



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

**CONSUMO DE CANNABIS Y MEMORIA DE TRABAJO: UN ESTUDIO DE IMAGEN POR
RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
CANEK LLERA MAGORD**

**TUTOR PRINCIPAL:
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO
Instituto de neurobiología, UNAM**

**COMITE TUTOR:
DR. LUIS CONCHA LOYOLA
Instituto de neurobiología, UNAM**

**DR. ROBERTO EMMANUELLE MERCADILLO CABALLERO
Universidad Autónoma Metropolitana, UAM**

Ciudad de México, Noviembre, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Biblioteca central derechos UNAM

Agradecimientos

A mi familia

A mi novia Marian

A los y las integrantes de mi laboratorio

A mis compañeras y compañeros de maestría, amigos y amigas del INB

A mis tutores

A mis camaradas de Chiapas

A todos ustedes gracias por ayudarme y creer en mí

A la UNAM y el INB por permitirme crecer en esta casa de estudios y su excelente Instituto

A Sci-Hub por eliminar barreras en el camino de la ciencia

A Terence Mckenna por ser mi gran inspiración intelectual

También debo agradecer a los voluntarios del estudio por su paciencia y disposición. A Nuri Aranda, Ramón Martínez Olvera, Alberto Lara Rubalcava y Omar González Hernández por el apoyo técnico en el transcurso de mis estudios. A Deisy Gasca Martínez y Laura Nava, por el apoyo en la Unidad de Análisis Conductual y evaluaciones conductuales. A Arafat Angulo Perkins, Laura Nava, Leopoldo González Santos, Juan José Ortiz Retana y Erick Humberto Pasaye Alcaraz por el apoyo en la planeación técnica, adquisición y administración de datos de imagen por resonancia magnética; a César Arturo Domínguez Frausto por el apoyo en la revisión radiológica de imágenes por resonancia magnética.

Al Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM) y al CONACYT por la beca CVU: 1003419. Este trabajo fue apoyado por los fondos CONACYT PN-247428 y PAPIIT-DGAPA IA204217.

Indice

1. Agradecimientos	1
2. Indice	2
3. Resumen	3
4. Abstract	4
5. Introducción	5
6. Antecedentes	6
6.1 Cannabis y sistema endocannabinoide	8
6.2 Memoria de trabajo y tarea “n-back”	11
6.3 Tarea “n-back” y resonancia magnética funcional	13
6.4 Memoria de trabajo, cannabis y fMRI	16
7. Justificación	18
8. Preguntas de investigación	18
9. Hipótesis	19
10. Objetivos	19
11. Metodología	20
11.1 Evaluaciones neuropsicológicas y cuestionarios de consumo	20
11.2 Adquisición de imágenes	21
11.3 Tarea cognitiva	22
11.4 Preprocesamiento y análisis de imágenes	23
11.5 Análisis de neuroimagen.	24
11.6 Análisis conductual	25
12. Resultados	25
12.1 Características de la muestra y resultados conductuales	25
12.2 Resultados de los análisis de neuroimagen	31
13. Discusión	38
14. Conclusiones	42
15. Referencias	43
16. Lista de figuras	49
17. Lista de tablas	50

Resumen

El efecto de la cannabis en la función cognitiva es un área de estudio que se ha desarrollado paralelamente a los fuertes cambios sociopolíticos que han sido observados a nivel global sobre el uso y aceptación de esta planta. Se sabe que existen alteraciones en la memoria de trabajo mientras los sujetos están bajo los efectos de la cannabis. Sin embargo, si estas perturbaciones permanecen a largo plazo es aún incierto. El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la cannabis en la memoria de trabajo en una muestra de población mexicana en estado de abstinencia. Se empleó la técnica de resonancia magnética funcional por su ventaja de ser no invasiva y de alta resolución espacial. Un grupo de 14 sujetos consumidores regulares y 13 sujetos que no consumían cannabis realizaron un tarea de memoria de trabajo visual dentro del resonador magnetico. Su desempeño y patrones de activación cerebral fueron cuantificados y analizados estadísticamente revelando un desempeño equivalente entre los grupos pero con distintos patrones de actividad cerebral subyacente. Estos resultados arrojan a la luz valiosa información de los cambios neurofuncionales que el consumo de cannabis podría estar ejerciendo en la memoria de trabajo, sin embargo debe tomarse en cuenta que este tipo de estudios son de carácter asociativo y no revelan causalidad.

Abstract

The effect of cannabis on cognitive function is an area of study that has been developing in parallel with the strong socio-political changes that have been observed globally on the use and acceptance of this plant. Working memory disturbances are known to exist while subjects are under the influence of cannabis. However, whether these alterations remain in the long term is still uncertain. The objective of this study was to evaluate the effects of cannabis on working memory in a Mexican population sample in a state of abstinence. The functional magnetic resonance technique was used for its advantage of being non-invasive and of high spatial resolution. A group of 14 regular users and 13 non-cannabis users performed a working memory task inside the MRI. Their performance and patterns of brain activation were quantified and statistically analyzed, revealing an equivalent performance between the groups but with different patterns of underlying brain activity. These results shed light on valuable information on the neurofunctional changes that cannabis use could be exerting on working memory; however, it should be taken into account that these types of studies are associative in nature and do not reveal causality.

Introducción

La reciente despenalización del consumo recreativo de la cannabis en países de Norteamérica como Canadá y en más de quince estados en Estados Unidos está desarrollando un nuevo paradigma en el consumo, la producción, y la investigación científica de esta planta en Norteamérica. Sus derivados constituyen la droga restringida de mayor consumo en México y en el mundo. A pesar de ser una droga tan popular, debido a su estatus ilegal, la investigación sobre los efectos de esta planta son limitados, sobre todo en México. Es necesario desarrollar mayor investigación sobre los posibles efectos en el cerebro humano que el consumo de cannabis conlleva e incluir esta información como un elemento a considerar para su legislación.

La investigación de los efectos de la cannabis en el cerebro humano, empleando la técnica de resonancia magnética funcional, la cual nos permite estudiar la función cerebral a través de una respuesta hemodinámica, de manera no invasiva y con una excelente resolución espacial, se ha desarrollado en dos vertientes principales: los estudios que se llevan a cabo cuando los sujetos están bajo el efecto de la droga, y los estudios que evalúan los efectos a largo plazo en el cerebro cuando los sujetos están en abstinencia. Cuando los sujetos se encuentran bajo el efecto de la planta se sabe bien que uno de los procesos cognitivos que más se ven alterados es la memoria (Broyd et al., 2016) particularmente la memoria de trabajo (Bossong et al., 2013): un proceso mental que nos permite almacenar y utilizar la información durante cortos periodos de tiempo. Sin embargo, si estas alteraciones persisten incluso después de los estados de intoxicación es aún incierto.

El presente estudio pretende contribuir al esclarecimiento de los efectos de la cannabis a largo plazo en la memoria de trabajo, utilizando una prueba “n-back” (Kirchner, 1958) dentro del resonador magnético, tanto para obtener información conductual como para examinar la actividad de redes cerebrales que subyace a estos procesos mentales y sus posibles alteraciones.

Antecedentes

Cannabis y marihuana son términos empleados para referirse a la planta del género *Cannabis* y a las diversas preparaciones psicoactivas derivadas de la misma y es de las drogas más consumidas actualmente en el mundo. En 2013, se estima que 181,8 millones de personas de entre 15 y 64 años consumieron cannabis con fines recreativos a nivel mundial (estimaciones de incertidumbre 128,5 – 232,1 millones) (UNODC, 2015).

En México también es la droga ilícita más consumida, más de siete millones de mexicanos, un 8.6% de los adultos entre los 18 y 65 años de edad, aseguran que la han probado al menos una vez en su vida (**Figura 1**). Para los adolescentes, este porcentaje se duplicó entre 2011 y 2015 (**Figura 2**), lo que hace a la marihuana la droga cuyo consumo crece más en el país (“Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas”, 2017).

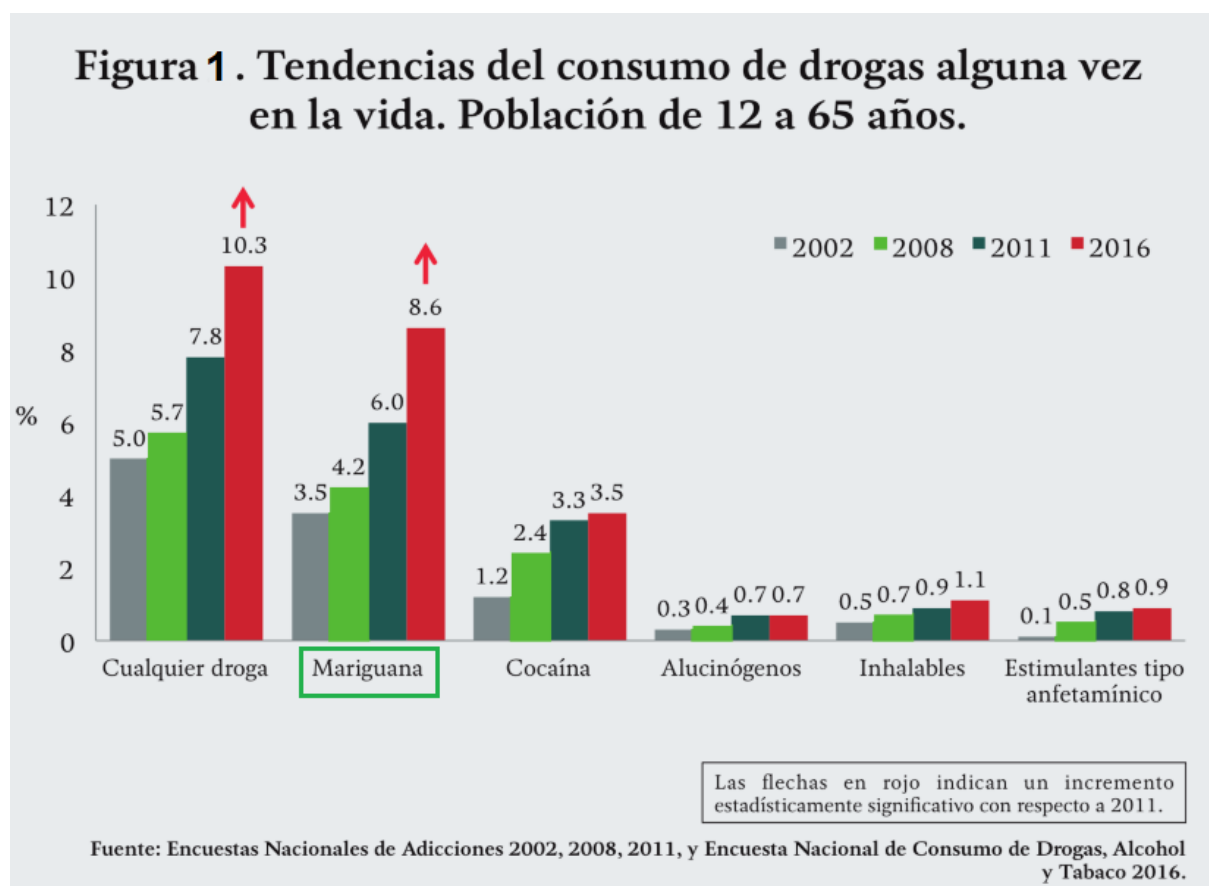


Figura 1. Tendencias en el consumo de drogas alguna vez en la vida, en la población de 12 a 65 años. En el cuadro color verde se denota la marihuana y las flechas en rojo indican un incremento estadísticamente significativo con respecto a las encuestas de años anteriores (Modificada de: Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Consumo de Drogas: Prevalencias globales, tendencias y variaciones estatales, 2017).

Figura 2. Prevalencias del consumo de drogas. Población total de 12 a 17 años.

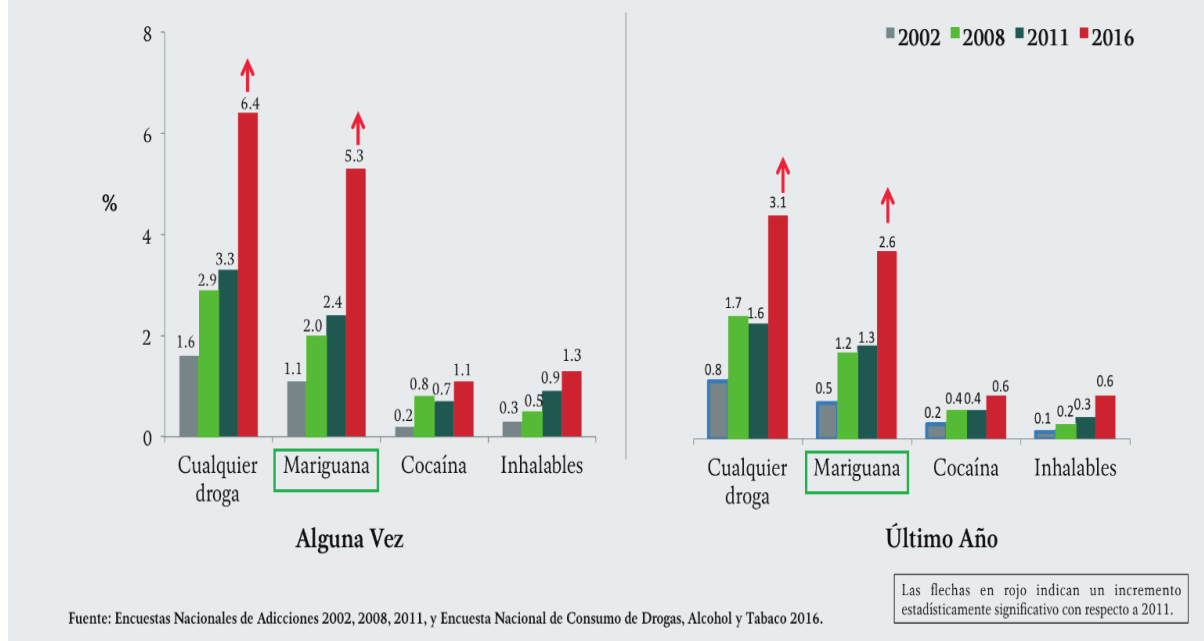


Figura 2. Prevalencias del consumo de drogas en México en la población de 12 a 17 años. En el cuadro color verde se denota la marihuana y las flechas en rojo indican un incremento estadísticamente significativo con respecto a las encuestas de años anteriores (Modificada de: Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Consumo de Drogas: Prevalencias globales, tendencias y variaciones estatales, 2017).

No solamente es la droga más consumida y con mayor aumento anual en el consumo, si no que también la percepción del riesgo a la salud con respecto a otras drogas es mucho menor (Figura 3). La población cree que consumir cannabis es notablemente menos peligroso que consumir cocaína e inhalables. Estas nociones derivadas de la carencia de información científica específica pueden generar en la población hábitos de consumo de cannabis perjudiciales.

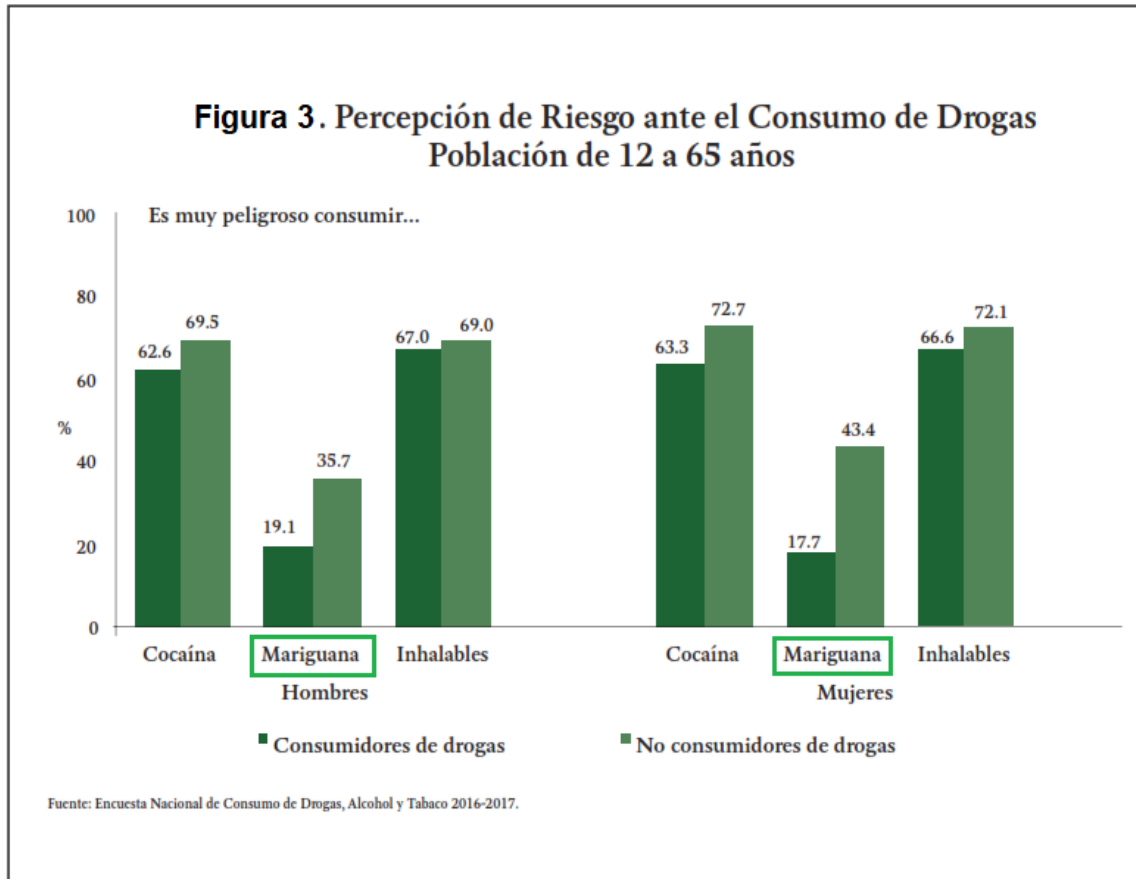


Figura 3. Percepción del riesgo ante el consumo de drogas en México en la población de 12 a 65 años. En el cuadro color verde se denota la mariguana (Modificada de: Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas, 2017).

Cannabis y sistema endocannabinoide

La composición química de la cannabis se ha descrito previamente y se han identificado aproximadamente 500 compuestos, entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas (López., et al 2014). La planta de cannabis sintetiza al menos 144 cannabinoides (Hanusš et al. 2016) incluyendo al THC (delta-9-tetrahidrocanabinol, Δ^9 -THC), el compuesto más estudiado y principal constituyente psicoactivo (Mechoulam & Parker, 2013). La cannabis y el THC ejercen sus efectos a través el sistema endocannabinoide, el cual es un sistema biológico conformado por: receptores cannabinoides, ligandos lipídicos endógenos (endocannabinoides) y la maquinaria enzimática de síntesis y degradación.

Los mecanismos de acción del THC se describen en la **Figura 4**, donde se esquematiza de manera simplificada la señalización retrógrada del sistema endocannabinoide. Los cannabinoides naturales, la anandamida y el 2-araquidonilglicerol son producidos de manera endógena por neuronas y actúan en los receptores endocannabinoides tipo 1 (CB1) en las terminales sinápticas adyacentes. La actividad de estos receptores conduce a la supresión

retrograda de la excitación en las terminales nerviosas glutamatérgicas y a la supresión de la inhibición retrograda en las terminales nerviosas GABAérgicas. En otras palabras, la neurona postsináptica suprime tanto la excitación como la inhibición de la neurona presináptica. El $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC) imita la acción de los cannabinoides endógenos y a diferencia de estos, se degrada lentamente y permanece sobreestimulando este proceso de señalización.

La anandamida es una molécula que ha sido vinculada con la motivación y el placer. Su nombre fue tomado de la palabra sánscrita *ananda*, que significa "alegría, dicha o deleite" (Devane et al., 1992). Sus efectos están estrechamente vinculados con la dopamina (Scherma et al., 2019) y son estas sensaciones de satisfacción uno de los principales motivos para el consumo de cannabis.

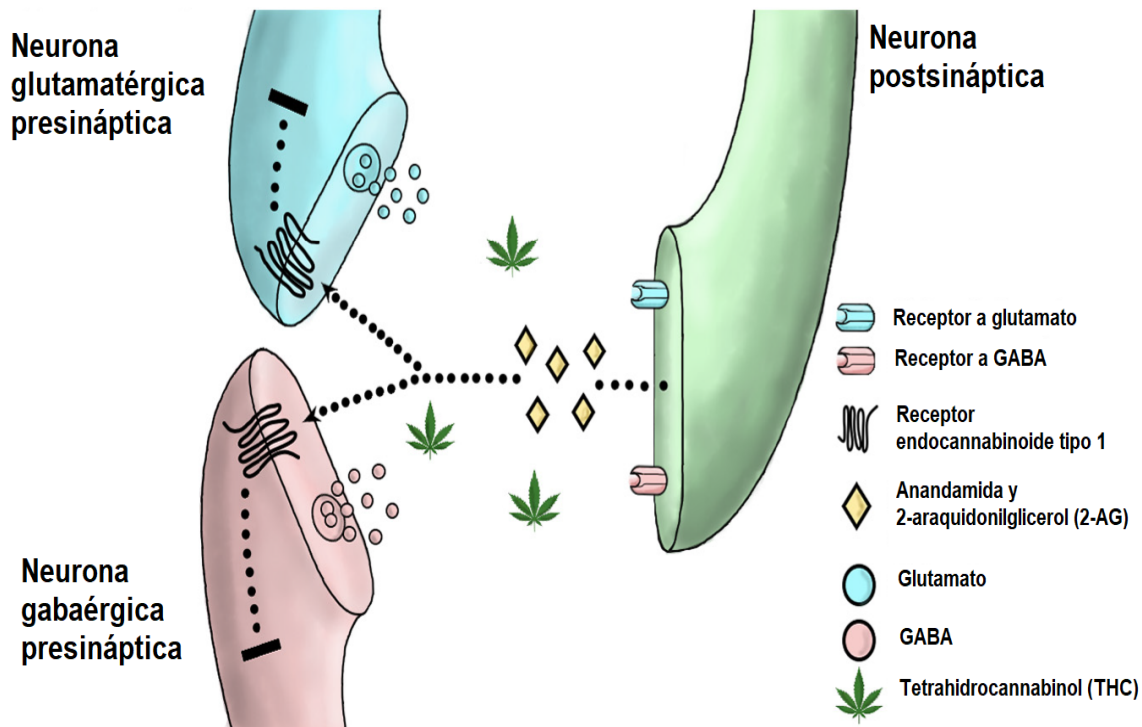


Figura 4. THC y señalización endocannabinoide retrograda en el espacio sináptico (Adaptada de Bloomfield et al., 2019).

La señalización de los receptores cannabinoides actúa en múltiples neurotransmisores a través de una variedad de cascadas bioquímicas. Es un sistema neuromodulador muy complejo donde se involucran una gran cantidad de moléculas y por lo tanto diversas funciones cerebrales. Los receptores CB1 están ampliamente distribuidos en el cerebro humano, localizados en altas concentraciones en regiones cerebrales asociadas con la memoria y el procesamiento cognitivo como: neocorteza (áreas frontales y límbicas), giro del cíngulo, hipocampo, amígdala, cerebelo, tálamo y ganglios basales (**Figura 5**) (Bloomfield et al., 2019).

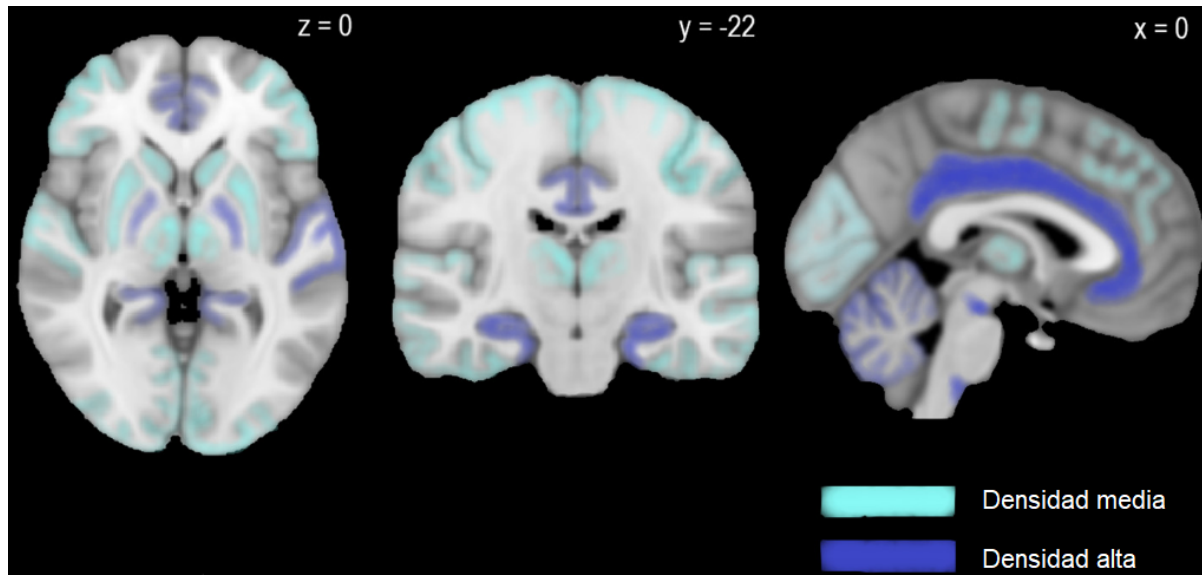


Figura 5. Distribución de receptores CB1 en el cerebro humano. Estas vistas; axial (izquierda), coronal (centro) y sagital (derecha) representan esquemáticamente regiones con una densidad de concentración media y alta de receptores CB1. Esta imagen es una extrapolación de un marcaje de distintas secciones a través de una autorradiografía cuantitativa marcando in vitro el receptor CB1 con el agonista cannabinoide sintético [^3H] CP55,940. Como fue descrito por Glass et al. (1997). La unión de [^3H] CPP55,940 >80 fmol/mg se definió como alto y 40-80 fmol/mg se definió como medio. Las Regiones con alta concentración de receptores CB1 incluye (en orden alfabético): amígdala (no visible), cerebelo, giro cingulado, núcleo motor dorsal del vago, corteza entorrinal, globo pálido, hipocampo, giro frontal medial, sustancia negra y área de Wernicke. Las regiones con concentración media de CB1 (en orden alfabético): corteza auditiva (derecha), núcleo caudado, núcleo mediodorsal del tálamo, corteza motora, giro occipitotemporal, putamen, corteza somatosensorial y corteza visual. Las coordenadas del Atlas del Instituto Neurológico de Montreal (x, y, z) se muestran arriba. (Adaptada de Bloomfield et al., 2019).

También ha sido descrito en animales no humanos que el THC produce cambios morfológicos en regiones cerebrales con alta expresión de receptores CB1 como la corteza cerebral (Downer et al., 2001) el hipocampo (Chan et al., 1998) y la amígdala (Heath et al., 1980). Estas alteraciones incluyen reducciones en el número de sinapsis (Heath et al., 1980), tamaño del cuerpo celular (Scallet et al., 1987) y longitudes dendríticas (Landfield et al., 1988). En convergencia con estos resultados, un menor volumen hipocampal bilateral ha sido reportado en consumidores frecuentes de cannabis (Bhattacharyya & Subhadip, 2020).

Tenemos entonces evidencia de alteraciones en la señalización de los circuitos neuronales, en la morfología celular y estructuras cerebrales asociadas producidas particularmente por el THC, sin embargo como fue mencionado anteriormente la cannabis contiene cientos de compuestos que actúan al mismo tiempo en diferentes receptores, lo que torna al estudio de este sistema algo muy complejo. De hecho últimamente se ha descubierto que otro cannabinoide, el

cannabidiol (CBD) funciona como neuroprotector y puede incluso revertir el impacto del THC (Fernández-Ruiz et al., 2013).

El sistema endocannabinoide no solo actúa en el cerebro, se asocia a una gran cantidad de procesos fisiológicos donde el CBD se ve involucrado, como en la modulación de la nocicepción, la regulación de la actividad motora, la función inmune y las respuestas inflamatorias, las acciones antiproliferativas en las células tumorales, el control del sistema cardiovascular, entre otros (Mackie., 2006).

Esta compleja interacción de la cannabis con el sistema endocannabinoide es capaz de estropear la función a largo plazo y consecuentemente procesos como la plasticidad sináptica: un mecanismo fundamental para el funcionamiento de los circuitos neuronales. En general, la activación del sistema endocannabinoide en la sinapsis conduce a una supresión corta o sostenida de la liberación de neurotransmisores modificando los procesos de potenciación a largo plazo (LTP), que es un aumento duradero en la fuerza de una sinapsis, y la depresión a largo plazo (LTD) que es un debilitamiento duradero de la fuerza sináptica. Ambos son mecanismos que pueden persistir durante horas o semanas y tienen implicaciones importantes en diversas formas de aprendizaje y memoria (Nicoll et al., 1995).

Memoria de trabajo y tarea “n-back”

La memoria de trabajo es considerada un sistema de almacenamiento temporal y manipulación de la información (Baddeley, 2003). La memoria de trabajo nos permite almacenar, manipular y utilizar información en cortos periodos de tiempo. Es un sistema muy eficiente y fundamental para la vida diaria, sin embargo, tiene limitaciones atencionales, en su capacidad y duración.

La memoria de trabajo mantiene la información en un estado de fácil acceso durante segundos o minutos. Es necesaria para el comportamiento futuro dirigido a objetivos y nos permite actuar más allá de los confines del aquí y ahora. El uso intencionado de la información mantenida temporalmente depende del objetivo (meta) y la estructura de la tarea, así como del contexto en el que se realiza. Estos aspectos proporcionan el andamio sobre el que procede la memoria de trabajo. En consecuencia, el conjunto de tareas, la planificación prospectiva y otras operaciones de control cognitivo son partes integrales del procesamiento de la memoria de trabajo. De acuerdo con esta visión de los componentes de la memoria de trabajo, ningún proceso (y, en consecuencia, ninguna estructura cerebral) es único o específico de la memoria de trabajo. Todo parece indicar que la memoria de trabajo es multicomponente e involucra distintas áreas cerebrales (Eriksson et al., 2016).

Diversos modelos se han propuesto para describir los mecanismos de la memoria de trabajo, el modelo multicomponente de Baddeley & Hitch (Baddeley & Hitch, 1974) es de lo más reconocidos y aceptados en la neurociencia. La versión actualizada de este modelo consta de 4 componentes: el circuito fonológico (o la memoria de trabajo verbal), la agenda visoespacial (procesamiento visual-espacial), el ejecutivo central que involucra el sistema de control atencional y el búfer episódico que fue el más recientemente introducido en este modelo como un sistema de almacenamiento temporal que modula e integra diferente información sensorial.

La **Figura 6** es una esquematización de los componentes anteriormente mencionados y sus interacciones. Como principal orquestador tenemos al ejecutivo central que funciona como centro de control: modula, integra, coordina y dirige información. Este conecta tanto con la agenda visoespacial que conlleva un procesamiento visual y generación de imágenes mentales, como con el bucle fonológico que es la versión auditiva de la imaginación mental que procesa tanto unidades lingüísticas como numéricas. Como último elemento de los sistemas fluidos tenemos al búfer episódico como un elemento de almacenamiento limitado y procesamiento sensorial. Solamente estas 2 entradas sensoriales son mencionadas puesto que son las más estudiadas. En el recuadro gris inferior se presentan a los sistemas cristalizados que están estrechamente vinculados con la memoria de largo plazo y que también se retroalimentan con los componentes principales del modelo. No podemos restringir estos componentes a una región cerebral única pero generalmente el ejecutivo central se ha vinculado al lóbulo frontal, la agenda visoespacial a áreas occipitales, el búfer episódico al lóbulo parietal y el bucle fonológico con áreas relacionadas al lenguaje como Broca y Wernicke.

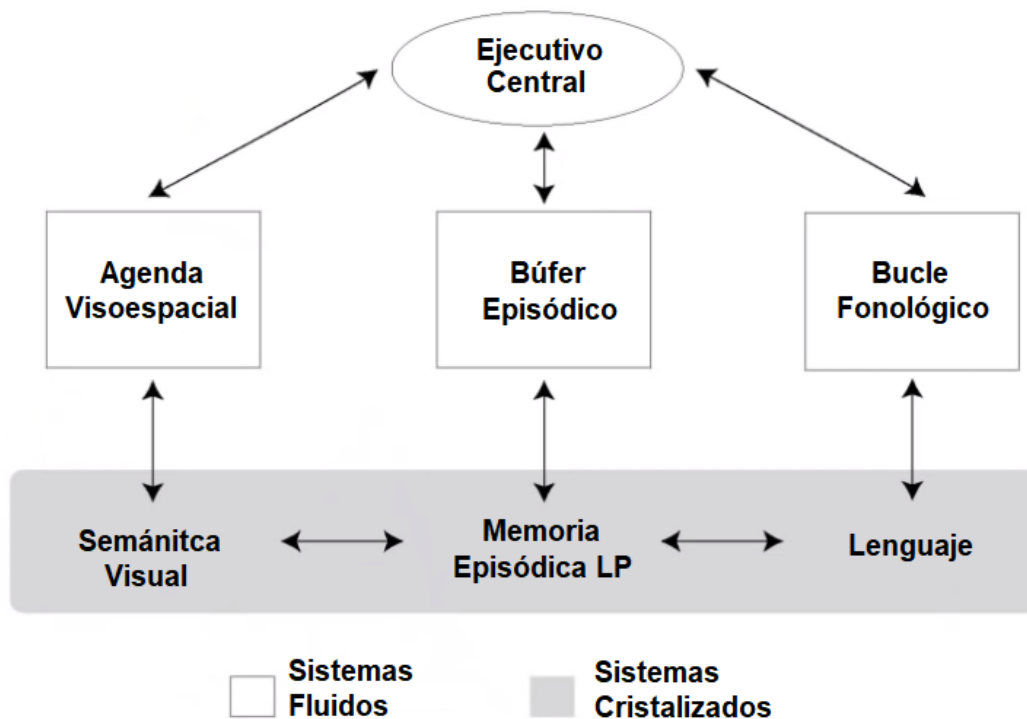


Figura 6. Modelo de memoria de trabajo multicomponente (Baddeley, 2000).

Tarea “n-back” y resonancia magnética funcional

Una de las tareas más comunes empleadas para estudiar la memoria de trabajo en humanos es la tarea “n-back” (Kirchner, 1958). En un paradigma típico de n-back, a los participantes se les presenta una secuencia de estímulos y se les pide que informen cuando un estímulo coincide con otro estímulo “n” ensayos anteriores. El rendimiento bajo diversos grados de carga de la memoria de trabajo (es decir, variando el número de “n”) se determina midiendo los tiempos de reacción y la precisión. Los parámetros del protocolo (por ejemplo, tipos de estímulos y objetivos) de las tareas n-back permiten investigar la memoria de trabajo en varios dominios y distintas poblaciones (Yaple & Arsalidou, 2018).

En los últimos años, esta tarea se ha combinado con la técnica de resonancia magnética funcional “fMRI”, por su siglas en inglés (*functional Magnetic Resonance Imaging*). Una técnica no invasiva de alta resolución espacial que nos permite estudiar la actividad cerebral a nivel de redes cerebrales.

La imagenología por resonancia magnética es una importante herramienta de diagnóstico e investigación. Como describen Imhof et al., 1994, se basa en el fenómeno de resonancia magnética nuclear: los átomos de hidrógeno “libres” (principalmente del agua) se organizan de manera paralela a un campo magnético exterior generado por el resonador magnético.

Alcanzan un nivel de energía más alto mediante la aplicación de una radiofrecuencia. Después de la excitación con radiofrecuencia, los átomos regresan a sus estados energéticos previos y envían ondas electromagnéticas (ondas de radio), que representan la señal de resonancia magnética. Diferentes cantidades de agua "libre" dan como resultado varias características de imagen. Normalmente, un mayor contenido de agua en los tejidos está representado por señales más fuertes. Las estructuras sin agua, como los tejidos calcificados o fibrosos, los tendones y los ligamentos, muestran señales más bajas. Las estructuras grasas tienen señales altas; las proteínas disueltas en agua "libre" cambian drásticamente la señal del agua. Además de estos parámetros básicos, los materiales paramagnéticos, ferro y diamagnéticos como la hemoglobina (Hb), o algunos que se introducen artificialmente, como los medios de contraste son responsables de los diferentes tonos de gris y revelan distintos procesos biológicos en el cuerpo. La resonancia magnética no está asociada con la radiación ionizante lo que la sitúa por encima de otras técnicas de imagen.

La fMRI mide de manera indirecta la actividad cerebral al detectar cambios metabólicos asociados al estado magnético de la hemoglobina (Hb). Cuando la Hb pasa de un estado de oxihemoglobina a desoxihemoglobina provoca un cambio local apreciable en la señal de MRI, que se conoce como nivel dependiente de oxigenación de la sangre o efecto BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*; Ogawa et al., 1990). La actividad neural precisa del abastecimiento de oxígeno para oxidar metabólicamente la glucosa, la principal fuente de energía de las células del organismo, y esta actividad va seguida por un aumento del flujo sanguíneo y, por consiguiente, de sangre oxigenada. Sin embargo, la extracción de oxígeno a través de las células gliales (astrocitos), las cuales abastecen a las neuronas, es menor en proporción a la que llega a través de la sangre por medio del aumento de flujo, este es un fenómeno neurovascular y produce un aumento en la señal local en secuencias especialmente sensibles. Se debe tener en cuenta que esta técnica genera una medida indirecta de la actividad neuronal.

Otro aspecto importante del efecto BOLD es que es una dinámica mucho más lenta que la actividad neuronal, la respuesta hemodinámica es un efecto posterior al periodo de actividad en el orden de los segundos en lugar de los milisegundos. No es una técnica de alta resolución temporal, pero sí cuenta con una alta resolución espacial que nos permite estudiar los patrones espaciales de activación.

Aplicar una tarea "n-back" dentro de un resonador magnético se ha convertido en un paradigma clásico para estudiar la actividad cerebral que subyace a estos procesos. Se llevó a cabo en 2012 un meta-análisis basado en coordenadas con 189 estudios de fMRI y memoria de trabajo en sujetos sanos (Rottschy et al., 2012). Éste análisis reveló el efecto robusto de una amplia red frontoparietal bilateral (**Figura 7**). Las regiones cerebrales que muestran una activación constante en los 189 experimentos se observaron simétricamente en ambos hemisferios en las áreas frontales de Brodmann 44 y 45, la ínsula anterior, la circunvolución frontal posterior superior (corteza premotora dorsal) y la circunvolución frontal inferior (corteza premotora ventral; extendiéndose hacia el área 44). Además, se encontró activación bilateral en el área motora medial pre suplementaria, así como en el surco intraparietal, el lóbulo parietal superior y

área parietal anterior. Además, la corteza prefrontal lateral mostró activación bilateral en las partes caudal y rostral. También se encontró activación bilateral en la corteza visual ventral así como en el lóbulo VI del cerebelo. La activación subcortical se encontró en regiones bilaterales del tálamo que conectan con las cortezas prefrontal y temporal y los ganglios basales izquierdos (Rottschy et al., 2012).

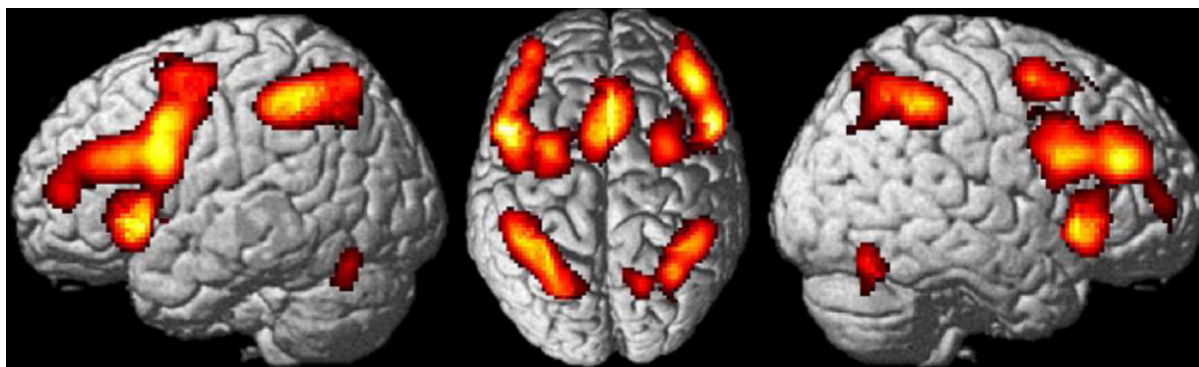


Figura 7. Efecto principal en los 189 experimentos de memoria de trabajo que revelan la activación bilateral constante de una red frontoparietal (Rottschy et al., 2012).

Esta red fronto-parietal también se conoce como “Red central ejecutiva” y se ha visto involucrada en la atención sostenida, la resolución de problemas complejos y la memoria de trabajo. Su aberrante funcionamiento se ha descrito en el consumo de sustancias y distintas patologías como la esquizofrenia, el autismo, la depresión, el Alzheimer (Menon, 2011).

El diseño de la tarea n-back con estímulos visuales (descrita en la metodología) que fue utilizada en este estudio proviene del “Proyecto del conectoma humano” (Barch et al., 2013), el cual es un proyecto a gran escala dirigido a construir un mapeo de redes cerebrales que contribuirá a describir la conectividad anatómica y funcional dentro del cerebro humano sano. El paradigma de fMRI de este proyecto fue elegido por su robustez, ya que fue generado a partir de múltiples tareas n-back anteriormente validadas y ha sido comprobado en un alto número de participantes (77). La aplicación de este paradigma del presente estudio en consumidores de cannabis contribuye a su validación en poblaciones latinoamericanas que utilizan sustancias como la marihuana.

Anteriormente se mencionó la participación de la anandamida en la recompensa y el placer. Pero esta no es su única función, se ha demostrado que la anandamida afecta la memoria de trabajo en ratas (Mallet & Beninger, 1996), debido a la similitud funcional con el THC es de esperarse que este también pueda afectar este sistema, y en humanos esto ha sido comprobado.

Memoria de trabajo, cannabis y fMRI

Los estudios sobre la relación entre el consumo de cannabis y la memoria de trabajo se han desarrollado en dos aproximaciones distintas: efectos agudos con resonancias farmacológicas en las cuales los consumidores realizan una tarea de memoria dentro del resonador magnético bajo los efectos de la cannabis y efectos crónicos, estudios que investigan el efecto a largo plazo donde los sujetos también realizan una tarea dentro del resonador pero en este caso en estados de abstinencia.

Para las resonancias farmacológicas que evalúan los efectos agudos de la cannabis es claro que la memoria de trabajo se ve comprometida. Como patrón general los consumidores se desempeñan peor que los sujetos controles (Crean et al., 2011) y tienen mayor activación de distintas áreas cerebrales particularmente en lóbulo parietal, esto se ha asociado a que los consumidores requieren mayor esfuerzo que los controles para desempeñarse en las pruebas de memoria (Bossong et al., 2014). Estos efectos son más evidentes en altas dosis, en las tareas más demandantes y en aquellos sujetos que consumen con menos frecuencia (Bhattacharyya y Schoeler, 2013).

Anteriormente se mencionó la “Red central ejecutiva” la cual participa activamente en los procesos de memoria de trabajo, otra red cerebral involucrada es la “Default Mode Network” o “DMN” por sus siglas en inglés. En español suele denominarse “Red de modo basal” (Saenger & Alcauter, 2012) haciendo referencia a un procesamiento cognitivo basal. La función de esta red es interesante ya que presenta un comportamiento inverso a la red ejecutiva, generalmente se desactiva durante las tareas que requieren atención externa y se activa durante los estados de reposo y procesos mentales internos, como la memoria autobiográfica, la teoría de la mente, el procesamiento autorreferencial y el pensamiento futuro (Buckner et al, 2008). Existe un consenso generalizado de que la “DMN” está anti-correlacionada con un sistema de atención externo. Varios estudios han encontrado que una menor actividad de DMN se asocia con un rendimiento más exitoso en una serie de tareas cognitivas dirigidas a objetivos (Anticevic et al., 2010).

En relación al funcionamiento de esta red; otro de los hallazgos más interesantes de los efectos agudos de la cannabis es que al momento de realizar una tarea de memoria de trabajo, áreas de la red no presentan una adecuada desactivación y por lo tanto el desempeño se ve afectado (Bossong et al., 2013), específicamente el área o nodo posterior de la red correspondiente al cíngulo posterior, entre menos se desactivó este nodo peor fue el desempeño en la tarea.

En concordancia con lo anterior Kristen C. S. y colaboradores en 2020 llevaron a cabo un experimento aleatorio doble ciego con administración de THC, donde evaluaron la memoria de trabajo visual y una métrica de divagación mental o “mind-wandering” como autorreporte. Los autores reportan que el THC deteriora la memoria de trabajo visual y que esta deficiencia puede estar relacionada tanto con un aumento de la divagación mental y una disminución de la capacidad de monitoreo del desempeño en la tarea.

Por lo tanto, es claro que bajo los efectos agudos de la cannabis la capacidad de la memoria de trabajo se ve afectada. Y si estos efectos permanecen incluso después de los estados de intoxicación, es una pregunta clave que aún no ha sido contestada concretamente y a la cual pretendemos contribuir con este estudio.

Para los efectos crónicos evaluados con estudios en abstinencia, los resultados son contradictorios posiblemente debido a la amplia gama de diferentes tareas de memoria de trabajo utilizadas. Algunos estudios muestran resultados similares a los efectos agudos sobre todo en adolescentes, pero otros reportan que no hay diferencia alguna tanto en el desempeño como en la actividad cerebral (Broyd et al., 2016).

La mayoría de los estudios reportan un desempeño igual entre consumidores y controles acompañado de una mayor activación de áreas relacionadas con la memoria de trabajo lo que refleja un efecto de ineficiencia neurofisiológica. También se ha reportado activación de otras áreas no relacionadas con la memoria de trabajo lo revela un efecto compensatorio o cambio de estrategia para que los consumidores puedan desempeñarse adecuadamente (Bossong et al., 2014). Esto sugiere que los consumidores crónicos de cannabis experimentan déficits neurofisiológicos sutiles que compensan trabajando más arduamente e involucrando regiones cerebrales adicionales para satisfacer las demandas de la tarea.

Un estudio longitudinal de Cousijn y col en 2013 donde se hizo una evaluación de referencia de la memoria de trabajo en consumidores y se le dio seguimiento 3 años después, acompañado de una evaluación estructural y funcional de la red de memoria de trabajo. No encontró diferencia alguna tanto en el desempeño como en la integridad de la red estudiada. Los autores reportan que los puntajes de la segunda medición fueron mejores que en la evaluación inicial en ambos grupos y concluyen que existe la posibilidad de que las deficiencias en la memoria de trabajo preceden al uso de cannabis, es decir, es un factor de riesgo que podría derivar en un consumo crónico.

Podemos concluir que los resultados sobre los efectos a largo plazo son contradictorios, aún no hay un consenso, por lo tanto el presente estudio puede aportar información valiosa para esclarecer este tema, además estos estudios han sido realizados únicamente en países desarrollados donde las condiciones son distintas a las nuestras, es fundamental realizar esta investigación sobre la memoria y la cannabis en la población Mexicana.

Justificación

El consumo de cannabis en el país aumenta y aún no son claros los efectos a largo plazo de esta planta en la función cognitiva. La capacidad de estudiar no invasivamente la función cerebral a través de resonancia magnética funcional, brinda al presente estudio una oportunidad única para estimar las afectaciones en la memoria de trabajo y su relación a la actividad de redes cerebrales y de esta manera contribuir al entendimiento de los efectos de esta planta en el cerebro humano.

Preguntas de investigación

- ¿Existe una diferencia en el desempeño en una prueba “n-back” entre los consumidores de cannabis y los no consumidores?
- ¿Existe una diferencia en la actividad de redes que subyace al proceso de memoria de trabajo entre ambos grupos?

Hipótesis

- Los consumidores y los controles presentarán un mismo desempeño en la prueba de memoria de trabajo.
- Los consumidores presentarán una mayor activación de áreas cerebrales involucradas en la memoria de trabajo.

Objetivos

- Evaluar el desempeño de sujetos consumidores de cannabis en una prueba “n-back” y contrastarlo con aquellos que no consumen cannabis.
- Analizar los patrones de activación de ambos grupos al realizar la prueba de memoria de trabajo.

Metodología

Sujetos

La muestra estuvo conformada por un total de 27 participantes:

- 14 hombres consumidores regulares de marihuana de edad promedio 23.7 y desviación estándar: ± 3.74 años.
- 13 hombres no consumidores de edad promedio: 26.4 años y desviación estándar: ± 6.09 años.

Los consumidores se consideran de consumo regular de marihuana y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad de 18 a 35 años, sexo masculino y un consumo mínimo de marihuana de 3 cigarrillos por semana durante los últimos 6 meses.

Los criterios de exclusión que fueron considerados durante el estudio son los siguientes: antecedentes patológicos y estructurales a nivel del sistema nervioso central, antecedentes personales de patología psiquiátrica y consumir medicamento controlado. El hallazgo de evidencias psicopatológicas o radiológicas, así como el deseo de dejar de participar, se consideraron criterios de eliminación. El proyecto se encuentra autorizado por el comité de bioética del Instituto de Neurobiología (UNAM).

Se dio a conocer el proyecto de “Marihuana y Cerebro” a través de redes sociales y anuncios distribuidos en universidades y vía pública en el área metropolitana de Querétaro, reclutando así a los sujetos participantes. Se les explicó de manera oral y mediante un documento por escrito, el objetivo del protocolo de investigación y los procedimientos necesarios. Posterior a la firma de un consentimiento, los sujetos participaron en dos sesiones de evaluación. La primera consistió en una evaluación neuropsicológica y la segunda consistió en el estudio de Resonancia Magnética funcional, una serie de cuestionarios auto aplicables y un test rápido de antidoping (Diagmex) en orina para confirmar el consumo de marihuana y descartar el consumo reciente de cocaína, anfetaminas, opiáceos y metanfetaminas. Los consumidores presentaban 24 horas de abstinencia de cannabis previas al estudio.

Evaluaciones neuropsicológicas y cuestionarios de consumo

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

1. Shipley-2, Escala breve de Inteligencia: ésta prueba de tamizaje que, evalúa de manera breve la inteligencia en niños, adolescentes y adultos, mediante la evaluación de dos tipos de inteligencia la fluida y cristalizada, proporcionando una medida confiable de la capacidad intelectual y el deterioro cognitivo a través de tres subpruebas: vocabulario, que

mide actividades cristalizadas; abstracción, mide habilidades fluidas; bloques, mide habilidades fluidas (Shipley et al., 2014).

2. Calendario de consumo de marihuana y entrevista: instrumento diseñado para recabar los hábitos de consumo de marihuana en meses y años, así como el inicio de consumo y consumo de otras sustancias diferentes a la marihuana.

3. NSE-AMAI 8X7: Nivel Socioeconómico AMAI 8X7, clasificación más usada para discriminar los comportamientos sociales, políticos y de consumo de productos y medios. Caracteriza el nivel de bienestar del hogar en siete niveles y 8 indicadores; número de cuartos o habitaciones, tipo de piso, número de baños, regadera, estufa de gas, número de focos, número de automóviles y escolaridad de la persona que más aporta.

4. AUDIT: es un método de tamizaje que nos permite evaluar la dependencia al alcohol con respecto al consumo reciente, es de carácter orientativo, no sustituye la opinión médica. Contiene 10 ítems, que evalúan el consumo de riesgo de alcohol, síntomas de dependencia y consumo perjudicial (Babor et al., 2016).

5. Fagerstrom: esta prueba de tamizaje proporciona una medida ordinal de la dependencia de la nicotina, contiene 6 ítems que evalúan la cantidad de consumo de cigarrillos, compulsión al uso y dependencia (Fagerstrom, 1989).

Adquisición de imágenes

Los estudios de imagen se llevaron a cabo en el Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM), del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, Querétaro. Para la adquisición de imágenes se utilizó un resonador de 3 Teslas marca Philips Achieva TX, con antena de cabeza de 32 canales. La adquisición de datos de imagen incluyó:

(1) Volúmenes estructurales: consisten en imágenes de alta resolución 3D pesadas a T1 con secuencias de pulsos turbo field echo, resolución espacial de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, matriz 256×256 , tiempo de repetición (TR) de 8 ms, tiempo de eco (TE) de 3000 ms, ángulo de excitación de 8° .

(2) Volúmenes funcionales: consisten en imágenes eco-planares pesadas a T2*, con una resolución espacial de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, matriz de 80×80 , tiempo de repetición de dos segundos (TR = 2000 ms), tiempo de eco (TE) 30 ms, ángulo 90° , 42 cortes por volumen adquiridos intercaladamente, adquiriendo un total de 144 volúmenes.

Tarea cognitiva

La tarea de memoria de trabajo es un paradigma “n-back” y fue tomada del “Proyecto del conectoma humano” (Barch et al., 2013). Se basa en un diseño de bloques y originalmente cuenta con 2 cargas de memoria (0-atras y 2-atras), pero se optó por incrementar la dificultad utilizando una carga de memoria más alta (1-atras y 2-atras). Por practicidad también se decidió no presentar la corrida múltiples veces como en el estudio original.

La tarea demanda al sujeto retener información a corto plazo, almacenando la información de una imagen y reconociéndola entre estímulos posteriores. Esta tarea activa de manera robusta las redes cerebrales involucradas en la memoria de trabajo y la comparación de las cargas de memoria permite evaluar la activación que se asocia específicamente con la memoria de trabajo en lugar de la función cognitiva en general. Los estímulos visuales utilizados son imágenes con rostros, partes del cuerpo humano, herramientas y lugares.

El paradigma fue diseñado utilizando el software E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA), que es un programa para la investigación del comportamiento, que proporciona un tiempo de precisión de milisegundos.

En la **figura 8** se esquematiza la estructura del paradigma. Los cuadros azules representan los bloques 2-atras y los cuadros celestes representan los bloques 1-atras. En total la tarea tiene 8 bloques, 4 para cada condición. Cada bloque dura 25 segundos y contiene 10 ensayos de 2.5 segundos, 2 segundos el estímulo y una cruz de fijación de 500 milisegundos.

Al inicio de la corrida tenemos una señal de inicio de 8 segundos, y antes de cada bloque tenemos una señal que especifica la carga de memoria. Cada 2 bloques se presenta una cruz de fijación de 15 segundos y la tarea dura un total de 4.8 minutos. En la parte inferior de la figura se presenta 1 ensayo para cada carga de memoria indicando el estímulo objetivo que debe ser reconocido por los participantes, quienes responden presionando las botones. Los estímulos se presentan aleatoriamente y son imágenes tanto a color como en blanco y negro.

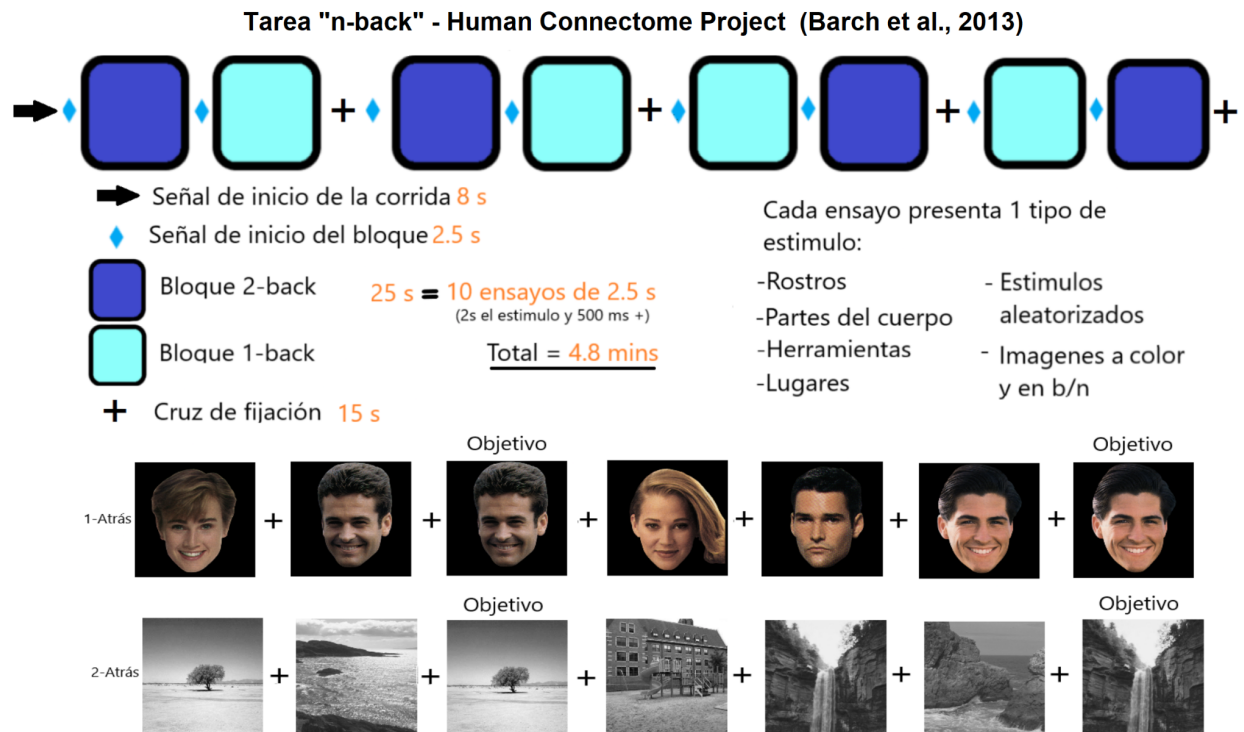


Figura 8 . Estructura, secuencia y tiempos de la tarea n-back.

Preprocesamiento y análisis de imágenes

Para el preprocesamiento y análisis de los datos de resonancia magnética funcional se utilizó la herramienta FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) (Woolrich et al., 2001) de la librería de software especializado FSL versión 6.0.2 (FMRIB's Software Library) (Smith et al., 2004). Previo al análisis estadístico se realizó un preprocesamiento de los volúmenes estructurales y funcionales como control de calidad, el cual incluye los siguientes procedimientos:

En volúmenes estructurales:

- Extracción de la imagen del cerebro, mediante la herramienta BET (Smith, 2002).

En volúmenes funcionales:

- La extracción cerebral (BET; brain extraction) se aplica para crear una máscara cerebral a partir del volumen medio en los datos de fMRI. Esto suele ser mejor que el simple umbral basado en la intensidad para deshacerse de los voxels no deseados en los datos de fMRI (Smith, 2002).
- Corrección de movimiento, mediante la herramienta MCFLIRT adicionando parámetros estándar + extendidos (Jenkinson et al., 2002).

- Corrección de la adquisición intercalada para sincronizar el orden temporal de los cortes (slice timing correction).
- Filtrado temporal pasa altas, con límite de 1/100 Hz ("High pass").
- Suavizado espacial de 5mm (spatial smoothing). Se lleva a cabo en cada volumen del conjunto de datos fMRI por separado. Lo que permite incrementar el cociente señal/ruido y aumentar la validez del análisis estadístico.

Análisis de neuroimagen

Análisis de primer nivel: Se realizó un análisis de actividad en respuesta a la tarea basado en el modelo lineal general. Se modeló temporalmente con base en los periodos de activación y de reposo de la tarea incluyendo los 2 contrastes principales: 1 back > 2 back y 1 back > 2 back, así como el promedio de cada condición. Como regresores se utilizaron los parámetros de movimiento y señal de otros tejidos cerebrales derivados del preprocesamiento. Esto generó los mapas de activación cerebral para cada sujeto, representativos de los contrastes estadísticos. Consecutivamente estos mapas fueron registrados a la imagen estructural de cada participante utilizando la función de costo "BBR" (Boundary-Based Registration) que genera un registro basado en límites, aumentando sustancialmente la calidad del registro. Posterior al análisis estadístico los datos se normalizaron y registraron en el espacio estándar MNI152 (Atlas del Instituto Neurológico de Montreal).

Análisis de segundo nivel: Con la intención de comparar los mapas entre los grupos se empleó un modelo de efectos mixtos que considera la variabilidad entre e intra sujetos y permite hacer inferencias poblacionales con los resultados. Se llevaron a cabo contrastes tanto para el promedio de activación de la condición 1-atrás y 2-atrás como para la comparación de las condiciones entre los grupos. Tanto en el primer como en el segundo nivel se establecieron umbrales de significancia para cluster de $Z = 3.1$ y $p = 0.05$ para la corrección estadística. Para este análisis de mayor nivel se seleccionó el modelado multinivel para análisis de grupos "FLAME" (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) (Woolrich et al., 2004). También se exploró la actividad restringiendo los análisis a una máscara de los mapas cerebrales pertenecientes a la condición 1-atrás, procedimiento que se explica en la sección de los resultados.

Una vez identificadas las regiones cerebrales que presentaron diferencias entre los grupos se extrajo el porcentaje de cambio de la señal de las regiones de interés y de ambos grupos con la herramienta FEATQUERY (Woolrich et al., 2004) que permite convertir a porcentaje de cambio de señal los parámetros estimados.

Análisis conductual

Para analizar los datos conductuales se emplearon pruebas estadísticas y gráficas con aproximaciones paramétricas y no paramétricas con el software R Studio versión 1.2.5 que son descritas detalladamente en la sección de los resultados.

Resultados

A continuación se presentan los resultados del estudio organizados en 2 secciones:

- 1 - a) Características sociodemográficas de la muestra
 - b) Resultados conductuales de la tarea
- 2 - Resultados de los análisis de neuroimagen

1a) - Características sociodemográficas de la muestra

Para los análisis se incluyó un total de 27 sujetos: 14 consumidores regulares de cannabis y 13 controles no consumidores, las características de los grupos y la comparación estadística se describen en en la **Tabla 1**. Para la comparación estadística se realizaron pruebas de Wilcoxon las cuales revelaron que no hubo diferencias significativas en edad, nivel de escolaridad o nivel socioeconómico. Tampoco en el consumo de alcohol o tabaco. De la misma manera el puntaje Shipley no difiere significativamente entre los grupos lo cual fue probado a través de una prueba *t* para muestras independientes.

Tabla 1. Características de las muestras				
Características	Consumidores de Cannabis n=14	Sujetos control n=13	<i>p</i>	Estadístico
Media ± DE				
Edad (años)	23.7 ± 3.74	26.4 ± 6.09	0.44	W = 75
Nivel de Escolaridad	Licenciatura	Licenciatura/Posgrado	-	-
Nivel Socioeconómico (AMAI X87)	A/B Planeacion y futuro	A/B Planeacion y futuro	-	-
Puntaje Shipley	122.35 ± 10.95	122.7 ± 9.71	0.93	t = -0.8
Edad de inicio de consumo de Cannabis (años)	18.07 ± 2.12	-	-	-
Años de consumo (años)	5.05 ± 2.24	-	-	-
Consumo mensual (cigarrillos de Cannabis)	29.85 ± 26.3	-	-	-
Consumo ultimos 6 meses (cigarrillos de Cannabis)	167.85 ± 163.17	-	-	-
Consumo total (cigarrillos de Cannabis)	1696.6 ± 1503	-	-	-
Tiempo de abstinencia al momento del estudio (horas)	28 ± 24.7	-	-	-
AUDIT ¹	5.45 ± 3.77	4.83 ± 4.13	0.68	W = 73
Fagerstrom ²	0.1 ± 0.31	0 ± 0	0.31	W = 73

¹ Trastornos debido al uso de Alcohol: 0-7 = Consumo de bajo riesgo, 8-15 = Consumo de riesgo, 16 o > = Posible problema de consumo o dependencia

² Test de dependencia a la nicotina: 0-1 = Dependencia muy baja, 2-3 = Dependencia baja, 4-5 = Dependencia moderada, 6-7 = Dependencia alta, 8-10 = Dependencia muy alta

Tabla 1. Variables sociodemográficas y de consumo de sustancias (media ± desviación estándar).

1b) - Resultados conductuales de la tarea n-back

En esta sección se presentan los resultados del análisis conductual. En la **Tabla 2** se muestran los porcentajes de respuestas correctas y los tiempos de reacción para cada grupo, así como la comparación estadística. Se realizaron pruebas no paramétricas de Wilcoxon entre grupos las cuales no revelan diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las métricas.

Tabla 2. Desempeño en la tarea				
Métrica de desempeño	Consumidores de Cannabis	Sujetos control	p	Estadístico
	Media ± DE			
Respuestas correctas (%)	47.56 ± 18.11	57 ± 9.45	0.22	W = 65.5
Respuestas correctas 1-back (%)	46.46 ± 16.57	55.76 ± 7.73	0.15	W = 62
Respuestas correctas 2-back (%)	48.07 ± 21.62	58.26 ± 12.34	0.31	W = 70
Tiempo de reacción en respuestas correctas (ms)	1171.53 ± 226.49	1144.15 ± 159.72	0.21	W = 6390.5
Tiempo de reacción 1-Back (ms)	1147.89 ± 278.97	1090.82 ± 200.58	0.12	W = 1674
Tiempo de reacción 2-Back (ms)	1215.77 ± 276.57	1198.49 ± 191.18	0.44	W = 1526.5

Tabla 2. Desempeño de los grupos en la tarea “n-back”. Se muestra el porcentaje de respuestas correctas y el tiempo de reacción (ms = milisegundos) total y para ambas cargas de memoria (media ± desviación estándar).

La **figura 9** muestra una representación gráfica del desempeño de grupos en la tarea utilizando gráficos de violín con un diagrama de caja. Esta aproximación no-paramétrica nos brinda información sobre las distribuciones de los datos. Se observa que el desempeño de ambos grupos fue bastante bajo, esto demuestra que la tarea fue altamente demandante para ambos grupos, y aunque los controles parecen presentar un mejor desempeño que los consumidores, como se mencionó anteriormente, la comparación no es significativa.

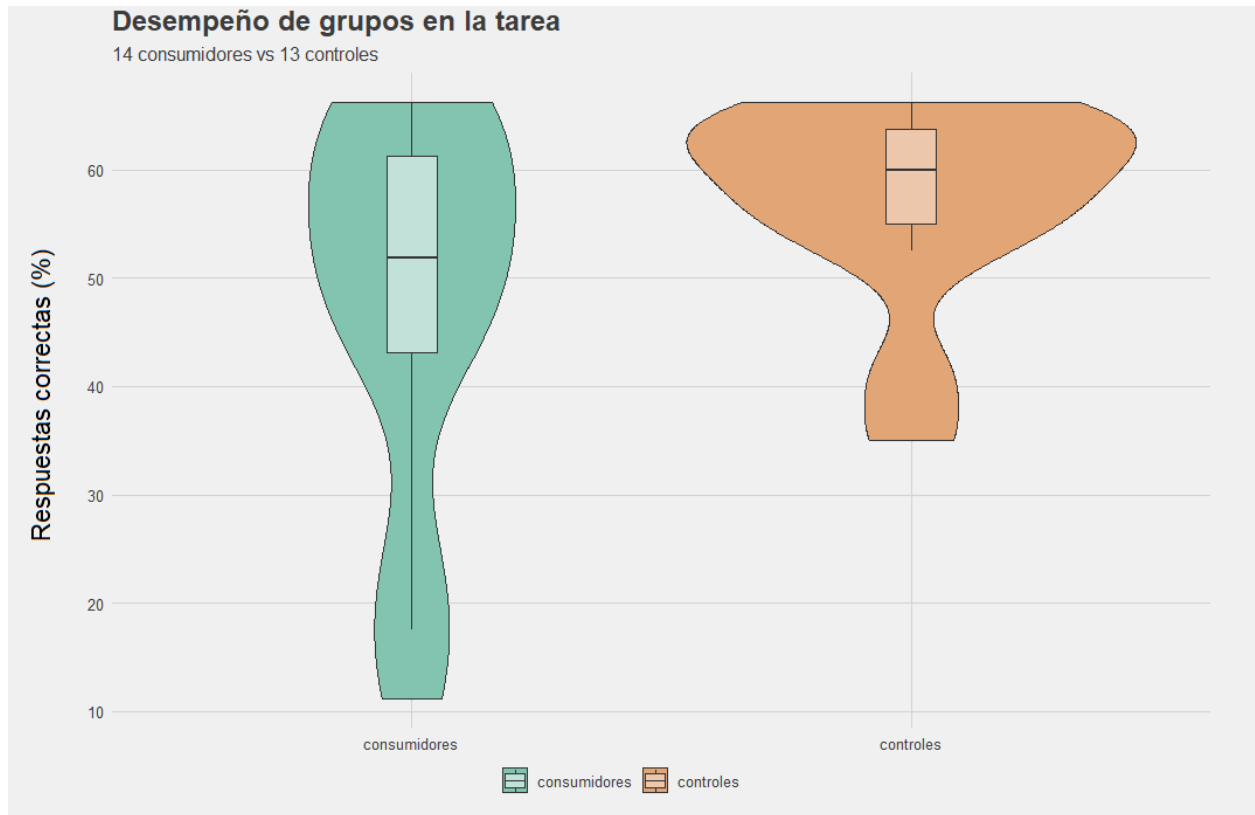


Figura 9. Desempeño de los grupos en la tarea según el porcentaje de respuestas correctas para consumidores (verde) y controles (naranja).

Con la finalidad de visualizar los resultados para cada una de las cargas de memoria (1-back y 2-back) se generó un gráfico tipo “raincloud” (**Figura 10**). Este tipo de gráficos son una herramienta intuitiva y robusta de visualización. Combina un diagrama de caja, medio diagrama de violín y los puntos del set de datos. Proporciona una descripción general de los datos, la distribución de probabilidad y la inferencia estadística a través de medianas e intervalos de confianza.

En la **figura 10** se muestra el porcentaje de respuestas correctas y las 2 cargas de memoria. Los grupos se distinguen con diferentes colores, consumidores (verde) y controles (naranja). En términos generales, los consumidores presentaron un peor desempeño; con medianas más bajas que los controles en ambas cargas además de una mayor dispersión. Los controles presentan un mejor desempeño que los consumidores sin embargo la comparación no es significativa. Contrario a lo esperado, para ambos grupos el desempeño fue ligeramente mejor en la carga de memoria más demandante (2-back).

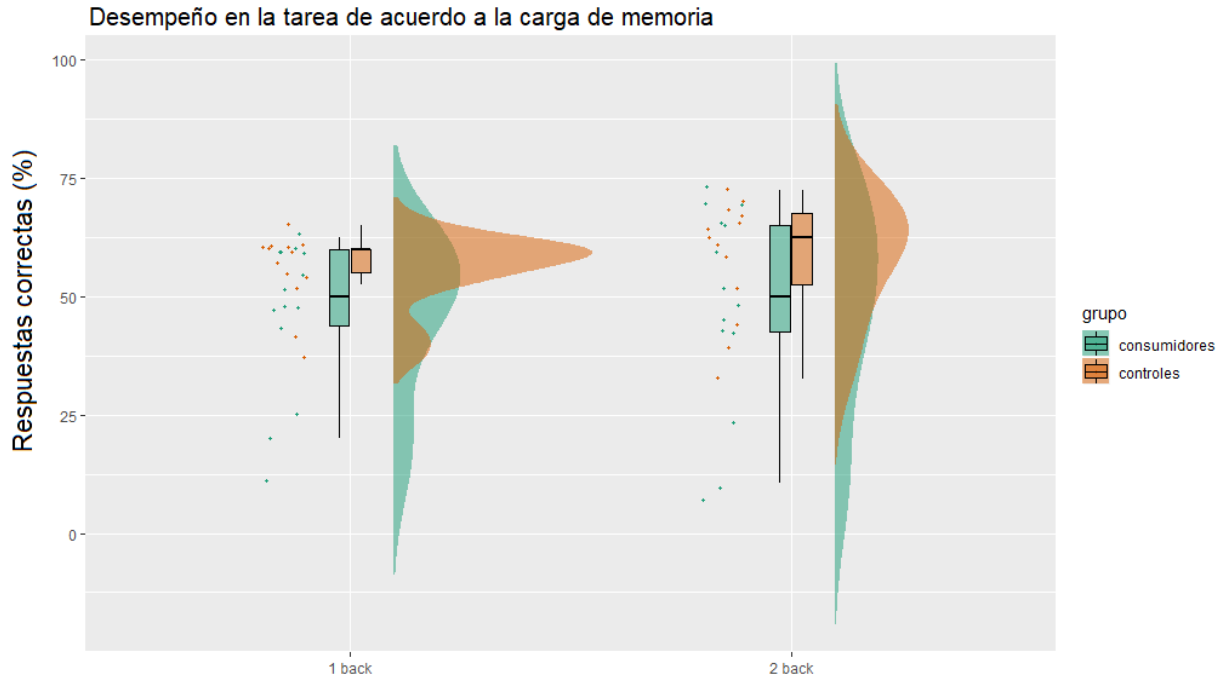


Figura 10. Gráfico “raincloud” que muestra el desempeño por carga para ambos grupos consumidores (verde) y controles (naranja).

Los tiempos de reacción más bajos para las respuestas correctas representan un mejor desempeño. Para visualizar estos datos se generaron diagramas de violín con los tiempos de reacción (**Figura 11**) y se observa un patrón similar a los resultados anteriores: los consumidores presentan mayor dispersión y una mediana ligeramente más alta, mientras que los controles están más concentrados en un rango y respondieron más rápidamente.

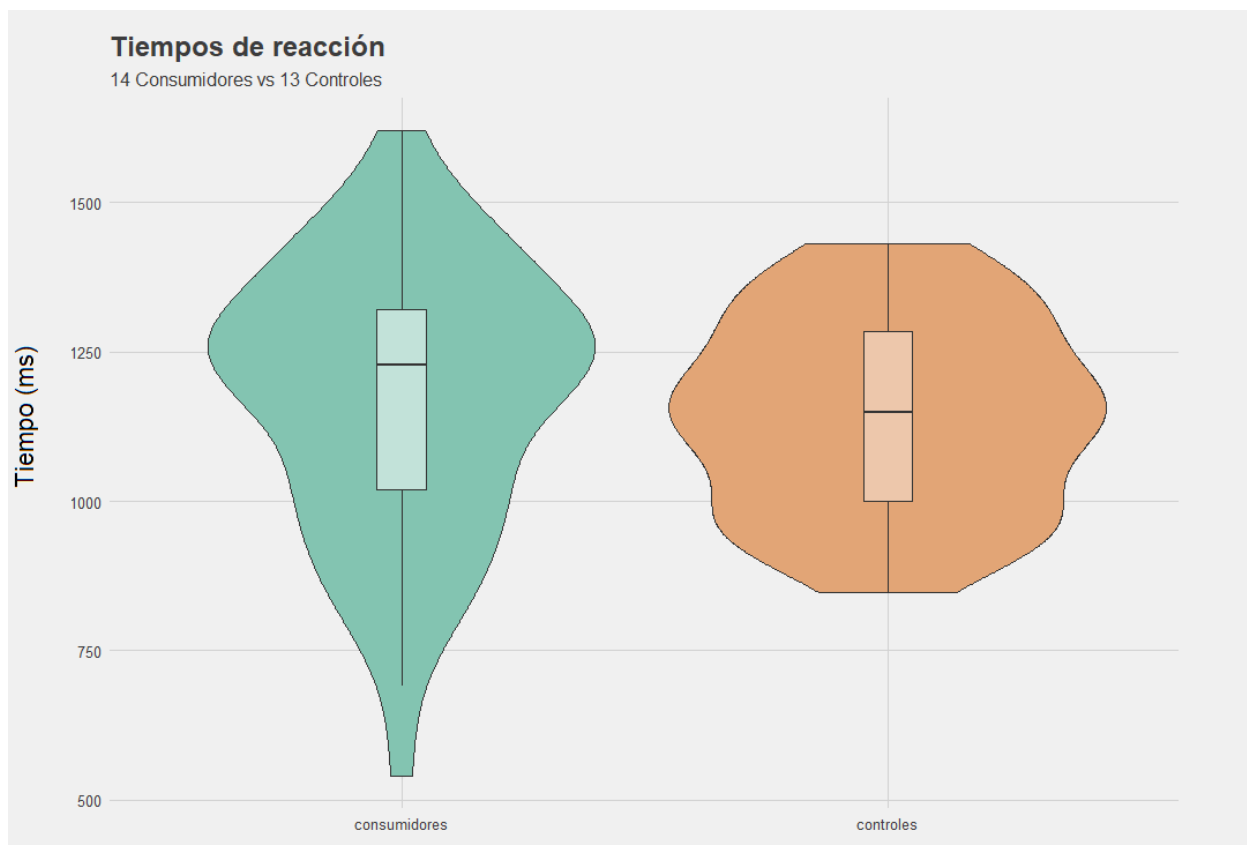


Figura 11. *Tiempos de reacción para las respuestas correctas (ms = milisegundos); consumidores (verde) y controles (naranja).*

En términos generales, los sujetos control se desempeñaron mejor que los consumidores en la tarea de memoria de trabajo, sin embargo no se encontró ninguna diferencia significativa entre las métricas. Para explorar la posible influencia de las variables de consumo de cannabis en el desempeño de la tarea se calculó para los consumidores un coeficiente de correlación de Pearson evaluando la relación entre el porcentaje de respuestas correctas y el consumo total de cigarrillos de cannabis. Hubo una correlación negativa entre las dos variables: $r = -0.47$, $r^2 = 0.22$, $n = 14$, $p = 0.089$. Un diagrama de dispersión resume los resultados (**Figura 12**). Hubo una tendencia de correlación negativa baja entre el porcentaje de respuestas correctas y el consumo total de cannabis. Los aumentos en el consumo se correlacionaron marginalmente con una disminución en el desempeño ($p = 0.089$). Las demás variables como la edad de inicio del consumo o el consumo en los últimos 6 meses no presentaron asociaciones con el desempeño de la tarea.

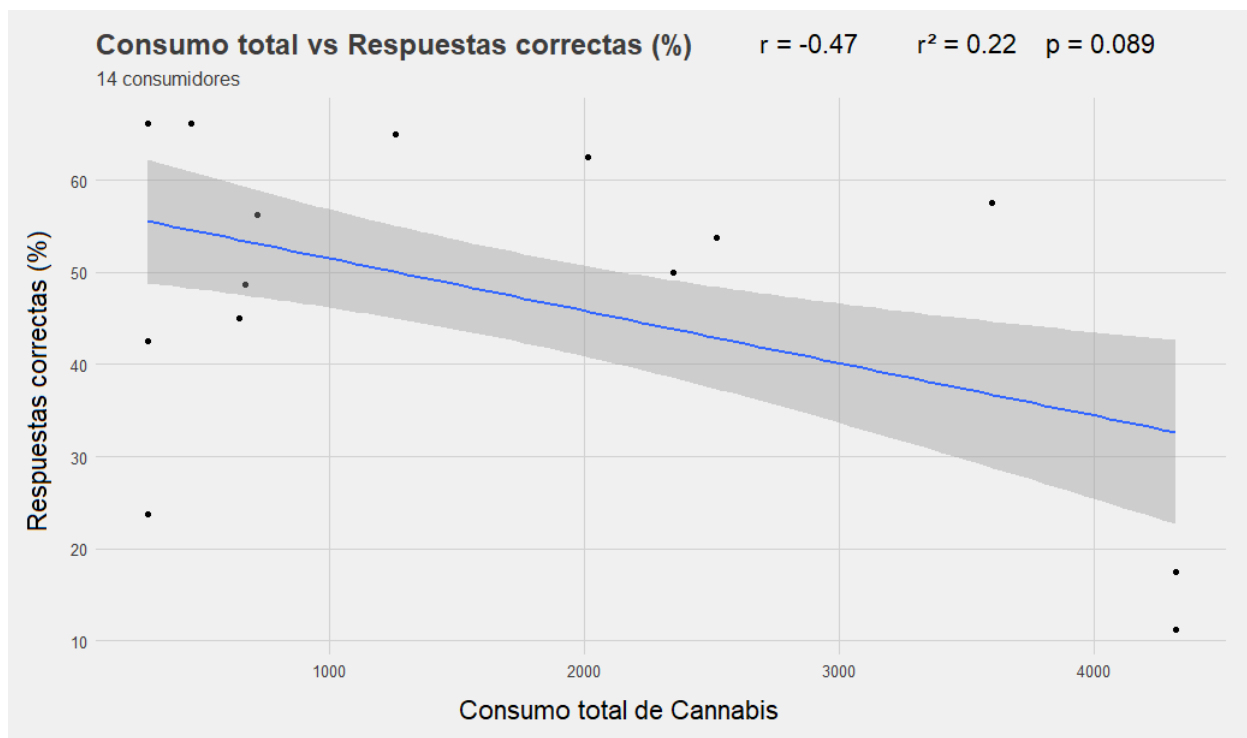


Figura 12. Diagrama de dispersión para la correlación entre el porcentaje de respuestas correctas y el consumo total de cigarrillos de cannabis (r = coeficiente de correlación, r^2 = cuadrado del coeficiente, p = valor p).

2 - Resultados de los análisis de neuroimagen

Se obtuvieron los mismos patrones de activación que el estudio original del cual se replicó la tarea n-back (Barch et al., 2013). La **figura 13** muestra el promedio de los mapas de activación en la condición 1-back para ambos grupos (consumidores en colores fríos y controles en colores cálidos). Las áreas de activación de los controles están sobrepuestas a las de los consumidores y se presentan sobre el espacio estándar “ICBM 152” con superficie suavizada del software “BrainNet” (Xia et al., 2013)

Se observan áreas frontales, parietales y visuales pertenecientes a la red central ejecutiva.

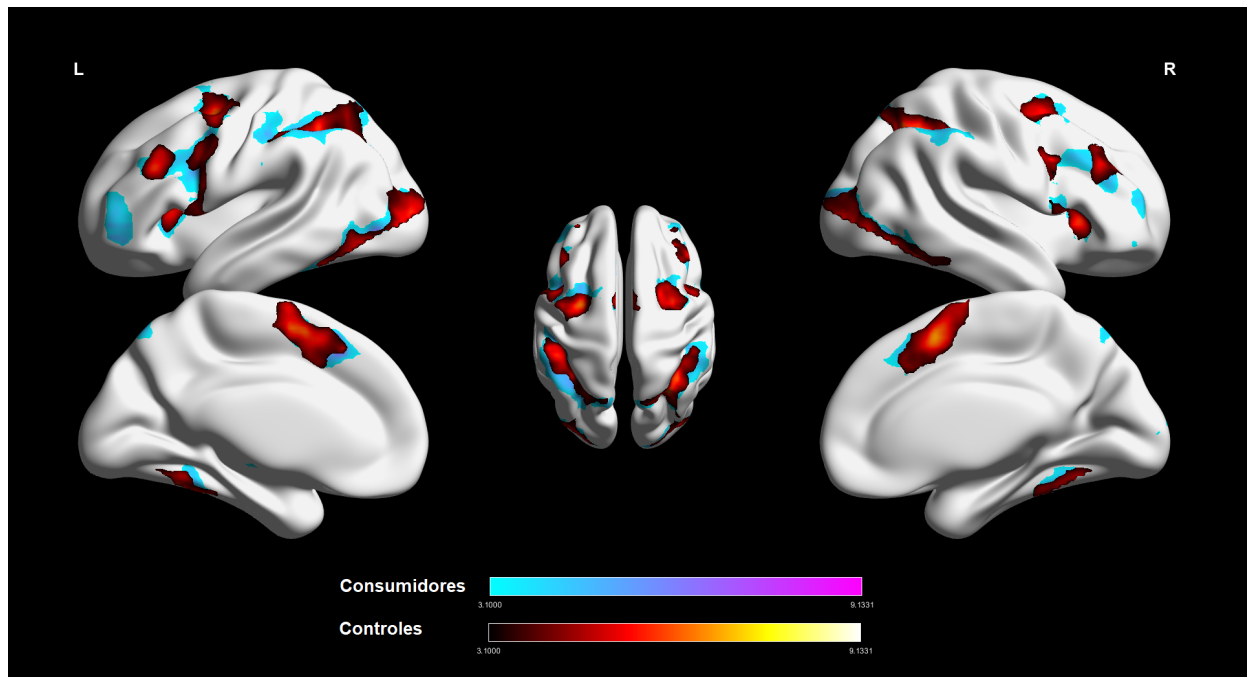


Figura 13. Mapas de activación promedio de cada grupo para la condición 1-back, las barras de color representan los valores Z, L = izquierda, R = derecha.

Estos patrones de activación se utilizaron para crear una máscara binaria, la cual se genera uniendo los mapas de cada grupo y convirtiéndolos a valores binarios. Posteriormente se utiliza dicha máscara para limitar el análisis estadístico a estas regiones. La comparación de la actividad entre los grupos asociada a la condición 1-back reveló en los consumidores una mayor activación en 2 áreas distintas: el polo frontal izquierdo y la corteza parietal superior izquierda. Estos resultados se muestran en la **Figura 14 y la Tabla 3**. Es importante mencionar que previo al análisis con la máscara de red, se hizo una exploración global del cerebro en la cual solamente el área frontal izquierda emerge como significativa. En los análisis de la condición 2-back, no hubo hallazgos significativos.

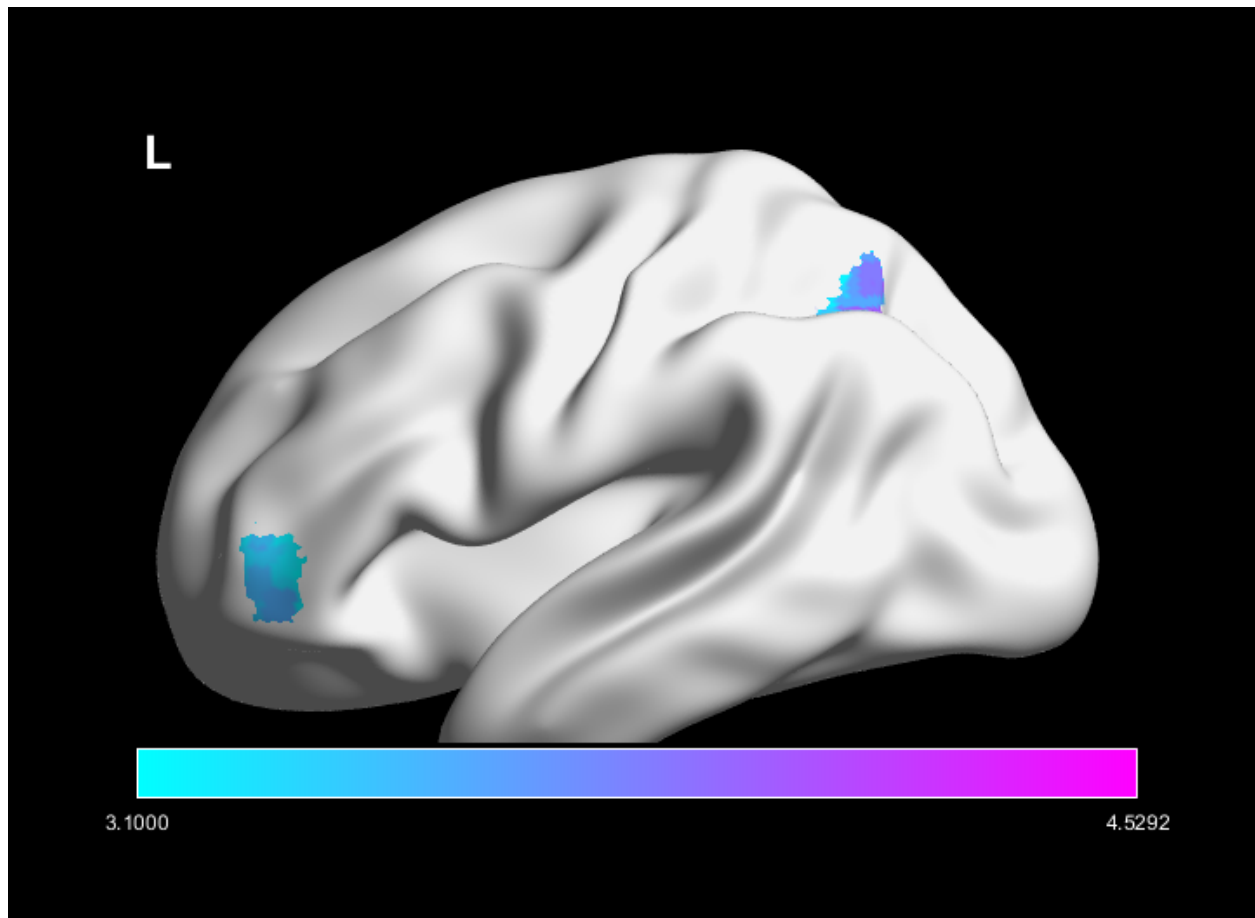


Figura 14. Mapa de activación de los consumidores resultante del contraste consumidores > controles de la condición 1 back, utilizando la máscara de la red. La barra de color representan los valores Z, L = izquierda, corregido por cluster con valor $Z = 3.1$ y $p = 0.05$.

Indice	Voxeles	p	Z-MAX	x	y	z	Hemisferio	Región antaomica
1	127	0.0047	4.4	-32	44	4	Izquierdo	Polo frontal
2	65	0.0468	3.98	-30	-60	44	Izquierdo	Parietal Superior

Tabla 3. Clusters significativos de la condición 1-back en los consumidores. Coordenadas en milímetros del punto de máxima activación con su valor p , el valor máximo de Z y su ubicación anatómica.

El cluster número 1 de mayor tamaño, incluye a la corteza lateral frontopolar izquierda. Mientras que el cluster posterior número 2 de menor tamaño incluye: la corteza superior parietal, el surco intraparietal, el giro angular y el giro supramarginal (basado en el atlas “Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas”).

Con la finalidad de caracterizar el patrón de las diferencias de la señal BOLD entre los grupos, se extrajo el porcentaje de cambio de la señal de ambas regiones y de ambos grupos. **La figura 15** muestra el cambio de señal del área parietal en porcentaje y la comparación entre grupos en un diagrama de cajas y bigotes. Comprobando la significancia del cambio BOLD y estimando el tamaño del efecto entre los grupos, se realizó una prueba t de muestras independientes, $t(18.56) = 4.6$, $p = 0.00014$. Y se calculó la D de Cohen (una medida sin escala que estima la media de la separación entre los grupos en términos de la desviación estándar). Se obtuvo una $d = 1.79$ que indica un efecto grande.

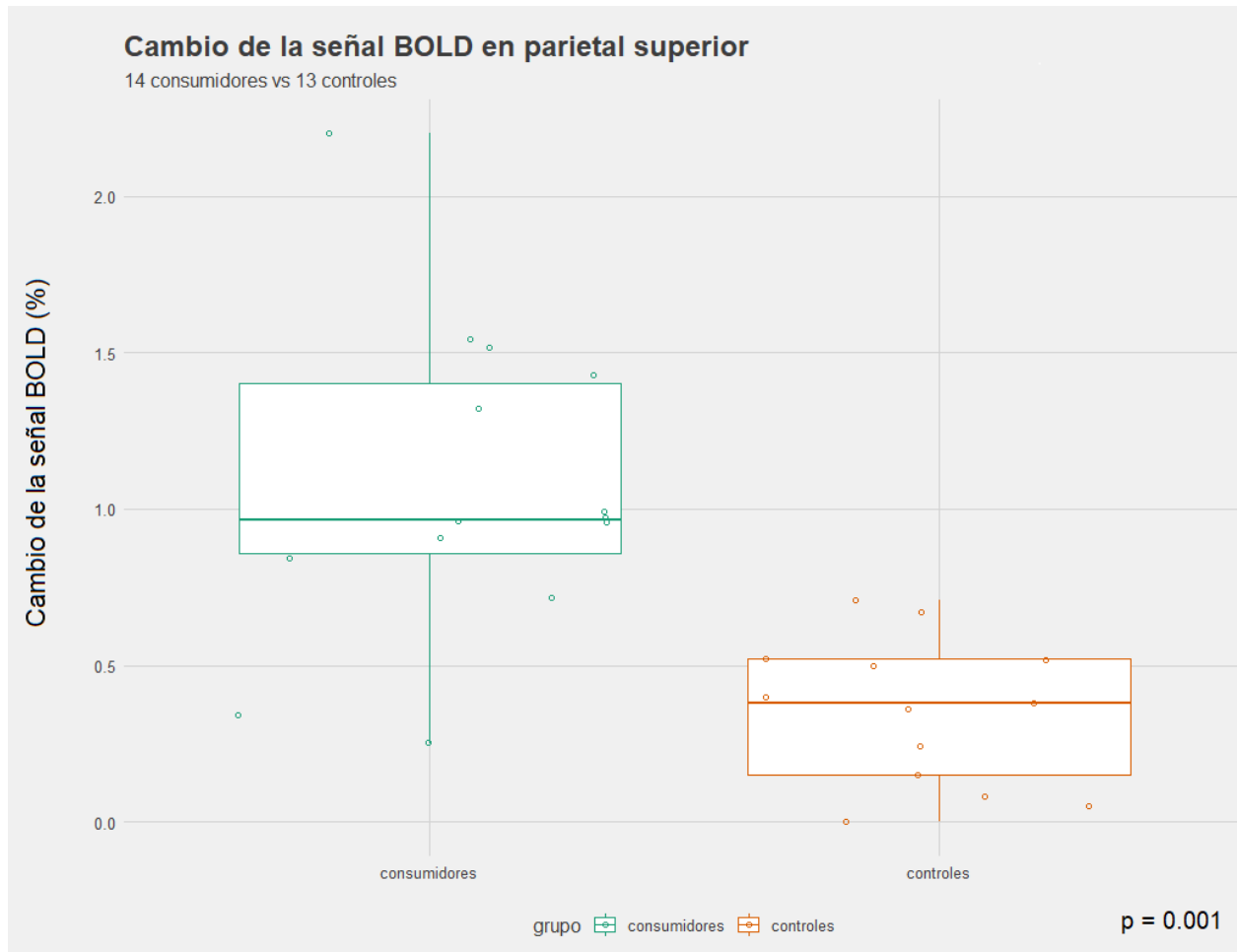


Figura 15. Diagramas de caja y bigotes para la comparación del porcentaje de cambio de la señal “BOLD” entre grupos; consumidores (verde) y controles (naranja). La mediana se muestra en la línea dentro de la caja y los bigotes representan los rangos.

Para la región del polo frontal se llevó a cabo el mismo procedimiento de extracción de la señal, pero se optó por una prueba t de Welch, debido a la ausencia de homocedasticidad, dicha prueba mostró una diferencia significativa; $t(16.3) = 5.5$, $p = 2.176e-05$. Para el tamaño del efecto se obtuvo una $d = 2.07$ que revela también un efecto grande. La figura 16 muestra el cambio de señal del área frontal en porcentaje y la comparación entre grupos en un diagrama de cajas y bigotes.

Estos resultados indican 3 cuestiones relevantes del estudio:

- Los consumidores presentan mayor activación que los controles tanto en el parietal superior como en el polo frontal.
- En particular para el polo frontal, los controles presentan valores negativos.
- El tamaño del efecto para la comparación entre grupos de estas mediciones es bastante grande.

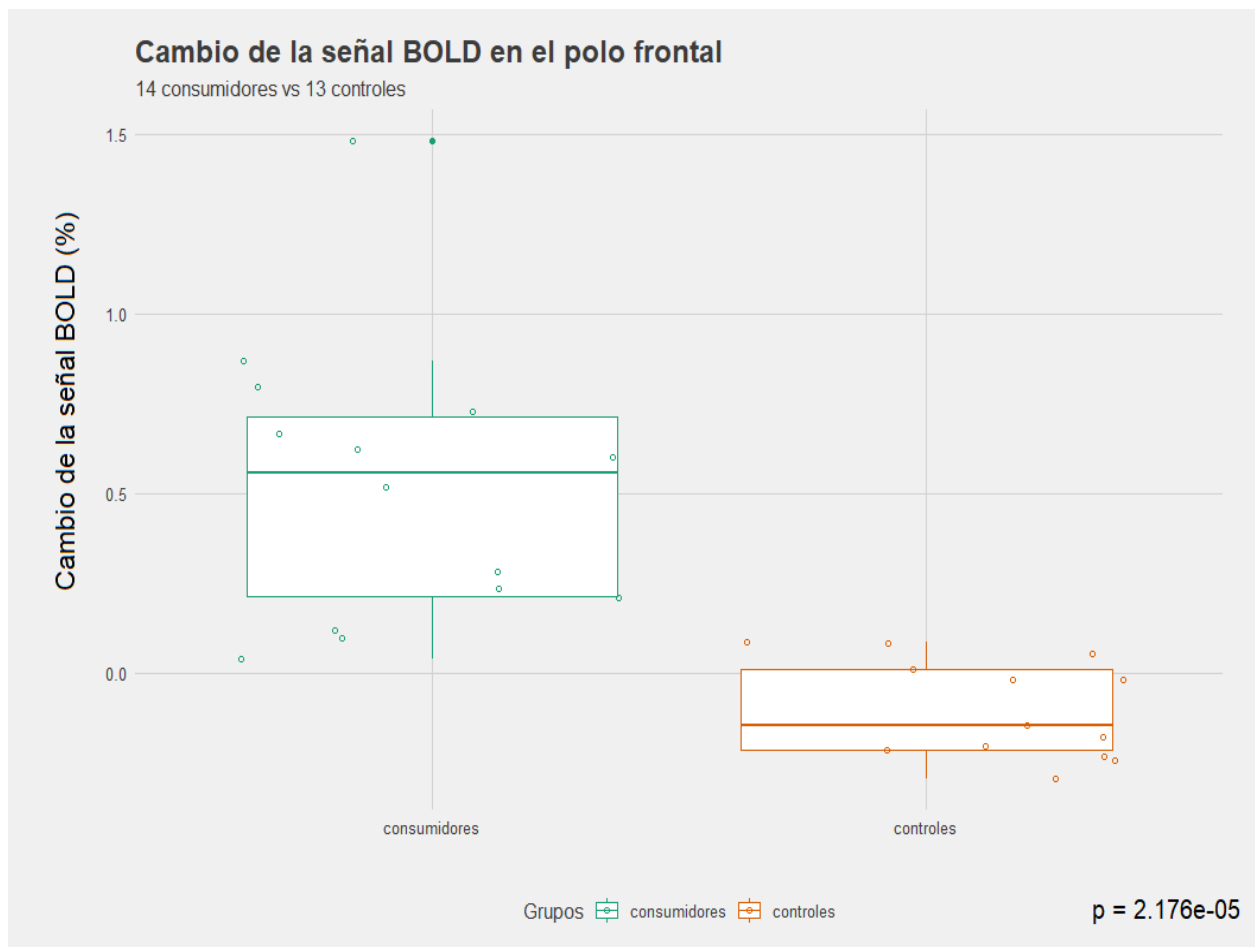


Figura 16. Diagramas de caja y bigotes para la comparación del porcentaje de cambio de la señal “BOLD” entre grupos; consumidores (verde) y controles (naranja). La mediana se muestra en la línea dentro de la caja y los bigotes representan los rangos.

Para continuar investigando esta región frontal que presentó un comportamiento diferencial entre los grupos, se exploraron los correlatos con los hábitos de consumo de cannabis. Se calculó un coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” en el polo frontal y el consumo total de cigarrillos de cannabis. Hubo una correlación positiva entre las dos variables: $r = 0.47$, $r^2 = 0.22$, $n = 14$, marginalmente significativa, $p = 0.089$. Un diagrama de dispersión resume los resultados (**Figura 17**). Hubo una correlación positiva baja entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” y el consumo total de cannabis. Los aumentos en el consumo se correlacionaron con un aumento en el porcentaje de cambio de la señal “BOLD”, pero la relación entre estas variables es marginalmente significativa ($p = 0.089$).

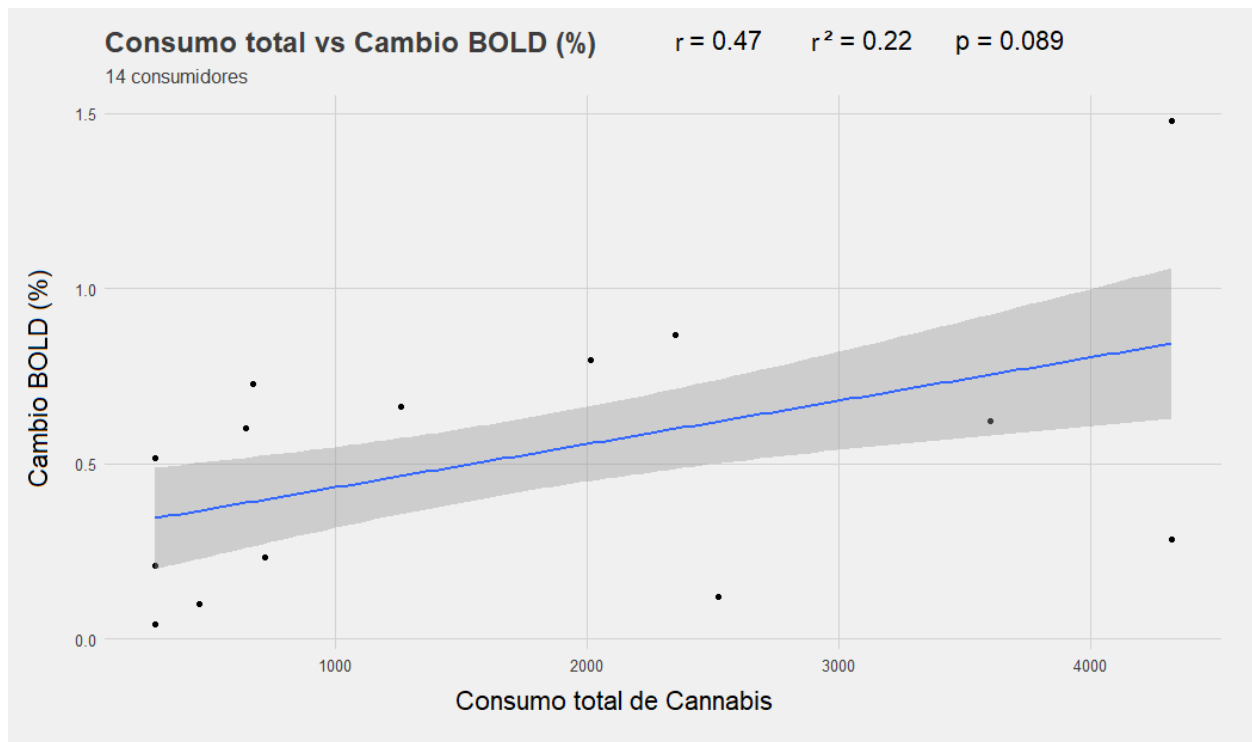


Figura 17. Diagrama de dispersión para la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” y el consumo total de cigarrillos de cannabis (r = coeficiente de correlación, r^2 = cuadrado del coeficiente, p = valor p).

De la misma manera se exploró en los sujetos control la asociación entre el cambio de la señal y en este caso del desempeño en la tarea. Se calculó un coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” del polo frontal y el porcentaje de respuestas correctas en los controles. El valor de correlación fue negativo pero de baja magnitud y no significativo: $r = -0.12$, $r^2 = 0.016$, $n = 13$, $p = 0.67$. Un diagrama de dispersión resume los resultados (**Figura 18**). Hubo una correlación negativa baja entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” y el porcentaje de respuestas correctas. Las disminuciones en el porcentaje de cambio “BOLD” se correlacionaron con un aumento en el porcentaje de respuestas correctas, la relación entre estas variables no es significativa ($p = 0.67$). En los consumidores no se encontró asociación alguna entre los valores de cambio “BOLD” y su desempeño en la tarea.

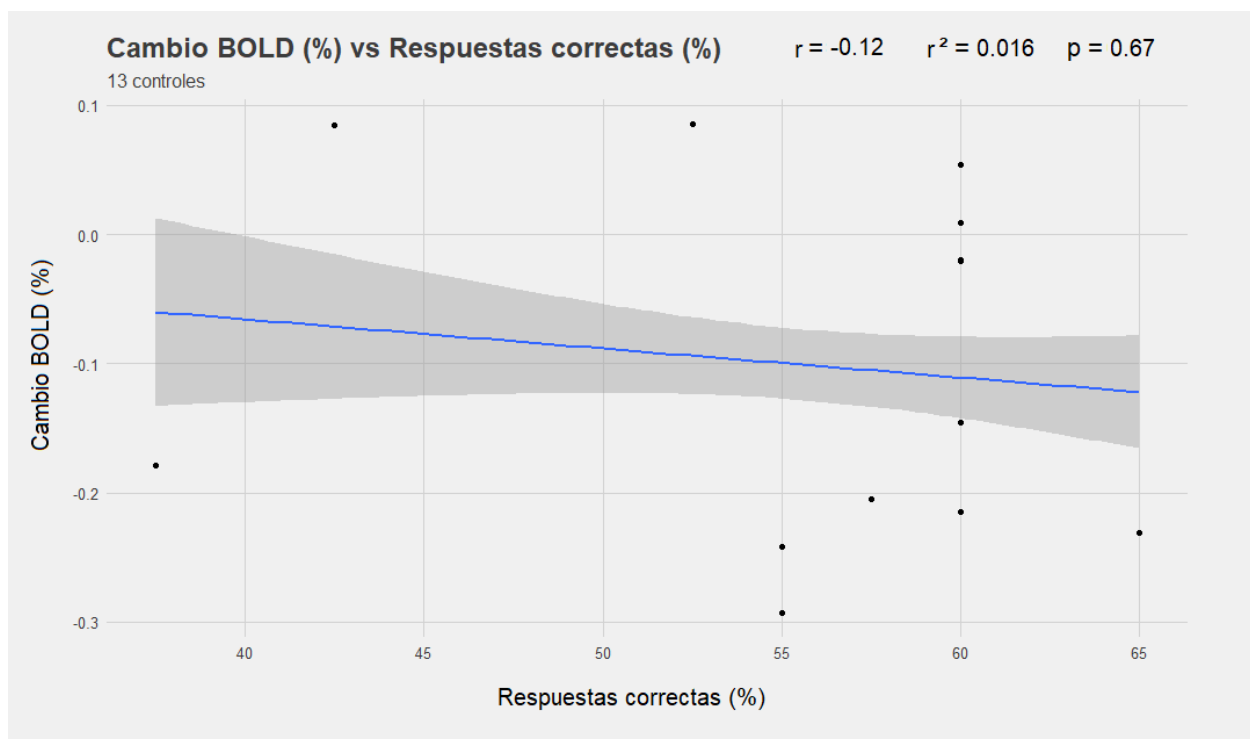


Figura 18. Diagrama de dispersión para la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” y el porcentaje de respuestas correctas en los controles en la región del polo frontal (r = coeficiente de correlación, r^2 = cuadrado del coeficiente, p = valor p).

Para explorar si el cambio de la señal bold es un predictor del desempeño en la tarea se ajustó un modelo lineal que incluía las interacciones por grupo utilizando R studio. El resultado indica que no hay una correlación significativa con el porcentaje de respuestas correctas, no hay diferencias entre grupos, y tampoco hay una interacción entre el porcentaje de respuestas correctas y el grupo, al parecer no hay un efecto. Esto se resume en la **Tabla 4**.

Característica	Beta	95% CI¹	p
puntaje	0.00	-0.01, 0.01	>0.9
grupo			
consumidores	—	—	
controles	-0.48	-1.9, 1.0	0.5
puntaje * grupo			
puntaje * controles	0.00	-0.03, 0.02	0.8

¹ CI = Intervalo de confianza

Tabla 4. Ajuste del modelo lineal para la relación entre cambio BOLD y el porcentaje de respuestas correctas.

Discusión

El presente estudio es de los primeros en evaluar la memoria de trabajo a través de resonancia magnética funcional en una muestra de consumidores mexicanos de cannabis. Se replicó satisfactoriamente el paradigma original de memoria y se consiguieron resultados similares a los anteriormente reportados en la literatura. Nuestros resultados reafirman una de las tendencias anteriormente discutidas: los sujetos consumidores tienen un desempeño equivalente a los controles pero a expensas de un mayor esfuerzo y una distinta dinámica de redes subyacente.

Ambos grupos de participantes presentan un desempeño relativamente bajo en la tarea. Y contrario a lo esperado, el mejor desempeño fue observado en la condición 2-atrás. Esto puede deberse primeramente a la naturaleza de los estímulos empleados. Los estímulos tienen un tamaño reducido y se presentan al centro de la pantalla dentro del resonador lo cual limita la cantidad de información que los sujetos pueden absorber y retener. Dentro de las 4 categorías presentadas, los estímulos son muy similares entre sí; lo cual también eleva la dificultad de la tarea. Y en términos de cognición visual se sabe que la mente humana es muy eficaz manteniendo una sola imagen detallada y compleja, pero presenta problemas con la presentación serial de diversas imágenes (Phillips & Christie, 1977). Además de esto, se optó por incrementar la carga de memoria inicial de 0-atrás a 1-atrás lo que incrementó aún más la dificultad, una decisión oportuna ya que esta carga de memoria fue lo suficientemente sensible para revelar los efectos cerebrales resultantes del experimento. También se debe argumentar que es posible que los sujetos no se hayan sentido familiarizados con las imágenes de rostros y lugares presentadas, puesto que pertenecen a una cultura distinta a la mexicana, lo cual podría introducir un elemento cognitivo de distracción y generar cierto ruido en el procesamiento de la información. En esta área de estudio, considerar la experiencia de los sujetos en el experimento es fundamental para interpretar los descubrimientos.

En términos de los patrones de actividad cerebral, los resultados obtenidos se superponen con los hallazgos previos de otros grupos de trabajo (Kanayama et al., 2004, Nestor et al., 2008, & Smith et al., 2010) quienes estudiaron los efectos a largo plazo y reportan en consumidores mayor activación de áreas cerebrales pertenecientes a la red de memoria de trabajo, en combinación con un desempeño equivalente a los controles en la tarea. Esto sugiere que los consumidores experimentan déficits neurofisiológicos sutiles que compensan esforzándose más para cumplir con las demandas de la tarea (Bossong et al., 2014).

Cuando se estudia a poblaciones que consumen sustancias es importante tener en mente la gran variabilidad que existe en el consumo de los participantes. Los estudios mencionados varían ampliamente en el tiempo total de abstinencia de los consumidores por lo tanto las discrepancias entre los estudios pueden deberse a los efectos residuales de THC y a los diferentes patrones de consumo a lo largo de la vida. Los resultados reportados deben ser interpretados con cautela y entendiendo el peso de dicha variabilidad.

Tanto en el área parietal superior como en el polo frontal, los consumidores presentan valores más altos en porcentaje de cambio de la señal. Pero es en el polo frontal donde se descubrió un comportamiento diferencial de la señal entre los grupos. Ambos grupos mostraron una desactivación en esta área pero los controles presentaron mayor desactivación hasta valores negativos, un proceso que no se observó en los consumidores. Este resultado es muy interesante ya que es un efecto que había sido reportado solamente bajo los efectos agudos de la cannabis. Bossong y colaboradores en 2013 reportan que el desempeño en una tarea de memoria de trabajo se ve mermado si áreas posteriores de la red de modo basal no presentan una adecuada desactivación, específicamente el cíngulo posterior y entre menos se desactivó este nodo peor fue el desempeño en la tarea. Este efecto también fue observado en nuestro estudio pero en el nodo frontal de la red, entre más alto fue el valor negativo de la señal, mejor fue el desempeño de los controles. El historial de consumo de cannabis también influyó en el comportamiento de la señal en el polo frontal, entre más cannabis consumieron los participantes, menor desactivación de este nodo de la red. Sin embargo, el análisis entre el cambio de señal y el desempeño en la tarea apunta a que no hay un efecto significativo entre estas variables, posiblemente por un tamaño de muestra que limita el poder estadístico. El presente estudio revela que ciertas alteraciones en la dinámica de redes cerebrales puede permanecer incluso después de los estados de intoxicación.

Esta sinergia aberrante entre redes cerebrales ha sido descrita con anterioridad y se le conoce como “Hipótesis de interferencia de la red de modo basal” (Sonuga-Barke et al., 2007). Sabemos que la DMN está anti-correlacionada con un sistema de atención externo y una menor actividad de la DMN se asocia con un rendimiento más exitoso en tareas cognitivas dirigidas a objetivos. Esto quiere decir que esta red presenta componentes con un comportamiento negativo a las tareas. La hipótesis de interferencia es descrita por los autores de la siguiente manera:

“La actividad espontánea de baja frecuencia del componente negativo a tareas de la red de modo basal, que normalmente se atenúa durante las tareas, puede en ciertas circunstancias (por ejemplo, estados de motivación subóptimos o en individuos con trastornos de atención) persistir o resurgir durante los períodos de actividad relacionada con la tarea, hasta tal punto que compite con el procesamiento neuronal específico de la tarea y genera intrusiones y lapsos de atención periódicos y déficits cíclicos en el desempeño; la firma temporal de las fluctuaciones negativas de la tarea se refleja en los patrones de atención y desempeño.”

Esta hipótesis se acopla muy bien a los resultados de nuestro experimento, también se sabe que los déficits de atención en consumidores de cannabis son característicos (Broyd et al., 2016). El comportamiento diferencial de la señal que fue observado entre los grupos sugiere que los consumidores fueron incapaces de desactivar áreas frontales de esta red y debido a esto experimentan intrusiones de pensamiento espontáneas generando un error atencional, proceso en el cual el lóbulo frontal es fundamental. Otra manera de pensar en esto es que la red de modo basal estuviera “robando” recursos necesarios para la ejecución de la tarea. Las disminuciones en la señal BOLD representan tanto sinapsis inhibitorias como una redistribución

del flujo sanguíneo (Frankenstein et al., 2003), ciertas áreas de procesamiento introspectivo y autorreferencial deben reducir su actividad y ceder en este caso volumen y oxigenación sanguínea a otras áreas involucradas en la tarea, es posible que esta redistribución de recursos no se realice de manera adecuada en los consumidores.

Este efecto de la interferencia de la red de modo basal se ha reportado en el envejecimiento (Balardin et al 2015) y en desórdenes como el déficit de atención e hiperactividad (Castellanos et al., 2006).

En un sentido neurofuncional las áreas cerebrales sobresalientes en este estudio: el área parietal superior y la corteza prefrontal, han sido vinculadas con los componentes del modelo de memoria de trabajo de Baddeley descrito en los antecedentes. En la **figura 19** se esquematiza lo anterior. El ejecutivo central se asocia a la corteza prefrontal y es el componente principal del modelo. Monitorea, actualiza y redirige la manipulación de la información en otras áreas cerebrales. Un aberrante funcionamiento de este elemento puede alterar la capacidad del sistema entero.

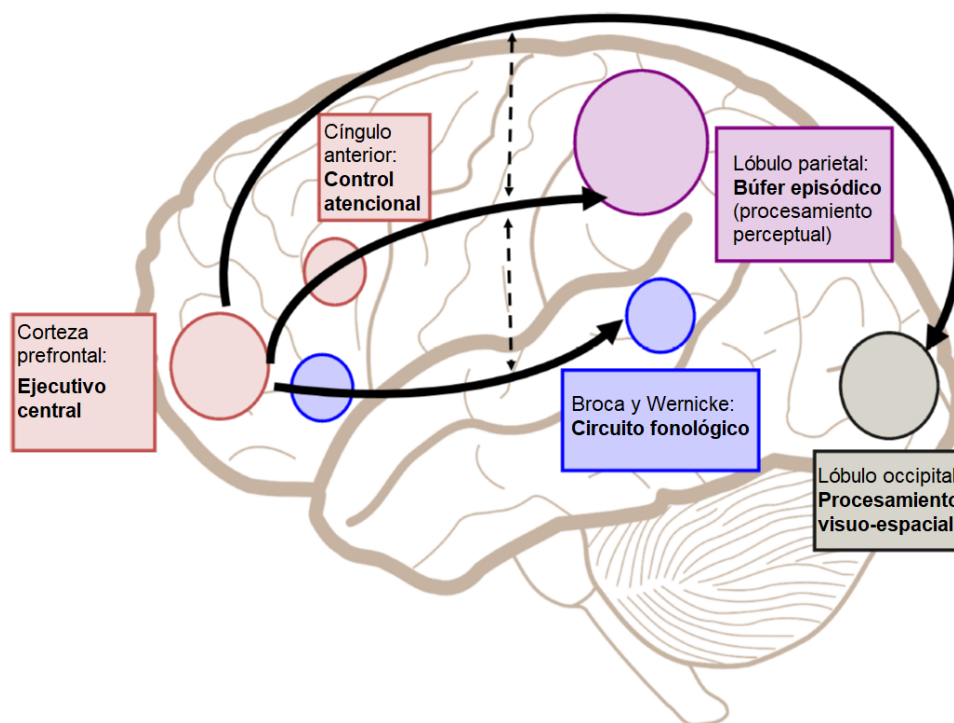


Figura 19. Esquematización de las áreas cerebrales involucradas en el modelo de memoria de trabajo multicomponente de Baddeley, 2010) donde el ejecutivo central asume el papel de ejercer el control y supervisar la manipulación de la información de los otros componentes. (Adaptada de: Chai et al., 2018).

El área del polo frontal lateral pertenece tanto al área 10 de Brodmann que se ha visto involucrada en el procesamiento y recuperación de la memoria y a la capacidad atencional, así

como el área de Brodmann 47, la corteza prefrontal ventrolateral, implicada en el mantenimiento de la información y el ejercicio de ensayo o repetición el cual es un elemento importante de la memoria de trabajo, es necesario repetir la información para poder retenerla y en el caso de las imágenes visuales el ensayo es menos eficiente que con otros tipos de estímulos como los auditivos. La parte anterior de esta región está relacionada con el procesamiento semántico que se acopla bien con nuestro paradigma donde se presentan estímulos de distintas categorías y un procesamiento semántico es necesario para identificar los distintos objetos.

El área parietal superior pertenece al “buffer episódico” y participa en el mantenimiento y recuperación de la información sensorial. Anatómicamente presenta una alta afluencia de información occipital donde se localiza la agenda visoespacial que es muy relevante para el paradigma empleado en este estudio ya que representa el primer punto de procesamiento sensorial de las imágenes que los sujetos observan.

Jaeger y colaboradores en, 2006 reportan alteraciones en consumidores en esta misma área parietal, sugieren que el aumento en la actividad durante la tarea podría estar reflejando un mayor esfuerzo para recuperar la información temporalmente almacenada, se desempeñan igual que los controles en la tarea pero a un mayor costo neurofisiológico.

Los resultados del presente estudio sugieren que los consumidores de cannabis al realizar una tarea de memoria de trabajo en el resonador y en un estado de ligera abstinencia, son capaces de desempeñarse igual que aquellos que no consumen cannabis. Sin embargo, este desempeño conlleva un mayor esfuerzo neurofisiológico y también fue evidenciada una dinámica de redes distinta entre los grupos.

Limitaciones

El presente estudio presenta las siguientes limitaciones:

- Alta variabilidad en el consumo de cannabis y otras sustancias de los participantes consumidores que podrían estar influyendo en la función cerebral.
- Limitado número de participantes en la muestra lo que reduce la capacidad de extrapolar los resultados a la población.
- Es un estudio de naturaleza asociativo que no revela causalidad, por lo tanto no podemos inferir a partir de este diseño si los resultados reportados son consecuencia directa del consumo de cannabis o si este efecto precedía al consumo.

Conclusiones

- Las hipótesis del estudio se concluyen satisfactoriamente, los consumidores presentaron un mismo desempeño que los controles acompañado de una mayor activación de áreas cerebrales involucradas en la memoria de trabajo.
- Se observan efectos neurofisiológicos anteriormente reportados en los consumidores.
- Nuestros resultados apoyan la noción de que la cannabis si tiene un efecto a largo plazo en la función cerebral en tareas de memoria de trabajo.
- Este comportamiento diferencial de la región frontal entre grupos no ha sido reportado anteriormente en la literatura. Nuestro resultado proporciona un hallazgo único que contribuye al esclarecimiento de los efectos cerebrales de la cannabis en los humanos.
- Los resultados sugieren deficiencias en el mantenimiento de la información o en la atención en los consumidores lo cual debe ser evaluado específicamente con diseños experimentales específicos.

Referencias

- Anticevic, A., Repovs, G., Shulman, G. L., & Barch, D. M. (2010). When less is more: TPJ and default network deactivation during encoding predicts working memory performance. *NeuroImage*, *49*(3). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.008>
- Babor, T. F., & Robaina, K. (2016). The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): A review of graded severity algorithms and national adaptations. *The International Journal of Alcohol and Drug Research*, *5*(2). <https://doi.org/10.7895/ijadr.v5i2.222>
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10). <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 4. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). *Working Memory*. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Barch, D. M., Burgess, G. C., Harms, M. P., Petersen, S. E., Schlaggar, B. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C. (2013). Function in the human connectome: Task-fMRI and individual differences in behavior. *NeuroImage*, *80*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.033>
- Bhattacharyya, S., & Schoeler, T. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update. *Substance Abuse and Rehabilitation*, *11*. <https://doi.org/10.2147/sar.s25869>
- Block, R. I., O'Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C., Boles Ponto, L. L., Ghoneim, M. M., ... Andreasen, N. C. (2002). Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *72*(1–2). [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00771-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00771-7)
- Bloomfield, M. A. P., Hindocha, C., Green, S. F., Wall, M. B., Lees, R., Petrilli, K., ... Freeman, T. P. (2019). The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacology and Therapeutics*, *195*, 132–161. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.006>
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., van Hell, H. H., Jager, G., Kahn, R. S., & Ramsey, N. F. (2013). Default Mode Network in the Effects of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) on Human Executive Function. *PLoS ONE*, *8*(7), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070074>

- Bossong, M., Jager, G., Bhattacharyya, S., & Allen, P. (2014). Acute and Non-acute Effects of Cannabis on Human Memory Function: A Critical Review of Neuroimaging Studies. *Current Pharmaceutical Design*, 20(13), 2114–2125. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990436>
- Brenhouse, H. C., & Andersen, S. L. (2011). Developmental trajectories during adolescence in males and females: A cross-species understanding of underlying brain changes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(8). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.013>
- Broyd, S. J., Van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition - A systematic review. *Biological Psychiatry*, 79(7), 557–567. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1). <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>
- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I., & Abdullah, J. M. (2018). Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: A review. *Frontiers in Psychology*, Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>
- Chan, G. C. K., Hinds, T. R., Impey, S., & Storm, D. R. (1998). Hippocampal neurotoxicity of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. *Journal of Neuroscience*, 18(14). <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-14-05322.1998>
- Crean, R. D., Tapert, S. F., Minassian, A., MacDonald, K., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). Effects of Chronic, Heavy Cannabis Use on Executive Functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820cdd57>
- Devane, W., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090). <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
- Downer, E., Boland, B., Fogarty, M., & Campbell, V. (2001). $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurons via activation of the CB1 receptor. *NeuroReport*, 12(18). <https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00024>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, Vol. 88. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>

- Fagerstrom, K. O., & Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, Vol. 12. <https://doi.org/10.1007/BF00846549>
- Fernández-Ruiz, J., Sagredo, O., Pazos, M. R., García, C., Pertwee, R., Mechoulam, R., & Martínez-Orgado, J. (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04341.x>
- Frankenstein, U., Wennerberg, A., Richter, W., Bernstein, C., Morden, D., Rémy, F., & McIntyre, M. (2003). Activation and deactivation in blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging. *Concepts in Magnetic Resonance*, 16A(1). <https://doi.org/10.1002/cmr.a.10054>
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional connectivity: The principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>
- Glass, M., Dragunow, M., & Faull, R. L. M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 77(2). [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00428-9)
- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliabue, S., Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: A unified critical inventory. In *Natural Product Reports* (Vol. 33). <https://doi.org/10.1039/c6np00074f>
- Heath, R. G., Fitzjarrell, A. T., Fontana, C. J., & Garey, R. E. (1980). Cannabis sativa: Effects on brain function and ultrastructure in rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, 15(5).
- Imhof, H., Rand, T., Trattig, S., & Kramer, J. (1994). Basics of MRI technique and image interpretation. *ORTHOPAEDIE*, 23(5).
- Jacobus, J., & Tapert, S. (2014). Effects of Cannabis on the Adolescent Brain. *Current Pharmaceutical Design*, 20(13). <https://doi.org/10.2174/13816128113199990426>
- Jager, G., & Ramsey, N. (2008). Long-Term Consequences of Adolescent Cannabis Exposure on the Development of Cognition, Brain Structure and Function: An Overview of Animal and Human Research. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(2). <https://doi.org/10.2174/1874473710801020114>
- Jenkinson, M. (2002). Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*, 17(2). [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91132-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91132-8)

- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176(3–4).
<https://doi.org/10.1007/s00213-004-1885-8>
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, 55(4).
<https://doi.org/10.1037/h0043688>
- Landfield, P. W., Cadwallader, L. B., & Vinsant, S. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Research*, 443(1–2).
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91597-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91597-1)
- López, G. E. Á., Brindis, F., Niizawa, S. C., & Martínez, R. V. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 45(4).
- Mackie, K. (2006). Mechanisms of CB1 receptor signaling: Endocannabinoid modulation of synaptic strength. *International Journal of Obesity*, Vol. 30.
<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803273>
- Mallet, P. E., & Beninger, R. J. (1996). The endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide impairs memory in rats. *Behavioural Pharmacology*, 7(3).
<https://doi.org/10.1097/00008877-199605000-00008>
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, 64(1).
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 15.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Narro-Robles, José, et al. (2016). *ENCODAT_DROGAS_2016_2017.pdf*.
- Nestor, L., Roberts, G., Garavan, H., & Hester, R. (2008). Deficits in learning and memory: Parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage*, 40(3). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.059>
- Nicoll, R. A., & Malenka, R. C. (1995). Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 377(6545). <https://doi.org/10.1038/377115a0>
- Ogawa, S., Lee, T. -M, Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1), 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>

- Paul, S., & Bhattacharyya, S. (2021). Cannabis use-related working memory deficit mediated by lower left hippocampal volume. *Addiction Biology*, 26(4).
<https://doi.org/10.1111/adb.12984>
- Phillips, W. A., & Christie, D. F. M. (1977). Components of Visual Memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 29(1).
<https://doi.org/10.1080/0033557743000080>
- RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., ... Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, 60(1). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.050>
- Saenger, V. & Alcauter, S. (2012). Asimetrías hemisféricas de la red de modo basal: un estudio de resonancia magnética funcional en estado de reposo. Tesis de licenciatura, UNAM.
- Scallet, A. C., Uemura, E., Andrews, A., Ali, S. F., McMillan, D. E., Paule, M. G., ... Slikker, W. (1987). Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Research*, 436(1).
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91576-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91576-9)
- Scherma, M., Masia, P., Satta, V., Fratta, W., Fadda, P., & Tanda, G. (2019). Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(3).
<https://doi.org/10.1038/s41401-018-0075-x>
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2012). E-Prime 2.0. *Psychology Software Tools, Inc.*
- Shiple, W. C., Gruber, C. P., Martin, T. A., & Klein, A. M. (2009). Shipley-2 Manual. In *Los Angeles, CA: Western Psychological Services.*
- Smith, A. M., Longo, C. A., Fried, P. A., Hogan, M. J., & Cameron, I. (2010). Effects of marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults. *Psychopharmacology*, 210(3). <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1841-8>
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3).
<https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>

- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *31*(7). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005>
- Van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Boersma, M., & Hulshoff Pol, H. E. (2008). Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage*, *43*(3). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.010>
- Van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 20. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Villatoro, J. A., Icaza, M. E. M. M., Ito, D. A. F., Resendiz, E., Gutiérrez, J. P., Franco, A., & Romero, M. (2017). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Consumo de Drogas: Prevalencias globales, tendencias y variaciones estatales. *ResearchGate*, (June), 2–6. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19450.08649>
- Wachtel, S., ElSohly, M., Ross, S., Ambre, J., & De Wit, H. (2002). Comparison of the subjective effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*, *161*(4), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1033-2>
- Woolrich, M. W., Behrens, T. E. J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., & Smith, S. M. (2004). Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage*, *21*(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.023>
- Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M., & Smith, S. M. (2001). Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of FMRI Data. *NeuroImage*, *14*(6). <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0931>
- WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth report. (2015). *World Health Organization Technical Report Series*, (991).
- Xia, M., Wang, J., & He, Y. (2013). BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS ONE*, *8*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>
- Yaple, Z., & Arsalidou, M. (2018). N-back Working Memory Task: Meta-analysis of Normative fMRI Studies With Children. *Child Development*, *89*(6). <https://doi.org/10.1111/cdev.13080>

Lista de figuras

Figura 1. *Tendencias en el consumo de drogas alguna vez en la vida, en la población de 12 a 65 años.*

Figura 2. *Prevalencias del consumo de drogas en México en la población de 12 a 17 años.*

Figura 3. *Percepción del riesgo ante el consumo de drogas en México en la población de 12 a 65 años.*

Figura 4. *THC y señalización endocannabinoide retrógrada en el espacio sináptico.*

Figura 5. *Distribución de receptores CB1 en el cerebro humano.*

Figura 6. *Modelo de memoria de trabajo multicomponente.*

Figura 7. *Efecto principal en los 189 experimentos de memoria de trabajo que revelan la activación bilateral constante de una red frontoparietal.*

Figura 8. *Estructura, secuencia y tiempos de la tarea n-back.*

Figura 9. *Desempeño de los grupos en la tarea según el porcentaje de respuestas correctas para consumidores (verde) y controles (naranja).*

Figura 10. *Gráfico “raincloud” que muestra el desempeño por carga para ambos grupos.*

Figura 11. *Tiempos de reacción para las respuestas correctas.*

Figura 12. *Diagrama de dispersión para la correlación entre el porcentaje de respuestas correctas y el consumo total de cigarrillos de cannabis.*

Figura 13. *Mapas de activación promedio de cada grupo para la condición 1-back.*

Figura 14. *Mapa de activación de los consumidores resultante del contraste consumidores > controles de la condición 1 back, utilizando la máscara de la red.*

Figura 15. *Diagramas de caja y bigotes para la comparación del porcentaje de cambio de la señal “BOLD” entre grupos.*

Figura 16. *Diagramas de caja y bigotes para la comparación del porcentaje de cambio de la señal “BOLD” entre grupos.*

Figura 17. *Diagrama de dispersión para la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” y el consumo total de cigarrillos de cannabis*

Figura 18. *Diagrama de dispersión para la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal “BOLD” y el porcentaje de respuestas correctas en los controles en la región del polo frontal.*

Lista de tablas

Tabla 1. *Variables sociodemográficas y de consumo de sustancias.*

Tabla 2. *Desempeño de los grupos en la tarea “n-back”.*

Tabla 3. *Clusters significativos de la condición 1-back en los consumidores.*

Tabla 4. *Ajuste del modelo lineal para la relación entre cambio BOLD y el porcentaje de respuestas correctas.*