvolución frontal medial, en el giro precentral, en el giro frontal superior así como en la corteza del cíngulo y en el cerebelo (Cheng et al., 2014). También se ha encontrado patrones atípicos de conectividad entre la corteza orbitofrontal y el resto de las cortezas prefrontales y motoras (Lopez-Larson, Rogowska, & Yurgelun-Todd, 2015) así como una reducción de la conectividad interhemisférica y una conectividad elevada dentro del hemisferio derecho (Orr et al., 2013).

Hemos mencionado en este capítulo una diversidad de investigaciones que muestran la repercusión negativa que tiene en el funcionamiento cognitivo, el consumo de drogas, particularmente, del consumo de inhalantes y hallazgos importantes sobre el impacto de este consumo en la conformación de la arquitectura cerebral. Al respecto, cabe señalar que las técnicas de neuroimagen funcional de estado de reposo están permitiendo diferenciar la actividad neuronal intrínseca entre usuarios de drogas y sujetos controles, lo cual aporta nuevos indicadores sobre la repercusión neurocognitiva del uso de las drogas, aportando pautas útiles para el diagnóstico y el tratamiento de estados que cursan con un abuso en el uso de sustancias adictivas

Capítulo 4. Metodología

Justificación y planteamiento del problema

Una de las drogas más consumida por los jóvenes de la Ciudad de México son los inhalantes. Su consumo inicia generalmente en la adolescencia, período crítico de desarrollo cerebral asociado a procesos de mielinización, refinamiento sináptico, desarrollo cognitivo y reconfiguración de las conexiones cerebrales funcionales. Se conoce que los adolescentes que consumen de manera sistemática inhalantes por sus efectos gratificantes presentan alteraciones importantes en el funcionamiento cognitivo y daño en numerosas estructuras cerebrales, pero se tiene poca información sobre los cambios en las conexiones cerebrales funcionales asociados al consumo de estos productos.

Siguiendo la línea de investigación sobre el impacto de las drogas en edades tempranas, este estudio está orientado a responder a las siguientes preguntas **¿Los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes presentan alteraciones en la conectividad funcional cerebral? ¿Estas alteraciones contribuyen a la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales?** Partimos de la hipótesis de que los adolescentes consumidores de inhalantes presentan alteraciones en la organización de las redes cerebrales funcionales y que estas alteraciones tienen un efecto negativo en su rendimiento cognitivo general, particularmente en las funciones ejecutivas, funciones complejas que experimentan un importante desarrollo durante la adolescencia. Adicionalmente, hipotetizamos que las alteraciones en la conectividad cerebral funcional contribuyen también a la presencia de conductas asociadas a alteraciones en la salud mental.

Objetivo general

Identificar particularidades en la conectividad cerebral funcional en adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes y analizar si éstas están relacionadas con déficits en el funcionamiento cognitivo y con conductas asociadas a trastornos en la salud mental.

Objetivos específicos

- 1- Comparar la conectividad funcional de la red cerebral global de un grupo de adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes respecto a un grupo control.
- 2- Comparar el funcionamiento cognitivo general (cociente de inteligencia) de los consumidores con el de los controles y analizar si las diferencias entre los grupos se deben a particularidades en la conectividad funcional de la red cerebral global.
- 3- Comparar la conectividad funcional de tres redes funcionales que han recibido especial atención en la investigación de los correlatos neuronales del procesamiento cognitivo: Red de Activación por Defecto (RAD), la Red Frontoparietal Ejecutiva (RE) y la Red de Saliencia (RS), de un grupo de adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes respecto a un grupo control.
- 4- Comparar el funcionamiento ejecutivo y la salud mental de los consumidores con el de un grupo control y analizar si las diferencias entre los grupos se deben a particularidades en la conectividad funcional de las redes RAD, RE y RS.

Variables

Variable independiente: Trastorno por consumo de inhalantes

Variables dependientes acerca de la conectividad funcional: Longitud de camino, eficiencia global, coeficiente de agrupamiento y modularidad

Variables dependientes cognitivas y conductuales: Cociente de inteligencia, puntuaciones obtenidas en tareas de funciones ejecutivas y puntuaciones obtenidas sobre la presencia de conductas infantiles asociadas a trastornos en la salud mental.

Definición de variables

Trastorno por consumo de inhalantes. De acuerdo con el DSM-5 (2013) es el consumo problemático de una sustancia inhalable a base de hidrocarburos que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifestó al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Consumo con frecuencia en cantidades elevadas o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo del inhalable.
3. Inversión de mucho tiempo en actividades necesarias para conseguir el inhalable, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir un inhalable.
5. Incumplimiento de los deberes fundamentales en la escuela o el hogar por el consumo de inhalantes
6. Consumo continuado de un inhalable a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos de su consumo.

7. Abandono o reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio por el consumo de inhalantes

8. Consumo recurrente de un inhalable en situaciones en las que provoca un riesgo físico.

9. Consumo del inhalable a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por esa sustancia.

10. Tolerancia definida por alguno de los siguientes hechos (a) Una necesidad de cantidades cada vez mayores de inhalante para conseguir la intoxicación o el efecto deseado (b) Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de inhalable.

Variables sobre conectividad funcional

Longitud de trayectoria: Esta es una medida sobre cuán integrada está una red y cuán fácil fluye la información dentro de ella. La longitud de trayectoria característica de una red es el promedio de distancias entre todos los pares de nodos. Esta distancia es el número menor de enlaces que conecta a un nodo con otro. Una red con una longitud de camino promedio baja indica una red eficiente con distancias cortas entre los nodos (Goldenberg & Galvan, 2015, Supekar et al., 2008).

Coefficiente de agrupamiento: Proporciona información sobre qué tan conectadas están regiones espacialmente cercanas. Evalúa la relación entre el número real de enlaces entre los vecinos de un nodo y el máximo posible de dichos enlaces. Una red con un coeficiente de agrupamiento promedio alto se caracteriza por conglomerados locales densamente conectados (Goldenberg & Galvan, 2015; Supekar et al., 2008; Van Den Heuvel, Stam, Kahn & Hulshoff Pol, 2009).

Eficiencia global: Hace referencia al nivel de eficiencia en la transmisión de información de una red. Está inversamente relacionado con la longitud de la trayectoria pero se diferencia de

esta métrica en que considera la trasmisión de información entre nodos por caminos múltiples y paralelos (Bassett & Bullmore, 2006; Parente & Colosimo, 2014).

Modularidad: Una comunidad o módulo consiste en un grupo de nodos con alta densidad de conexiones entre ellos y pocas conexiones entre dicho grupo y el resto de los nodos (Newman y Girvan, 2004). La modularidad describe el grado de módulos o comunidades dentro de una red mayor (Goldenberg & Galvan, 2015).

Variables sobre el funcionamiento ejecutivo y la conducta

Funcionamiento ejecutivo: Son un conjunto de habilidades implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, especialmente aquellos que requieren un abordaje novedoso y creativo (Verdejo- García & Bechara, 2010).

Conductas asociadas a trastornos en la salud mental: Presencia de conductas desadaptativas que pueden estar dirigidas hacia los demás y causar molestias a otras personas (trastorno oposicionista desafiante, problemas de conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad)) o estar dirigidas hacia el propio individuo causándole sufrimiento (ansiedad, depresión) (Achenbach & Rescorla, 2007).

Diseño de la investigación

Estudio observacional, transversal de casos y controles

Características de la muestra

Para el presente estudio se consideró una muestra total de 60 adolescentes (30 consumidores y 30 controles) de la Ciudad de México. La muestra es no probabilística o no aleatoria, los participantes fueron elegidos de acuerdo a los siguientes criterios:

Consumidores de inhalantes

Criterios de inclusión:

- a. Edad entre los 12 y los 17 años
- b. Cumplir los criterios del DSM-V para el trastorno por consumo de inhalantes
- c. Desarrollo psicomotor normal
- d. Estar integrado a un entorno familiar
- e. Dominancia manual: Derecha
- f. Escolaridad mínima de 4 grado de primaria

Criterios de exclusión

- a. Discapacidades sensoriomotoras no corregidas que afecten su desempeño en las pruebas
- b. Enfermedades neurológicas previas
- c. Cociente de inteligencia menor de 70
- d. Presentar trastorno por consumo de otras sustancias adictivas
- e. Contraindicaciones para resonancia magnética: implantes de algún dispositivo electrónico, como por ejemplo implante auditivo, clips quirúrgicos o brackets de metal en los dientes.

Controles

Criterios de inclusión:

- a. Edad entre los 12 y los 17 años
- b. No cumplir con los criterios del DSM-V para los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos
- c. Desarrollo psicomotor normal

- d. Estar integrado a un entorno familiar
- e. Dominancia manual: Derecha
- f. Escolaridad mínima de 4 grado de primaria

Criterios de exclusión

- a. Discapacidades sensoriomotoras no corregidas que afecten su desempeño en las pruebas
- b. Enfermedades neurológicas previas
- c. Cociente de inteligencia menor de 70
- d. Contraindicaciones para resonancia magnética: implantes de algún dispositivo electrónico, como por ejemplo implante auditivo, clips quirúrgicos o brackets de metal en los dientes.

Instrumentos

- a) Entrevista estructurada (Anexo I)

La entrevista fue elaborada en función de dos objetivos: obtener datos sociodemográficos de interés de los participantes y conocer la historia del consumo de drogas: edad de inicio, duración, frecuencia, drogas utilizadas, etc.

- b) *Cuestionario sobre la Conducta Infantil (Child Behavior Checklist-CBCL)*

Para la descripción de las conductas de riesgo para la salud mental se empleó la traducción y adaptación mexicana (Albores-Gallo et al., 2007) de la versión más reciente del *Cuestionario sobre la Conducta Infantil CBCL* elaborado por Achenbach & Edelbrock (1983) la cual tiene una confiabilidad test-retest de 0.84 y confiabilidad interna para el total de problemas de 0.97. Este cuestionario para padres está constituido por 113 ítems que se clasifican en escalas comparables con los criterios diagnósticos del DSM-IV. El cuestionario abarca conductas infantiles asociadas a problemas de ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e

hiperactividad, quejas somáticas, conductas oposicionistas desafiantes y conductas agresivas y delictivas. Cada uno de estos ítems se encuentra configurado con tres opciones de respuesta: falso (0), algunas veces (1), y muy cierto (2).

c) Escalas de Inteligencia de Wechsler

Se utilizaron las Escala de Inteligencia para Niños, WISC-IV (Wechsler, 2007) o la Escala de Inteligencia para Adultos WAIS-IV (Wechsler, 2013) en dependencia de la edad del sujeto. Son instrumentos clínicos de aplicación individual que proporciona una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general del individuo. Su adaptación al idioma español cuenta con normas para la población mexicana.

d) Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales BANFE (Flores, Ostrosky, & Lozano, 2014).

Las pruebas que integran esta batería evalúan diversas funciones complejas que involucran a la corteza prefrontal. Cuenta con datos normativos para la población mexicana para sujetos entre los 6 y los 30 años. En la Tabla 3 se describe las pruebas empleadas (Anexo 1).

Tabla 3.

Descripción de las pruebas utilizadas de la Batería de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales BANFE

Nombre de la prueba	Habilidad que mide	Descripción de la prueba
Stroop	Control inhibitorio.	Deberá leer palabras ordenadas en columnas excepto cuando la palabra esté subrayada, en ese caso debe mencionar el color con que está pintada
Prueba de cartas "Iowa"	Capacidad para detectar y evitar selecciones de riesgo, así como para detectar y mantener selecciones de beneficio	El juego consiste en cinco grupos de cartas que otorgan diferente puntuación. El niño debe elegir a criterio propio con el objetivo de lograr la mayor cantidad de puntos posibles. Enfrente de las cartas se colocan cartas de castigo que corresponden a cada grupo. La frecuencia de estos castigos varía de acuerdo al valor de las cartas, entre mayor valor, más frecuente es el castigo.
Laberintos	Respeto a límites y seguimiento de reglas. Planificación de la conducta visoespacial	El niño debe resolver 5 laberintos lo más rápido posible sin tocar las paredes tratando de no levantar el lápiz
Señalamiento autodirigido	Memoria de trabajo visoespacial	Debe señalar con el dedo una Figura distinta cada vez de forma salteada.
Memoria de trabajo visoespacial	Memoria de trabajo visoespacial secuencial	Se señalan con el dedo algunas Figuras en un orden preciso. El niño deberá observar y posteriormente señalar las Figuras en el mismo orden
Ordenamiento alfabético de palabras	Memoria de trabajo verbal	Escuchar una lista de palabras y posteriormente reproducirlas en orden alfabético
Clasificación de cartas	Generación de hipótesis de clasificación y flexibilidad mental	Tiene que tomar una carta y colocarla debajo de alguna de una lámina de acuerdo a como crea que se clasifique. Los criterios de clasificación van cambiando en el transcurso de la tarea
Torre de Hanoi	Planeación secuencial	Pasar una torre de fichas de un poste a otro debiendo quedar en el mismo orden y siguiendo determinadas reglas
Generación de verbos	Fluidez verbal	Mencionar la mayor cantidad posible de verbos en un minuto.
Generación de clasificaciones semánticas	Productividad semántica y abstracción	Deberá agrupar las Figuras de una lámina de acuerdo a algún criterio.

Selección de la muestra y obtención de datos

Todos los procedimientos descritos a continuación fueron aprobados por el Comité de Investigación Científica del Centro de Integración Juvenil y por el Comité de Ética del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Los adolescentes consumidores de inhalantes (ACI) fueron captados en los Centros de Integración Juvenil (CIJ) y los controles en escuelas de educación secundaria y preparatoria, todos los participantes eran habitantes de la Ciudad de México. Los ACI fueron reclutados en el CIJ por profesionales experimentados sobre los trastornos en conductas adictivas, a través de una amplia valoración basada en el Manual para Trastornos Mentales DSM-5 y tomando en cuenta los

objetivos del estudio y los criterios de elegibilidad. Posteriormente, los sujetos interesados en compañía de algún familiar pasaron por un proceso de consentimiento donde el entrevistador proporcionaba información más detallada relativa a la confidencialidad del estudio, los riesgos y beneficios, las pruebas psicométricas, la duración del estudio, etc. En el caso de los ACI además se recababa en esa sesión información relevante sobre la historia del consumo de las sustancias adictivas a través de una entrevista estructurada. En ese primer encuentro también se les aplicaba la Escala de Inteligencia para Niños, WISC-IV (Wechsler, 2007) o la Escala de Inteligencia para Adultos WAIS-IV (Wechsler, 2013), en dependencia de la edad del sujeto, para descartar la presencia de discapacidad intelectual y se entrevistó a los familiares sobre las características del neurodesarrollo. A los voluntarios que cumplían con todos los criterios de investigación se les administró en una segunda sesión las pruebas neuropsicológicas y en esa misma ocasión se realizó la adquisición de datos de resonancia magnética funcional (RMf) en estado de reposo.

La adquisición de datos de RMf fue realizada en un equipo Siemens de 3 Teslas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, por un médico especialista en radiología e imágenes cerebrales. Todos los participantes fueron sometidos durante 6 minutos a una secuencia ecoplanar (EPI) en estado de reposo usando una secuencia multibanda con TR/TE/Ángulo de precesión= 720ms/29s/44°, 48 rebanadas, 500 volúmenes, factor de aceleración 8; una matriz de 82x82, FOV=268mm, tamaño del vóxel 3x3x3mm³. Además, se adquirió una imagen anatómica con contraste T1 con una secuencia 3DMPRAGE con TR/TE=2200ms/2.45ms, tamaño del vóxel de 1x1x1mm³ como referencia anatómica.

Selección del atlas, pre-procesamiento, extracción de series de tiempo y cálculo de las medidas de red

Las regiones de interés (ROIs) se fijaron de acuerdo con las coordenadas espaciales del atlas funcional de Power (2011) el cual está conformado por 264 regiones funcionales. A partir de este mapa funcional se calcularon las series de tiempo independientes por región, provenientes de las fluctuaciones en las señales dependientes del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD). Las imágenes individuales se transformaron en un espacio de coordenadas común a partir de las cuales se calcularon las series de tiempo promedio grupales. Siguiendo las coordenadas del atlas de Power se estableció la Red de Activación por Defecto, la Red Frontoparietal y la Red de Saliencia.

Todo el procedimiento desde el pre-procesamiento a la obtención de las medidas de red fue realizado por la alumna del doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM Lucero Pacheco cuyo análisis fue parte de su proyecto de investigación. Para el pre-procesamiento se usó el paquete de software para el análisis de neuroimágenes FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Se borraron los 3 primeros volúmenes en consideración a la estabilización de la magnetización. Para corregir los artefactos del movimiento de las series de tiempo se utilizó la herramienta automatizada MCFLIRT que forma parte de la biblioteca de software de FMRIB (www.fmrib.ox.ac.uk / FSL) y para la corrección de las rebanadas temporales se realizó el desplazamiento de las fases de las series de tiempo en el espacio de Fourier.

Utilizando la transformada de “wavelet” discreta de máximo traslape (TWDMT), herramienta matemática que permite la descomposición de las señales en diferentes niveles de resolución, y como filtro la función de Daubechies de mínima asimetría MA (8), se descompusieron las series de tiempo de la RMf en 6 niveles. La descomposición se hizo utilizando el paquete de R *brainwaver 1.6*. Dado que la descomposición en wavelets es dependiente del

tiempo de repetición TR y en este caso fue de 0.720 segundos, la frecuencia máxima obtenida fue de 0.69 Hz. La información relevante quedó en el nivel 4 de descomposición, correspondiente a un intervalo de frecuencias entre 0.02 y 0.04 Hz.

Posteriormente a partir de las señales obtenidas en el nivel 4 de descomposición por el método “wavelet”, se calcularon las correlaciones (Pearson) entre las series de tiempo por pares de ROIs y se construyó una matriz de correlación por sujeto. El paso de la matriz de correlación a una matriz de adyacencia o binaria con la finalidad de estudiar los patrones de conectividad a través de Teoría de Redes, se realizó a través de la elección de un umbral de corte que permitía establecer si la conexión entre las regiones era o no significativa. Para realizar esto se usó una medida de la gráfica llamada densidad de conexión. Este procedimiento utiliza un criterio de conservación de la conectividad, es decir, se fija un número de aristas y se elige un umbral para conservar esa cantidad de aristas que varía para cada matriz. Se eligió una densidad de conexión del 5%. Posteriormente se dio paso a la obtención de las medidas de red individuales utilizando el paquete R *igraph* (versión 1.0.1) (Csardi y Nepusz, 2006).

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 24.0 para Windows. Se utilizaron procedimientos estadísticos descriptivos para caracterizar demográficamente a la muestra, así como para describir las características del consumo de las sustancias adictivas. Se verificaron los supuestos de normalidad y homocedasticidad para la elección de los estadígrafos. Para la comparación de los grupos en cuanto a las medidas de conectividad funcional se optó por la prueba paramétrica *t* de Student para muestras independientes. El análisis comparativo respecto al funcionamiento cognitivo y las medidas

conductuales se realizó por medio de la prueba no paramétrica Kruskal Wallis para muestras independientes debido al incumplimiento del supuesto de normalidad en estas variables.

Una vez realizado el análisis descriptivo de la muestra y determinado las diferencias intergrupales en las medidas cognitivas, conductuales y de conectividad funcional cerebral, el segundo paso fue realizar un análisis de mediación para estimar los efectos directos del consumo de inhalantes sobre el nivel de inteligencia, así como la influencia mediadora de los parámetros de conectividad funcional cerebral global entre el consumo y el nivel de inteligencia. Este análisis se realizó a través de la macro PROCESS para SPSS (modelo 4) el cual está basado en la regresión de mínimos cuadrados y permite estimar los efectos directos e indirectos en modelos de mediación simples y múltiples (Hayes, 2012). La aplicación de este modelo requiere de un diagrama conceptual el cual fue definido de la siguiente forma (ver Figura 3): El consumo de inhalantes (X) afecta la capacidad intelectual del individuo (Y). El consumo de inhalantes (X) afecta la conectividad funcional global (mediadores, M_i) afectando indirectamente con ello la inteligencia (Y). La conectividad funcional cerebral global (M) actúa como conector o puente a través del cual se puede explicar parte del efecto del consumo de inhalantes (X) en la capacidad intelectual (Y). Al ser un modelo de mediación simple con múltiples mediadores permite distinguir con claridad el efecto directo del consumo sobre la inteligencia (c') y los efectos condicionados por los mediadores (c), éste último se calcula $M_i = a_i b_i$. En todos los análisis se empleó un nivel de confianza del 95% (significación $p < .05$).

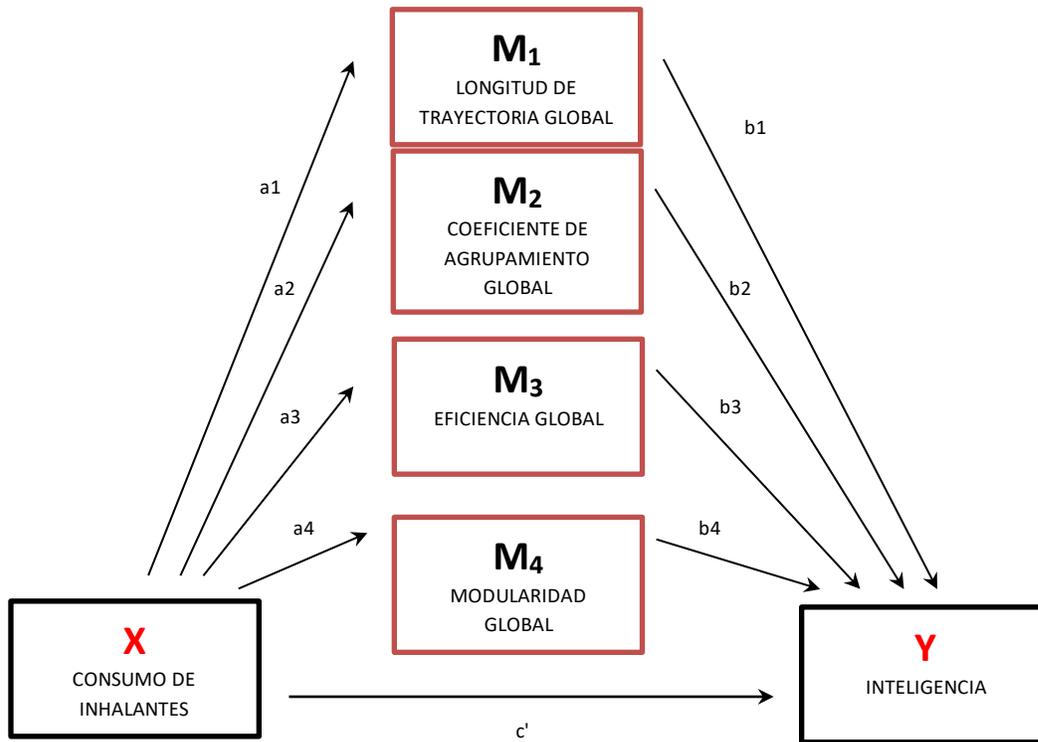


Figura 3. Diagrama conceptual del modelo de mediación de los parámetros de conectividad funcional cerebral global entre el consumo de inhalantes y el nivel de inteligencia. Elaboración propia a partir del diagrama estadístico del Modelo 4 de Mediación simple o múltiple, Andrew F. Hayes (2012).

Para dar cumplimiento al último objetivo de la investigación dirigido a explorar si las diferencias entre los consumidores y los controles en el funcionamiento ejecutivo y en la salud mental estaban mediadas por las características de la conectividad funcional de las tres redes de gran escala (de Activación por Defecto, Frontoparietal y Saliencia), se usó el método de Análisis de Senderos utilizando el “software” SPSS AMOS (versión 24). Este método puede considerarse una extensión de la regresión múltiple ya que posibilita el análisis de la contribución de variables independientes sobre una variable dependiente, pero además permite analizar efectos concatenados entre las variables e influencias indirectas, pudiendo una misma variable jugar dentro de un modelo conceptual, un papel predictor y a la vez ser una variable

dependiente (Aron & Aron, 2001). A *grosso modo* el método consiste en: a) proponer un modelo teórico sobre la relación de dependencia de variables, b) realizar una recuperación de datos y c) someter a prueba los datos recolectados para ver si encajan con el modelo propuesto. De no ser confirmado el modelo por los datos, éste puede ser perfeccionado o ajustado añadiéndose o eliminándose elementos hasta lograr un modelo realista, es decir, con indicadores estadísticos adecuados y manteniendo la coherencia teórica de la propuesta conceptual ((Pérez, Madrano & Sánchez, 2013)

Siguiendo los pasos para el Análisis de Senderos inicialmente se especificó el modelo (ver Figura 4) de acuerdo a nuestra hipótesis de investigación. Después se determinó si se contaba con la cantidad suficiente de información para contrastar el modelo a través del cálculo de los grados de libertad, se estimaron los parámetros y se evaluó el ajuste del modelo de acuerdo con los índices sugeridos para muestras pequeñas (Pérez, Madrano & Sánchez, 2013): CFI y RMSEA. El CFI (Índice de ajuste comparativo) indica el ajuste del modelo propuesto en relación con un modelo base de contraste. El índice oscila entre 0 y 1 y se considera que un valor a partir de .95 indica la adecuación del modelo. El RMSEA (Raíz cuadrada del error), estima el valor residual general del modelo y debe situarse no más allá de .05 (Guardia, 2016). Posteriormente se reajustó el modelo con base en los datos estadísticos y se pasó a su interpretación.



Figura 4. Representación gráfica del modelo hipotético del efecto del consumo de inhalantes sobre las funciones cognitivas y la salud mental. Color rojo = Red de Activación por Defecto, Color amarillo= Red de Saliencia, Color azul = Red Frontoparietal Ejecutiva.

Capítulo 5. Resultados y análisis de resultados

Descripción de las características sociodemográficas de la muestra

En el presente estudio participaron 30 adolescentes con consumo de inhalantes (ACI) y 30 controles (GC) con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años de edad. Tres controles fueron excluidos del estudio después de la resonancia magnética funcional (RMf) por dificultades en el procesamiento de imágenes debido a exceso de movimientos. No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la edad (ACI: 15.1 ± 1.3 años, GC: 15.0 ± 1.4 años; $p= 0.71$) y al sexo (ACI: 24 hombres/ 6 mujeres, GC: 16 hombres/ 11 mujeres; $p= 0.15$). Se encontraron diferencias significativas en el nivel de escolaridad (ACI: 8.1 ± 1.1 años de estudio, GC: 9.9 ± 1.4 años de estudio; $p= 0.00$). La caracterización del consumo se realizó mediante una entrevista estructurada diseñada para cumplir con este objetivo. En la Tabla 4 se muestra los datos reportados de los participantes sobre su historia de consumo de sustancias. Todos los ACI de nuestra muestra habían consumido de manera sistemática (más de tres veces a la semana) inhalantes por un período de tiempo igual o mayor a un año. El 76% de los ACI presentaban policonsumo con consumo preferente de inhalantes. Aunque la mayoría de los ACI reportaron policonsumo de drogas reportaron un consumo preferente de inhalantes. El 80% de los consumidores reportó el uso de solventes (rebajadores de pintura, acetona y gasolina) como el inhalante más usado, en tanto que el 20% restante reportó hacer uso además de aerosoles y adhesivos (pinturas, desodorantes y pegamentos).

Tabla 4.
 Datos demográficos e historia de consumo de sustancias

		Consumidores (ACI) n= 30	Grupo Control (GC) n=27
Edad	Media (DE)	15.1 (1.3)	15.0 (1.4)
Escolaridad	Media (DE)	8.1 (1.1)	9.9 (1.4)
Sexo	% masculino	80	59
Edad de inicio del consumo	Media (DE)	13.03(1.6)	N/A
Tiempo de consumo de inhalantes regular en meses	Media (Mínimo - Máximo)	24 (12-60)	N/A
Tiempo de consumo de otras drogas en meses	Media (Mínimo - Máximo)		
Tabaco		20 (1-72)	
Alcohol		18 (4-60)	N/A
Marihuana		16 (6-48)	
Cocaína		4 (1-36)	

Diferencias en la conectividad funcional de la red cerebral global

El primer objetivo de la presente investigación fue comparar la conectividad funcional cerebral global de los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes respecto al grupo control. Se utilizó para ello cuatro métricas sobre las propiedades topológicas de las redes cerebrales: la longitud de trayectoria, el coeficiente de agrupamiento, la eficiencia global y la modularidad. La comparación estadística se realizó a través un análisis de diferencias de medias para grupos independientes.

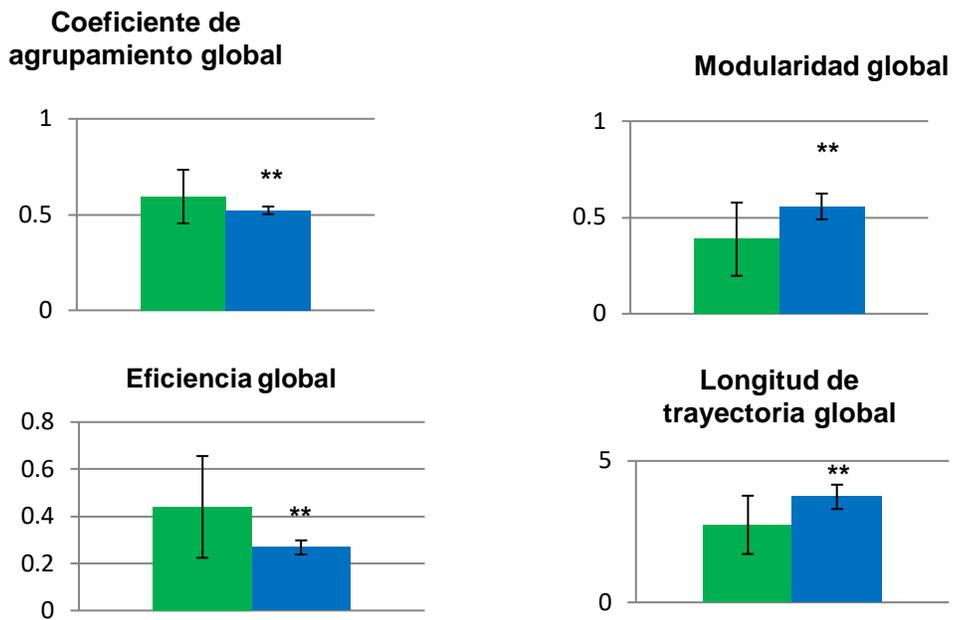


Figura 5. Diferencias de medias entre grupos en las propiedades topológicas de la red cerebral global. Color verde = grupo control, color azul = consumidores. Los resultados están expresados como medias \pm su error/desviación standard. Diferencias significativas (prueba *t* para muestras independientes) se indican con ** $p < 0.01$

Como puede observarse en la figura 5 las regiones cerebrales en los adolescentes consumidores de inhalantes se conectan funcionalmente de forma distinta. La red cerebral global está configurada por un número mayor de módulos. El coeficiente de agrupamiento en los ACI es por otro lado menor, lo cual significa que en promedio las regiones cerebrales anatómicamente vecinas están menos interconectadas. Además la longitud de trayectoria promedio para toda la red cerebral es mayor en los ACI y de forma congruente a esto, la eficiencia global de su conectividad está disminuida con respecto a los no consumidores.

Conectividad funcional cerebral global como mediadora entre el consumo de inhalantes y el cociente intelectual

El segundo objetivo fue comparar el funcionamiento cognitivo general, estimado éste a través de una medida de la capacidad intelectual de consumidores y no consumidores y analizar si las diferencias entre ambos grupos se debían a particularidades en la conectividad funcional de la red cerebral global. Como se puede observar en la Figura 6, se encontraron diferencias significativas intergrupales en la capacidad intelectual ($p < 0.01$). Los ACI obtuvieron una puntuación media dentro del rango de inteligencia promedio bajo ($x = 81.6$, D.E. = 8.7), mientras que en el grupo control se ubica en la inteligencia promedio ($x = 108.3$, D.E. = 12.5).

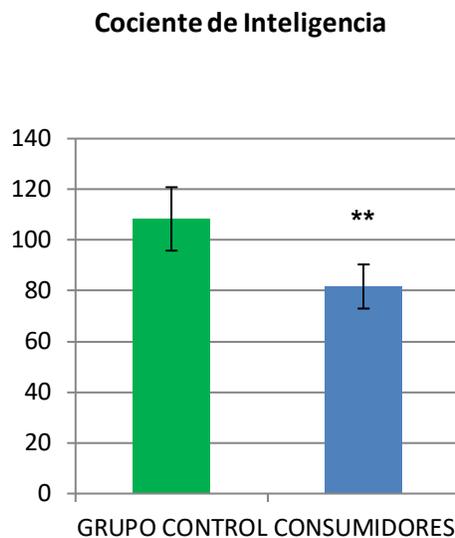


Figura 6. Diferencias intergrupales en la capacidad intelectual. Color verde = grupo control, color azul = consumidores. Los resultados están expresados como medias \pm su error/desviación standard. Diferencias significativas (prueba t para muestras independientes) ** $p < 0.01$

Una vez conocido que existían diferencias importantes en la capacidad intelectual entre ACI y el grupo control, se procedió a estudiar el impacto de la conectividad cerebral funcional global en la relación entre el consumo de inhalantes y la inteligencia. Este análisis se realizó individualmente con cada uno de los parámetros de las redes funcionales para capturar la

significancia de los efectos indirectos de cada uno de ellos como mediadores entre los efectos del consumo sobre la inteligencia. Este proceso es posible como se mencionó en la descripción de la metodología, gracias a la macro PROCESS y el uso del modelo 4 de Andrew Hayes (2012).

a) Longitud de trayectoria cerebral global

Al analizar la longitud de trayectoria global como variable mediadora del efecto del consumo de inhalantes sobre la inteligencia, se observó que: a) el efecto del consumo de inhalantes afecta significativamente la longitud de trayectoria global ($a=1.01$, $p < 0.01$), b) el efecto directo del consumo de inhalantes sobre la inteligencia es también estadísticamente significativo ($c'=-25.79$, $p < 0.01$) y c) el efecto de la longitud de trayectoria sobre el nivel de inteligencia no es significativo ($b=-1.33$, $p=0.42$). Estos resultados indican que, si bien el consumo de inhalantes afecta tanto la longitud de trayectoria de la red cerebral global como a la capacidad intelectual, la longitud de trayectoria no es un mediador entre ambas variables.

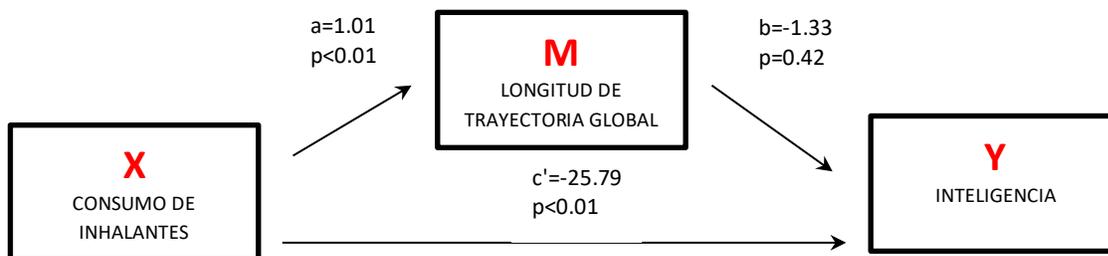


Figura 7. Modelo causal con la longitud de trayectoria como mediador. Fuente: elaboración propia.

b) Coeficiente de agrupamiento cerebral global

Tomando en consideración al coeficiente de agrupamiento global como posible mediador entre los efectos del consumo de inhalantes sobre la inteligencia, se observó que si bien el consumo de inhalantes tiene un efecto significativo en el coeficiente de agrupamiento ($a=-0.07$,

$p < 0.01$), el coeficiente de agrupamiento no afecta la inteligencia ($b = 5.52$, $p = 0.68$), por lo que se extrae la conclusión de que el coeficiente de agrupamiento no es un mediador entre el efecto del consumo de inhalantes sobre la inteligencia.

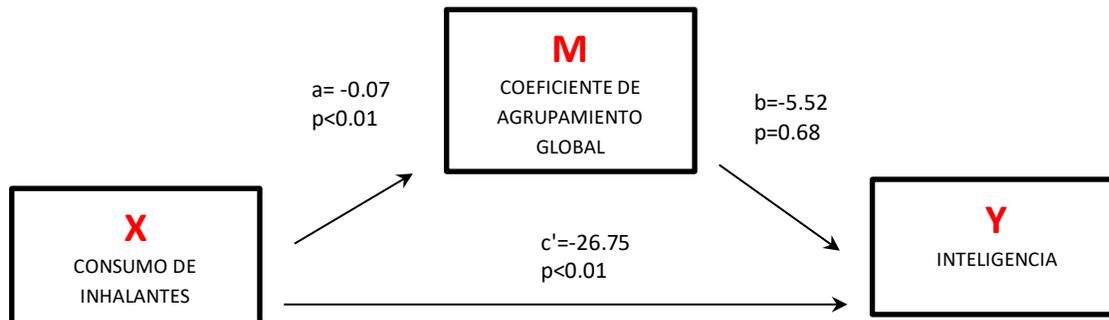


Figura 8. Modelo causal con el coeficiente de agrupamiento como mediador. Fuente: elaboración propia.

c) Eficiencia global

La eficiencia global como variable mediadora entre el consumo y la inteligencia, se comporta de la misma manera que las dos medidas de red anteriores. Así, a pesar de que el consumo de inhalantes tuvo un efecto significativo sobre la efectividad de la red cerebral global ($a = -0.17$, $p < 0.01$) y el efecto directo del consumo de inhalantes sobre el nivel de inteligencia fue estadísticamente significativo ($c' = -26.92$, $p < 0.01$), la eficiencia de la red no mostró efecto significativo sobre la inteligencia ($b = 1.31$, $p = 0.88$).

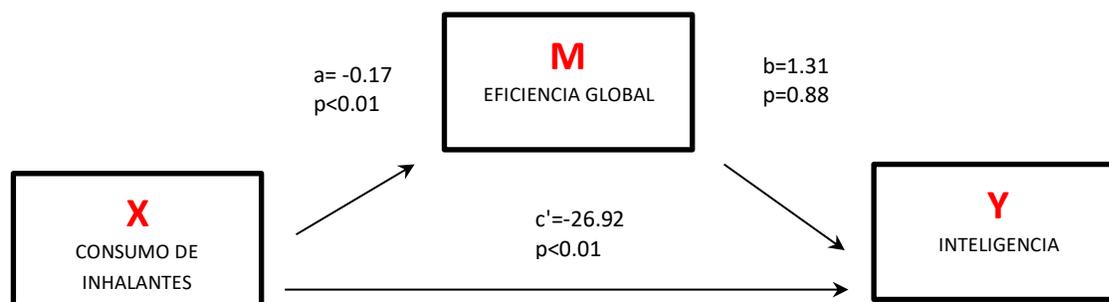


Figura 9. Modelo causal con la eficiencia global como mediador. Fuente: elaboración propia.

d) Modularidad cerebral global

Finalmente, la modularidad global como mediador mostró así mismo un comportamiento similar al resto de las medidas de red. En congruencia con esto, el consumo de inhalantes afectó la configuración modular de la red cerebral global ($a=0.16$, $p<0.01$) y también los niveles de inteligencia. Sin embargo, como en las medidas de red anteriores la modularidad no afectó la inteligencia ($b=2.98$, $p=0.75$) indicando que no existe un efecto mediador de esta medida de red en la relación entre el consumo de inhalantes y los niveles de inteligencia.

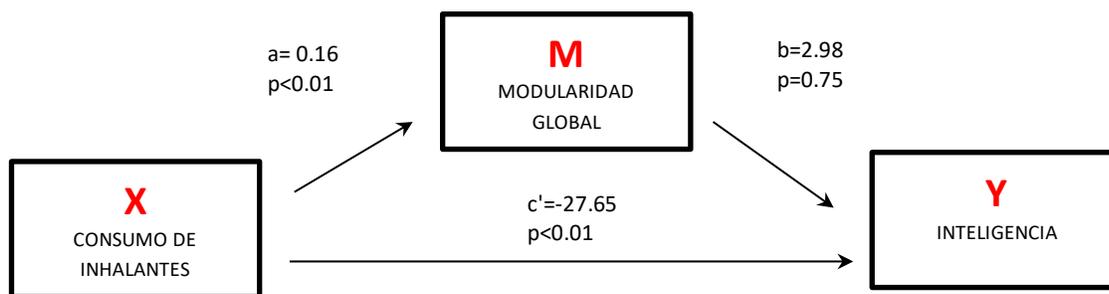


Figura 10. Modelo causal con la modularidad como mediador. Fuente: elaboración propia.

Ya que los resultados individuales de cada medida de red como posible mediador de los efectos del consumo de inhalantes sobre el índice de inteligencia no mostraron significancia estadística, no se pasó a analizar el impacto de ellos sobre el nivel de inteligencia en forma conjunta. En su lugar se analizó el posible efecto moderador del grado de escolaridad entre el consumo de inhalantes y la inteligencia, esto debido a que múltiples investigaciones han señalado una correlación positiva entre los años de estudio y el resultado en pruebas de inteligencia estandarizadas (Ritchie, Bales & Deary, 2015; Ritchie & Tucker-Drob, 2017). Para ello fue utilizado un modelo lineal univariado con la escolaridad como covariable. La Figura 11 muestra el modelo por probar en esta etapa.

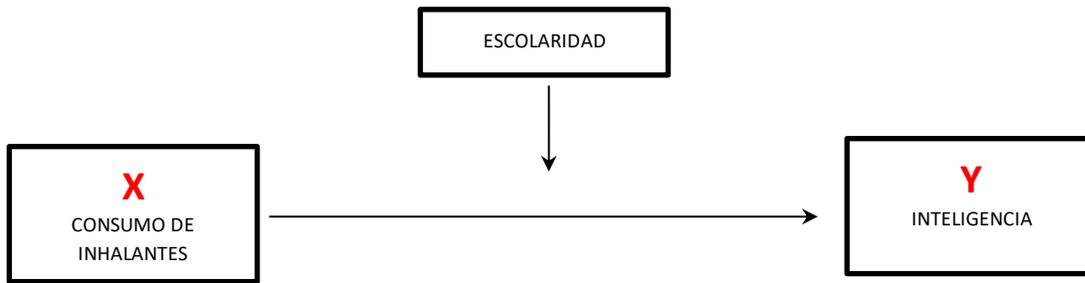


Figura 11. Diagrama conceptual del modelo de moderación de la escolaridad sobre el efecto del consumo de inhalantes en la inteligencia. Fuente: elaboración propia

El modelo utilizado mostró que la escolaridad no interactuaba de forma estadísticamente significativa con el efecto del consumo de inhalantes sobre la inteligencia ($F_{(1,55)} = 0.15, p = 0.70$) razón por la cual dicha variable no se consideró para la interpretación de los resultados.

Con base en los datos obtenidos se ajustó el diagrama inicialmente planteado sobre la posible interacción entre las variables (Figura 12). Así, de acuerdo con el diagrama ajustado, los adolescentes consumidores de inhalantes presentaron un rendimiento significativamente inferior en la prueba de inteligencia respecto al grupo control. Este bajo desempeño de acuerdo a nuestros resultados está relacionado de manera directa con el consumo de inhalantes, pero aunque dicho consumo afecta también de manera importante la conectividad cerebral funcional global, ésta no mostró un efecto mediador sobre la capacidad intelectual.

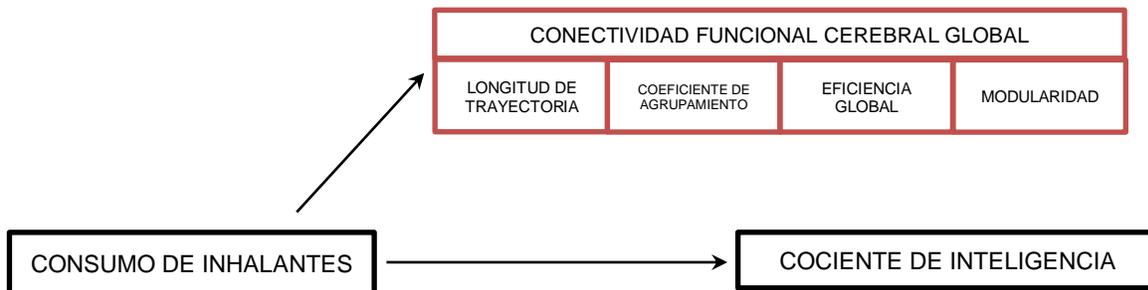


Figura 12. Diagrama ajustado donde se muestran las interacciones entre variables que arrojaron significación estadística.

Diferencias intergrupales en la organización funcional de la Red de Activación por Defecto (RAD), la Red Frontoparietal Ejecutiva (RE) y la Red de Saliencia (RS)

El tercer objetivo fue comparar la conectividad funcional de tres redes funcionales que han recibido especial atención en la investigación de los correlatos neuronales del procesamiento cognitivo: la Red de Activación por Defecto, la Red Frontoparietal y la Red de Saliencia (Chen et al., 2013). El análisis estadístico practicado reveló una gran diferencia en la configuración de las tres redes en los ACI respecto al grupo control (ver Figura 13). La RAD, asociada con procesos introspectivos y autorreferenciales, resaltó por ser la de mayor variabilidad entre los grupos, pues se encontraron diferencias importantes en las cuatro propiedades exploradas. La conectividad funcional de la RAD de los ACI se caracterizó por una mayor longitud de trayectoria, menor coeficiente de agrupamiento, menor eficiencia global y mayor modularidad que la de los controles. La longitud de trayectoria y la eficiencia global son medidas de integración funcional que estiman la fluidez en el paso de información entre las regiones cerebrales (Rubinov & Sporns, 2010; Sporns, 2013). Una longitud de trayectoria más larga y menor eficiencia global en la RAD implican en ésta un menor potencial para combinar información especializada entre las regiones cerebrales que la conforman. Por otra parte, la diferencia encontrada en el coeficiente de agrupamiento sugiere que a nivel espacial local las regiones cerebrales que conforman la RAD están menos conectadas en los ACI. El mayor índice de modularidad en los ACI refleja un mayor número de módulos o comunidades dentro de la red y por tanto mayor segregación funcional.

El análisis comparativo de las propiedades topológicas de la RE reflejó una variabilidad similar a la observada en la RAD. En los ACI el coeficiente de agrupamiento es más pequeño, la eficiencia global está disminuida y hay mayor modularidad en comparación con el grupo control.

No se detectaron diferencias en esta red en relación con el parámetro longitud de trayectoria. Finalmente, la configuración de la RS fue similar en ambos grupos con respecto a la longitud de trayectoria y al coeficiente de agrupamiento, sin embargo, se aprecian las mismas variaciones importantes encontradas en la RAD y en la RE en cuanto a los parámetros de eficiencia global y modularidad.

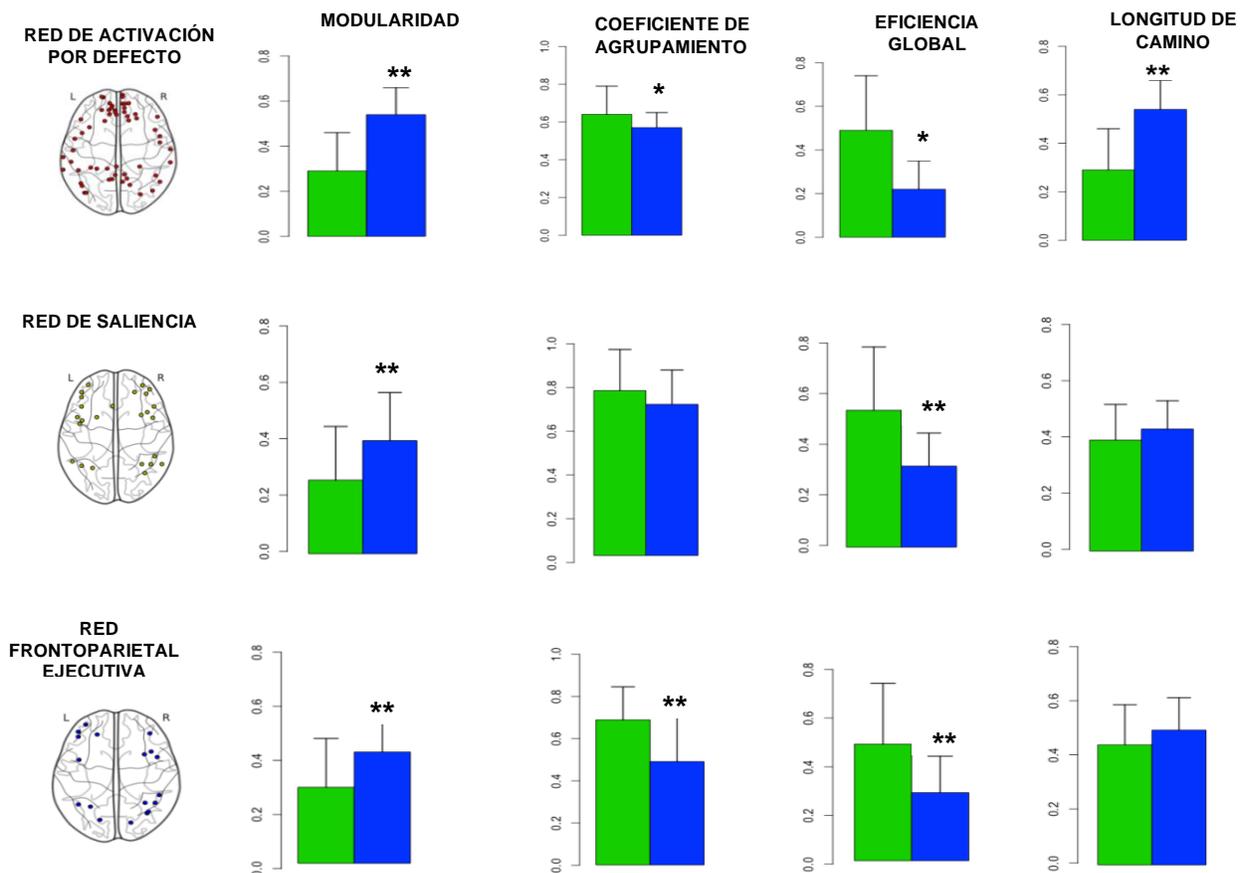


Figura 13. Diferencias de medias entre grupos en las propiedades topológicas de las redes. Color verde = control, color azul = consumidores. Los resultados están expresados como medias \pm su error/desviación standard. Diferencias significativas (prueba *t* para muestras independientes) se indican con * $P < 0.05$ y ** $P < 0.01$

Conectividad funcional como variable mediadora entre el consumo y la cognición y la conducta

El último objetivo fue comparar el funcionamiento cognitivo y la salud mental de los ACI con el grupo control y analizar si las diferencias entre los grupos en estas variables se debían a particularidades en la conectividad funcional de las RAD, RE y RS. El primer paso para ello fue obtener las medidas descriptivas de las variables cognitivas y conductuales.

Funcionamiento cognitivo

Para la evaluación del funcionamiento cognitivo se utilizó una batería neuropsicológica amplia que permitió la valoración de procesos cognitivos complejos englobados bajo el término de funciones ejecutivas. Los resultados indican que el grupo ACI presentó un menor rendimiento en pruebas que evalúan las siguientes funciones ejecutivas : planeación visoespacial, memoria de trabajo verbal y visual, flexibilidad mental, formación de categorías, control inhibitorio, fluidez verbal y toma de decisiones que implican la consideración de riesgo – beneficio (Tabla 5).

En la prueba de *Laberintos* ambos grupos mostraron igual capacidad para identificar y planear el camino hacia la meta final, mientras el grupo ACI presentó mayor índice de errores por incumplir la regla de no atravesar o tocar las paredes. Estos errores en el desempeño podrían estar asociados a impulsividad en la acción debido a que resolvieron todos los laberintos en un menor tiempo e implican menor capacidad de monitoreo de la conducta de acuerdo a reglas.

En la prueba *Señalamiento autodirigido* los ACI demostraron menor eficiencia de la memoria de trabajo visoespacial respecto al grupo control al obtener una cantidad inferior de aciertos. Un número menor de aciertos refleja menor capacidad para mantener mentalmente información previa importante para dar continuidad y solucionar correctamente la tarea (Flores,

2006). No hubo diferencias significativas respecto al tiempo de ejecución en esta prueba. El compromiso de esta función ejecutiva en los ACI también se pudo observar con claridad a través de la prueba *Memoria de trabajo visoespacial*, en ésta los controles fueron capaces de retener un número significativamente mayor de información visual respecto al grupo de ACI.

En la tarea *Ordenamiento alfabético*, el grupo ACI muestra pobre retención y dificultad para la manipulación mental de palabras ya que su desempeño fue inferior al grupo control desde el nivel más bajo de dificultad de la prueba. Además, en la tarea *Clasificación de cartas* generaron menos categorías. Ambos grupos mostraron similitud en la capacidad de mantener el criterio de clasificación una vez identificado a éste como correcto, sin embargo, el grupo ACI tuvo menor capacidad para cambiar de criterio ante el reforzamiento negativo del evaluador, mostrando una respuesta perseverativa en el uso de criterios inadecuados. Lo anterior sugiere menor capacidad de abstracción en los ACI, así como menor flexibilidad mental para adaptarse a los cambios en las contingencias ambientales. Este mismo patrón de respuestas se observa ante la tarea *Generación de clasificaciones semánticas*, en donde produjeron una cantidad menor de agrupaciones con menores criterios abstractos.

En cuanto a la tarea Stroop, el grupo ACI tuvieron más errores y emplearon más tiempo para resolver la prueba, lo cual sugiere menor capacidad de inhibición de una respuesta automática. En la tarea *Fluidez verbal* mostraron menor cantidad de palabras mencionadas, es decir, su capacidad de búsqueda mental de elementos específicos (verbos) en el tiempo requerido es deficiente. En la prueba *Juego de cartas*, ambos grupos mostraron un porcentaje similar en la cantidad de cartas de riesgo seleccionadas, sin embargo, el grupo ACI obtuvo una puntuación total significativamente menor que el grupo control, esto fue debido a que eligieron cartas que representaban una ganancia grande de manera inmediata pero con un elevado riesgo potencial.

En la prueba *Torre de Hanoi* de 3 fichas o discos, ambos grupos resolvieron el problema de planeación secuencial en un número similar de movimientos y emplearon un tiempo semejante para llevar a cabo las acciones. Cuando se aumenta la cantidad de fichas a cuatro, la solución del problema requiere de un número mayor de pasos intermedios para llegar a la meta y exige una fuerte implicación del funcionamiento ejecutivo, bajo esta condición el desempeño de los ACI mermó respecto a los ACS, necesitaron una mayor cantidad de pasos y más tiempo para resolver el ejercicio. Las comparaciones anteriores pueden ser consultadas en la Tabla 5.

Tabla 5.

Estadística descriptiva y diferencias entre grupos (Kruskal Wallis Test para muestras independientes) en pruebas que evalúan el funcionamiento ejecutivo

Nombre de la subprueba Parámetro de evaluación	NO CONSUMIDORES Media (DE)	CONSUMIDORES Media (DE)	p
Laberintos			
Errores de planeación	11.1(3.6)	9.6(2.9)	0.080
Atravesar bordes	9.4(3.3)	5.2 (4.7)	0.004
Tiempo de ejecución	6.7(5.7)	9.7(3.3)	
Señalamiento autodirigido			
Aciertos	11.9 (3.8)	8.1 (4.1)	0.000
Tiempo de ejecución	8.9 (3.7)	7.2(3.1)	
Ordenamiento alfabético			
Nivel de dificultad 1	9.17(3.7)	9.17(3.7)	
Nivel de dificultad 2	12.13(3.4)	7.1(3.8)	
Nivel de dificultad 3	9.7(2.7)	5.9 (2.2)	0.000
Clasificación de cartas			
Aciertos	12.1 (2.9)	7.2(3.1)	0.000
Perseveración de criterio	13.03(8.0)	8.04(4.4)	
Errores de mantenimiento	8.5(5.2)	7.2(4.4)	
Generación de clasificaciones semánticas			
Categorías abstractas	11.1(3.6)	7.4(3.7)	0.000
Total de categorías	12.2(3.8)	7.6(2.8)	
Efecto Stroop. Modalidad B			
Errores Stroop	8.6(4.8)	5.6(4.3)	0.001
Tiempo de Ejecución	11.2(3.6)	8.5(4.5)	
Fluidez verbal			
Aciertos	11.7(3.4)	8.9(3.6)	0.002
Juego de cartas			
Total de cartas (ganancia menos castigo)	11.4(3.7)	7.6(3.7)	0.002
% de cartas de riesgo	9.7(3.2)	9.2(4.3)	0.295
Torre de Hanoi (3 fichas)			
Total de movimientos	10.4(3.4)	10.3(3.3)	0.896
Tiempo de ejecución	10.6(3.7)	9.4(4.3)	
Torre de Hanoi (4 fichas)			
Total de movimientos	9.7(4.1)	7.2(4.4)	0.033
Tiempo de ejecución	10.4(3.9)	7.3(4.4)	
Memoria de trabajo viso-espacial			
Nivel máximo	11.1(2.1)	8.5(3.9)	0.030

Conductas asociadas a alteraciones en la salud mental

En la Tabla 6 se puede observar que el grupo ACI tuvo puntajes significativamente más elevados en todas las escalas del cuestionario en comparación con el grupo control.

Tabla 6.

Estadística descriptiva y diferencias entre grupos (Kruskal Wallis Test para muestras independientes) en las escalas de conducta CBCL

ESCALAS	GRUPO CONTROL	CONSUMIDORES	p
	Media (DE)	Media (DE)	
Problemas afectivos	60.96 (12.9)	72.23 (12.46)	0.00
Ansiedad	60.58 (7.8)	66.87(8.9)	0.00
Problemas somáticos	59.00 (10.6)	66.57 (12.7)	0.01
Déficit de atención e hiperactividad	58.96 (7.7)	64.67 (8.06)	0.01
Conducta oposicionista desafiante	57.75 (7.8)	67.30 (10.04)	0.00
Problemas de conducta	59.58 (11.2)	69.90 (13.2)	0.00

Análisis de mediación

Una vez confirmado la hipótesis de la existencia de diferencias significativas entre los grupos en el funcionamiento ejecutivo y en la salud mental, el siguiente paso fue analizar si estas diferencias cognitivas y conductuales se debían a las diferencias encontradas en la conectividad funcional de las redes las RAD, RE y RS. Para esto se realizó un análisis de Senderos a través del software SPSS AMOS.

Inicialmente se especificaron las variables y las relaciones entre ellas conforme a la hipótesis (ver Figura 3). Posteriormente se determinó si el modelo era factible dado los grados de libertad ($gl > 0$) = 127 y se estimaron sus parámetros por el método de máxima verosimilitud. Sobre la base de los índices de modificación se ajustó el modelo, eliminándose los enlaces cuyos coeficientes no fueron significativos ($p > 0.05$) y añadiendo las conexiones estadísticamente significativas sugeridas por el programa hasta obtener un ajuste adecuado ($X^2=142.36$, $p=.166$;

CMIN/DF= 1.121; CFI=.97; RMSEA=.046). El resultado final del reajuste del modelo se muestra en la Figura 14.

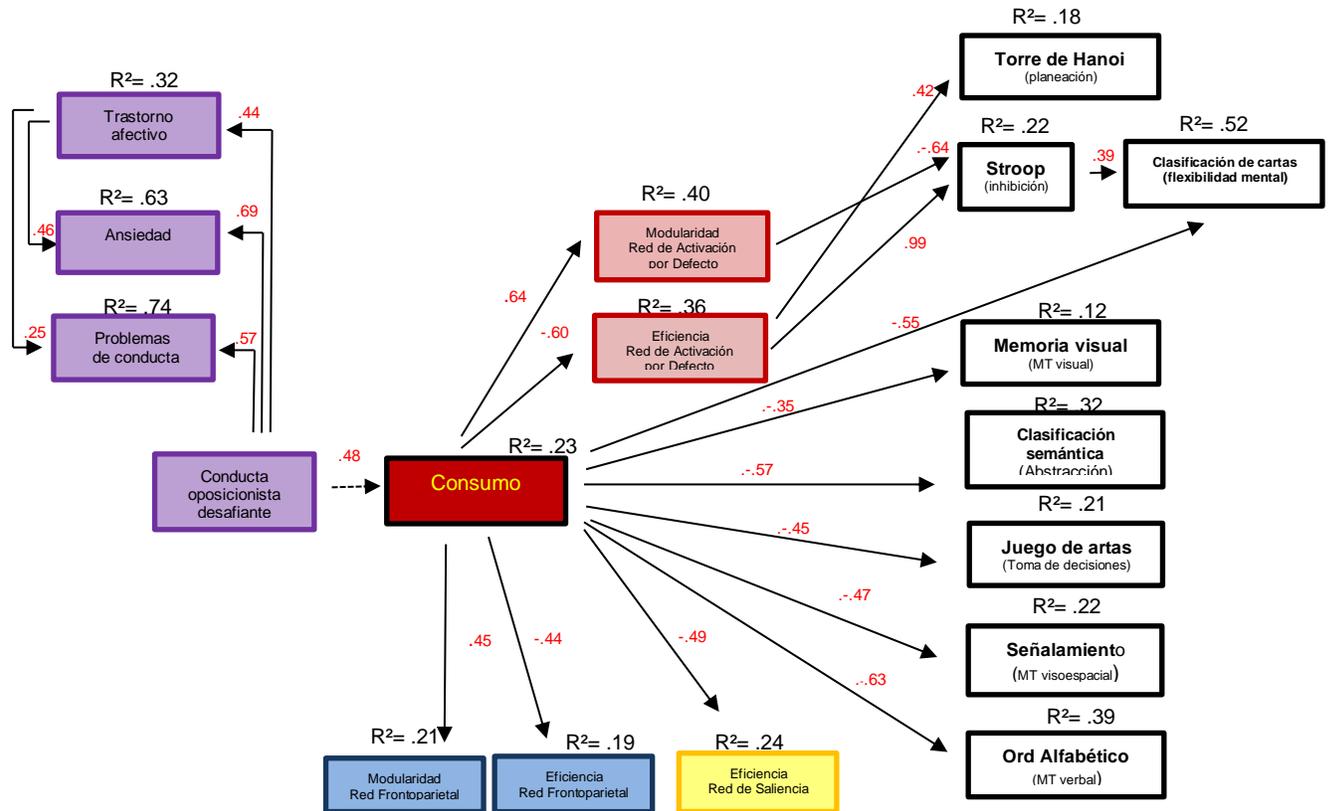


Figura 14. Modelo ajustado sobre las relaciones entre las variables: consumo de inhalantes, funciones ejecutivas, alteraciones en la salud mental y parámetros de conectividad funcional, con nivel de significación de todos los coeficientes estandarizados (en color rojo) inferiores al 0.05 y varianza explicada (R^2) por variable.

El modelo ajustado difiere del modelo hipotético de manera importante. Partimos de la suposición de que las diferencias del desempeño en las tareas de funciones ejecutivas y en la presencia de conductas asociadas a trastornos en la salud mental entre adolescentes consumidores de inhalantes y controles, estaría mediado por diferencias en los parámetros de la conectividad funcional de las redes RAD, RE y RS. El modelo muestra que efectivamente el consumo de inhalantes impacta sobre las tres redes funcionales, específicamente aumenta la

modularidad y disminuye la eficiencia de las redes, ejerciendo el mayor efecto tomando en cuenta los coeficientes estandarizados, sobre la RAD. Sin embargo, no se encontró relación entre el consumo y la longitud de trayectoria o el coeficiente de agrupamiento en ninguna de las redes funcionales exploradas, a pesar de haberse encontrado diferencias significativas entre los grupos en estos parámetros.

La RAD ejerce un papel mediador entre el consumo y las funciones ejecutivas, particularmente sobre los procesos de inhibición y planeación. El consumo de inhalantes se asocia a un aumento de la modularidad de la RAD y el aumento de la modularidad de esta red se vincula con una menor capacidad de inhibición. Además, el consumo de inhalantes está asociado a menor eficiencia de la RAD y la eficiencia de esta red se asocia de manera positiva con la capacidad de inhibición y la capacidad de planeación. Hay ausencia de efectos directos del consumo sobre el desempeño en las tareas que miden la capacidad de planeación y la de control inhibitorio, siendo estas funciones afectadas sólo a través del efecto del consumo sobre la RAD.

En este modelo se observa que hay efectos directos negativos del consumo sobre otras funciones ejecutivas: memoria de trabajo visual, memoria de trabajo verbal, toma de decisiones, flexibilidad mental y abstracción. Sin embargo, no se encontraron efectos directos o indirectos entre el consumo y la función ejecutiva fluidez verbal. Llama la atención que la capacidad de flexibilidad mental también es afectada de forma indirecta por el consumo, ya que éste afecta la modularidad y la eficiencia de la RAD que a su vez interfiere con el control inhibitorio, lo cual incide en la capacidad de flexibilidad mental.

Contrario a lo planteado, las conductas exploradas asociadas a trastornos en la salud mental no resultaron mediadas por los parámetros de la conectividad funcional de las redes RAD, RE y RS. Tampoco se observaron efectos directos del consumo sobre estas medidas

conductuales. Si se observa el modelo ajustado estadísticamente (Figura 14), la conducta opositora desafiante explica el 23 % de la varianza entre ser o no consumidor y a su vez, esta variable contribuye a la presencia de otros trastornos mentales como la ansiedad, problemas de conducta y trastornos afectivos, los cuales son explicados únicamente por otros trastornos mentales y no por la presencia de consumo.

Capítulo 6. Discusión

Alteraciones en la conectividad funcional global en adolescentes consumidores de inhalantes

Una amplia investigación en el campo de las adicciones ha aportado valiosa información acerca de las consecuencias negativas del consumo de drogas en la conectividad cerebral estructural. En el caso de adolescentes con consumo crónico de inhalantes se describe la presencia de alteraciones focales y difusas en la sustancia blanca (Aydin et al., 2002). El abuso de sustancias inhaladas produce la desmilenización de las fibras nerviosas, que interrumpe o ralentiza la comunicación neuronal de manera semejante a lo que ocurre en la Esclerosis múltiple u otros trastornos neurodegenerativos parecidos. Dado los cambios neuromadurativos que caracterizan las edades tempranas de vida, los adolescentes son más vulnerables a estos daños en las estructuras cerebrales (Baird et al., 2012).

La adolescencia también es un período importante de desarrollo para las conexiones cerebrales funcionales y fundamentalmente para la refinación de redes a gran escala (Fair et al., 2009; Sherman et al., 2014), por ello en la presente investigación se planteó la hipótesis de que el consumo de inhalantes pudiera tener un efecto perjudicial sobre las conexiones funcionales, tal y como se ha reportado respecto a las conexiones estructurales. Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en la organización de las conexiones funcionales de la red cerebral global (264 regiones establecidas conforme al atlas funcional de Power, 2011), en el grupo de adolescentes consumidores de inhalantes respecto al grupo control.

El patrón típico de desarrollo de la conectividad funcional de la niñez a la adultez se caracteriza por la disminución de la fuerza de correlación entre regiones anatómicamente cercanas y el incremento de la correlación de la activación entre regiones distantes (Cao et al.,

2016). Dicha evolución en la arquitectura funcional está sustentada por los cambios que ocurren en la conectividad estructural, de forma tal que la reducción de la correlación entre la actividad local se ha asociado con la poda sináptica y el incremento de las correlaciones entre regiones distantes con el aumento de la mielinización típico de la adolescencia (Honey et al., 2009; Power et al. 2010).

El análisis de la conectividad funcional global se realizó a partir de 4 métricas sobre la organización o topología de la red: la longitud de trayectoria, el coeficiente de agrupamiento, la modularidad y la eficiencia global. Los hallazgos obtenidos indican alteraciones en las 4 medidas sugiriendo una configuración funcional diferente en los consumidores, caracterizada en promedio por una mayor segregación en módulos (modularidad), menor interconexión entre las regiones a nivel local (coeficiente de agrupamiento), mayor distancia a recorrer en la comunicación entre las regiones (longitud de trayectoria) y menor eficiencia en la transmisión e integración de la información (eficiencia global).

De acuerdo con estos hallazgos, la organización funcional de la red cerebral global de los adolescentes consumidores de inhalantes se distingue de la de los controles por un coeficiente de agrupación menor al del grupo control, lo que implica una menor agrupación o interconexión entre regiones vecinas y a la vez se caracteriza por una menor integración de información entre regiones distantes (mayor longitud de trayectoria y menor eficiencia global). La capacidad disminuida en la comunicación funcional local no se acompaña de una adecuada capacidad de transmisión entre regiones apartadas, evidenciando un retraso o una alteración en el proceso típico de desarrollo de lo local a lo distribuido de la conectividad funcional. Considerando los eventos estructurales progresivos y regresivos del neurodesarrollo típicos de estas edades, las alteraciones en la conectividad funcional global sugieren la ocurrencia de una mayor poda

sináptica y eliminación de las arborizaciones dendríticas en los ACI respecto al grupo control, así como una pobre mielinización de las conexiones que permiten la comunicación entre las regiones cerebrales distantes, todo lo cual puede tener implicaciones importantes en la actividad cerebral y en la cognición subyacente.

La métrica de modularidad, al igual que el coeficiente de agrupamiento, cuantifica las características topológicas de segregación de una red. Esta medida por sí sola no permite analizar en función de cómo están constituidos los módulos, pero las diferencias grupales indican que en los adolescentes consumidores de inhalantes la red cerebral global está más fragmentada y señala la presencia de una arquitectura modular diferente.

Algunas investigaciones recientes han reportado diferencias en la modularidad de las redes cerebrales en los trastornos del neurodesarrollo, por ejemplo en adolescentes con trastornos del espectro autista (Harlalka et al., 2018) y en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Qian et al., 2019). La presente investigación revela un incremento en la segregación de la red funcional global en adolescentes consumidores de inhalantes, lo que sugiere junto a las variaciones encontradas en las otras métricas (longitud de trayectoria, coeficiente de agrupamiento y eficiencia global) que pudiera existir un fenotipo diferencial de topología de red cerebral funcional a gran escala subyacente a la dependencia a inhalantes en edades tempranas.

Relación entre la organización funcional cerebral global y la inteligencia

Actualmente la suposición de que el funcionamiento cognitivo y el comportamiento inteligente implica un adecuado funcionamiento cerebral no se discute. Sin embargo, la actual comprensión del cerebro considerándolo como una red funcional compleja en la que la información se procesa y transporta continuamente entre regiones cercanas y conexiones

distantes, ha llevado a la pregunta de si existe asociación entre las características de la organización funcional de esta red cerebral y las capacidades intelectuales.

En este estudio una vez comprobado que los consumidores de inhalantes presentaban una arquitectura funcional diferente en la red global, el siguiente objetivo fue indagar si estas diferencias impactaban en la capacidad intelectual. Los adolescentes consumidores de inhalantes evaluados, de manera similar a lo descrito por investigaciones previas (Rosenberg et al., 2002; Yucel et al., 2008) obtuvieron una puntuación total en las escalas dirigidas a la valoración de la capacidad intelectual inferior al del grupo control, pero esta diferenciación entre los grupos no estuvo mediada por las diferencias encontradas en las medidas de conectividad funcional global.

Martijn van den Heuvel y colaboradores (2009) sugirieron a partir de una investigación realizada con adultos sanos, que es necesaria una longitud de trayectoria corta entre las regiones frontales y parietales para una puntuación alta de cociente de inteligencia. De acuerdo con este precedente se esperaba que, si el consumo de inhalantes impactaba de manera negativa la distancia de la comunicación funcional entre los nodos, esto afectaría consecuentemente a la inteligencia, sin embargo, los datos encontrados no apoyaron esta noción. Por otra parte, Pamplona y colaboradores (2015) quienes también inspirados por la idea de que la inteligencia humana está relacionada con la eficiencia de la organización e integración funcional de las diferentes regiones cerebrales, analizaron la asociación entre las medidas de red y el cociente intelectual y de manera similar a los resultados que obtuvimos, no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la eficiencia de la comunicación funcional cerebral global y la capacidad intelectual.

Algunos investigadores han propuesto que la capacidad intelectual está asociada a una buena comunicación funcional entre regiones cerebrales específicas y no con medidas globales

de conectividad cerebral. Se ha señalado asociación entre una mayor conectividad funcional entre regiones particulares de la corteza prefrontal y de la corteza parietal y una mayor inteligencia. También se ha sugerido que las diferencias individuales en la inteligencia pueden ser explicadas a través de la cooperación funcional entre la actividad de la Red de Activación por Defecto y la Red Frontoparietal (Hearne, Mattingley & Cocchi, 2016; Langer et al., 2005; Song et al., 2008). Dado los resultados de nuestra investigación, la manera cómo la conectividad funcional cerebral media la capacidad intelectual en los consumidores de inhalantes, es una pregunta abierta. Nuestros resultados indican que las medidas globales de red no explican los efectos del consumo sobre la inteligencia, haciendo necesario extender en un futuro la atención hacia otras posibles explicaciones, como las mencionadas anteriormente sobre la conectividad funcional entre nodos específicos y la interacción dinámica entre redes funcionales.

Alteraciones en la conectividad funcional global en la Red de Activación por Defecto, en la Red Frontoparietal y en la Red de Saliencia atribuibles al consumo de inhalantes

En el presente estudio se observaron valores cuantitativos alterados en las propiedades topológicas de las tres redes funcionales en los ACI respecto al grupo control. En las tres redes cerebrales funcionales estudiadas, los adolescentes consumidores de inhalantes presentaron un índice inferior de eficiencia global respecto al grupo control, evidenciando con esto una organización funcional deficiente caracterizada por menor capacidad de propagación e integración de información a través de toda la red (Bullmore y Sporns, 2012; Cao et al., 2016).

Recientemente se han reportado resultados semejantes en sujetos con consumo abusivo de alcohol. Sjoers et al., (2017) encontraron que la duración del consumo está asociada negativamente a la eficiencia de la conectividad cerebral en estado de reposo. En línea con esto Wang et al. (2018) reportaron un decremento en la eficiencia global de las redes cerebrales

funcionales en adultos con trastorno por consumo de alcohol comparados con controles no bebedores. Nuestros resultados son coherentes con las investigaciones previas y en conjunto con ellas sugieren una disminución de la eficiencia en la conectividad funcional en los trastornos por consumo de sustancias adictivas. Teniendo en cuenta la edad de nuestros participantes, la reducida eficiencia de las redes funcionales podría presentarse desde edades tempranas.

Todas las redes también difirieron en cuanto al parámetro de modularidad. Las tres redes funcionales están más fragmentadas en módulos en los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes respecto al grupo control. En la Red Frontoparietal se hallaron además de las diferencias en la modularidad y la eficiencia global antes mencionadas, diferencias en el coeficiente de agrupamiento. Recordando, el coeficiente de agrupamiento de una red se considera al igual que la modularidad, una medida directa de segregación y describe que tan densamente están conectados los conglomerados locales (Bullmore et al., 2009). Es así que los ACI presentan un coeficiente de agrupamiento menor al grupo control, a la par de una mayor modularidad, lo cual indica, que la Red Frontoparietal en los consumidores está dividida en una mayor cantidad de módulos o comunidades, sin embargo, la fuerza de los enlaces funcionales a nivel local es inferior al de los controles.

La Red de Activación por Defecto fue la que mostró mayor variabilidad en los consumidores respecto al grupo control. En esta red funcional se hallaron las mismas alteraciones antes señaladas respecto a la modularidad, la eficiencia global y al coeficiente de agrupamiento pero se añadieron variaciones en la longitud de trayectoria. La longitud de trayectoria es considerada una medida de integración funcional e indica la cantidad promedio mínima de pasos que hay que recorrer para llegar de un nodo a otro, considerando todos los pares de nodos que conforman la red (Van den Heuvel et al., 2009). En el grupo ACI la Red de

Activación por Defecto se caracterizó por una longitud de trayectoria promedio mayor que la de los controles, evidenciando deficiencias en el transporte de información a través de la red. Por último, en la Red de Saliencia se encontró una mayor similitud en la longitud de la trayectoria y el coeficiente de agrupamiento entre los consumidores y el grupo control.

En conjunto los resultados obtenidos en este trabajo sugieren irregularidades en la conectividad funcional de la Red de Activación por Defecto, la Red Frontoparietal y la Red de Saliencia en los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes. Es interesante que al respecto, alteraciones en estado de reposo en la conectividad funcional interna de dichas redes y en la correlación entre ellas se han observado recientemente en trastornos neuropsiquiátricos (Cocchi, Harding & Lord, 2014; Gómez et al., 2015) y del neurodesarrollo (Tegelbeckers et al., 2015; Uddin et al., 2013), así como en el envejecimiento patológico (Chand et al., 2017; Weiler et al., 2018). También se han reportado alteraciones en la conectividad funcional en estado de reposo entre regiones específicas de dichas redes en consumidores de drogas (Ma et al., 2011; Sutherland, McHugh, Paniyadath & Stein, 2012), pero hasta el momento no se habían reportado datos sobre el estado de las tres redes funcionales en consumidores de inhalantes. Nuestros hallazgos son por tanto novedosos y proporcionan una perspectiva nueva desde la neuroimagen funcional y la teoría de redes, para entender las particularidades neurobiológicas que subyacen al trastorno por consumo de inhalantes, particularmente, en edades tempranas.

Mediación de las alteraciones en la conectividad funcional en la Red de Activación por Defecto, en la Red Frontoparietal y en la Red de Saliencia entre el consumo de inhalantes y el funcionamiento cognitivo y la salud mental

La directriz final que guio este estudio fue comparar, respecto a un grupo control no consumidor, el perfil neuropsicológico del funcionamiento ejecutivo de un grupo de adolescentes

con trastorno por consumo de inhalantes y evaluar al mismo tiempo la presencia en ellos de conductas de riesgo para la salud mental concomitante, con el fin último de explorar si las características de la conectividad de las redes funcionales estudiadas ejercen un efecto mediador entre las consecuencias del consumo de inhalantes sobre la cognición y la salud mental.

Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan nuestro supuesto, de que los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes presentan diferencias significativas en el funcionamiento ejecutivo respecto a un grupo control así como una alta tasa de comorbilidad psiquiátrica. Los consumidores mostraron diferencias estadísticamente significativas en todas las medidas empleadas para la valoración del funcionamiento ejecutivo que incluyen los procesos de planeación visoespacial, memoria de trabajo verbal y visual, flexibilidad mental, formación de categorías, control inhibitorio, fluidez verbal y la toma de decisiones que implican la consideración de riesgo – beneficio.

Es importante señalar que todas las funciones cognitivas que se detectaron disminuidas en los consumidores en este estudio son importantes para la dirección de la conducta en la vida cotidiana y para el procesamiento e interiorización de los contenidos terapéuticos (Khurana et al, 2017; Wanmaker Yucel et al., 2008). Los resultados de este trabajo de tesis son por sí mismos relevantes, pues ayudan a comprender los retos que impone el tratamiento de la dependencia a inhalantes., pues cabe señalar que investigaciones con individuos drogodependientes han mostrado que déficits en el funcionamiento ejecutivo se asocian con el abandono del proceso terapéutico y aumentan el riesgo a las recaídas (Lorea et al., 2010; Madoz & Ochoa, 2012).

Nuestros resultados indican además que en el grupo de adolescentes consumidores de inhalantes existe una mayor presencia de conductas que indican un alto riesgo a padecer trastornos mentales. Si bien es cierto que nuestro análisis se basa en medidas de tamizaje y no en

un diagnóstico clínico psicopatológico, los resultados obtenidos apuntan hacia una elevada frecuencia de alteraciones mentales en los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes. Estos hallazgos son apoyados por investigaciones previas que reportan una gran comorbilidad psiquiátrica en la población general de consumidores de estas sustancias (Martín-Navarrete et al., 2018; Perron & Howard, 2009; Wu & Howard, 2007) y llaman la atención hacia la gran presencia de ésta en los consumidores más jóvenes.

La acción mediadora de las características topológicas (coeficiente de agrupamiento, longitud de trayectoria, modularidad y eficiencia global) de las redes - Frontoparietal, Saliencia y de Activación por Defecto-, entre el consumo de inhalantes, el desempeño neuropsicológico y la salud mental, fue menor al esperado. Como se mencionó anteriormente, la Red de Activación por Defecto ha sido fundamentalmente vinculada con procesos introspectivos, la Red de Saliencia con la atribución de la relevancia del estímulo y la Red Frontoparietal se encuentra particularmente asociada con la respuesta a exigencias ambientales que se caracterizan por una elevada demanda cognitiva. A partir de la contribución específica reportada para cada una de estas redes al procesamiento cognitivo, es de esperar una fuerte mediación de la RFP en el rendimiento neuropsicológico en pruebas sobre el funcionamiento ejecutivo, sin embargo, aunque se encontró que el consumo tiene efectos en la RFP tales como una mayor modularidad, un menor coeficiente de agrupamiento y una menor eficiencia global de la red, estos efectos del consumo sobre la red RFP no parecen mediar el desempeño en aquellas tareas que implican un alto funcionamiento ejecutivo.

Las funciones ejecutivas habitualmente se han asociado a la corteza prefrontal y desde la teoría de redes funcionales se han vinculado directamente con la Red Frontoparietal (Basten, Stelzel, & Fiebach, 2013; Fox et al., 2005). Sin embargo, investigaciones recientes (Engelhardt,

Harden, Tucker-Drob & Church, 2019), reportan que el control del comportamiento se da desde mediados de la infancia a través de la acción conjunta entre la Red Frontoparietal y la Red Cíngulo-opercular. Esta última red incluyen la corteza anterior del cíngulo dorsal y la ínsula dorsal bilateral, involucrada también en la realización de tareas cognitivas complejas, contribuyendo fundamentalmente al mantenimiento de la conducta y el manejo del error (Cocchi, Zalesky, Fornito & Mattingley, 2013; Sadaghiani & D Esposito, 2015). Desde esta perspectiva, cabe la posibilidad de que las diferencias intragrupalas significativas en el funcionamiento ejecutivo estuvieran mediadas por diferencias en la Red Cíngulo-opercular por nosotros inexplorada y no por la mediación de la red Frontoparietal.

Otra explicación de no encontrar un efecto mediador de las alteraciones en la Red Frontoparietal es la fragmentación de la red en ramas o subredes y la contribución específica de cada una de ellas en diversos dominios cognitivos. De acuerdo con esto, Parlatini et al., (2017) identificaron dos redes principales segregadas dentro de la Red Frontoparietal: una red dorsal que conecta regiones del lóbulo parietal superior y el lóbulo frontal superior asociada a la manipulación de información espacial y motora y una red ventral que conecta el lóbulo parietal inferior con la circunvolución frontal inferior que no contribuye a funciones motoras ni espaciales. Vista la Red Frontoparietal desde sus diferentes componentes, se puede entender que el desempeño en pruebas no espaciales (v.g. toma de decisiones de riesgo beneficio) y espaciales v.g. Torre de Hanoi, pudiera estar mediado por características de la organización funcional propia de cada subred y no por métricas sobre la conectividad de la Red Frontoparietal en conjunto.

Por otra parte, algunos autores han señalado a la Red Frontoparietal como un centro de control cognitivo flexible, que adapta su composición, reclutando a diversas regiones o redes en

dependencia de las exigencias actuales de la tarea (Cole, Repovs & Anticevic, 2014). Hay que considerar asimismo que cada prueba empleada para la valoración del funcionamiento ejecutivo implica dominios cognitivos determinados, por ejemplo, la prueba de Laberintos implica habilidades motoras y visoespaciales, mientras que la prueba de Ordenamiento Alfabético involucra habilidades verbales y memoria de trabajo. El tipo de demanda ejecutiva determina la inclusión de nodos a la Red Frontoparietal y por tanto las medidas topológicas podrían variar en función de dicha estructura funcional. Además, déficits asociados con la propia capacidad de flexibilidad de la red funcional para adaptar su constitución en respuesta a las demandas particulares de cada una de las pruebas cognitivas, podrían estar en la base de las diferencias en el desempeño ejecutivo observado en los adolescentes consumidores de inhalantes.

Los resultados muestran que la Red de Activación por Defecto está implicada en las diferencias intragrupal del funcionamiento ejecutivo, específicamente en las capacidades de planeación visoespacial, el control inhibitorio y la flexibilidad mental. A pesar de que esta red se ha vinculado fundamentalmente con funciones autorreferenciales, múltiples investigaciones (Chen et al., 2013; Brown, 2017; Crockett et al., 2017) han señalado su contribución indirecta pero importante en la respuesta a demandas cognitivas externas. Las altas demandas del funcionamiento ejecutivo requieren de la liberación de recursos mediante la disminución de la activación de la Red de Activación por Defecto, por lo tanto, un déficit en la conectividad funcional de esta red podría afectar la desactivación inducida por la tarea comprometiendo con ello a las funciones ejecutivas. A favor de esta hipótesis, investigaciones recientes han reportado la contribución de la Red de Activación por Defecto en el deterioro en las funciones ejecutivas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Brown, 2017) y con Trastornos por Déficit de Atención e Hiperactividad (Liddle et al., 2016).

Se debe tomar en cuenta por otro lado que la exploración neuropsicológica realizada se centró sólo en medidas del funcionamiento ejecutivo. Es posible por tanto que la disminución de la eficiencia y otras variaciones detectadas en la conectividad funcional de las redes estudiadas afecte procesos cognitivos complejos que no fueron evaluados en este estudio. En vista que la Red de Activación por Defecto es la que mostró los cambios más significativos relacionados con el consumo de inhalantes, es probable que funciones asociadas a ella como la memoria episódica y la simulación mental de eventos futuros se encuentren alteradas en los consumidores de inhalantes.

Adicionalmente, las diferencias encontradas en el desempeño neuropsicológico entre los adolescentes consumidores de inhalantes y los adolescentes controles podrían deberse a diferencias en múltiples factores biopsicosociales no consideradas en este estudio como por ejemplo el estado nutricional de los sujetos, la educación recibida y el estrés prolongado que se ha repostado también contribuyen al modelado de la arquitectura cerebral funcional y al desarrollo cognitivo (Eshel, Daelmans, Cabral De Mello, & Martines, 2006; Landry & Smith, 2008; Noble et al., 2015; Whittle et al., 2014). Si bien este estudio no tuvo en cuenta la comparación de los grupos respecto a las múltiples variables socioculturales que pudieran impactar en la cognición, investigaciones previas han descrito a los consumidores de inhalantes como una población en desventaja social (Medina-Mora et al., 2015).

Otro aspecto para considerar es si la inferioridad cognitiva y las alteraciones existentes en la conectividad funcional, detectada en la muestra de adolescentes consumidores de inhalantes, existía antes del inicio del consumo de estas sustancias. Así algunas investigaciones longitudinales en adolescentes han identificado ciertas debilidades cognitivas como variables predictoras del consumo progresivo de alcohol y marihuana: una memoria de trabajo débil y un

pobre control de impulsos (Khurana et al., 2013; 2017). Es interesante por tanto que dichas variables cognitivas fueron encontradas deficitarias respecto al grupo control en nuestra muestra de adolescentes consumidores de inhalantes, por lo que cabe la posibilidad que los déficits cognitivos detectados existieran antes del consumo de inhalantes. Es claro que se necesitan estudios longitudinales que permitan entender si la presencia de déficits en el funcionamiento cognitivo y de alteraciones en la conectividad funcional predisponen al individuo a adquirir una conducta de dependencia al consumo de los inhalantes.

Es importante considerar que aunque diversas investigaciones han asociado los procesos de maduración estructural cerebral característicos de la adolescencia con la vulnerabilidad de los adolescentes a presentar sintomatología psiquiátrica, son pocas las que han descrito anormalidades en el desarrollo de las redes cerebrales funcionales asociadas a alteraciones en la salud mental. No obstante, Xia et al., (2018) describieron patrones de conectividad funcional asociados a síntomas psiquiátricos en una muestra amplia de individuos cuyas edades fluctuaban entre los 8 y 22 años. Los resultados de estos investigadores mostraron patrones intra e inter-redes que, de acuerdo con ellos, contribuyen a la presencia posterior de depresión, psicosis y conductas externalizantes, destacando la contribución del nivel de segregación entre las redes de Activación por Defecto y la Red Frontoparietal para la presencia de dicha sintomatología.

En la presente investigación las características topológicas de la conectividad funcional de las redes exploradas no mediaron los efectos del consumo de inhalantes sobre la salud mental de la muestra estudiada. Es posible entonces que la presencia de conductas asociadas a alteraciones en la salud mental en los adolescentes consumidores de inhalantes estén mediadas por otras redes funcionales, tales como las redes cortico-subcorticales que se encuentran más orientadas a la regulación de los procesos emocionales (Pessoa, 2017). También es necesario

tomar en consideración que el estudio estuvo enmarcado a la exploración de cuatro medidas topológicas, desconocemos si existe o no relación entre las alteraciones de la salud mental y otras métricas sobre la conectividad como pudiera ser por ejemplo medidas de centralidad, intermediación o de eficiencia local.

Las conductas oposicionistas desafiantes, de acuerdo con nuestros resultados estadísticos, constituyen un factor predictor del consumo de inhalantes más que una consecuencia de las alteraciones en la conectividad funcional de las redes de Activación por Defecto, Saliencia y Frontoparietal. Consideramos que estos datos son importantes pues señalan una vulnerabilidad individual al consumo problemático de sustancias adictivas en personas con rasgos de conducta oposicionista desafiante y que desde la perspectiva de la atención y prevención de las adicciones, indican la necesidad de la detección e intervención temprana de las alteraciones en la conducta.

Capítulo 7. Conclusiones

En el presente estudio estudiamos la arquitectura funcional de la red cerebral global y tres redes cerebrales funcionales de gran relevancia para la cognición y la conducta: la Red de Activación por Defecto, la Red de Saliencia y la Red Frontoparietal, en adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes. Además, se analizó la relación existente entre las características topológicas de las redes con el desempeño cognitivo y la presencia de conductas asociadas a trastornos en la salud mental. Los hallazgos más relevantes fueron: (1) la presencia de diferencias significativas en la configuración topológica de la red cerebral global y en la de tres redes funcionales entre el grupo de adolescentes consumidores de inhalantes y el grupo control; (2) Un rendimiento cognitivo inferior y una mayor prevalencia de conductas asociadas a alteraciones en la salud mental en los consumidores de inhalantes; (3) efectos importantes del consumo de inhalantes sobre la conectividad funcional global y sobre la comunicación de las redes funcionales exploradas, fundamentalmente sobre la Red de Activación por Defecto y (4) mediación de la eficiencia y la modularidad de la Red de Activación por Defecto entre el efecto del consumo de inhalantes en el funcionamiento ejecutivo.

Las variaciones en las medidas topológicas detectadas en adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes indican déficits en la transmisión e integración de información entre las regiones cerebrales que conforman las redes tanto a nivel local como global, que pudieran tener implicaciones para la cognición y la conducta, mayores a las encontradas en nuestra investigación. Estudios de neuroimagen funcional que permiten visualizar la coactivación de regiones cerebrales mientras se realiza una tarea cognitiva o una operación mental, muestran una gran contribución de las redes estudiadas en múltiples y complejos procesos cognitivos, por lo que es de suponer que las variaciones encontradas en este trabajo en la arquitectura cerebral

funcional en los adolescentes con trastorno por consumo de inhalantes, contribuya en funciones cognitivas y conductas que no fueron exploradas.

La coexistencia de alteraciones emocionales, conductuales y cognitivas detectada en los adolescentes consumidores, da muestra de la complejidad de la drogodependencia. En conjunto, los resultados de esta investigación muestran la utilidad del análisis de las redes funcionales en estado de reposo para la comprensión de las variaciones en el funcionamiento neural que subyacen a la dependencia de sustancias o son producto de ella y sugieren la necesidad de ampliar su uso en el campo de los trastornos por consumo de otras sustancias adictivas.

La co-ocurrencia encontrada de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo y en la salud mental tiene implicaciones clínicas importantes para el tratamiento ya que pueden causar la progresión negativa del curso clínico, afectar el mantenimiento de la abstinencia o propiciar la reincidencia en el consumo. Los resultados obtenidos proporcionan evidencia clara de la necesidad de hacer un diagnóstico individualizado oportuno que incluya no solo factores relacionados con el abuso de la sustancia, sino también del estado cognitivo y la salud mental del adolescente. Si estos hallazgos se validan en muestras más grandes podrían dirigir al desarrollo de estrategias de intervención, que tomando en cuenta la plasticidad cerebral funcional y estructural característica de la adolescencia, permitan la restauración de la arquitectura funcional de las redes cerebrales y de las funciones cognitivas afectadas por el consumo de al menos las sustancias inhalantes.

Finalmente hay que considerar en la interpretación de los resultados que el presente trabajo presenta algunas limitaciones, dentro de las cuales destacan:

1) Su naturaleza transversal que impide establecer causalidad entre el consumo de inhalantes y las medidas topológicas de las redes y el estado de las funciones ejecutivas y la conducta.

(2) El tamaño modesto de la muestra que limitó el análisis de los resultados y el alcance de la interpretación de estos.

(3) La falta de estudio del impacto de otros factores tales como el estatus socioeconómico, la calidad de las instituciones educativas, la presencia de estrés familiar y otras variables psicosociales que pudieran tener impacto negativo sobre el desarrollo cerebral y cognitivo.

(4) La certidumbre sobre la intensidad del consumo de inhalables por parte de nuestra muestra pues la historia del consumo se estableció a partir de una entrevista y los participantes pudieron haber minimizado su uso de inhalables o de otras drogas

(5) El hecho de que la mayoría de los consumidores se encontraban en estado de remisión inicial bajo tratamiento farmacológico y es posible que ambas condiciones afectaran el rendimiento cognitivo

(6) La mayoría de los consumidores de inhalantes presentaban, aunque en menor grado, consumo de otras sustancias adictivas, por lo cual es necesario interpretar los resultados tomando en cuenta la presencia del policonsumo, lo cual es característico en esta población.

(7) La limitación que impone a nuestros hallazgos el rango de edades escogido, pues estos deben ser considerados únicamente para la población adolescente La investigación de las diferencias en la organización topológica de las redes y su relación con el funcionamiento cognitivo en consumidores adultos de inhalantes podría arrojar resultados diferentes y constituye una futura línea de investigación.

Finalmente, en nuestro estudio exploramos las métricas topológicas partiendo de puntuaciones promedios de una serie de tiempo. Algunos autores (Iraji et al., 2019) consideran que dicha concepción de medidas es estática y constituye una de las limitaciones principales actuales en el estudio del conectoma humano. Tales autores proponen un nuevo enfoque basado en el análisis de los cambios fluidos espaciales y temporales en los patrones de conectividad funcional de las redes, que de acuerdo con ellos permitirá una mejor comprensión de los trastornos mentales.

Referencias

- Achenbach, T., & Edelbrock, C. (1983). *Manual for the Child Behavior Checklist and revised child behavior profile*. Burlington, VT: Thomas. A. Achenbach
- Achenbach, T., & Rescorla, L. (2007) *Multicultural guide for the ASEBA School-Age form & profiles*. Burlington, VT: University of Vermont. Research Center for Children, Youth and Families
- Allain, A. E., Le Corronc, H., Delpy, A., Cazenave, W., Meyrand, P., Legendre, P., & Branchereau, P. (2011). Maturation of the GABAergic transmission in normal and pathologic motoneurons. *Neural Plasticity*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/905624>
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2009). Desperately driven and no brakes: Developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(4), 516–524. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.009
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., Dubray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., ... Lainhart, J. E. (2011). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134–1146. doi.org/10.1093/cercor/bhq190
- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Publishing
- Aron, A. & Aron, E. (2001) *Estadística para Psicología*. Bs.As. Pearson Education.
- Aydin, K., Sencer, S., Demir, T., Ogel, K., Tunaci, A., & Minareci, O. (2002). Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *American Journal of Neuroradiology*, 23(7), 1173–1179.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. doi.org/10.1038/nrn1201
- Bale, A. S., Tu, Y., Carpenter-Hyland, E. P., Chandler, L. J., & Woodward, J. J. (2005). Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience*, 130(1), 197–206. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.040
- Balster, R. L., Cruz, S. L., Howard, M. O., Dell, C. A., & Cottler, L. B. (2009). Classification of abused inhalants. *Addiction*, 104(6), 878–882. doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02494.x
- Barkovich, A. J. (2000). Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *American Journal of Neuroradiology*, 21(6), 1099–1109. [doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01323-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01323-3)
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammner, R., Karchemskiy, A., ... Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1848–1854. doi.org/10.1093/cercor/bhi062
- Bassett, D. S., & Bullmore, E. (2006). Small-World Brain Networks. *The Neuroscientist*, 12(6), 512–523.
- Basten, U., Stelzel, C., & Fiebach, C. J. (2013). Intelligence is differentially related to neural effort in the task-positive and the task-negative brain network. *Intelligence*, 41(5), 517–528. doi.org/10.1016/j.intell.2013.07.006
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J.-M. (2016). A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9(January), 1–23. doi.org/10.3389/fnsys.2015.00175
- Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of

- economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336–372. doi.org/10.1016/j.geb.2004.06.010
- Beckley, J. T., & Woodward, J. J. (2013). Volatile solvents as drugs of abuse: focus on the cortico-mesolimbic circuitry. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2555–67. doi.org/10.1038/npp.2013.206
- Beckstead, M. J., Weiner, J. L., Eger, E. I., Gong, D. H., & Mihic, S. J. (2000). Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Molecular Pharmacology*, 57(6), 1199–205. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10825391>
- Berke, J. D., & Hyman, S. E. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 25(3), 515–532. doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81056-9
- Bétry, C., Etiévant, A., Oosterhof, C., Ebert, B., Sanchez, C., & Haddjeri, N. (2011). Role of 5-HT3 receptors in the antidepressant response. *Pharmaceuticals*, 4(4), 603–629. doi.org/10.3390/ph4040603
- Biswal, B., FZ, Y., VM, H., & JS, H. (1995). - Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using. *Magn Reson Med*, 34(9), 537–541. /doi.org/10.1002/mrm.1910340409
- Blakemore, S. J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(3–4), 296–312. doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x
- Blakemore, S.-J., & Robbins, T. W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1184–1191. doi.org/10.1038/nn.3177
- Bowen, S. E., Batis, J. C., Paez-Martinez, N., & Cruz, S. L. (2006). The last decade of solvent research in animal models of abuse: Mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicology and Teratology*, 28(6), 636–647. doi.org/10.1016/j.ntt.2006.09.005
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(3), 321–352. doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00007-6
- Casarez-Lopez, M. Gonzalez-Menendez, A. Bobes-Bascarán, M. Secades, R. Martinez-Cordero, A. & Bobes, J. (2011). Necesidad de evaluación de la patología dual en el contexto penitenciario. *Adicciones*, 23 (1): 37-44.
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the Adolescent Brain and Behavior: Implications for Substance Use Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189–1201. doi.org/S0890-8567(10)00670-2 [pii]r10.1016/j.jaac.2010.08.017
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain : what have we learned about cognitive development ?, 9(3). doi.org/10.1016/j.tics.2005.01.011
- Cauffman, E., Shulman, E. P., Steinberg, L., Claus, E., Banich, M. T., Graham, S., & Woolard, J. (2010). Age differences in affective decision making as indexed by performance on the Iowa Gambling Task. *Developmental Psychology*, 46(1), 193–207. doi.org/10.1037/a0016128
- Cheng, H., Skosnik, P. D., Pruce, B. J., Brumbaugh, M. S., Vollmer, J. M., Fridberg, D. J., ...

- Newman, S. D. (2014). Resting state functional magnetic resonance imaging reveals distinct brain activity in heavy cannabis users - a multi-voxel pattern analysis. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(11), 1030–40. doi.org/10.1177/0269881114550354
- Christakou, A. (2014). Present simple and continuous: Emergence of self-regulation and contextual sophistication in adolescent decision-making. *Neuropsychologia*, 65, 302–312. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.008
- Clopath, C. (2012). Synaptic consolidation: An approach to long-term learning. *Cognitive Neurodynamics*, 6(3), 251–257. doi.org/10.1007/s11571-011-9177-6
- Contreras, C., & Mancillas, A. (2005). El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol. Bases e implicaciones clínicas. *Médica Sur*, 12(1). Retrieved from <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=1799>
- Cools, R., Nakamura, K., & Daw, N. D. (2011). Serotonin and dopamine: unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(1), 98–113. doi.org/10.1038/npp.2010.121
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., ... Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *American Journal of Neuroradiology*, 22(7), 1326–1333.
- Corominas Roso, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, 44(1), 23–31.
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 237–247. doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018
- Cruz, Rivera-García, M., & Woodward, J. (2014). *NIH Public Access*, (235), 1–15. <https://doi.org/10.4303/jdar/235840.Review>
- Csardi, G. and Nepusz, T. 2006. The igraph software package for complex network research. *InterJournal Complex Systems*, 1695: 1-9.
- Daglish, M. R. C., Weinstein, A., Malizia, A. L., Wilson, S., Melichar, J. K., Lingford-Hughes, A., ... Nutt, D. J. (2003). Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: “more” rather than “different”? *NeuroImage*, 20(4), 1964–1970. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.025>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks, (2). ,doi.org/10.1073/pnas.0601417103
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *The Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Díaz, B., & García-Aurrecochea, R. (2008). Factores psicosociales de riesgo de consumo de drogas ilícitas en una muestra de estudiantes mexicanos de educación media. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 24(4), 223–232. doi.org/10.1590/S1020-49892008001000001
- Dick, A. L. W., Axelsson, M., Lawrence, A. J., & Duncan, J. R. (2014). Specific impairments in instrumental learning following chronic intermittent toluene inhalation in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 231(8), 1531–1542. doi.org/10.1007/s00213-013-3363-7
- Durston, S., & Casey, B. J. (2006). What have we learned about cognitive development from

- neuroimaging? *Neuropsychologia*, 44(11), 2149–2157.
doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.010
- Eshel, N., Daelmans, B., Cabral De Mello, M., & Martines, J. (2006). Responsive parenting: Interventions and outcomes. *Bulletin of the World Health Organization*, 84(12), 992–998. doi.org/10.2471/BLT.06.030163
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., ... Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Computational Biology*, 5(5), 14–23. doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381
- Goldenberg, D. & Galvan, A. (2015) The use of functional and effective connectivity techniques to understand the developing brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 12, 155-164
- Feltenstein, M. W., & See, R. E. (2009). The neurocircuitry of addiction: an overview. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 261–274. doi.org/10.1038/bjp.2008.51
- Filley, C. M. (2005). Aspectos neuroconductuales de los trastornos de la sustancia blanca cerebral, 28, 685–700.
- Filley, C. M. (2013). Toluene Abuse and White Matter. A Model of Toxic Leukoencephalopathy. *Psychiatric Clinics of North America*, 36(2), 293–302. doi.org/10.1016/j.psc.2013.02.008
- Flores, J. (2006). *Neuropsicología de los Lóbulos Frontales*. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud.
- Flores, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2014). *Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BANFE-2*. México: El Manual Moderno.
- Flores-Soto, M. E., Chaparro-Huerta, V., Escoto-Delgadillo, M., Vazquez-Valls, E., González-Castañeda, R. E., & Beas-Zarate, C. (2012). Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología*, 27(5), 301–310. doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.014
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–8. doi.org/10.1073/pnas.0504136102
- Fransson, P., Skiöld, B., Horsch, S., Nordell, A., Blennow, M., Lagercrantz, H., & Aden, U. (2007). Resting-state networks in the infant brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(39), 15531–6. doi.org/10.1073/pnas.0704380104
- Fukui, K., Utsumi, H., Tamada, Y., Nakajima, T., & Ibata, Y. (1996). Selective increase in astrocytic elements in the rat dentate gyrus after chronic toluene exposure studied by GFAP immunocytochemistry and electron microscopy. *Neuroscience Letters*, 203(2), 85–88. doi.org/10.1016/0304-3940(95)12270-2
- G, R. L. (2011). Alterations of the functional connectivity of the Default-Mode Network in the depression: a brief look at the intrinsic activity of the brain. *Trastor. Animo*, 7(2), 138–147.
- Galvan, A., Hare, T. a, Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *Journal of Neuroscience*, 26(25), 6885–6892. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1062-06.2006
- Gardner, M., & Steinberg, L. (2005). Peer influence on risk taking, risk preference, and risky

- decision making in adolescence and adulthood: An experimental study. *Developmental Psychology*, 41(4), 625–635. doi.org/10.1037/0012-1649.41.4.625
- Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., Zaimovic, A., Dell’Agnello, G., Manfredini, M., ... Donnini, C. (2009). Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: Relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(4), 601–610. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.08.002
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, a C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–9. doi.org/10.1073/pnas.0402680101
- Goldenberg, D., & Galván, A. (2015). The use of functional and effective connectivity techniques to understand the developing brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 12, 155–164. doi.org/10.1016/j.dcn.2015.01.011
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. /doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642
- Gotohda, T., Tokunaga, I., Kubo, S., Kitamura, O., & Ishigami, A. (2002). Toluene inhalation induces glial cell line-derived neurotrophic factor, transforming growth factor and tumor necrosis factor in rat cerebellum. *Legal Medicine (Tokyo, Japan)*, 4(1), 21–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12935687>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–8. doi.org/10.1073/pnas.0135058100
- Gu, H., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Geng, X., Zhan, W., & Stein, E. A. (2011). as Demonstrated by Resting State Functional Connectivity, 53(2), 593–601. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.066.Mesocorticolimbic
- Guardia, J. (2016). Esquema y recomendaciones para el uso de los modelos de ecuaciones estructurales. *Revista de estudios e Investigación en Psicología y Educación*, 3(2) 75-80 doi: 10.17979/reipe.2016.3.2.1847
- Hagele, D. M. (2005). The Impact of Maltreatment on the Developing Child, 66(5), 356–359.
- Harding, I. H., Solowij, N., Harrison, B. J., Takagi, M., Lorenzetti, V., Lubman, D. I., ... Yücel, M. (2012). Functional Connectivity in Brain Networks Underlying Cognitive Control in Chronic Cannabis Users. *Neuropsychopharmacology*, 37(8), 1923–1933. doi.org/10.1038/npp.2012.39
- Hayes, A. F. (2012). PROCESS: A versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling [White paper]. Retrieved from <http://www.afhayes.com/public/process2012.pdf>
- He, J., & Crews, F. T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 327–333. doi.org/10.1016/j.pbb.2006.11.003
- Honey, C.J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J.P., Meuli, R., et al. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc .Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106,2035–2040. doi: 10.1073/pnas.0811168106
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de Neurologia*, 39(2),

178–182. doi.org/39 (2):178-182

- Joshi, M., & Vankar, G. K. (2015). Substance Abuse: Research and Treatment. doi.org/10.4137/SART.S20148.Received
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The Neural Basis of Addiciton: A Pathology of Motivation and Choice. *Am J Psychiatry*, 162(8), 1403–1413. doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403
- Kasai, H., Fukuda, M., Watanabe, S., Hayashi-Takagi, A., & Noguchi, J. (2010). Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends in Neurosciences*, 33(3), 121–129. doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.001
- Kelly, A. M. C., Di Martino, A., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Gee, D. G., Reiss, P. T., ... Milham, M. P. (2009). Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cerebral Cortex*, 19(3), 640–657. doi.org/10.1093/cercor/bhn117
- Koenigs, M. (2012). The role of prefrontal cortex in psychopathy. *Reviews in the Neurosciences*, 23(3), 253–262. https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0036
- Koriat, A., Sheffer, L., & Ma'ayan, H. (2002). Comparing objective and subjective learning curves: judgments of learning exhibit increased underconfidence with practice. *Journal of Experimental Psychology. General*, 131(2), 147–162. doi.org/10.1037/0096-3445.131.2.147
- Kucuk, N. O., Kilic, E. O., Ibis, E., Aysev, A., Gencoglu, E. A., Aras, G., ... Erbay, G. (2000). Brain SPECT findings in long-term inhalant abuse. *Nuclear Medicine Communications*, 21(8), 769–773. doi.org/10.1097/00006231-200008000-00011
- Landry, S. H., & Smith, K. E. (2008). NIH Public Access. *Science*, 44(5), 1335–1353. doi.org/10.1037/a0013030.A
- Laviola, G., Adriani, W., Terranova, M. L., & Gerra, G. (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(7), 993–1010. doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00032-9
- Lee, H., Heller, A. S., van Reekum, C. M., Nelson, B., & Davidson, R. J. (2014). El acoplamiento amígdala-prefrontal subyace en las diferencias individuales de la regulación emocional. *Revista de Toxicomanías*, 72, 3–13.
- Lezak, M. D. (1982). Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297. doi.org/10.1080/00207598208247445
- Liang, X., He, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A., & Yang, Y. (2015). Interactions between the Salience and Default-Mode Networks Are Disrupted in Cocaine Addiction. *J Neurosci*, 35(21), 8081–8090. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3188-14.2015
- Lim, L., Radua, J., & Rubia, K. (2014). Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: a voxel-wise meta-analysis. TL - 171. *The American Journal of Psychiatry*, 171 VN-(8), 854–863. doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101427
- Lin, B.-F., Ou, M.-C., Chung, S.-S., Pang, C.-Y., & Chen, H.-H. (2010). Adolescent toluene exposure produces enduring social and cognitive deficits in mice: an animal model of solvent-induced psychosis. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(6), 792–802. doi.org/10.3109/15622970903406234
- Liu, M., Choi, D. Y., Hunter, R. L., Pandya, J. D., Cass, W. A., Sullivan, P. G., ... Bing, G. (2010). Trichloroethylene induces dopaminergic neurodegeneration in Fisher 344 rats. *Journal of Neurochemistry*, 112(3), 773–783. doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06497.x

- Logothetis, N. K. (2008). What we can and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–78. /doi.org/10.1038/nature06976
- López-Bayghen, E., & Ortega, A. (2010). Células gliales y actividad sináptica: Control traduccional del acople metabólico. *Revista de Neurología*, 50(10), 607–615.
- Lopez-Larson, M. P., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D. (2015). Aberrant orbitofrontal connectivity in marijuana smoking adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 54–62. doi.org/10.1016/j.dcn.2015.08.002
- Lopreato, G. F., Phelan, R., Borghese, C. M., Beckstead, M. J., & Mihic, S. J. (2003). Inhaled drugs of abuse enhance serotonin-3 receptor function. *Drug and Alcohol Dependence*, 70(1), 11–15. doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00330-7
- Lubman, D. I., Yücel, M., & Lawrence, a J. (2008). Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 316–26. doi.org/10.1038/bjp.2008.76
- Luria, A. (1988). El cerebro en acción. Buenos Aires: Editorial Orbis
- Luscher, C. (2013). Drug-Evoked Synaptic Plasticity Causing Addictive Behavior. *Journal of Neuroscience*, 33(45), 17641–17646. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3406-13.2013
- Ma, N., Liu, Y., Fu, X. M., Li, N., Wang, C. X., Zhang, H., ... Zhang, D. R. (2011). Abnormal brain default-mode network functional connectivity in drug addicts. *PLoS ONE*, 6(1). doi.org/10.1371/journal.pone.0016560
- MacIver, M. B. (2009). Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2296–2304. doi.org/10.1038/npp.2009.57
- Makharia, A., Nagarajan, A., Mishra, A., Peddisetty, S., Chahal, D., & Singh, Y. (2016). Effect of environmental factors on intelligence quotient of children. *Industrial psychiatry journal*, 25(2), 189–194. doi:10.4103/ipj.ipj_52_16
- Maldonado, R., Valverde, O., & Berrendero, F. (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neurosciences*, 29(4), 225–232. doi.org/10.1016/j.tins.2006.01.008
- Marín Navarrete, R. Benjet, C. Borges, G. Eliosa-Hernández, A. Nanni-Alvarado, Ayala-Ledesma, M. et al. (2013). Comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias con otros trastornos psiquiátricos en centros residenciales de ayuda-mutua para la atención a adicciones. *Salud Mental* 36: 471-479
- Marsden, W. N. (2013). Synaptic plasticity in depression: Molecular, cellular and functional correlates. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 43, 168–184. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.12.012
- Marulanda, N., & Colegial, C. (2005). Neurotoxicity of solvents in brain of glue abusers. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19(3), 671–675. doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.064
- Mash, E. J. & Graham, S. A. (2001). Clasificación y tratamiento de la psicopatología infantil. En V. Caballo & M. A. Simón (Eds.), *Manual de psicología clínica infantil y del adolescente. Trastornos generales* (pp. 29-56). Madrid: Pirámide.
- Medina-mora, M. E., Rafful, C., Velázquez, J. A. V., Robles, N. O., Gamiño, M. B., & Moreno, M. (2015). Diferencias sociodemográficas entre usuarios de inhalantes , usuarios de otras drogas y adolescentes no consumidores en una muestra mexicana de estudiantes, *Revista Internacional de Investigación en adicciones*, 1(1), 6–15.

- Meindl., Teipel, S., Elmouden, R., Koch, W., Dietrich, O., Coates, U., Reiser, M. & Glaser, C. (2010). Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals. *Human Brain Mapping*, 31, 237-247 doi: 10.1002/hbm.20860.
- Melis, M., Spiga, S., & Diana, M. (2005). The Dopamine Hypothesis of Drug Addiction: Hypodopaminergic State. *International Review of Neurobiology*, 63, 101–154. doi.org/10.1016/S0074-7742(05)63005-X
- Menon, V. (2015). *Saliency Network*. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 2). Elsevier Inc. doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00052-X
- Mesa-Gresa, P., & Moya-Albiol, L. (2011). Neurobiología del maltrato infantil: El “ciclo de la violencia.” *Revista de Neurología*, 52(8), 489–503.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function, *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202.
- Monat-Descamps. (2012). Nervous system disorders induced by occupational and environmental toxic exposure. *Open Journal of Preventive Medicine*, 2(3), 272–278. doi.org/10.4236/ojpm.2012.23039
- Monica Rosaura Garcia, B., Robert, M., Hayley, H., Pat, E., Bruna, B., Norman, G., ... Akwatu, K. (2015). Relación entre el consumo de drogas y maltrato infantil entre estudiantes universitarios de la universidad en Colombia. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 40–44. Recuperado de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072015000600040&lang=pt
- Morris, R. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology*, 74, 32–40. /doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.014
- Spreng, R. (2012). The fallacy of a “task-negative” network. *Frontiers in Psychology*, 3(MAY), 1–5. doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00145
- National Institute on Drug Abuse. (2010). Drug, brains, and behavior. The science of addiction. *Nida*, 1–144. <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/sciofaddiction.pdf>
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–9. doi.org/10.1038/nn1578
- Noble, K. G., Houston, S. M., Brito, N. H., Bartsch, H., Kan, E., Kuperman, J. M., ... Sowell, E. R. (2015). Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci*, 18(5), 773–778. doi.org/10.1038/nn.3983
- Oliva, A., & Antolín, L. (2010). Cambios en el cerebro adolescente y conductas agresivas y de asunción de riesgos Changes in the adolescent brain and aggressive and risk-taking behaviours Abstract. *Estudios de Psicología*, 31(1), 53–66. doi.org/10.1174/021093910790744563
- Orr, C., Morioka, R., Behan, B., Datwani, S., Doucet, M., Ivanovic, J., ... Garavan, H. (2013). Altered resting-state connectivity in adolescent cannabis users. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 372–81. doi.org/10.3109/00952990.2013.848213
- Ortiz, A., Martínez, R., & D., M. (2015). Grupo interinstitucional para el desarrollo del sistema de reporte de información en drogas. Resultados de la Aplicación de la Cédula: “Informe Individual sobre Consumo de Drogas”. Tendencias en el área Metropolitana, No 57, Noviembre de 2014. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, México, DF. Recuperado de http://inprf.gob.mx/psicosociales/archivos/srid/rep_57_pdf.pdf
- Overman, W. H., Frassrand, K., Ansel, S., Trawalter, S., Bies, B., & Redmond, A. (2004).

- Performance on the IOWA card task by adolescents and adults, *42*, 1838–1851. [/doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.014](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.014)
- Páez-Martínez, N., Cruz, S. L., & López-Rubalcava, C. (2003). Comparative study of the effects of toluene, benzene, 1,1,1- trichloroethane, diethyl ether, and flurothyl on anxiety and nociception in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *193*(1), 9–16. [doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00335-1](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00335-1)
- Páez-Martínez, N., López-Rubalcava, C., & Cruz, S. L. (2003). Avances en la investigación básica de los efectos in vivo de los disolventes de abuso. *Salud Mental*, *26*(6), 8–16.
- Palmer, E. C., David, A. S., & Fleming, S. M. (2014). Effects of age on metacognitive efficiency. *Consciousness and Cognition*, *28*(1), 151–160. doi.org/10.1016/j.concog.2014.06.007
- Parente, F. & colosimo, A. (2014). Associating brain topological networks to cognitive performance. *Biophysics and Bioengineering Letters*, (7)1
- Papageorgiou, S. G., Karantoni, E., Pandis, D., Kouzoupis, A. V., Kalfakis, N., & Limouris, G. S. (2009). Severe dopaminergic pathways damage in a case of chronic toluene abuse. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *111*(10), 864–867. doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.07.007
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., ... Evans, A. C. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science (New York, N.Y.)*, *283*(5409), 1908–1911. doi.org/10.1126/science.283.5409.1908
- Peake, S. J., Dishion, T. J., Stormshak, E. A., Moore, W. E., & Pfeifer, J. H. (2013). Risk-taking and social exclusion in adolescence: Neural mechanisms underlying peer influences on decision-making. *NeuroImage*, *82*, 23–34. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.061
- Perez, E., Medrano, L. & Sanchez, J. (2013). El Path Analysis: conceptos básicos y ejemplos de aplicación. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, *5*, 52-66
- Peters, A. (2002). The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: A review. *Journal of Neurocytology*, *31*(8–9), 581–593. doi.org/10.1023/A:1025731309829
- Peverill, M., McLaughlin, K. A., Finn, A. S., & Sheridan, M. A. (2016). Working memory filtering continues to develop into late adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *18*, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.02.004>
- Power, J. D., Fair, D. A., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). The Development of Human Functional Brain Networks. *Neuron*, *67*(5), 735–748. doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.017
- Proal, E., Álvarez-Segura, M., De la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., & Xavier-Castellanos, F. (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Revista de Neurología*, *52*(Supl 1), S3–S10. Retrieved from papers2://publication/uuid/45631689-C686-43CE-84B3-4CF8F76C80C1
- Riegel, A. C., & French, E. D. (1999). The susceptibility of rat non-dopamine ventral tegmental neurons to inhibition during toluene exposure. *Pharmacol Toxicol*, *85*(1), 44–46. doi.org/10.1111/j.1600-0773.1999.tb01062.x
- Riegel, A. C., Zapata, A., Shippenberg, T. S., & French, E. D. (2007). The Abused Inhalant Toluene Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens by Directly Stimulating Ventral Tegmental Area Neurons. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 1558–1569. doi.org/10.1038/sj.npp.1301273
- Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Cabeza, R. (2011). Neural

- correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *Journal of Psychiatric Research*, 45(5), 577–587. doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.09.007
- Romine & Reynalds. (2005). Please scroll down for article. *Applied Neuropsychology*, 4282(776101776), 37–41. doi.org/10.1207/s15324826an1204
- Rosenberg, N. L., Grigsby, J., Dreisbach, J., Busenbark, D., Rosenberg, N. L., Grigsby, J., ... Grigsby, P. (2002). Neuropsychologic Impairment and MRI Abnormalities Associated with Chronic Solvent Abuse Neuropsychologic Impairment and MRI Abnormalities Associated with Chronic Solvent Abuse, 3810(October 2015). doi.org/10.1081/CLT-120002883
- Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens : A Comprehensive Review, 75–93. doi.org/10.1159/000368279
- Schneider, W. (2010). *Towards a Theory of Thinking. Development.* /doi.org/10.1007/978-3-642-03129-8
- Scott, K. D., & Scott, A. A. (2012). An examination of information-processing skills among inhalant-using adolescents. *Child: Care, Health and Development*, 38(3), 412–419. doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01277.x
- Scott, K. D., & Scott, A. A. (2014). Adolescent inhalant use and executive cognitive functioning. *Child: Care, Health and Development*, 40(1), 20–28. doi.org/10.1111/cch.12052
- Selemon, L. D. (2013). A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Transl Psychiatry*, 3(3), e238. https://doi.org/10.1038/tp.2013.7
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(14), 3586–3594. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008
- Shehzad, Z., Kelly, A., Reiss, P., Gee, D., Gotimer, K., Uddin, L., et al. (2009). The resting brain: Unconstrained yet reliable. *Cereb Cortex*, 19, 2209–2229 doi: 10.1093/cercor/bhn256
- Sherman, L. E., Rudie, J. D., Pfeifer, J. H., Masten, C. L., McNealy, K., & Dapretto, M. (2014). Development of the default mode and central executive networks across early adolescence: a longitudinal study. *Dev Cogn Neurosci*, 10, 148–159. doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.002
- Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., & Greicius, D. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer' disease. *PLoS Computational Biology* 4(6) doi: 10.1371/journal.pcbi.1000100
- Solé-Padullés, C., Castro-Fornieles, J., De La Serna, E., Calvo, R., Baeza, I., Moya, J., ... Sugranyes, G. (2016). Intrinsic connectivity networks from childhood to late adolescence: Effects of age and sex. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 35–44. /doi.org/10.1016/j.dcn.2015.11.004
- Song, M., Zhou, Y., Li, J., Liu, Y., Tian, L., Yu. Ch., & Jiang, T. (2008). Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage*, 41, 1168–1176, doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.036
- Sowell, E. R. (2004). Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Brain Growth in Normal Children. *Journal of Neuroscience*, 24(38), 8223–8231. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004
- Sowell, E. R., Trauner, D. a, Gamst, A., & Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(1), 4–16. doi.org/10.1111/j.1469-

8749.2002.tb00253.x

- Spears, L. (2009). Adolescents and alcohol. *Current Directions in Psychological Science*, 22(2), 152-157 doi: 10.1177/0963721412472192
- Steinberg, L. (2010). A dual systems model of adolescent risk-taking. *Developmental Psychobiology*, 52(3), 216–224. doi.org/10.1002/dev.20445
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Developmental Psychology*, 44(6), 1764. doi.org/10.1037/a0012955
- Steinberg, L., & Morris, a S. (2001). Adolescent development. *Annual Review of Psychology*, 52, 83–110. doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.83
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348. /doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4
- Supekar, K., Uddin, L., Prater, K., & Amin, H. (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage*, 52(1), 290–301. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.009.Development
- Sutherland, M. T., McHugh, M. J., Pariyadath, V., & Stein, E. A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage*, 62(4), 2281–2295. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.117
- Takagi, M. J., Lubman, D. I., Cotton, S. M., Verdejo-Garcia, A., Vilar-Lopez, R., & Yücel, M. (2014). A signal detection analysis of executive control performance among adolescent inhalant and cannabis users. *Substance Use & Misuse*, 49(14), 1920–1927. doi.org/10.3109/10826084.2014.935793
- Takagi, M. J., Lubman, D. I., & Yücel, M. (2008). Interpreting neuropsychological impairment among adolescent inhalant users: Two case reports. *Acta Neuropsychiatrica*, 20(1), 41–43. doi.org/10.1111/j.1601-5215.2007.00236.x
- Takagi, M., Lubman, D. I., Cotton, S., Fornito, A., Baliz, Y., Tucker, A., & Yücel, M. (2011). Executive control among adolescent inhalant and cannabis users. *Drug and Alcohol Review*, 30(6), 629–637. doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00256.x
- Takagi, M., Lubman, D. I., Walterfang, M., Barton, S., Reutens, D., Wood, A., & Yücel, M. (2013). Corpus callosum size and shape alterations in adolescent inhalant users. *Addiction Biology*, 18(5), 851–854. doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00364.x
- Tejeda-Romero, C. Kobashi-Margain, R. Alvarez-Arellano, L. Corona, J. Gonzalez-García, N. (2018). Differences in substance use, psychiatric disorders and social factors between mexican adolescents and young adults. *The American Journal on Adiccions*, 1-7 doi: 10.1111/ajad.12808
- Tirapu-Ustárroz, J., Luna-Lario, P., Hernáez-Goñi, P., & García-Suescun, I. (2011). Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Revista de Neurología*, 52(12), 725–742.
- Toyomaki, A., & Murohashi, H. (2013). “Salience network” dysfunction hypothesis in autism spectrum disorders. *Japanese Psychological Research*, 55(2), 175–185. doi.org/10.1111/jpr.12012
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(August), 458. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00458

- Uddin, L. Q., Supekar, K. S., Ryali, S., & Menon, V. (2011). Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *J Neurosci*, *31*(50), 18578–18589. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4465-11.2011
- Van Den Heuvel, M. Stam, C.J., Kahn, R.S., & Hulshoff Pol, H.E. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *Journal of Neuroscience*, *29* (23) 7619-24 doi: 10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009
- Van Den Heuvel, M., & Hulshoff Pol, H. (2011). Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiquiatria Biologica*, *18*(1), 28–41. /doi.org/10.1016/j.psiq.2011.05.001
- Veenman, M. V. J., Van Hout-Wolters, B. H. A. M., & Afflerbach, P. (2006). Metacognition and learning: Conceptual and methodological considerations. *Metacognition and Learning*, *1*(1), 3–14. doi.org/10.1007/s11409-006-6893-0
- Verdejo- García, A. & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, *22* (2), 227-235
- Verly, M., Verhoeven, J., Zink, I., Mantini, D., Peeters, R., Deprez, S., ... Sunaert, S. (2014). Altered functional connectivity of the language network in ASD: Role of classical language areas and cerebellum. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 374–382. doi.org/10.1016/j.nicl.2014.01.008
- Viaene, M. (2002). Overview of the neurotoxic effects in solvent-exposed workers. *Arch Public Health*, 217–232. Retrieved from <http://www.national-toxic-encephalopathy-foundation.org/solvent.pdf>
- Vilar-López, R., Takagi, M., Lubman, D. I., Cotton, S. M., Bora, E., Verdejo-García, A., & Yücel, M. (2013). The effects of inhalant misuse on attentional networks. *Developmental Neuropsychology*, *38*(2), 126–36. doi.org/10.1080/87565641.2012.745547
- Villatoro, J., Mendoza, M. A., Moreno, M., Oliva, N., Fregoso, D., Bustos, M., ... Medina-Mora, M. E. (2014). Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de Estudiantes del 2009. *Salud Mental*, *37*(5), 423–435.
- Villatoro, J., Gaytán, F., Moreno, M., Gutiérrez, M., Oliva, N., Bretón, M., ... Blanco Ordoñez, C. (2011). Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de Estudiantes del 2009. *Salud Mental*, *34*(2), 81–94.
- Villatoro., J. Resendiz. E., Mujica, A., Brenton, M., Cañas, V., Soto., L., ... Mendoza, L. (2017). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de drogas. Ciudad de México, México: INPRFM. Disponible en www.inprf.gob.mx
- Wang, L., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H., Zhong, Q., & Wang, Y. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapp*. *30*, 638–649. doi.org/10.1002/hbm.20530
- Wechsler, D. (2007). *Escala Wechsler de inteligencia para niños WISC- IV*. México: El Manual Moderno.
- Wechsler, D. (2013). *Escala Wechsler de inteligencia para adultos WAIS- IV*. México: El Manual Moderno
- Weil, L. G., Fleming, S. M., Dumontheil, I., Kilford, E. J., Weil, R. S., Rees, G., ... Blakemore, S. J. (2013). The development of metacognitive ability in adolescence. *Consciousness and Cognition*, *22*(1), 264–271. doi.org/10.1016/j.concog.2013.01.004

- Whittle, S., Simmons, J. G., Dennison, M., Vijayakumar, N., Schwartz, O., Yap, M. B. H., ... Allen, N. B. (2014). Developmental Cognitive Neuroscience Positive parenting predicts the development of adolescent brain structure: A longitudinal study. *Accident Analysis and Prevention*, 8, 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.10.006>
- Woodward, J. J., & Beckley, J. (2008). Effects of the abused inhalant toluene on the mesolimbic dopamine system. *October*, 141(4), 520–529. doi.org/10.1016/j.surg.2006.10.010. Use
- Xu, F., Han, Y., Sabbagh, M. A., Wang, T., Ren, X., & Li, C. (2013). Developmental differences in the structure of executive function in middle childhood and adolescence. *PloS One*, 8(10), e77770. doi.org/10.1371/journal.pone.0077770
- Yücel, M., Zalesky, A., Takagi, M. J., Bora, E., Fornito, A., Ditchfield, M., ... Lubman, D. I. (2010). White-matter abnormalities in adolescents with long-term inhalant and cannabis use: A diffusion magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(6), 409–412. doi.org/10.1503/jpn.090177
- Yuncu, Z., Zorlu, N., Saatcioglu, H., Basay, B., Basay, O., Zorlu, P. K., ... Gelal, F. (2015). Abnormal white matter integrity and impairment of cognitive abilities in adolescent inhalant abusers. *Neurotoxicology and Teratology*, 47, 89–95. doi.org/10.1016/j.ntt.2014.11.009

Anexo I. Carta de consentimiento informado

A) Identificación

Estudio: "Alteraciones neurocognitivas en la adolescencia temprana por el consumo de inhalantes"

Registro del comité de investigación:

B) Propósito

Lo(a) estamos invitando a permitir que su hijo(a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Dirección de Investigación de esta Institución.

El estudio tiene como propósito analizar cómo afecta el consumo de inhalantes el funcionamiento cerebral durante la adolescencia temprana. La adolescencia es una etapa de grandes transformaciones en todo el organismo, siendo el cerebro más susceptible de ser afectado por el consumo de sustancias adictivas durante esta etapa. El fin último de nuestra investigación es proveer bases científicas al respecto, que permitan perfeccionar los programas de prevención y rehabilitación de los adolescentes que consumen inhalantes.

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque cumple los siguientes requisitos:

- Edad entre los 12 y los 17 años
- Droga de consumo habitual: los inhalantes
- Consumo de inhalantes por un período superior a 12 meses
- Está recibiendo tratamiento en uno de los Centros de Integración Juvenil
- Escolaridad mínima de 4 grado de primaria

Por lo anterior consideramos que pudiera ser un buen candidato a participar en este proyecto.

Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar. A continuación describiremos el procedimiento.

C) PROCEDIMIENTO

1. Se le dará a responder a los padres dos cuestionarios. Uno sobre el desarrollo del niño y otro sobre su comportamiento.
2. Al niño se le aplicará una prueba de inteligencia, pruebas que valoran sus capacidades de atención, memoria y otras funciones mentales, y un cuestionario de ansiedad. La aplicación de estos instrumentos se realizará en el Centro de Integración Infantil al que el niño pertenece.
3. Se le realizará un estudio de resonancia magnética a su hijo(a). Es un examen que permite obtener imágenes del cerebro. No se emplea radiación (rayos x). El niño sólo debe acostarse en el equipo y observar una pantalla donde se le presenta una x, mientras ud. lo acompaña en la misma habitación. Se requiere que tanto ud como su hijo(a) no tenga objetos metálicos en el cuerpo ya que el equipo contiene imanes. La duración total de este estudio es de 20 minutos.

D) Posibles riesgos y molestias.

La resonancia magnética es un estudio no invasivo, se necesita que el sujeto esté despierto por lo que no se requiere anestesia. Las principales molestias del estudio son el ruido que genera el equipo mientras está funcionando, lo que se controla utilizando tapones para los oídos y que el paciente tiene que permanecer quieto acostado mientras se realiza el estudio. A algunos pacientes el estar acostado en un espacio relativamente pequeño les puede generar mucha ansiedad, en caso de que a su hijo(a) le pase esto se suspenderá inmediatamente el estudio.

E) Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Las pruebas aplicadas son costosas pero no implican gasto alguno para usted.

Los resultados de las pruebas que realizaremos le proporcionarán información sobre:

- Cociente de inteligencia
- Estado de sus habilidades cognitivas (atención, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo)
- Estado emocional del niño
- Alteraciones en la conducta
- Estado de su cerebro. Identificación de posibles afecciones cerebrales como: anomalías del desarrollo, tumores, problemas vasculares, etc.

Además de estos posibles beneficios directos, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en la comprensión de qué es lo que pasa en el cerebro de los niños que consumen inhalantes, brindará información de gran utilidad para futuros programas de intervención que potencien un mayor desempeño académico, social y familiar.

F) Participación o retiro

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención acostumbrada por el Centro de Integración Infantil y los derechos a los servicios de salud que actualmente reciba en el Hospital Infantil Federico Gómez.

Si en un principio desea que su hijo(a) participe y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tenga como paciente del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Para los fines de esta investigación solo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

G) Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcione para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono, número de expediente y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores y las personas involucradas en el cuidado de su salud de la dirección de Investigación, sabrán que su hijo(a) está participando en el estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione o se obtenga de los estudios, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir daño físico o si llegara a necesitar de cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencia, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida. Para esto le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

H) Personal de contacto para aclaraciones sobre el estudio y dudas sobre los derechos como participante en la investigación

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puede comunicarse de 9:00 a 16:00hrs de lunes a viernes con la Dra. Nadia González García quién es el investigador responsable, al teléfono 52289917 extensión 2115, en la Dirección de Investigación de este hospital localizado en Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, C.P. 06720, México, D.F.

Anexo II. Declaración de asentimiento informado

Fecha:

Se me ha explicado en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de esta carta. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en el estudio que aquí se describe.

Nombre del Participante

Le he explicado el estudio de investigación al participante y a sus padres y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Psic. Dailett Hernández

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

Anexo III. Entrevista estructurada

Participante:

Fecha:

Edad:

Escolaridad:

Ocupación:

Gracias por aceptar participar en esta breve entrevista. Te voy a hacer algunas preguntas sobre tu experiencia de consumo de sustancias adictivas a lo largo de tu vida. Estas sustancias pueden ser fumadas, tomadas, inyectadas, inhaladas o consumidas en forma de pastillas. Toda la información será tratada con absoluta confidencialidad.

¿Con qué frecuencia ha consumido estas sustancias	Nunca	1 a 3 veces por mes	1 a 3 veces a la semana	Casi a diario
Cigarrillos, tabaco				
Bebidas alcohólicas (cerveza, vino, tequila, mezcal, etc.)				
Marihuana (mota, hierba, porro)				
Cocaína (coca, crack, perico, polvo, etc.)				
Anfetaminas u otro tipo de estimulantes (éxtasis, pastillas, cristal etc.)				
Inhalantes (colas, gasolina/nafta, pegamento, cemento de zapatero, mona, thinner). Especifique cual				
Tranquilizantes o pastillas para dormir				
Opiáceos (heroína, metadona, codeína, morfina)				
Otros ¿Cuál?				

¿Durante cuánto tiempo consumió o ha estado consumiendo estas sustancias?	De 0 a 6 meses	De 6 meses a 1 año	De 1 a 2 años	Más de 2 años
Cigarrillos, tabaco				
Bebidas alcohólicas				
Marihuana				
Cocaína				
Anfetaminas u otro tipo de estimulantes				
Inhalantes				
Tranquilizantes o pastillas para dormir				
Opiáceos				
Otros ¿Cuál?				

¿Cuándo fue la última vez que consumió estas sustancias?	No lo he dejado	Hace varios días	Hace más de un mes	Hace más de tres meses	Hace más de un año
Cigarrillos, tabaco					
Bebidas alcohólicas					
Marihuana					
Cocaína					
Anfetaminas u otro tipo de estimulantes					
Inhalantes					
Tranquilizantes o pastillas para dormir					
Opiáceos					
Otros ¿Cuál?					

¿Con qué frecuencia le ha llevado su consumo a problemas de salud, sociales, legales o familiares?	Nunca	1 a 3 veces por mes	1 a 3 veces a la semana	Casi a diario
Cigarrillos, tabaco				
Bebidas alcohólicas				
Marihuana				
Cocaína				
Anfetaminas u otro tipo de estimulantes				
Inhalantes				
Tranquilizantes o pastillas para dormir				
Opiáceos				
Otros ¿Cuál?				

Especifique el tipo de problemas que ha presentado por el consumo de la sustancia

¿Alguna vez intentó controlar, reducir o dejar de consumir y no lo logró?	Nunca	Una vez	Varias veces
Cigarrillos, tabaco			
Bebidas alcohólicas			
Marihuana			
Cocaína			
Anfetaminas u otro tipo de estimulantes			
Inhalantes			
Tranquilizantes o pastillas para dormir			
Opiáceos			
Otros ¿Cuál?			

¿Cuáles han sido tus motivos para el consumo de estas estas sustancias?	
Diversión	
Curiosidad	
Porque también lo hacen los amigos	
Por costumbre familiar	
Para sentirse bien y reducir el malestar emocional	
Para evadir los problemas en su ambiente familiar o social	
Otro ¿cuál?	

¿Con quién vives?	
Padre	
Madre	
Abuelos	
Hermanos	
Tíos	
Primos	
Otro ¿cuál?	

Anexo IV. Cuestionario de desarrollo

1. PADRES O PERSONA RESPONSABLE DEL NIÑO

Nombre de la MADRE _____

Teléfonos _____

Profesión _____

¿Cuál es su nivel de estudios? _____

Nombre del PADRE _____

Teléfonos _____

Profesión _____

¿Cuál es su nivel de estudios? _____

¿Quién cuida al niño cuando se van los responsables y durante cuantas horas?

2. HISTORIA FAMILIAR

¿Ha vivido el niño experiencias de separación, divorcio o muerte de los padres? No Si

Si es así ¿Qué edad tenía el niño en ese momento?

Si los padres están separados o divorciados, ¿quién tiene la custodia del niño?

3. ANTECEDENTES PERINATALES

EMBARAZO

Complicaciones en el embarazo No Si

Describe _____

NACIMIENTO

Cuando nació el niño ¿qué edad tenía la madre? _____

¿Nació en un hospital? No Si

Duración del embarazo (en semanas) _____ Peso al nacer _____ Kg. _____ Gr

Duración del parto (en horas) _____ Puntuación Apgar _____

Estado del niño al nacer _____

Estado de la madre _____

INDIQUE SI SE PRODUJO ALGUNA DE LAS SIGUIENTES COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO.

Uso de fórceps

nacimiento de nalgas

parto inducido

otras complicaciones en el parto (describalas)

incubadora ¿cuánto tiempo? _____

ictericia: alteraciones de la bilirrubina ¿necesitó luz? no si, durante _____

¿necesito oxígeno? no si

4. LATERALIDAD

¿Qué mano usa para escribir o dibujar? D I

¿Y para comer? D I

¿Para otras actividades (lanzar),etc.? D I

¿Lo han forzado a cambiar de mano para escribir? No Si

5. HISTORIAL MEDICO

Por favor, marque las enfermedades que haya tenido el niño, e indique la edad (años/meses)

- Sarampión
- Fiebre Reumatica
- Rubeola
 - Difteria
- Paperas
 - Meningitis
- Varicela
 - Encefalitis
- Anemia
 - Tuberculosis
- Tos Ferina
 - Fiebre Superior 40°C
- Lesión De La Cabeza (Describa)
- Coma O Pérdida De Conciencia (Describa)
- Fiebre Alta Constante (Describa)

Por Favor, Describa Cualquier Otra Enfermedad Grave U Operación:

¿Ha sido evaluado por un neurólogo pediatra alguna vez? No Si
Describa por qué:

6. SALUD FAMILIAR

¿Ha sufrido algún miembro de la familia alguno de los siguientes problemas? En caso afirmativo, por favor, especifique la relación de esa persona con el niño. Si el niño no vive con sus padres biológicos, por favor, incluya si es posible la información sobre la salud de los mismos.

- Epilepsia
- Enfermedad de Tay-Sachs
- Fibrosis quística
 - Síndrome de Tourette
- Problemas congénitos
- Parálisis cerebral
- Abuso de drogas o alcohol
- Trastornos conducta
- Trastornos emocionales
- Esclerosis múltiple
- Incapacidad física
- Retraso mental

7. HISTORIAL ESCOLAR

Educación infantil

¿Asiste o asistió a una escuela infantil? No Si ¿Hasta que grado?

¿Mostró algún problema? No Si descríbalo

Por favor, indique si el niño ha vivido alguna de las siguientes experiencias escolares

Ha cambiado de colegio por razones distintas a una progresión académica normal No Si

En caso afirmativo ¿Cuándo y por qué? _____

Ha repetido algún curso escolar No Si

En caso afirmativo ¿Cuándo y por qué? _____

Se ha saltado un curso escolar No Si

En caso afirmativo ¿Cuándo y por qué? _____

Tiene dificultad de lectura No Si

En caso afirmativo, describa _____

Tiene dificultades con las matemáticas No Si

En caso afirmativo, describa _____

Obtiene malas notas No Si

Describe los resultados de sus últimas notas o calificaciones _____

Ha sido evaluado para adaptación curriculares o educación especial No Si

En caso afirmativo, ¿cuándo? _____

Actualmente va a clases de apoyo y refuerzo o de educación especial No Si

En caso afirmativo, ¿qué tipo de clases? _____

Horas al día _____

Le molesta ir a la escuela No Si

Falta frecuente al colegio No Si En caso afirmativo, ¿Por qué? _____