

Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad – Iztapalapa
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Posgrado en Ingeniería Biomédica



Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias
(Ingeniería Biomédica)

***“CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y
FUNCIÓN CEREBRALES MEDIANTE
IMAGENOLOGÍA POR RESONANCIA
MAGNÉTICA EN PERSONAS EXPUESTAS
OCUPACIONALMENTE A SUSTANCIAS
INHALABLES PSICOACTIVAS”***

Presenta:

M. en C. Arturo Hernández Medina

Asesores:

Dr. J. C. Axayacatl Morales Guadarrama

Dr. Roberto Emmanuele Mercadillo Caballero

Dedicatoria

A los pilares familiares que me formaron, y me siguen impulsando en mi vida; Arturo y Susana, por ser unos padres ejemplares y motivarme a dar lo mejor de mí en cada situación. Por ser aquellos docentes que sembraron y regaron en mí esa vocación a la educación. Con su ejemplo, me mostraron los medios para alcanzar el éxito en mi vida y ser una persona que busca el bien social.

También, a mi esposa, Mariana, el complemento de mi recién formada familia. Con su apoyo, compañía, motivación y empatía ha logrado hacer este viaje más divertido, generando un sentido específico. Mi pequeño Arturo Francisco, por ser el motor que ha impulsado y motivado la culminación de este último periodo en el proyecto. Su vulnerabilidad, su nobleza y su bella sonrisa me han mostrado un nivel de amor superior.

A Elizabeth, porque, al igual que toda mi vida, ha sido esa compañía y ejemplo que constantemente me está retando para superarme y hacer mejor las cosas. Junto con Irving, por el apoyo ante cualquier situación, y ahora con la pequeña Ana Valeria, que vendrá a alegrar los días y será otro motivo para convertirnos en una mejor versión de nosotros.

A la familia extendida y política. Tíos y primos, Hernández y Medina, así como los agregados; especialmente a mis padrinos Jaime y Adriana. Mi tía Chelín, Martha, Juan Carlos y Enrique. Sé que puedo contar con ustedes siempre; desde un techo para un día o un par de años, comida, palabras de aliento, diversión y apoyo, entre muchos otros.

A todos mis amigos, en especial a Rafa, Arturo, Natalia, Miguel, Javier, Ricardo, Daniel, Santiago; por su compañía, comprensión, ejemplo, apoyo y comentarios para continuar y no detenerme en diferentes ámbitos, sé que tal vez lejanos o no frecuentes, pero todos van a estar ahí. A mis tutores, Axa y Roberto, por sus constantes revisiones, charlas, guía y amistad a lo largo de estos años. Siempre les estaré agradecido por confiar en mí e impulsarme. A Lorena, con su tesis melliza, por incrementar la valía y alcance de este proyecto. A Daniel, sin su apoyo este proyecto no sería igual. A Erick, por guiarme y apoyarme durante la adquisición de los datos y por las constantes consultas de dudas.

A mis alumnos en Querétaro, porque me han motivado, me retan a ser cada día mejor. Algunos que incluso ya me han mostrado, con sus éxitos, la valía de la docencia, acompañamiento, orientación y amistad en el nivel superior de educación.

A todos los que me han acompañado en estos más de seis años de posgrado en general, todo un camino muy intenso, divertido, retador, de muchísimas vivencias y aprendizajes. El fin de un importante camino; a todos, ¡Muchas gracias!

Agradecimientos

<p>Universidad Autónoma Metropolitana (UAM-I) Dr. Axayacatl Morales Guadarrama Dr. Roberto E. Mercadillo Caballero</p>	
<p>Unidad de Resonancia Magnética (URM Juriquilla) Dr. Erick Humberto Pasaye Alcazar. Dr. César Arturo Domínguez</p>	
<p>Psicocalle colectivo</p>	
<p>Centro Nacional de Investigaciones en Instrumentación e Imagenología Médica (CI3M) Dr. Joaquín Azpiroz Leehan Dr. Axayacatl Morales Guadarrama</p>	
<p>Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Beca para estudios de posgrado CVU No.757826</p>	

Lista de abreviaturas

AD	-----	Difusión Axial
ADC	-----	Coeficiente de Difusión Aparente
BANFE	-----	Batería Neuropsicológica de funciones ejecutivas
BDI	-----	Inventario de Depresión de Beck
BET	-----	Herramienta de Extracción Cerebral
BOLD	-----	Nivel de dependencia de oxigenación sanguínea
DICOM	-----	Formato de Imagen Digital y comunicación en medicina
DTI	-----	Imágenes por Tensor de Difusión
DWI	-----	Imágenes ponderadas en Difusión
EPI	-----	Imágenes Echo-Planares
FA	-----	Fracción Anisotropía
FC	-----	Conectividad Funcional
FDR	-----	Tasa de Descubrimientos Falsos
FID	-----	Decaimiento de Inducción Libre
FIRST	-----	Herramienta de segmentación y registro integrada en FMRIB
fMRI	-----	Imágenes funcionales por Resonancia Magnética
FWE	-----	Corrección por comparaciones múltiples en el espacio
LCR	-----	Líquido Cefalorraquídeo
MD	-----	Difusión Media
MGL	-----	Modelo General Lineal
MNI	-----	Instituto de neurociencias de Montreal
MRI	-----	Imágenes por Resonancia Magnética
NIFTI	-----	Iniciativa de tecnología informática en neuroimagen
OLS	-----	Mínimos Cuadrados Ordinarios
RD	-----	Difusión Radial
RF	-----	Radio Frecuencia
ROI	-----	Región de Interés
rs-fMRI	-----	Imágenes funcionales por Resonancia Magnética en estado de reposo
SNC	-----	Sistema Nervioso Central
TBSS	-----	Estadística Espacial Basada en Tractos
TE	-----	Tiempo de Echo
TFCE	-----	Mejora de agrupamiento sin umbral
TR	-----	Tiempo de repetición
VBM	-----	Morfometría Basada en Voxel

Índice

1. Resumen	1
2. Introducción.....	2
3. Marco teórico.	7
3.1 Sustancias inhalables	7
3.1.1 Exposición ocupacional a sustancias inhalables	8
3.1.2 Efectos de los solventes volátiles	9
3.2 Resonancia Magnética.....	13
3.2.1 Volumetría y morfometría por Resonancia magnética	22
3.2.2 Imágenes funcionales en estado de reposo	24
3.2.3 Imágenes por Resonancia magnética ponderadas en difusión	26
4. Justificación.....	31
5. Objetivos e hipótesis.....	32
5.1 Objetivo General	32
5.2 Objetivos Particulares.....	32
5.3 Hipótesis.....	32
6. Método	33
6.1 Participantes.	33
6.1.1 Características de exposición.....	37
6.2 Evaluación psicométrica y neuropsicológica.....	41
6.3 Imágenes por Resonancia Magnética	42
7. Resultados	51
7.1 Datos neuropsicológicos, psicométricos y fenomenológicos	51
7.1.1 Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas-2.....	51
7.1.2 Inventario de Depresión de Beck-2	51
7.1.3 Fenomenología	51
7.2 Evaluaciones Neuroradiológicas.	52
7.3 Análisis Volumétrico.....	58
7.4 Imágenes por Tensor de Difusión.....	64
7.4.1 Estadística Espacial Basada en Tractos (TBSS)	65
7.5. Conectividad Funcional en estado de reposo.....	66
7.6 Morfometría Basada en Voxel.....	68
8. Discusión.....	69
9. Conclusiones.	75
10. Bibliografía.....	77
11. Anexos.....	85
11.1 Anexo A. Carta consentimiento informado participación en el proyecto.....	85
11.2 Anexo B. Consentimiento informado para el estudio de Resonancia Magnética	87
11.3 Anexo C. Contraindicaciones y precauciones en Resonancia Magnética.....	89
11.4 Anexo D. Tabla de datos generales de los participantes y hallazgos.....	90
11.5 Anexo E. Artículo Homelessness and inhalant abuse.....	91

Índice de figuras

Figura 1. En a) se ilustra la posición relativa de algunos de los elementos principales en un estudio de resonancia magnética, se muestran las antenas que emiten y reciben las señales de RF, en el caso de la imagen se encuentran cercanas al corazón, mientras que en el caso de una RM de SNC, se coloca a modo de casco en la cabeza. También se muestra el imán estacionario y los gradientes que permiten diferenciar la zona del cuerpo que será registrada. En b) se muestra un esquema más general del exterior del equipo, con el vector B correspondiente al campo estacionario, y los ejes de referencia (Ridgway, 2010)	14
Figura 2 Protones sin y con aplicación de un campo magnético externo, en forma paralela y antiparalela (Pooley, 2005).	15
Figura 3 Inducción de RF sobre el tejido que desalinea los núcleos por absorción de energía	16
Figura 4 Transformación de la FID para obtención de información (Grover, y otros, 2015).	17
Figura 5. Relajación longitudinal (T1) después de un pulso de 90° con la antena de RF (Ridgway, 2010).	18
Figura 6. Relajación transversal (T2) después de un pulso de 90° por la antena de RF (Ridgway, 2010).	19
Figura 7. Relajación longitudinal (imagen superior) y relajación transversal (imagen inferior) cerebral (MRI-2010).	20
Figura 8. Se muestran dos cortes axiales del mismo sujeto en una posición anatómica similar. A la izquierda se muestra el ejemplo de relajación longitudinal, ponderada a T1, y en la imagen de la derecha se muestra el resultado de la relajación transversal, ponderada a T2.	21
Figura 9. Movimiento isotrópico (A), representa el movimiento del agua no contenida, tiende a moverse de forma equitativa en todas direcciones. Difusión restringida, anisotrópico (B y C), representa el movimiento del agua cuando es contenida en una estructura, semejante a lo que se presenta en nuestra sustancia blanca (Grover, y otros, 2015).	27
Figura 10. Se muestran los principales valores obtenidos por tensor de difusión; FA, MD, AD y RD. Cada uno de estos valores incluye la representación anisotrópica en la cual tiene su fundamento y la ecuación que es necesaria realizar con los eigenvectores para obtenerlas (DeSouza, Hodaie, & Davis, 2016).	28
Figura 11. Se muestra un diagrama de flujo con los pasos básicos necesarios para realizar un estudio por tensor de difusión, incluyendo algunas variantes en cada paso. Primero tenemos la comprensión de los campos de aplicación donde se puede utilizar y cómo utilizaremos esta técnica. En A) y B) encontramos la selección del protocolo que será ocupado y el reconocimiento de los artefactos que dañan la imagen. En C) tenemos el control de calidad, el preprocesamiento y un cambio de formato de ser necesario para poder obtener resultados no alterados. En D) y E) tenemos las correcciones por movimiento y la segmentación cerebral, eliminando la señal proveniente del cráneo. En F) se realiza el estimado de los tensores de difusión, nuestros principales valores cuantificables, en G) se muestran opciones para visualización gráfica. De H) a K) se muestran las imágenes centradas en valores escalares aplicados sobre la imagen base, mostrando FA o MD específicamente, así como la tractografía. De L) a O) se muestran 4 diferentes técnicas para realizar un análisis estadístico, ya sea por histogramas, por anisotropía basada en voxel, regiones de interés o estadística espacial basada en tractos. Finalmente, en P) y Q) se muestran las imágenes de difusión incorporadas o vinculadas con otras modalidades de MRI. El diagrama y la interpretación fueron obtenidos de (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013)	30
Figura 12. Cartel utilizado para generar el primer contacto con las personas expuestas ocupacionalmente.	33
Figura 13. Se muestra el espacio de exposición en un taller artesanal de un sombrerero en el estado de Guanajuato. En la imagen de la izquierda se aprecia la tina de aproximadamente 200 litros que utiliza un autoempleado para “endopar” sus sombreros, proceso en el cual se endurecen para tener la forma característica. En la imagen de la derecha se muestra el interior de la tina, donde está la mezcla de solventes; en ese lugar el sombrerero mete sus manos, muchas veces sin guantes porque no duran, para sumergir un momento el sombrero y después exponerlo al sol, repitiendo el proceso 2 o 3 ocasiones.	38
Figura 14. Se muestra un taller de zapatería en el estado de Guanajuato. En los extremos se muestra el espacio desde dos diferente ángulos, en la imagen del centro se muestra uno de los cuatro procesos que implican la exposición ocupacional en este taller; el pegado de la suela con el resto del zapato. En este pequeño taller, en	

el cual la mayoría de los trabajadores son familiares o empleados informales contratados para cumplir con objetivos específicos, se fabrica un conjunto de zapatos en serie que son vendidos a un costo muy bajo a una empresa más grande que se encarga de comercializarlos y venderlos. El espacio, correspondiente a una casa grande de provincia, llega a tener a más de 15 trabajadores al mismo tiempo, tratando de cumplir con la meta de producción. El sitio no se encuentra ventilado de manera adecuada, tampoco se encuentra señalizado, no existen los aparatos de protección personal mínimos y los empleados suelen tener jornadas de trabajo hasta de 10 horas continuas, todos expuestos en el mismo sitio. _____ 38

Figura 15. Se muestran algunos de los productos más usados y algunos de los más conocidos que fueron encontrados durante las entrevistas para verificar la exposición. Son ocupados en industria automotriz, talleres artesanales, salones de belleza, industria de la imprenta, carpintería, entre otros oficios variados. _____ 40

Figura 16. Se muestra el modelo del equipo que se utilizó para la adquisición de las imágenes. Obtenido de la página de ventas de la empresa. _____ 42

Figura 17. Se muestra el diagrama con los pasos que sigue la plataforma que se utilizó para el análisis volumétrico. Tomada de (Manjón & Coupé, 2016) _____ 45

Figura 18. Se muestran los pasos para ejecutar un análisis TBSS, comenzando en la esquina superior izquierda con las imágenes de los valores FA correspondientes al ajuste al modelo del tensor de difusión, pasando a tener todas las imágenes en FA de todos los participante, de los cuales se hace la promediación del centro de los tractos de los participantes, a lo que se llama el esqueleto (esquina superior derecha). Sobre esta información se proyectan los valores FA de todos los participantes y se hace una prueba de permutaciones para encontrar diferencias entre ambos grupos (Wang, y otros, 2021). _____ 49

Figura 19. Se muestra la cartografía corporal de los síntomas reportados por los participantes que se asocian a su exposición prolongada a solventes, acompañado de la frecuencia con la que se encuentra en los reportes de todo el grupo de participantes expuestos ocupacionalmente. _____ 52

Figura 20. Hallazgo radiológico categorizado como aracnoidocele selar. En la imagen de la izquierda se muestra una de las participantes que exhibe el hallazgo. En la imagen de la derecha se muestra su participante control pareado que no presenta aracnoidocele selar. En ambas imágenes, se observa un círculo rojo, indicando el espacio que presenta una herniación, permitiendo el ingreso de líquido cefalorraquídeo. ____ 55

Figura 21. Imágenes axiales, ponderadas en T1 (izquierda) y T2 (derecha) del mismo participante. Se muestra encerrado en color rojo el hallazgo identificado como gliosis puntiforme en región frontal..Las imágenes superiores son de un plano anatómico o corte ubicado más cercano a la base del encéfalo. _____ 56

Figura 22. Variación anatómica conocida como Septum Cavum Vergae, presente en una de las participantes ocupacionalmente expuestas. Es un hallazgo radiológico, sin relevancia funcional. Se muestra encerrado en color rojo. _____ 57

Figura 23. Hallazgo radiológico de dominancia de la arteria vertebral izquierda, llevando un mayor flujo sanguíneo que su correspondiente en el lado derecho. Este hallazgo radiológico, sin relevancia en nuestro estudio, tiene mayor prevalencia en mujeres y podría incrementar la probabilidad de padecer aneurismas; debido al flujo sanguíneo que aporta en exceso para compensar a la derecha. _____ 57

Figura 24. Se muestran gráficas de cajas de los volúmenes normalizados que ocupan la sustancia blanca (izquierda) y sustancia gris (derecha), a nivel cerebral, comparando ambos grupos de estudio controles (Azul) y expuestos (rojo). SBC=Sustancia Blanca Grupo Control, SBE=Sustancia Blanca Grupo Expuestos, SGC=Sustancia Gris Grupo Control, SGE=Sustancia Gris Grupo Expuestos. _____ 59

Figura 25. Se muestra el volumen 3D ocupado por sustancia blanca (amarillo y bordes rojos) y por sustancia gris (tonos grises con transparencias) en dos diferentes perspectivas representando los volúmenes normalizados que se utilizaron en la estadística de la Figura 23. _____ 60

Figura 26. Se muestran gráficas de cajas de los volúmenes normalizados de diferentes estructuras en comparación entre ambos grupos expuestos (rojo) y controles (azul). En orden de Izquierda a derecha: VLC=Ventrículos laterales Controles; VLC=Ventrículos laterales Expuestos, NCC= Núcleo caudado Controles, NCE=Núcleo Caudado Expuestos, PC=Putamen Controles, PE=Putamen Expuestos, TC=Tálamo Controles, TE= Tálamo Expuestos, HC= Hipocampo Controles, HE= Hipocampo Expuestos. _____ 61

Figura 27. Se muestra el volumen 3D ocupado por ventrículos laterales, tercer ventrículo, acueducto e inicio del cuarto ventrículo, en dos diferentes perspectivas representando parte de los datos en la Figura 25, haciendo énfasis en ventrículos laterales. _____ 62

Figura 28. Se muestra el volumen 3D ocupado por estructuras subcorticales de un participante. En la imagen de la izquierda se muestra para ejemplificar cual es cada una de las estructuras, en la imagen de la derecha se coloca con un cerebro en transparencia para ejemplificar donde se encuentra cada región. Estas regiones son las representadas en las gráficas de las Figuras 25 y 28. _____ 62

Figura 29. Se muestran gráficas de cajas de los volúmenes normalizados de diferentes estructuras subcorticales en comparación entre ambos grupos expuestos (rojo) y controles (azul). En orden de aparición de izquierda a derecha: NAC= Núcleo Accumbens Controles, NAE=Núcleo Accumbens Expuestos, AmiC=Amígdala Controles, AmiE=Amígdala Expuestos, GPC= Globo Pálido Controles, GPE= Globo Pálido Expuestos. _ 63

Figura 30. Se muestra el volumen 3D ocupado por estructuras subcorticales de un participante. En la imagen de la izquierda se muestra para ejemplificar cual es cada una de las estructuras, en la imagen de la derecha se coloca con un cerebro en transparencia para ejemplificar donde se encuentra cada región. Estas regiones son las representadas en las gráficas de las Figuras 25 y 28. _____ 64

Figura 31. A) Vista coronal, muestra la radiación corticotalámica derecha (dibujada en rojo e indicada con flecha) con una diferencia significativa entre grupos para el valor de FA ($p < 0.05$). De igual forma, se muestra la parte inicial de la radiación espinotalámica bilateral (marcado en naranja). B) Vista sagital, donde se aprecia de mejor manera la radiación espinotalámica izquierda (del mismo tono de naranja), con una diferencia no significativa ($p > 0.05$) _____ 66

Figura 32. Matriz tipo conectoma en forma circular, de los clústeres creados por TFCE. Un decremento estadísticamente significativo, en conectividad funciona, en estado de reposo, para el grupo expuesto comparado contra el grupo control, entre el cluster que comprende a los tálamos bilaterales y el que contiene al giro precentral izquierdo, giro postcentral bilateral y región superior, relacionado a la red sensomotora 67

Figura 33. Imágenes sagital, axial, coronal y tridimensional del clúster con diferencia significativa en la conectividad funcional en reposo, para el grupo expuesto con respecto del grupo control entre el clúster del tálamo bilateral y el clúster comprendido entre el giro precentral izquierdo, el giro postcentral bilateral y la región superior relacionada con la red sensomotora. _____ 68

Índice de tablas

- *Tabla 1 Principales solventes ocupados en la industria. Extraída y modificada de (Ford, Sutter, Owen, & Albertson, 2014).*..... 8
- *Tabla 2. Se muestran los datos de cada uno de los participantes expuestos ocupacionalmente. Se describe su escolaridad, edad, género y ocupación.*..... 36
- *Tabla 3. Se muestra el tiempo de exposición de cada participante, con cada uno de los componentes que tienen los productos a los que están expuestos durante la jornada laboral.*..... 39
- *Tabla 4. Regiones que fueron seleccionadas para obtener los valores AD, RD, FA y MD.* 47
- *Tabla 5. Puntuaciones promedio del grupo de personas expuestas ocupacionalmente a solventes para las tres subpruebas (orbitomedial, prefrontal anterior y dorsolateral) y la calificación total de funciones ejecutivas a partir de la aplicación de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE).* 51
- *Tabla 6. Hallazgos radiológicos en los 15 participantes expuestos a solventes.* 54
- *Tabla 7 Se muestra cada una de las ROI que se usaron para las pruebas estadísticas, con su respectiva prueba; en la última columna se muestra la diferencia de los grupos para sus medias y medianas de volumen normalizado.*..... 58
- *Tabla 8. Se muestran los valores promedios de FA y MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{S}$) para cada una de las regiones seleccionadas. Indicándose con *, el valor significativo ($p < 0.05$) que se dio* 65

1. Resumen

En este proyecto se evaluó a un grupo de trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes, para conocer los efectos que se tienen sobre el sistema nervioso central y caracterizarlos con respecto a un grupo control; investigación que tiene relevancia ante la escasa bibliografía sobre este tema, en la medida en que la mayoría de estudios versan sobre casos clínicos o enfocados a consumidores recreativos.

Esta investigación surge de un proyecto mayor multidisciplinario, que tiene como objetivo la evaluación de los efectos de los solventes en trabajadores ocupacionalmente expuestos. El documento que a continuación presento, utilizó una perspectiva multimodal de Resonancia Magnética para evaluar la estructura y función de los participantes expuestos ocupacionalmente. Se utilizaron cuatro técnicas diferentes; volumetría, morfometría, tensor de difusión y conectividad funcional en estado de reposo, algunas de ellas con más de un método de análisis para tener información más completa sobre los efectos de los solventes.

Se encontraron, principalmente, en el grupo expuesto con respecto al grupo control, afectaciones en los valores referentes a la integridad de la sustancia blanca, en tractos espinotalámicos y corticotalámicos. Afectaciones que son relacionadas, además, con algunos síntomas reportados por los participantes, así como con una disminución en la conectividad funcional en reposo de un conjunto de regiones vinculadas directamente con funciones motoras. En volumetría y morfometría no se encontraron diferencias significativas, indicando la inexistencia de efectos vinculados a sustancia gris cerebral.

Estos hallazgos podrían ser el punto de inicio de los efectos devastadores que se llegan a encontrar en casos clínicos de usuarios recreativos de solventes. Los resultados encontrados y la metodología empleada proponen el uso de esta perspectiva multimodal para la evaluación diagnóstica de los efectos de los solventes en poblaciones ocupacionalmente expuestas, incluso sin el requerimiento de tener un grupo de estudio o participantes controles.

2. Introducción

Los solventes volátiles se reconocen como productos indispensables para el aseo y mantenimiento del hogar, así como productos necesarios para el desarrollo de diversas actividades dentro de los talleres donde laboran una gran variedad de artesanos y profesionales dedicados a la fabricación de zapatos, huaraches, sombreros, muebles de madera, productos de plástico, cuadros, productos de piel. También son usados por quienes se dedican al oficio de la serigrafía, el estilismo, la reparación de calzado y la reparación automotriz o la hechura de productos de lona (Balster, Cruz, Howard, Dell, & Cottler, 2009). Los trabajadores que los utilizan suelen estar expuestos a sus vapores durante varias horas, varios días de la semana y varios años, lo que podría conducir a problemas de salud, entre ellos los vinculados al sistema nervioso central (SNC).

Las sustancias volátiles sufren un cambio físico, pasando generalmente del estado líquido al gaseoso cuando son sometidas a temperatura ambiente, y aún más cuando están expuestas al calor. Los problemas de salud se generan mediante la exposición directa e indirecta del trabajador cuando la volatilización del producto químico sucede ante la presencia de decenas de trabajadores encerrados dentro de la misma área, dividida entre paredes y con techos que impiden el flujo normal del aire ambiental durante la jornada laboral.

Existen las regulaciones para el límite de exposición a los solventes, pero varían dependiendo del país. En México, muchos de los talleres que trabajan con solventes son pequeñas industrias informales o donde las personas se autoemplean; por ello el desconocimiento o la nula atención a dichas regulaciones. El límite de exposición al tolueno, el producto químico más común y reconocido entre los solventes, se encuentra regulado entre las 10 y 100 ppm (partes por millón), situando el límite de peligroso para la salud en 500ppm (Occupational Safety and Health Administration, 2013). Sin embargo, la exposición no es solo al tolueno, ya que los solventes usualmente varían en concentraciones, sustancias y modos de uso, además de que siguen un patrón intermitente de exposición (Cruz, Rivera-García, & Woodward, 2014).

En México, sólo en el año 2015 se reportaron 1259 intoxicaciones y lesiones respiratorias laborales, debidas a solventes. Los casos aumentaron a 1290 para 2016, según datos de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (Secretaria del Trabajo y Previsión Social, 2017). A estos casos se le deben sumar todos los no reportados y los no identificados como padecimientos resultantes de la exposición ocupacional a los solventes. Sin embargo, a pesar de esta cantidad de casos, y los que se dan en el resto del mundo, solo algunos pacientes son correctamente diagnosticados y tratados clínicamente a nivel sistema nervioso, evitando así, complicaciones que a largo plazo pueden llegar a incapacitarlos.

La exposición aguda a solventes produce un estado inicial de euforia y excitación, seguido de una inhibición más prolongada de procesos cognitivos y afectivos, tales como miedo y procesamiento para la regulación social. Algunos otros efectos asociados al tolueno son la incoordinación motora, mareos, relajación y aturdimiento (Cruz, Rivera-García, & Woodward, 2014). La exposición prolongada conlleva a una intoxicación crónica, generando varios efectos que dependerán del modo de uso (duración, frecuencia, forma de exposición y variedad de sustancias de exposición) y que han sido asociados a ataxia cerebelosa, incremento de la impulsividad, irritación de las vías respiratorias y ojos; así como afectaciones cognitivas relacionadas a memoria y atención (Yücel, Takagi, Walterfang, & Lubman, 2008)

Los solventes son rápidamente absorbidos por los pulmones y la piel de los trabajadores expuestos. Posteriormente se distribuyen al resto del cuerpo mediante los vasos sanguíneos, pudiendo alojarse en cualquier parte del cuerpo, con especial énfasis en los tejidos con alta concentración lipídica debido al carácter lipofílico de los solventes. Esta propiedad, además, hace que crucen la barrera hematoencefálica y alcancen al sistema nervioso central que contiene un nivel alto de lípidos (Filley, Halliday, & Kleinschmidt-DeMasters, 2004).

La Imagenología por Resonancia Magnética (MRI, por sus siglas en inglés), al ser una herramienta poderosa para evaluar el SNC, resulta relevante para valorar el posible daño

neuroológico sufrido por personas que laboran expuestas a solventes. Entre los daños reportados mediante MRI se encuentran la dilatación ventricular (Aydin, y otros, 2002), y cambios, lesiones y atrofas en la sustancia blanca que correlacionan con la duración de la exposición a los solventes (Lin & Liu, 2015) (Keski-Säntti, Kaukiainen, Hyvärinen, & Sainio, 2010). Se ha encontrado que el decremento cognitivo está relacionado con el desarrollo de lesiones en sustancia blanca cerebral, sin embargo, estos estudios son escasos y más aún los reportes de los efectos de los solventes en personas expuestas ocupacionalmente de manera crónica. La mayoría de la información proveniente de los estudios sobre los efectos de los solventes en el SNC en los seres humanos, provienen de reportes de caso y algunos estudios de participantes expuestos, pero, en su mayoría, con poco control sobre sus grupos. (Lin & Liu, 2015; Kobayashi, 2014; Suzuki, Suzuki, & Hirata, 2009; Feldman, Ratner, & Ptak, 1999; Seo & Kim, 2018). En esos estudios, los datos de confusión están realmente entrelazados con el análisis posterior por MRI, en el cual habitualmente se utiliza examinación radiológica o sólo una técnica cuantitativa de resonancia magnética, dejando un hueco en la utilización de varias metodologías y aplicaciones multimodales de MRI para hacer análisis cuantitativo. En la actualidad, la exposición a los solventes y su derivado deterioro cognitivo se evalúan con pruebas clínicas, pero los estudios de neuroimagen pueden contribuir a la comprensión de los efectos neurológicos ocurridos en el SNC.

El presente proyecto nace cuando su autor se integra a un grupo de investigadores y estudiantes que ya indagaban los efectos del uso de solventes en diferentes grupos poblacionales que los usan como sustancia psicoactiva. Existía, sin embargo, el interés por conocer los efectos en un grupo ocupacionalmente expuesto. Es conveniente mencionar que, previo al desarrollo de esta tesis, durante la preparación de la propuesta metodológica para el proyecto se disponía de imágenes por Resonancia Magnética de un hombre de 32 años, poblador de calle en la Ciudad de México, con 15 años de consumo de solventes. A los registros por neuroimagen de este participante se les realizó un análisis multimodal de MRI, como prueba piloto, con la intención de preparar el método de procesamiento y análisis de imágenes que se pretendía ocupar en el naciente proyecto de investigación. Se encontró, en términos generales que la persona presentaba dilatación ventricular, reducción de sustancia

gris, pérdida de diferenciación entre sustancia blanca y gris, así como anomalías en la materia blanca.

A esta información generada por neuroimagen, se anexaron los resultados de pruebas psicométricas, las neuropsicológicas, polisomnografía, electroencefalografía y observaciones etnográficas realizadas por personas expertas en sus áreas. Los resultados de relacionar la información obtenida por estas diferentes metodologías fueron realmente interesantes y productivos en el conocimiento sobre los efectos de los solventes. Estos resultados y su interpretación se muestran en el artículo intitulado “*Homelessness and inhalant abuse: An interdisciplinary case study involving cognition, brain connectivity and social behavior*”, mostrado en Anexo E.

De esta manera, la presente investigación parte de una perspectiva interdisciplinaria y de registro multimodal por MRI para comparar los efectos de la exposición ocupacional a solventes, en un grupo de personas ocupacionalmente expuestas y un grupo control sin exposición. Las técnicas de MRI que se utilizaron incluyeron imágenes estructurales, imágenes por tensor de difusión e imágenes funcionales de resonancia magnética en estado de reposo.

Las imágenes estructurales ponderadas en T1 y T2 pueden ser una alternativa para visualizar alteraciones en la sustancia blanca y gris del cerebro, así como daños generales ocurridos en el SNC debido a los efectos crónicos de la exposición. Además, pueden ser segmentadas para cuantificar la volumetría de algunas estructuras de la sustancia gris cerebral, y pueden ser analizadas usando la morfometría basada en voxel, un método para medir los cambios estructurales entre grupos de personas localizados en sustancia gris cerebral (Ashburner & Friston, 2000).

Las imágenes por tensor de difusión están especializadas en sustancia blanca y pueden ayudar a comprender las alteraciones sufridas debido a la exposición crónica a solventes por dos métodos, uno de ellos que considera regiones de interés, el segundo utiliza comparaciones estadísticas espaciales basadas en tractos para encontrar la difusión en

diferentes direcciones y hallar las diferencias en la microestructura de la sustancia blanca entre grupos de personas expuestas a solventes y grupos control (Zhao, y otros, 2020).

La resonancia magnética funcional ha sido utilizada para evaluar la conectividad funcional cerebral entre diferentes regiones del cerebro que no están conectadas anatómicamente. Recientemente se ha desarrollado el estudio de las redes de conectividad funcional en reposo, las cuales pueden evaluar la integridad funcional de diversas regiones separadas sin la necesidad de realizar una tarea (Tordjman, y otros, 2021; Ma, y otros, 2011)

Con ayuda de esta perspectiva multimodal de imagenología por resonancia magnética se propuso caracterizar los efectos en el SNC tras la exposición ocupacional a solventes, ya sean centrados en morfometría de sustancia gris, integridad de sustancia blanca o conectividad funcional. Para cumplir con este objetivo, se ocupó como grupo de estudio a un conjunto de personas expuestas ocupacionalmente a solventes, como los son zapateros, serigrafistas, manicuristas, artistas plásticos y mecánicos automotrices, comparados con participantes en un grupo control.

3. Marco teórico

3.1 Sustancias inhalables

Las sustancias químicas inhalables son conocidas también como solventes, se refieren a compuestos volátiles elaborados con propósitos industriales, cosméticos, médicos o de uso doméstico. Estas sustancias presentan efectos psicoactivos que están vinculados a experiencias placenteras para el ser humano, lo cual ha generado un consumo recreativo o intencional a nivel internacional con importantes repercusiones en comportamientos de tipo adictivo (NIDA, 2014) y efectos excitatorios sobre el sistema dopaminérgico de recompensa en el sistema nervioso central (SNC) (Tracy, Slavova-Hernandez, & Shelton, 2014; Papageorgiou, y otros, 2009). Por ello, representan una alternativa más como sustancia de satisfacción adictiva, pues son muy fácil de obtener y de costo bajo para quienes voluntariamente las usan.

Debido a lo anterior, el consumo y abuso de estas sustancias inhalables se ha reconocido como un problema social y de salud tanto en México como el mundo, particularmente entre la población juvenil y adultos jóvenes en situaciones de vulnerabilidad laboral, económica y psicosocial (Dell, Gust, & MacLean, 2011). Por ejemplo, en nuestro país tenemos la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 (ENCODAT, 2017) que indica un aumento en el consumo de estas sustancias inhalables. En 2002, se calculó que el 0.5% de la población entre los 12 y 65 años de edad las había probado alguna vez. En 2016 la prevalencia para el mismo rango de edad aumentó al 1.1%. En el caso de los jóvenes los porcentajes son mayores; para la población de 18 a 34 años creció del 0.8% al 1.6% en el transcurso de 2002 a 2016. Algunos de los solventes más comunes en la industria se muestran en la Tabla 1, acompañados de la principal sustancia que lo compone.

Tabla 1 Principales solventes ocupados en la industria. Extraída y modificada de (Ford, Sutter, Owen, & Albertson, 2014).

Sustancia	Productos industriales donde se encuentran
Acetona	Adhesivos, removedor de esmalte de uñas
Hexanos	Adhesivos, desengrasantes
Metanol y Cloruro de metileno	Removedor de pintura, desengrasante
Naftas	Pintura en spray, adhesivos, rotuladores, líquidos inflamables
Tolueno	Pinturas en spray, adhesivos, removedor de pintura
Xileno	Pinturas y adhesivos
Butano	Líquido encendedor inflamable
Tetracloroetano	Refrigerante
Tetracloroetileno	Limpiador en seco, desengrasante
Tricloroetileno	Desengrasante
Óxido nitroso	Trabajo dental,
Cloroformo, éter	Anestésicos.
Ácido tricloroisocianúrico	Desinfectante industrial, blanqueador y reactivo

3.1.1 Exposición ocupacional a sustancias inhalables

Las sustancias inhalables no sólo afectan en el uso recreativo o intencional; también se ha mostrado que presentan efectos durante la exposición laboral a algunas de estas sustancias. Esta exposición se caracteriza por ser no intencional, pero si por estar presente en el espacio de trabajo de las personas; los sitios de trabajo varían de un espacio a otro, afectando de mayor manera a las personas que están expuestas ocupacionalmente en sitios de trabajo cerrados y poco ventilados. Algunos de los lugares de trabajo con estas características involucran producción de plásticos, fabricación de muebles de carpintería, fabricación de zapatos y sombreros, entre muchos otros (Balster, Cruz, Howard, Dell, & Cottler, 2009).

Además del espacio de trabajo existen otros factores variables. Entre ellos se encuentran los diferentes tipos de solventes que ocupan en cada actividad laboral, y de esto depende el tipo de sustancias a las cuales las personas se encuentran expuestas, lo cual es relevante porque el metabolismo de los solventes es diferente a partir de sus componentes.

En el caso del tolueno, puede ser excretado a través de la exhalación, sin ninguna transformación, mientras que el 95% es metabolizado en el hígado (Cruz, Rivera-García, & Woodward, 2014), transformado como ácido hipúrico y excretado a través de la orina, mientras que en el caso de los bencenos son biotransformados, en su mayoría por el hígado y la médula ósea, reducidos a fenol, catecol y quinol, excretados en la orina en forma de sulfatos y glucuronatos (Inoue, y otros, 1988).

En la exposición ocupacional a solventes se ha establecido como límite de exposición al tolueno entre 10 a 100 partes por millón (ppm), con 500ppm como riesgo alto para la salud, mientras que para el benceno se encuentra entre 1 a 5 ppm (Occupational Safety and Health Administration, 2013). Tales valores límite son difíciles de establecer y monitorear en México, porque comúnmente los talleres son sitios de trabajo informales y no disponen de aparatos básicos de instrumentos de seguridad, higiene y prevención, como puede ser el medidor de concentración de solventes.

3.1.2 Efectos de los solventes volátiles

La mayor parte de la investigación sobre los efectos de las sustancias inhalables psicoactivas proviene de la investigación básica realizada, principalmente, en modelos murinos. Ésta se ha concentrado en identificar los mecanismos fisiológicos que actúan durante el consumo y lo refuerzan, el efecto sobre la estructura y la función del sistema nervioso, y las conductas y habilidades cognitivas afectadas. Sus hallazgos muestran que la exposición crónica a inhalables produce efectos depresivos en el sistema nervioso (Bowen, Hannigan, & Cooper, 2009), efectos ansiolíticos y alteraciones en la coordinación motora (Paez-Martinez, Cruz, & Lopez-Rubalcava, 2003), y alteraciones en la atención y la memoria a corto y largo plazo (Win-Shwe & Fujimaki, 2012).

En modelos murinos, la investigación sobre los mecanismos moleculares y celulares expone que la administración de sustancias inhalables puede ser reforzada por su incidencia en el sistema dopaminérgico de recompensas (Bowen, 2006). El tolueno parece estimular la liberación de dopamina en el sistema de recompensa del cerebro mamífero y este efecto podría explicar la euforia que experimentan los usuarios humanos (Sabatinelli, Bradley, Lang, Costa, & Versace, 2007). Se ha mostrado que la exposición crónica ocasiona la destrucción de las membranas lipídicas, por peroxidación, reduciendo los niveles de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (Dündarz, y otros, 2003; Montes, Yee-Rios, & Páez-Martínez, 2019).

Mediante el uso de técnicas de neuroimagen aplicadas en roedores, por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones, se ha identificado que la exposición a tolueno reduce el metabolismo general del cerebro de ratas, con efectos particulares en el hipocampo, el puente y el tálamo. También produce la liberación de dopamina y fomenta la actividad de neuronas dopaminérgicas (Schiffer, y otros, 2006; Beckley, Evins, Fedarovich, Gilstrap, & Woodward, 2013)

Estos solventes tienen una propiedad lipofílica y generan efectos metabólicos sistemáticos en el cuerpo humano, pero con mayor daño a los tejidos y órganos de mayor concentración de lípidos, tales como los riñones, el hígado, el tejido adiposo y, desde luego, el sistema nervioso. Cuando la vía de exposición es respiratoria, los solventes atraviesan las membranas capilares en los alvéolos y se difunden a través de todo el cuerpo, vía sanguínea. Generalmente, en el hígado ocurre el proceso por el cual se biotransforma y los riñones son la vía para su eliminación del cuerpo (Ford, Sutter, Owen, & Albertson, 2014). Sin embargo, el sistema respiratorio no es la única vía de entrada de los solventes a nuestro cuerpo ya que también pueden ingresar vía dérmica al manipularlos y estar en contacto directo con la piel.

Otro factor a considerar es el tiempo de exposición o inhalación de los solventes. Puede generarse un efecto de respuesta aguda, o bien, puede ser un efecto crónico a largo plazo. Algunos de los efectos agudos que se han reportado (Cruz, 2018; Dick, 2006) son:

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Arritmias cardíacas
- Pérdida de conciencia
- Convulsiones
- Alucinaciones
- Irritación en nariz y garganta
- Fatiga
- Deficiencia de la coordinación motora
- Espasticidad muscular

Algunos de los efectos crónicos más conocidos también se enlistan a continuación:

- Deficiencias cognitivas en memoria, atención y habilidades visoespaciales
- Atrofia cerebral
- Ataxia cerebelosa
- Deficiencias visuales
- Leucemia
- Ensanchamiento ventricular
- Pérdida de la diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris
- Pérdida auditiva
- Pérdida de coordinación y fuerza muscular

Algunos otros efectos específicos, reportados en diversas investigaciones, son déficits cognitivos con daño cerebral moderado, alteraciones en expresión verbal, lenguaje, coordinación visomotora y funciones ejecutivas (Estrada, 2013; Lubman, Yücel, & Lawrence, 2008; Cairney, y otros, 2013; Takagi, y otros, 2011).

En el caso de los trabajadores expuestos ocupacionalmente, también se han descrito algunas alteraciones neurológicas vinculadas a los solventes. Se han reportado alteraciones en el sueño: apneas, somnolencias y dificultades para despertar (Godderis, Dours, Laire, & Viaene, 2011; Viaene, Vermeir, & Godderis, 2009; Terán-Pérez, y otros, 2020). Además se han reportado alteraciones en la alerta y el control del balance postural (Vouriot, y otros, 2005). Incluso se ha asociado a la pérdida auditiva y afectaciones en la percepción visual

(Attarchi, Labbafinejad, & Mohammadi, 2010; Sliwinska-Kowalska, 2007; Thetkathuek, Wanlop, Sastri, & Wiwat, 2015).

Algunos de los métodos que más han sido utilizados para poder medir y encontrar estos daños han sido las pruebas neuropsicológicas, psicométricas y fenomenológicas; esto se debe a que no requieren un equipo muy potente, no son invasivos ni molestos para los pacientes, se pueden hacer de forma relativamente rápida y se requiere solo el conocimiento de la persona experimentada para realizar las pruebas. Sin embargo, tienen sus contras, la mayoría son pruebas de tamizaje que no profundizan sobre las variables emocionales, de personalidad y sociales de los participantes de los estudios. Como se mencionó en la introducción, este proyecto es parte de un macroproyecto, donde previamente Atilano-Barbosa (2020), en su tesis para el grado de maestría en ciencias, presentó de forma extensa los resultados de la evaluación psicométrica y neuropsicológica que consistió en la aplicación de las siguientes pruebas:

- Índice de Reactividad Interpersonal
- Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-II)
- Inventario de Depresión de Beck-2
- Cuestionario de Regulación Emocional
- Escala de Alexitimia de Toronto

De entre los principales hallazgos que obtuvo resalta un desempeño menor, dentro de parámetros normales, que el grupo control, en el desempeño de las funciones del área dorsolateral de la corteza prefrontal; las funciones de dicha área están relacionadas con capacidades cognitivas como: memoria de trabajo visoespacial y verbal, la flexibilidad mental, la fluidez verbal, y la planeación visoespacial y secuencial. También se encontró que el grupo ocupacionalmente expuesto, presenta mayores síntomas relacionados a la depresión y mayor tendencia a experimentar sentimientos de compasión, en comparación al grupo control (Atilano-Barbosa, 2020).

El estudio de las alteraciones neurocognitivas provocadas por los solventes, también ha hecho uso de la neuroimagen para identificar regiones cerebrales afectadas o dañadas en las personas expuestas a solventes. De entre los hallazgos se reportan atrofas en ganglios basales, tálamo, cerebelo, tallo cerebral, anormalidades generalizadas en sustancia blanca, especialmente periventricular, y dilatación ventricular (Rosenberg, Grigsby, Dreisbach, Busenbark, & Grigsby, 2002; Kamran & Bakshi, 1998). También se han reportado ciertas atrofas neurológicas, las cuales incluso han sido propuestas como un modelo de leucoencefalopatía debido a las anormalidades observadas en la sustancia blanca, el cuerpo calloso, la cápsula interna y la dilatación de los ventrículos (Filley, 2013).

Algunas de las investigaciones mediante el uso de Resonancia Magnética reportan un incremento simétrico de la señal, en imágenes ponderadas en difusión, en regiones periventriculares de la materia blanca anterior y posterior de los ganglios basales, del tálamo y del cuerpo calloso (Lin & Liu, 2015). Otros dos casos, reportados por Papageorgiou en 2009 y por Kobayashi en 2014, muestran atrofas en las imágenes ponderadas en T2 para el cuerpo calloso y el cerebelo. En este tipo de imágenes, de relajación transversal, se puede apreciar con mayor detalle la materia blanca de diferentes estructuras del sistema nervioso, evidenciando lo que podría ser desmielinización, pérdida o lesión axonal. Estos efectos se pueden apreciar porque la materia blanca sana se encuentra hiperintensa en las imágenes de RM, pero cuando existe una lesión o proceso degenerativo, se pierde la diferenciación con la materia gris debido a que la materia blanca se vuelve hipointensa.

3.2 Resonancia Magnética

La Imagenología por Resonancia Magnética es una técnica ampliamente usada en el campo médico debido a su gran cantidad de técnicas para poder ser aplicadas de forma no invasiva a fin de obtener imágenes e información del interior del cuerpo humano (Nacher, 2007). La obtención de imágenes con fines médicos por medio de Resonancia Magnética, fueron realizadas por primera vez en el Reino Unido en 1980 (Grover, y otros, 2015).

Esta herramienta tiene una amplia aceptación actualmente, además de su reconocimiento a nivel mundial. Uno de los principales campos donde se ha desarrollado la MRI es en el diagnóstico de padecimientos relacionados al SNC, entre ellos: infartos, tumores, desordenes neuropsiquiátricos, esclerosis múltiple, Parkinson, entre muchos otros (Villanueva-Meyer, Mabray, & Cha, 2017; Meijer & Goraj, 2014; Lee, Jung, Kang, & Kim, 2020). La capacidad de diagnóstico para diferentes padecimientos han hecho que también se le considere una opción viable para la evaluación del efecto de las sustancias inhalables en el SNC.

La MRI utiliza un campo magnético principal o estacionario, mostrado en la Figura 1. El campo estacionario es generado por una bobina o electroimán a través del suministro de una gran corriente eléctrica. Este imán principal es el que otorga la definición más conocida en el campo de los resonadores, su potencia en Teslas - usualmente en el campo clínico desde los 0.5T hasta los 3T-.

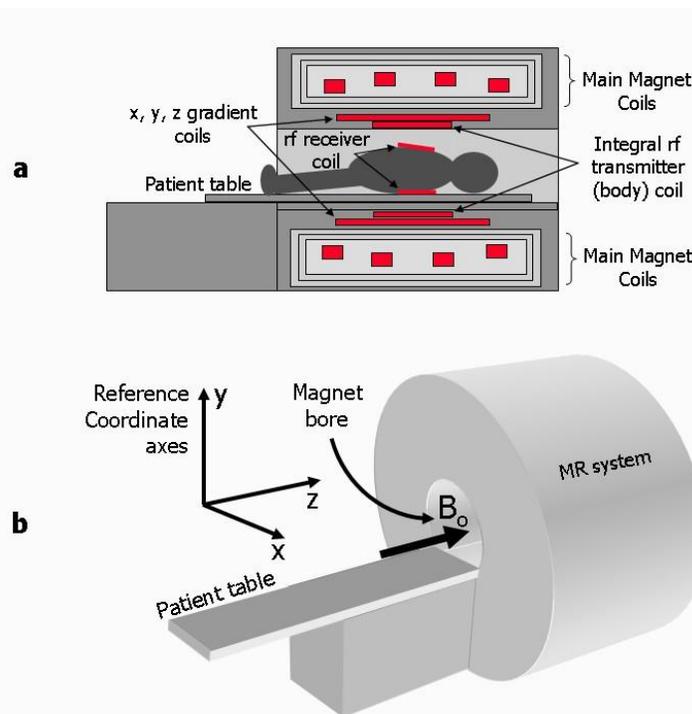


Figura 1 En a) se ilustra la posición relativa de algunos de los elementos principales en un estudio de resonancia magnética, se muestran las antenas que emiten y reciben las señales de RF, en el caso de la imagen se encuentran cercanas al corazón, mientras que en el caso de una RM de SNC, se coloca a modo de casco en la cabeza. También se muestra el imán estacionario y los gradientes que permiten diferenciar la zona del cuerpo que será registrada. En b) se muestra un esquema más general del exterior del equipo, con el vector B_0 correspondiente al campo estacionario, y los ejes de referencia (Ridgway, 2010)

Cuando un cuerpo humano es colocado sobre este imán, los protones en el cuerpo de la persona son alineados de forma paralela o antiparalela al campo, tal como se muestra en la Figura 2. Los protones se mantendrán precesando a una frecuencia conocida como la Frecuencia de Larmor (Lee, Jahng, Kim, Woo, & Kwon, 2020).

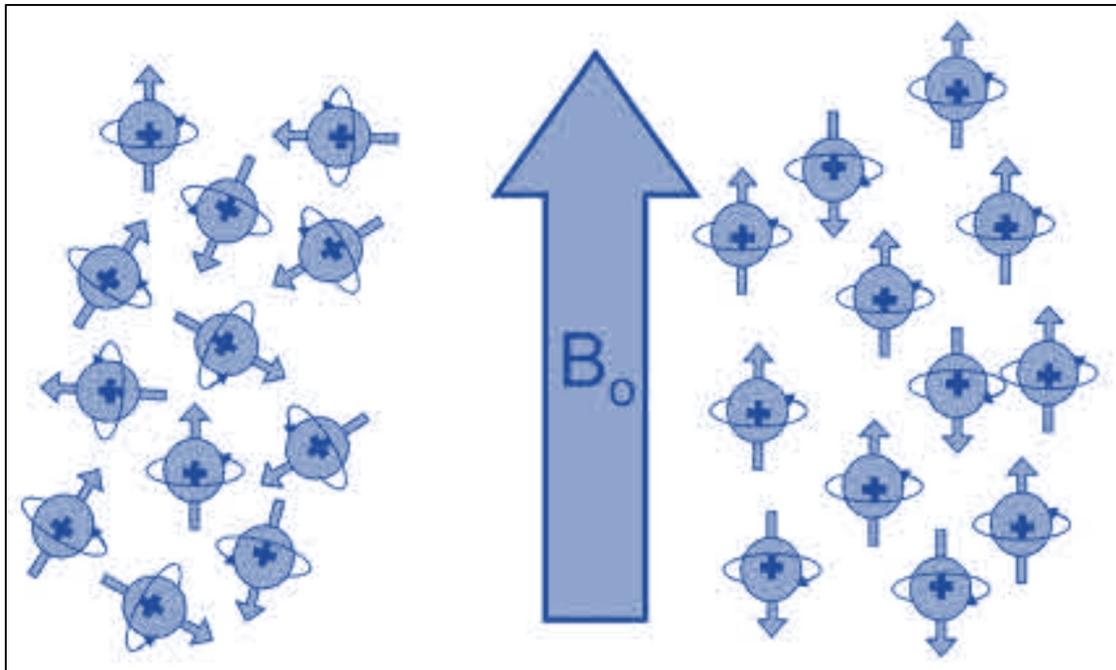


Figura 2 Protones sin y con aplicación de un campo magnético externo, en forma paralela y antiparalela (Pooley, 2005).

La frecuencia de Larmor (ω_0) varía para cada uno de los protones, en el caso más común de la MRI nos fijamos en el hidrógeno debido a su alta presencia en el cuerpo e interés para la aplicación de las diversas técnicas y lo que pueden arrojar de información sobre el cuerpo humano. Dicha frecuencia también es directamente proporcional a la fuerza del campo magnético (Stehling, Turner, & Mansfield, 1991), tal como se describe en la siguiente ecuación:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Donde el radio giromagnético $\gamma = 42.58 \text{ MHz/T}$, para hidrógeno, mientras que el campo (B_0) varía según el equipo y la potencia que éste presente; para el caso de un resonador con campo estacionario de 3T, la frecuencia angular de los protones, sería $\omega = 127.7 \text{ MHz}$

Estos núcleos que se encuentran precesando a la frecuencia de Larmor pueden ser excitados por una señal de Radio Frecuencia (RF) externa, perfectamente sincronizada con la frecuencia en la cual se encuentran precesando [Figura 3].

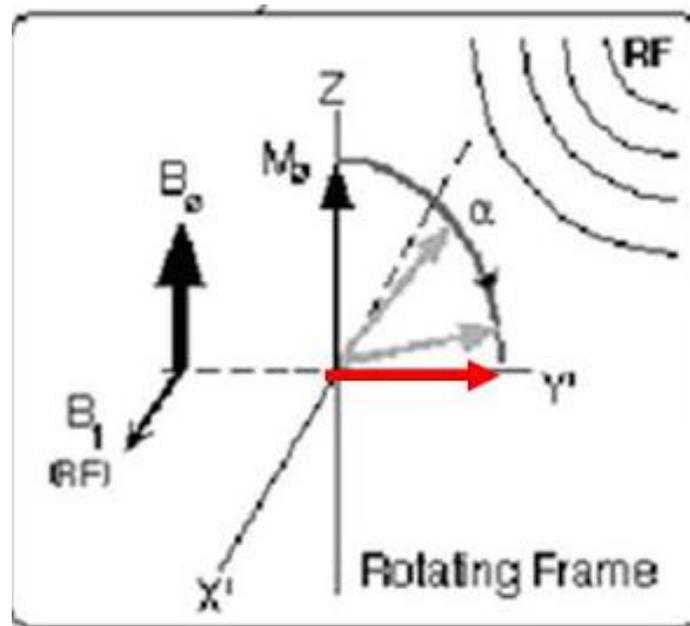


Figura 3 Inducción de RF sobre el tejido que desalinea los núcleos por absorción de energía

Esta señal de RF es absorbida, provocando la resonancia y desalineando a los protones, debido a una transición en su nivel de energía y el decaimiento durante la relajación. Posteriormente, la señal de RF es retirada y cada uno de los núcleos comienza a regresar a su precesión original con respecto al magneto principal. Durante este regreso, la energía absorbida comienza a ser liberada y esta puede ser detectada mediante una bobina (Scherzinger & Hendee, 1985), para ser luego amplificada por una serie de circuitos; a esta tensión proporcional se le conoce como Decaimiento de Inducción Libre (FID, por sus siglas en inglés).

La señal FID se obtiene en el dominio del tiempo, pero para su simplificación se utiliza la Transformada de Fourier, de la cual se arroja información para generar las MRI o el espectro de la frecuencia que otorga la información bioquímica de los diferentes metabolitos presentes en la muestra dentro del campo externo a la cual se le induce la RF [Figura 4].

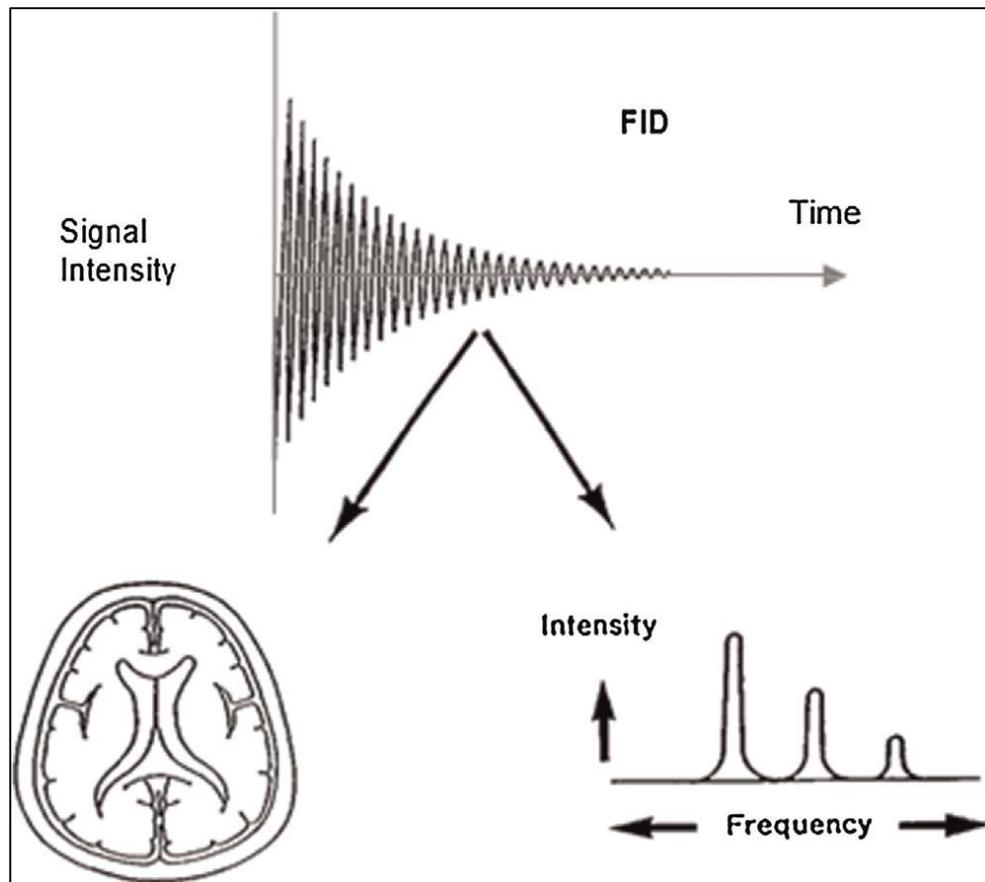


Figura 4 Transformación de la FID para obtención de información (Grover, y otros, 2015).

Cuando los pulsos de RF han terminado, el sistema regresa a un equilibrio térmico mediante el proceso llamado relajación. Éste describe el retorno de los spins de los núcleos de los átomos a un estado de equilibrio alineados al campo externo. Existen dos tipos de relajación. La primera de ellas es la longitudinal, la vemos expresada cuando la energía del núcleo es disipada a su alrededor en lo que regresa a alinearse al campo externo, éste tipo de relajación es medida por la constante de tiempo T1 [Figura 5].

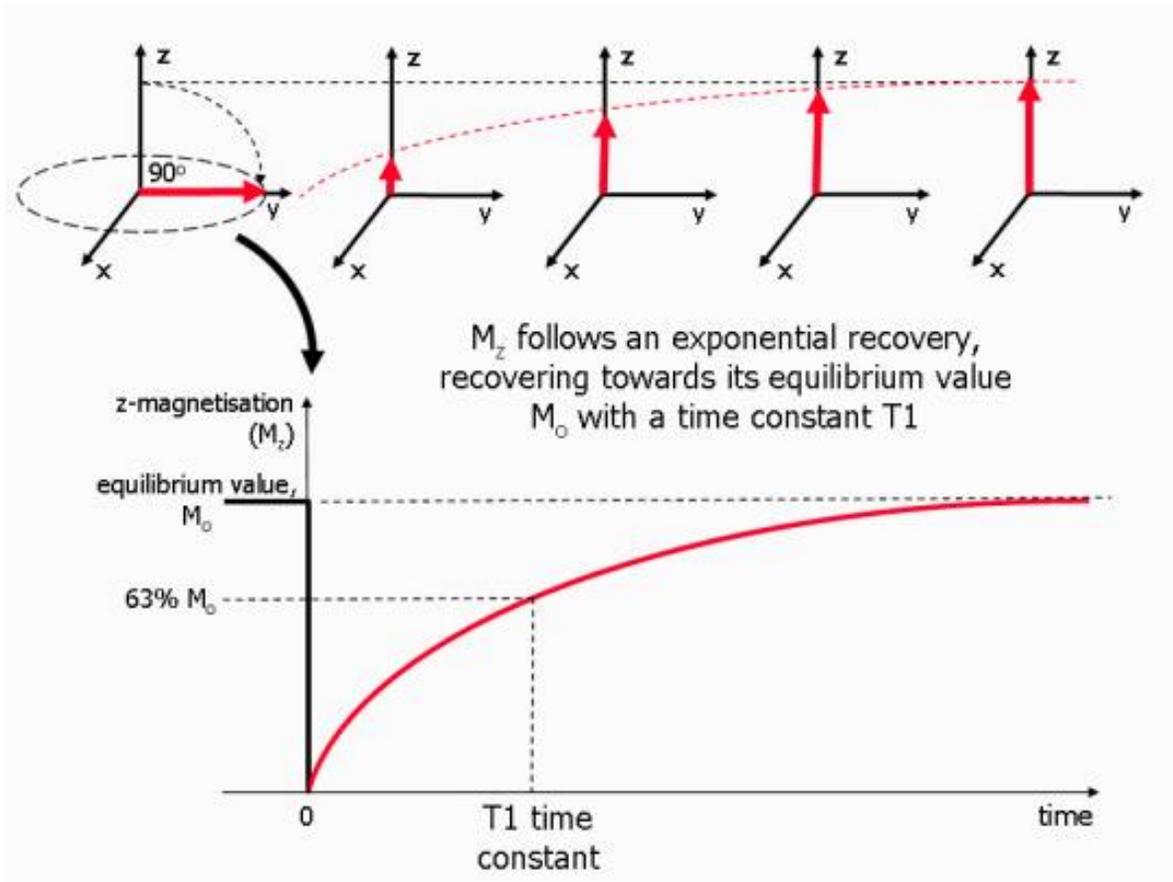


Figura 5. Relajación longitudinal (T_1) después de un pulso de 90° con la antena de RF (Ridgway, 2010).

Sin embargo, la energía también puede ser redistribuida en el núcleo sin desprenderse de ella, generando una desalineación transversal al campo externo, conocida como relajación transversal, la cual es medida por la constante de tiempo T_2 [Figura 6].

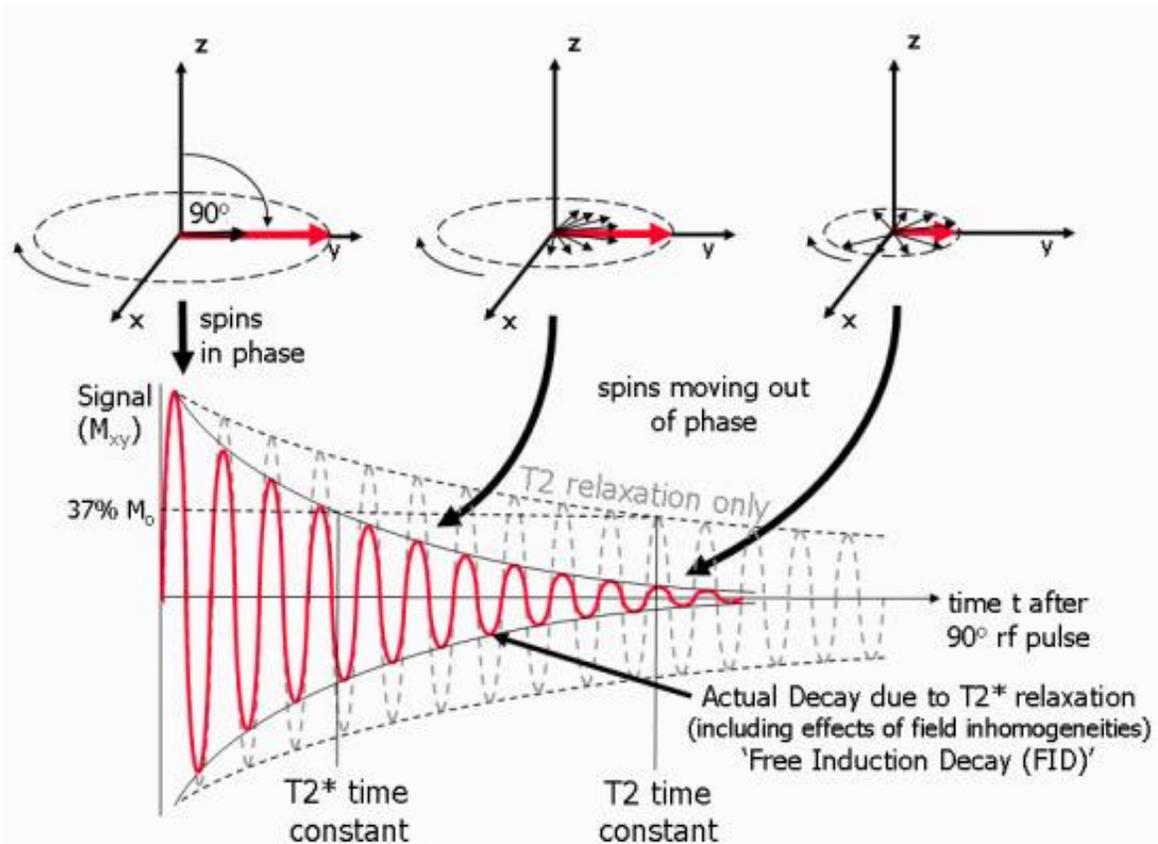


Figura 6. Relajación transversal (T_2) después de un pulso de 90° por la antena de RF (Ridgway, 2010).

T_1 representa el tiempo que es tomado para que el sistema, sobre el cual se ejerce la energía, regrese al 63% de su equilibrio térmico, magnetizado con respecto al campo estacionario después del pulso de RF. La materia blanca tiene un valor más bajo T_1 que la materia gris tal como se muestra en la Figura 7. Debido a esto, la materia gris tendrá menor energía y aparecerá en tonos hipointensos (más oscuros), con respecto a la materia blanca, cuando la imagen se pondere a T_1 (Hernández-Medina, 2018).

La relajación transversal representa el tiempo al que el 37% de la energía se ha desalineado de forma transversal al campo externo, con respecto al plano “xy”. La materia blanca llega al 37% de forma más rápida que la materia gris, de esta manera, se puede decir que si la adquisición de la señal se toma ponderada a T_2 , la materia gris aparecerá en tonos hiperintensos (más claros), con respecto a la materia blanca, porque ha perdido menos energía. De igual manera, se puede comparar con líquido cefalorraquídeo y grasa como se muestra en la Figura 7.

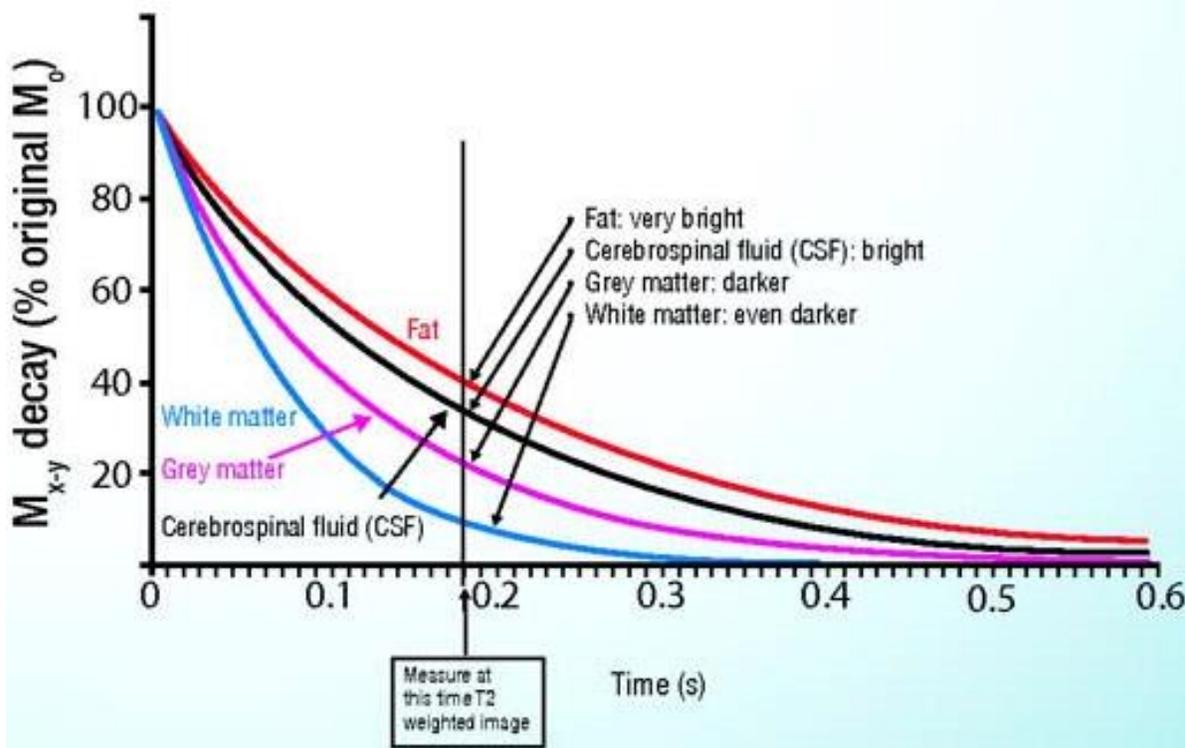
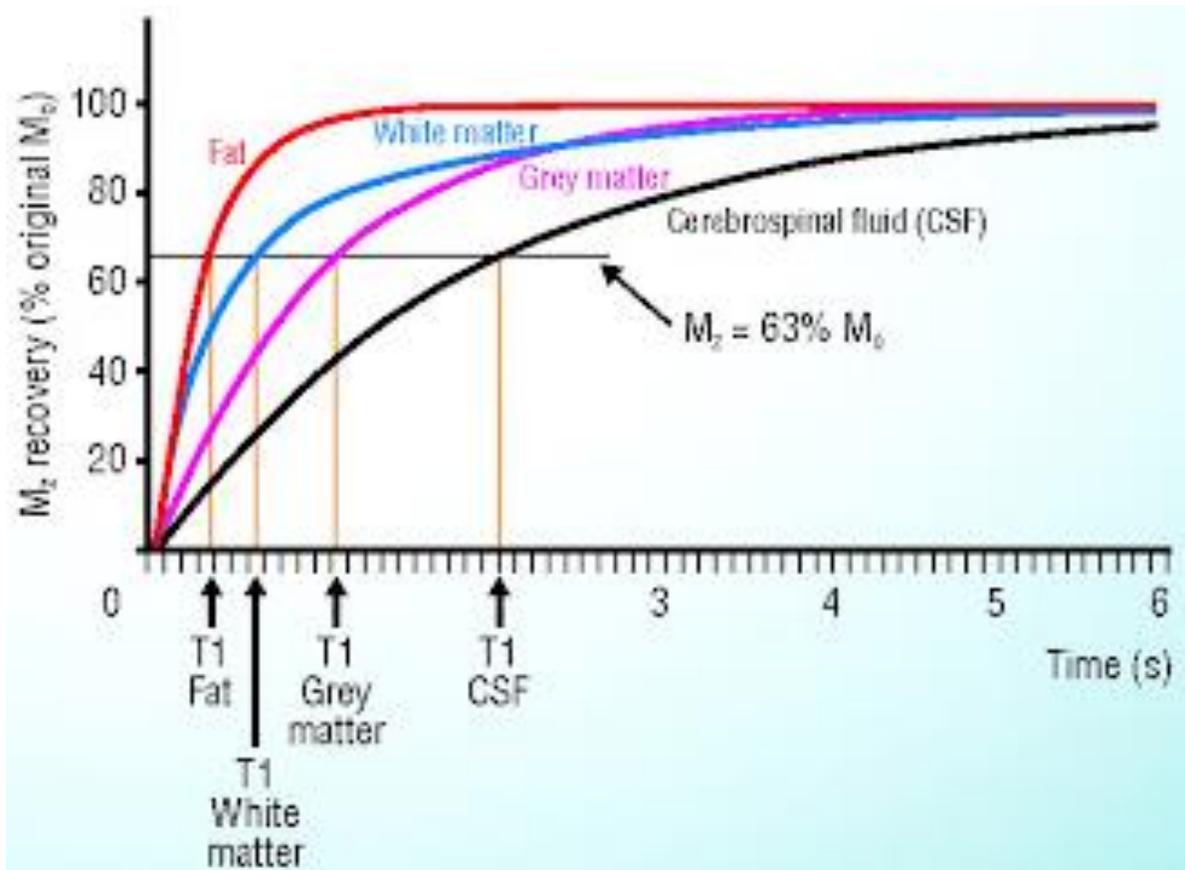


Figura 7. Relajación longitudinal (imagen superior) y relajación transversal (imagen inferior) cerebral (MRI-2010).

Los tiempos de relajación de todos los tejidos y estructuras al interior de nuestro cuerpo deben ser tomados en cuenta para la preparación de las diferentes secuencias de imágenes, ya que de ello dependerá qué se aprecie de mejor manera en la imagen. En la Figura 8, se muestra la comparativa entre las dos diferentes ponderaciones, con respecto al mismo sujeto.

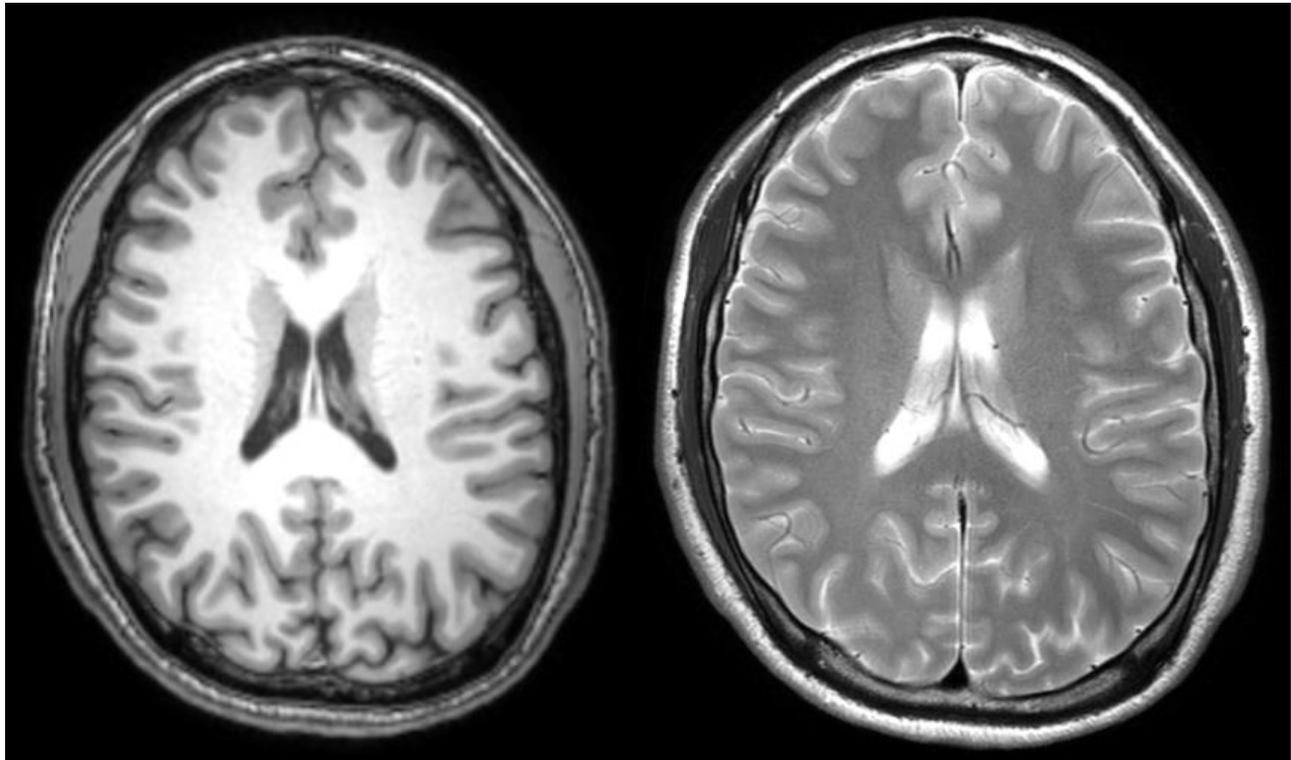


Figura 8. Se muestran dos cortes axiales del mismo sujeto en una posición anatómica similar. A la izquierda se muestra el ejemplo de relajación longitudinal, ponderada a T1, y en la imagen de la derecha se muestra el resultado de la relajación transversal, ponderada a T2.

De igual manera, en la Figura 8, se deben remarcar las diferencias entre ambas imágenes. Si bien se muestran cortes axiales similares para cerebros normales, es muy notorio el líquido cefalorraquídeo (LCR), dentro de los ventrículos y alrededor de la corteza cerebral. Cuando se tiene relajación longitudinal, esto es remarcado con tonos hipointensos, contrario a lo que se tiene en la relajación transversal, en la que se aprecian en tonos hiperintensos.

También se puede apreciar la gran diferenciación, entre sustancia blanca y gris que existe entre ambas relajaciones. Para localizar una región de interés de una señal de resonancia magnética se requiere el uso de gradientes. Los gradientes sirven para modificar ligeramente la uniformidad del campo magnético externo para que haya precesión a diferentes frecuencias a lo largo de la muestra (Rodríguez, 2004). Así, una más rápida o lenta señal es detectada por el sistema de adquisición y se pueden validar distintas posiciones en el espacio, lo que permite reconstruir imágenes en tres dimensiones (Grover, y otros, 2015).

Debemos de recordar que las imágenes por resonancia magnética contienen información en cada uno de sus voxeles (unidad cúbica, tridimensional, de una representación gráfica, similar al pixel), con lo que no se obtiene solamente la información visual de las imágenes, sino que también tenemos una cantidad de información que puede ser cuantificada por diferentes métodos y técnicas de procesamiento de imágenes, las cuales serán comentadas en los siguientes apartados de este capítulo.

3.2.1 Morfometría y Volumetría por Resonancia Magnética

La morfometría basada en voxel (VBM, por sus siglas en inglés) tiene como finalidad comparar una región de la sustancia gris (un conjunto de voxeles en espacio tridimensional) entre dos diferentes grupos de sujetos, con variables que los hagan diferentes entre sí. Los datos que arrojan los estudios por el método de VBM se pueden interpretar como la proporción en la concentración de materia gris entre las regiones de dos grupos de sujetos que se les realiza una prueba estadística de múltiples contrastes (Ashburner & Friston, 2000). Esta técnica investiga las diferencias focales en la anatomía cerebral. Segmenta el cerebro y elimina el tejido no cerebral, dividiendo las regiones en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Posteriormente, se normalizan y suavizan las imágenes para ser introducidas por segmentos en un modelo estadístico lineal, a fin de observar las diferencias entre los voxeles de dos diferentes grupos y que pueden ser mostradas en mapas de diferencias significativas en sustancia gris (Nemoto, 2017).

En la volumetría por Resonancia Magnética se siguen los mismos pasos iniciales que la morfometría, pero tiene su fundamento en diferencias volumétricas generadas del espacio que ocupan los voxeles correspondientes a la sustancia gris. Existen diferentes metodologías para hacer este tipo de cuantificación, uno de los elegidos por muchos años fue la segmentación manual, donde se requería un experto para poder discernir cuáles son los límites entre regiones de interés y regiones aledañas; esta tarea es altamente demandante cuando se habla de estudios en grupo, y requiere práctica clínica. Por eso, se han propuesto diferentes metodologías y herramientas que han contribuido a simplificar el problema de la segmentación cerebral (Manjón & Coupé, 2016).

La primera metodología propuesta fue la herramienta BET (herramienta de extracción cerebral, por sus siglas en inglés), del software FSL (Smith, 2002). Más adelante se han propuesto otros métodos para clasificar diferentes estructuras. Por ejemplo, el software SPM que es una amplia herramienta para analizar alteraciones en sustancia gris y blanca. También existe FSL (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich, & Smith, 2012) y Freesurfer (Fischl, 2012) que son de uso libre. FSL consiste de una amplia librería para procesamiento y análisis de imágenes funcionales, anatómicas y por tensor de difusión y contiene a la herramienta FIRST (Patenaude, Smith, Kennedy, & Jenkinson, 2011) como un segmentador de estructuras subcorticales de forma automática. De forma análoga, Freesurfer tiene su línea de procesamiento que es usada para la segmentación volumétrica, reconstrucción y parcelación cortical. También existe VolBrain, que es una herramienta colocada sobre una página web que no requiere ninguna instalación de software ni equipos computacionales muy complejos. Su línea de procesamiento automático es mostrada en el apartado de método con mayor detalle, pero sirve decir que provee información desde una aplicación muy sencilla (Manjón & Coupé, 2016): Volúmenes de los tejidos intracraneales, separando hemisféricamente, de la sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo; además de volúmenes de cerebelo, cerebro, tallo cerebral, ventrículos laterales y estructuras subcorticales; como el putamen, núcleo caudado, globo pálido, tálamo, núcleo accumbens, hipocampo y amígdala.

Estas estructuras son interesantes porque estudios previos han mostrado hallazgos en estas regiones. Por ejemplo (Aydin, y otros, 2002) reportaron 41 pacientes que habían abusado crónicamente de solventes; casi la mitad de los pacientes presentaban atrofiadas bilaterales en núcleo caudado, sustancia nigra, putamen, hipotálamo y tálamo. Además, estos daños fueron significativamente correlacionados con la duración de abuso de inhalables para los pacientes con más de 4 años de consumo. Hong, en 2014, utilizó la herramienta Freesurfer para buscar diferencias en regiones corticales de un grupo de pacientes que usaban sustancias inhalables comparado con un grupo control; encontraron una reducción significativa en el volumen correspondiente al tálamo derecho. Mientras que Aydin, en 2009 utilizó VBM para un estudio en el que encontró diferencias significativas en la morfometría de la sustancia gris en regiones fronto-temporales bilaterales y en la corteza parietal derecha del cerebro de un grupo de consumidores de sustancias inhalables; esta diferencia, además, se correlacionó con una ejecución deficiente de la Escala de Inteligencia Weschler.

A pesar de que son técnicas útiles para analizar efectos relevantes en el sistema nervioso central como consecuencia de una condición, hábito social o laboral, no hay ningún reporte que haya utilizado técnicas de cuantificación volumétrica o morfométrica en personas ocupacionalmente expuestas a solventes.

3.2.2 Imágenes funcionales en estado de reposo

La resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) tiene su fundamento en que nuestro cerebro es una red de conexiones con una serie de regiones diferentes, las cuales tienen sus funciones y tareas específicas, pero que continuamente están compartiendo información con otras regiones del cerebro. De esta forma se construyen redes complejas entre las cuales se transmite información continuamente, esto es conocido como la red cerebral funcional (van den Heuvel, Hulshoff, & Hilleke, 2010) La comunicación funcional entre las regiones cerebrales es pieza fundamental para la compleja organización de los procesos cognitivos que realizamos los seres humanos, por lo que la evaluación de la

conectividad funcional (FC, por sus siglas en inglés) se ha vuelto relevante para la mejor comprensión de la organización del cerebro y cognición humanas.

La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de los patrones de actividad neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas. También se ha sugerido que describe la relación entre los patrones de activación neuronal entre distintas regiones cerebrales anatómicamente separadas, reflejando el nivel de comunicación funcional que existe entre éstas (Aertsen, Gerstein, Habib, & Palm, 1989).

La capacidad de realizar este tipo de mediciones con ayuda de un Resonador Magnético radica en que la actividad metabólica del cuerpo humano genera un efecto local en las diferentes regiones cerebrales, mismo que se logra debido a las propiedades magnéticas de la molécula de la hemoglobina, las cuales varían dependiendo su estado de oxigenación. La hemoglobina oxigenada es una molécula diamagnética y la hemoglobina desoxigenada es paramagnética (Tordjman, y otros, 2021).

La hemoglobina desoxigenada, de esta forma, induce efectos locales en el campo magnético donde se encuentra, generando cambios en la señal proveniente de nuestro cerebro. Este cambio en la señal nos da un contraste en las imágenes de resonancia magnética, al cual se le conoce como el nivel de contraste dependiente de la oxigenación en la sangre o la señal (BOLD, por sus siglas en inglés). Con las variaciones generadas por este contraste, es posible distinguir las regiones cerebrales que están cumpliendo una actividad funcional en un instante de tiempo, generando lo que se conoce como una conexión funcional entre regiones y que puede ser medida con el valor de conectividad funcional (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990).

Alrededor de 15 años después de la invención de la resonancia magnética funcional, apareció la iniciativa de medir la conectividad funcional entre regiones cerebrales, de un modo de activación espontánea, durante el reposo, utilizando series de tiempo (van den Heuvel, Hulshoff, & Hilleke, 2010; Lowe, Dziedzic, Lurito, Mathews, & Phillips, 2000). En los primeros experimentos a los voluntarios se les pidió estar relajados y no pensar en

nada en particular, mientras el nivel de activación cerebral espontánea era medido en diferentes periodos de segundos. Biswal y colaboradores, en 1995, fueron los primeros en demostrar que durante el reposo, regiones interhemisféricas de la red neuronal motora primaria no estaban inactivas y mostraban una alta correlación entre sus señales BOLD durante el experimento, dando el punto de arranque de la conectividad funcional en estado de reposo (rs-fMRI, por sus siglas en inglés).

Sobre sujetos con exposición ocupacional a solventes existe solo un estudio que ocupa resonancia magnética funcional. Tang y colaboradores (2011) usaron fMRI en un grupo de participantes expuestos ocupacionalmente a solventes: pintores, carpinteros y resanadores. 27 trabajadores fueron reclutados y pareados con un grupo control. Se les realizó una prueba de memoria de trabajo denominada N-Back durante su prueba de fMRI. El grupo expuesto a solventes manifestó un mal desempeño, comparado con el grupo control. Regiones como el cíngulo anterior, la corteza prefrontal y parietal tuvieron una actividad funcional menor en el grupo expuesto que el grupo control. Tales regiones están relacionadas con la tarea N-back porque su función se vincula a la memoria de trabajo y la atención (Tang, y otros, 2011). Con este estudio se visibilizó el efecto de la exposición ocupacional a solventes en la memoria de trabajo y la atención, dejando abierta la exploración para la evaluación de la actividad funcional y de la FC en otras regiones o en estado de reposo.

3.2.3 Imágenes por Resonancia magnética ponderadas en difusión

Las imágenes ponderadas en difusión (DWI, por sus siglas en inglés) son una variante de la aplicación de las Imágenes por resonancia magnética, basadas en la difusión. La difusión se refiere a un fenómeno que describe la transferencia de un material de una locación a otra con respecto al tiempo, en este caso, se evalúa la difusión de agua en los tejidos. La difusión del agua tiene las propiedades del movimiento Browniano: cuando no es contenida tiende a moverse de forma equitativa en todas direcciones, por lo tanto, es isotrópico. Pero

cuando las mismas moléculas de agua se colocan en un sitio estructurado, adquieren la forma y movimiento de éste, es decir, un comportamiento anisotrópico [Figura 9].

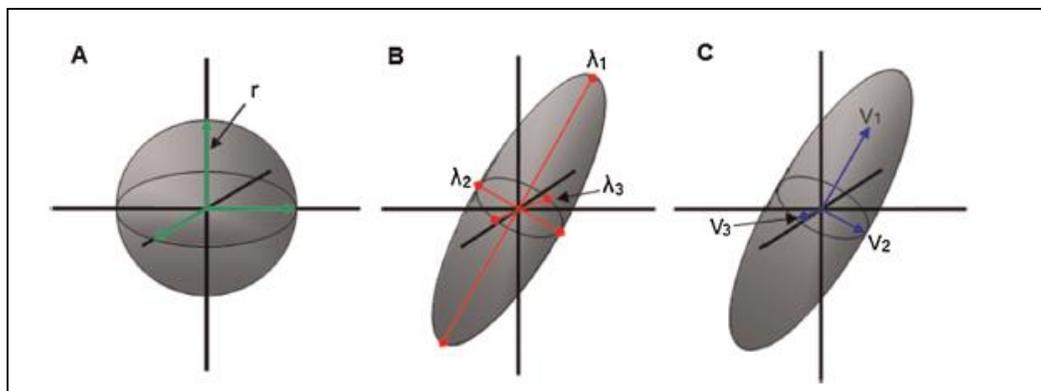


Figura 9. Movimiento isotrópico (A), representa el movimiento del agua no contenida, tiende a moverse de forma equitativa en todas direcciones. Difusión restringida, anisotrópico (B y C), representa el movimiento del agua cuando es contenida en una estructura, semejante a lo que se presenta en nuestra sustancia blanca (Grover, y otros, 2015).

Al igual que la mayoría de las técnicas ocupadas en resonancia magnética, la DWI es una herramienta no invasiva, incomparable al momento de medir los movimientos del agua dentro de la arquitectura tisular (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013). DWI es un contraste para la adquisición de las imágenes, y el modelado más común que se le ha dado han sido las imágenes por tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés).

En las DTI, se puede utilizar un mapa y caracterizar en tercera dimensión la difusión del agua en función de la localización espacial. El tensor de difusión describe la magnitud, la orientación y el grado de anisotropía en la cual las moléculas de agua se distribuyen a lo largo de los diferentes tejidos, dependiendo de su tipo, integridad, arquitectura y presencia de barreras, para otorgar información sobre la orientación y cuantificación anisotrópica (Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007).

La estimación de la conectividad de la sustancia blanca en el cerebro y en los diferentes tractos de nuestro cuerpo, puede ser realizada usando la difusión anisotrópica y las direcciones de difusión. Las difusiones en los tres principales ejes son definidas por eigenvectores, donde λ_1 es el eigenvector primario; representa la dirección y magnitud de la

difusión longitudinal, mientras que λ_2 y λ_3 representan a los vectores alojados en los ejes restantes. (Vedantam, y otros, 2013)

Las magnitudes de esos vectores son usadas para calcular algunos índices, permitiendo que la técnica DTI otorgue beneficios significativos sobre las tradicionales ponderaciones en T1 y T2. Las imágenes por difusor tensor pueden ser usadas para evaluar la extensión del daño axonal y su reparación (Martínez, Prosen, Castillo, Morales, & Bruno, 2007), todo esto basado en los índices calculados con los eigenvectores, tal como se muestra en la Figura 10.

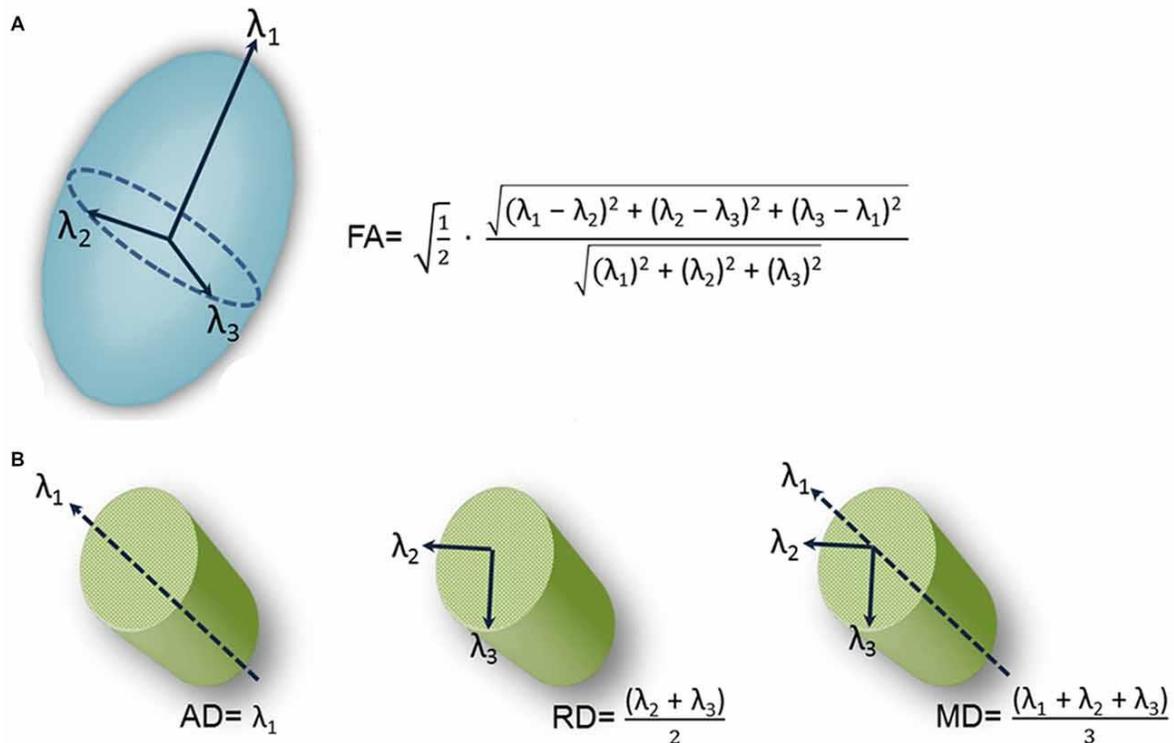


Figura 10. Se muestran los principales valores obtenidos por tensor de difusión; FA, MD, AD y RD. Cada uno de estos valores incluye la representación anisotrópica en la cual tiene su fundamento y la ecuación que es necesaria realizar con los eigenvectores para obtenerlas (DeSouza, Hodaie, & Davis, 2016).

Muchos procesos patológicos, del desarrollo y de la edad influyen la composición microestructural del sistema nervioso central, así como la arquitectura de los tejidos afectados. La difusión de agua en los tejidos es alterada por cambios en la microestructura de los tejidos y la organización interna de éstos. DTI es una prueba poderosa y con potencial para caracterizar los efectos de las enfermedades y el envejecimiento en la microestructura (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013).

La aplicación de DTI ha crecido y se sigue incrementando rápidamente, debido a que la técnica es altamente sensible a los cambios celulares en un nivel microestructural. Se ha aplicado a una gran variedad de estudios neurocientíficos, entre los que destacan esquizofrenia, lesiones traumáticas, esclerosis múltiple, autismo, estudios de vejez, redes de lenguaje, asimetría en sustancia blanca, navegación y planificación neuroquirúrgica (O'Donnell & Westin, 2011). Esto se debe a los valores FA (Fracción Anisotropía), MD (Difusión Media), AD (Difusión Axial) y RD (Difusión Radial), que son una buena medida para evaluar la integridad axonal. (Bazley, y otros, 2012). Para poder evaluar la integridad de la sustancia blanca, en un grupo de personas o de manera individual, se pueden extraer estos valores después de una serie de adquisiciones, procesamiento, acoplamiento, planeación y visualización que se muestra en el diagrama de la Figura 11

Con esta técnica, se ha observado que los consumidores de sustancias inhalables presentan una baja Fracción de Anisotropía (FA) y anomalías pronunciadas en los tractos comparados con una muestra de pacientes usuarios de cannabis y una muestra control, no dependientes a ninguna droga (Yücel, y otros, 2010). Sin embargo, también se han presentado casos clínicos en los cuales las imágenes ponderadas en difusión muestran hiperintensidad en la cápsula interna y en el cuerpo calloso, aunque el mapeo de Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) no reveló cambios significativos (Nomura, Yaguchi, Mito, & Tajima, 2016).

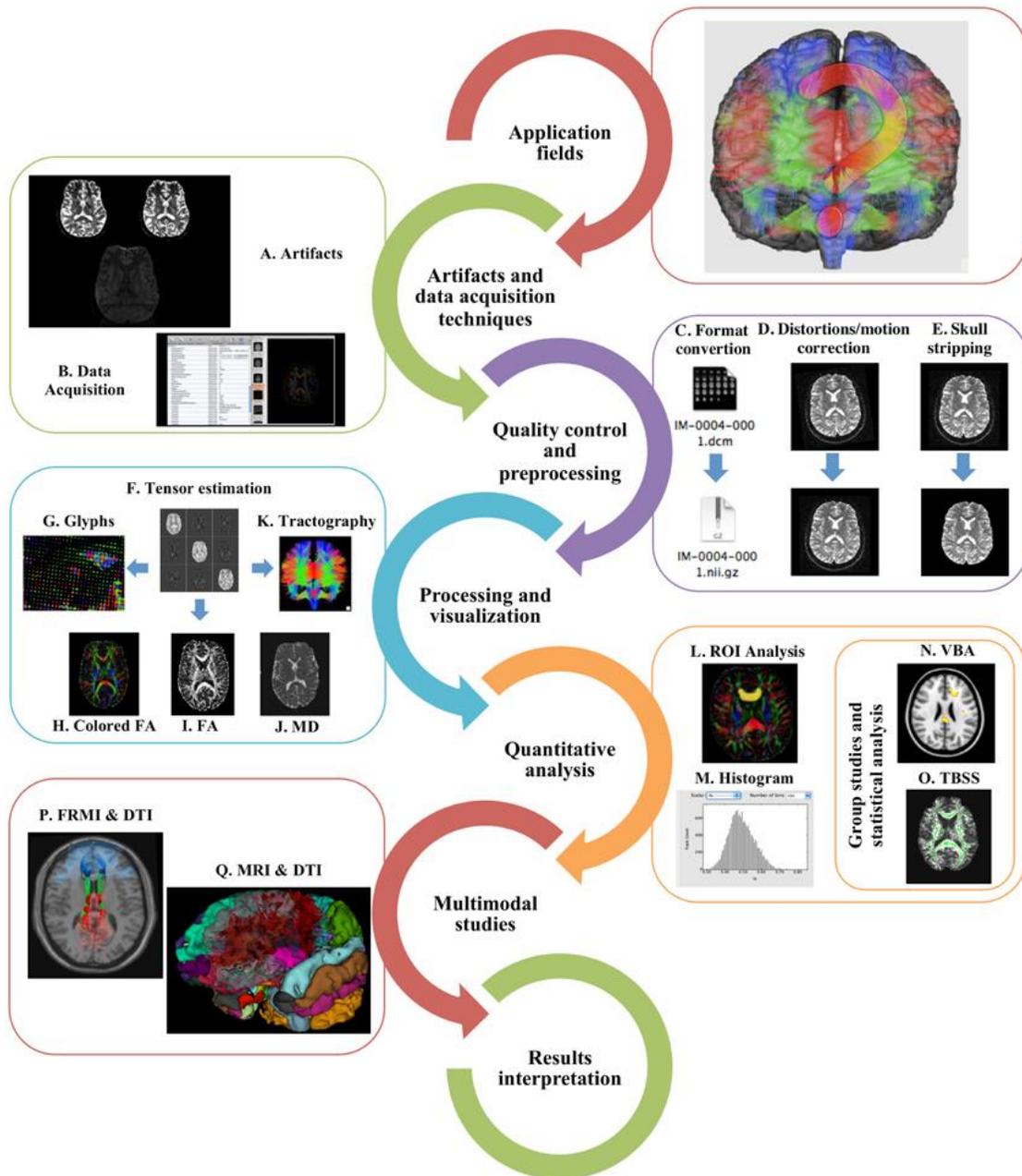


Figura 11. Se muestra un diagrama de flujo con los pasos básicos necesarios para realizar un estudio por tensor de difusión, incluyendo algunas variantes en cada paso. Primero tenemos la comprensión de los campos de aplicación donde se puede utilizar y cómo utilizaremos esta técnica. En A) y B) encontramos la selección del protocolo que será ocupado y el reconocimiento de los artefactos que dañan la imagen. En C) tenemos el control de calidad, el preprocesamiento y un cambio de formato de ser necesario para poder obtener resultados no alterados. En D) y E) tenemos las correcciones por movimiento y la segmentación cerebral, eliminando la señal proveniente del cráneo. En F) se realiza el estimado de los tensores de difusión, nuestros principales valores cuantificables, en G) se muestran opciones para visualización gráfica. De H) a K) se muestran las imágenes centradas en valores escalares aplicados sobre la imagen base, mostrando FA o MD específicamente, así como la tractografía. De L) a O) se muestran 4 diferentes técnicas para realizar un análisis estadístico, ya sea por histogramas, por anisotropía basada en voxel, regiones de interés o estadística espacial basada en tractos. Finalmente, en P) y Q) se muestran las imágenes de difusión incorporadas o vinculadas con otras modalidades de MRI. El diagrama y la interpretación fueron obtenidos de (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013)

4. Justificación

La intoxicación crónica por exposición cotidiana a solventes en ámbitos laborales provoca alteraciones en la estructura y la función cerebrales, las cuales repercuten en déficits conductuales, cognitivos y afectivos que pueden afectar todas las dimensiones de realización de la persona expuesta: salud, la vida laboral, escolar, familiar y social. Las personas expuestas ocupacionalmente pueden considerarse una población vulnerable, no sólo por su exposición a las sustancias y las consecuencias en su salud, sino por la falta de información, estrategias, vestimenta e instrumental que pueden utilizar para reducir los efectos adversos y dañinos. También se tiene un profundo desconocimiento sobre los síntomas que podrían acompañar a un diagnóstico futuro, lo cual involucra el déficit de prevención y atención debido al desconocimiento de las causas y efectos por parte de las personas afectadas e incluso por los médicos tratantes.

Las técnicas de neuroimagen, en particular la resonancia magnética, en conjunto con evaluaciones psicométricas, neuropsicológicas y neurofenomenológicas, pueden aportar información crucial para caracterizar los efectos de las sustancias inhalables en el sistema nervioso. Por ello, además del aporte biomédico, esta información resultaría de utilidad para generar diagnósticos más precisos, estrategias de atención y reducción de daños en etapas tempranas, donde los síntomas pueden pasar desapercibidos al ser confundidos con otros padecimientos frecuentes en la población, tales como, dolores de cabeza, hormigueos, fatiga crónica, irritación nasal, sentimiento de desesperación y fallas en la memoria, entre otros.

Este estudio sobre los efectos de la exposición ocupacional a solventes, analizado mediante resonancia magnética, forma parte de un proyecto integral, que contempla diferentes aristas de estudio centrados en los participantes seleccionados, lo que constituye una perspectiva innovadora, completa y estructurada, que busca abordar este problema desde diferentes enfoques, previamente reportados en la literatura, con el propósito de entender los efectos que tienen los solventes en las personas cuando hay una exposición cotidiana por el trabajo que desarrollan, y con ello contribuir al conocimiento con vistas de solución a un problema de gran magnitud en nuestro país.

5. Objetivos e hipótesis

5.1 Objetivo General

Caracterizar el efecto de los solventes sobre la anatomía y la función del cerebro mediante Imagenología por Resonancia Magnética en personas expuestas ocupacionalmente.

5.2 Objetivos Particulares

En un grupo de personas ocupacionalmente expuestas a solventes y un grupo control observar y comparar:

1. La morfometría y volumetría de la sustancia gris cerebral mediante la técnica *Voxel Based Morphometry* y la herramienta *VolBrain*.
2. La integridad de la sustancia blanca cerebral mediante un modelo métrico de Tensor de Difusión.
3. La conectividad funcional basal cerebral mediante un modelo de *Resting State*.
4. La relación entre los hallazgos obtenidos del procesamiento de imágenes y las funciones ejecutivas y motrices evaluadas mediante escalas psicométricas y baterías neuropsicológicas.

5.3 Hipótesis

1. En comparación con los participantes control, las personas expuestas ocupacionalmente a solventes mostrarán afectaciones volumétricas y morfométricas de sustancia gris cerebral.
2. Las personas expuestas ocupacionalmente a solventes mostrarán alteraciones en los valores cuantificables de difusión relacionados a la integridad de la sustancia blanca en comparación con un grupo control.
3. Las personas expuestas ocupacionalmente a solventes mostrarán una menor conectividad basal que las y los participantes control.

4. En caso de existir alteraciones cerebrales en personas expuestas ocupacionalmente a solventes identificadas mediante Imagenología por Resonancia Magnética, tales alteraciones se relacionarán con los hallazgos obtenidos en las funciones ejecutivas evaluadas mediante neuropsicología.

6. Método

6.1 Participantes.

La primera etapa y una de las más importantes fue el reclutamiento de los participantes. Una de las principales fuentes de difusión para captar la atención de posibles candidatos a participar fue la que se realizó a través de las redes sociales, en diversos grupos, misma que se fue compartiendo continuamente. El mensaje que se utilizó se muestra en la Figura 12, donde se resalta la interrogante “¿Quieres conocer tu cerebro?”

¿Quieres ver tu cerebro?

Si usas o trabajas con algún inhalable:

Resistol 5,000	Tinta serigrafía	Pinturas en aerosol
Thinner	PVC	Solvente 400
Aguarrás	Activo	Solvente 100
Acetona	Gas butano	

Y tienes entre 18 y 35 años...

¡¡¡Tienes la oportunidad de participar en un proyecto de investigación, donde podrás conocer la salud de tu **CEREBRO!!!**

Totalmente **GRATUITO**
y confidencial

Contacto:
[Redactado]
[Redactado]
[Redactado]

Figura 12. Cartel utilizado para generar el primer contacto con las personas expuestas ocupacionalmente.

Hicieron contacto aproximadamente 1200 personas para preguntar informes, un número muy grande que realmente no era esperado. Sin embargo, la gran mayoría fueron excluidos principalmente por no cumplir con los requisitos de exposición requerida, mostrada en nuestros criterios de inclusión, y por la ubicación geográfica de los participantes. Se dio prioridad a quienes se encontraban geográficamente cerca de la ciudad de Querétaro, ya que es donde se encuentra la Unidad de Resonancia Magnética. Después de este primer filtro, quedó un grupo de 38 personas dispuestas a participar, las cuales mencionaron cumplir con los criterios de inclusión mediante una breve encuesta realizada vía internet. De ese grupo, se hizo contacto vía telefónica y/o visita personal al sitio de trabajo de cada uno; algunas personas ya no se encontraban interesadas en participar, otras decidieron no participar al conocer el protocolo completo y algunas otras fueron descartadas por padecimientos que podrían ser factores que influirían en los resultados del estudio o por tener dispositivos que podrían afectar a la señal interna del resonador e impactar en la calidad de las imágenes obtenidas.

Durante la visita a cada uno de las y los participantes en su sitio de trabajo se corroboraron los datos de exposición a solventes, previamente mencionados en la encuesta, y para recabar la mayor información posible. Durante esta visita se explicó cada una de las partes del proyecto, la duración aproximada de cada etapa y la finalidad del estudio. Además, se interrogó con mayor detenimiento a cada una de estas personas sobre las sustancias de exposición y sus hábitos generales durante la jornada laboral.

Después de los filtros mencionados previamente, se conformó un grupo de 17 personas, todas ellas cumplían con nuestros criterios de inclusión. A estos participantes se les realizaron todas las pruebas previstas en el proyecto, mencionadas más adelante. Sin embargo, al final se excluyeron dos participantes debido a hallazgos radiológicos, de origen traumático, que no mencionaron durante la visita.

Finalmente, se conformaron 15 participantes expuestos ocupacionalmente a solventes para el grupo expuesto (Grupo EO). A cada persona se le buscó otra que fungiera como de

control pareado en cuanto a edad, género y escolaridad, pero que no estuvieran expuestas a solventes en sus trabajos, conformando así el grupo control (Grupo C).

Así, la muestra quedó conformada por 8 mujeres y 7 hombres. La media de edad para el grupo expuesto fue de 31.53 años, la edad media de edad del grupo control fue de 31.3 años. La edad máxima fue de 45 años y la mínima de 22 años. La media de años escolarizados del grupo expuesto fue de 13.40 años, la media de años escolarizados del grupo control fueron 14.2 años.

Para verificar el consumo de drogas se realizaron las pruebas de Fagerstrom, Audit y entrevistas semiestructuradas, ya que cada una de ellas evalúa la dependencia a la nicotina, un consumo perjudicial o riesgo de alcohol y la identificación de consumo de drogas ilegales, respectivamente. Se corroboró que no existieran diferencias entre el promedio de edad y escolaridad entre los grupos mediante una prueba T de Student de muestras independientes.

Los oficios en los cuales usan solventes como parte esencial de su labor diaria son la serigrafía, la elaboración de zapatos, en los talleres mecánicos donde los ingenieros automotrices limpian tarjetas de memoria con *thinner*, la cosmetología de uñas y su uso recurrente de monómero y acetona, la carpintería y las artes plásticas. Los datos de las y los participantes del grupo expuesto, su edad, género, escolaridad y ocupación, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Se muestran los datos de cada uno de los participantes expuestos ocupacionalmente. Se describe su escolaridad, edad, género y ocupación

ID	Género	Edad (años)	Escolaridad (años)	Ocupación
A.F.	Mujer	42	Secundaria (9)	Serigrafía
A.M.	Hombre	25	Licenciatura (16)	Ingeniero automotriz
E.M.	Hombre	34	Preparatoria (13)	Diseño y serigrafía
I.D.	Hombre	28	Licenciatura (16)	Ingeniero automotriz
L.J.	Mujer	39	Preparatoria (12)	Cosmética de uñas
V.J.	Mujer	25	Licenciatura (15)	Estudiante de artes plásticas
E.J.	Mujer	32	Maestría (18)	Cosmética de uñas y psicoterapeuta
S.G.	Hombre	26	Licenciatura trunca (13)	Taller de elaboración de zapatos y ventas
B.G.	Mujer	38	Licenciatura trunca (13)	Taller de elaboración de zapatos
M.G.	Mujer	34	Secundaria (9)	Taller de elaboración de zapatos
E.R.	Hombre	28	Carrera técnica (15)	Técnico de urgencias y taller mecánico
V.Z.	Mujer	33	Carrera técnica (13)	Cosmética de uñas
A.C.	Mujer	22	Licenciatura (15)	Ayudante de taller cerámico y escultura
A.H.	Hombre	22	Licenciatura (15)	Estudiante de serigrafía y Diseño
J.S.	Hombre	45	Secundaria (9)	Carpintería

Los criterios de inclusión, para el grupo expuesto, fueron los siguientes:

- Estar expuestos a solventes durante su jornada laboral, al menos 4 años.
- La exposición debe ser al menos 4 días de la semana por 4 horas diarias.

Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron:

- No presentar abuso o dependencia a alguna otra droga legal o ilegal. Tener un consumo bajo de alguna otra droga.
- Ser mayores de edad.
- No tener más de 45 años
- Otorgar consentimiento informado firmado por el participante (Anexo A: Carta consentimiento informado para participación en el proyecto de investigación)
- Cumplir con la normatividad de seguridad y buenas prácticas para poder realizar un estudio por medio de Resonancia Magnética, las cuales fueron aprendidas por el investigador y ayudantes en el curso de certificación del uso de resonancia magnética en investigación. Algunos de los requisitos más comunes son: pasar por el arco detector de metales, colocar gomas de protección para los oídos, confirmar el peso del paciente y mostrarle indicaciones sobre posición correcta dentro del resonador; así como no portar: implantes metálicos, marcapasos, tatuajes con tintas a base de hierro, DIU metálico, entre otros. La lista completa puede ser revisada en el Anexo B y C, “consentimiento informado para el estudio de Resonancia Magnética” y “Contraindicaciones

y precauciones en Resonancia Magnética”, respectivamente. En presencia de alguno de éstos, se debe confirmar su origen, si es compatible con estudios por Resonancia Magnética y si no afectará con los propósitos del estudio, caso contrario no se puede proceder con el protocolo de imágenes.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron:

- Alto consumo de alguna droga legal o ilegal
- Contar con antecedentes neuropsiquiátricos o estar bajo algún fármaco que altere la función cerebral.

Los criterios de eliminación para ambos grupos fueron:

- Presentar algún hallazgo radiológico no mencionado durante la visita, por ejemplo algún traumatismo o algún evento cerebro-vascular.

El grupo EO no presentó diferencias significativas con respecto al grupo C en cuanto a los datos referentes a edad y años de escolaridad. El tiempo promedio de exposición a solventes reportada por los participantes fue de 13.6 años (± 10.13).

6.1.1 Características de exposición

Durante el proceso de reclutamiento se obtuvieron datos sobre la exposición a solventes mediante una entrevista semiestructurada que se realizaba al visitar el centro de trabajo. Algunos aspectos de la información recabada se muestran en las Figuras 13 y 14. Durante la entrevista se indagaba cuánto tiempo y a qué sustancias estaban expuestas las personas. Los productos utilizados contenían los siguientes solventes: Tolueno, Benceno, Xilenos, Naftaleno, Trimetilheptano, Acetona, Toluidina, Ácido tricloroisocianúrico, Poliuretano, Policloropreno, Hipoclorito de sodio, Formaldehído, Hexanos. Datos que se muestran en la Tabla 3 relacionados con cada uno de los participantes mediante su ID. También se muestra en la Figura 15 algunos de los compuestos encontrados durante las entrevistas.



Figura 13. Se muestra el espacio de exposición en un taller artesanal de un sombrerero en el estado de Guanajuato. En la imagen de la izquierda se aprecia la tina de aproximadamente 200 litros que utiliza un autoempleado para “endopar” sus sombreros, proceso en el cual se endurecen para tener la forma característica. En la imagen de la derecha se muestra el interior de la tina, donde está la mezcla de solventes; en ese lugar el sombrerero mete sus manos, muchas veces sin guantes porque no duran, para sumergir un momento el sombrero y después exponerlo al sol, repitiendo el proceso 2 o 3 ocasiones.



Figura 14. Se muestra un taller de zapatería en el estado de Guanajuato. En los extremos se muestra el espacio desde dos diferente ángulos, en la imagen del centro se muestra uno de los cuatro procesos que implican la exposición ocupacional en este taller; el pegado de la suela con el resto del zapato. En este pequeño taller, en el cual la mayoría de los trabajadores son familiares o empleados informales contratados para cumplir con objetivos específicos, se fabrica un conjunto de zapatos en serie que son vendidos a un costo muy bajo a una empresa más grande que se encarga de comercializarlos y venderlos. El espacio, correspondiente a una casa grande de provincia, llega a tener a más de 15 trabajadores al mismo tiempo, tratando de cumplir con la meta de producción. El sitio no se encuentra ventilado de manera adecuada, tampoco se encuentra señalizado, no existen los aparatos de protección personal mínimos y los empleados suelen tener jornadas de trabajo hasta de 10 horas continuas, todos expuestos en el mismo sitio.

Tabla 3. Se muestra el tiempo de exposición de cada participante, con cada uno de los componentes que tienen los productos a los que están expuestos durante la jornada laboral.

ID	Años	Días / Semana	Horas / Día	Solventes a los que se encuentra expuesto laboralmente
A.F.	20	7	8-10	Tolueno, Benceno, Naptaleno, Trimetilheptano
A.M.	4	6	10	Tolueno, Benceno, Xileno, Naftaleno
E.M.	5	4	3-5	Tolueno, Benceno, Xileno, Trimetilheptano
I.D.	6	5	10	Tolueno, Benceno, Xileno, Naftaleno
L.J.	12	6	10	Acetona, Benceno, Toluidina
V.V	6	3-5	4	Tolueno, Benceno, Xileno, Trimetilheptano
E.L.	5	6	10	Acetona, Benceno, Toluidina
S.G.	10	7	4	Tolueno, Benceno, Ácido tricloroisocianúrico, poliuretano, policloropreno
B.G.	18	5	8	Tolueno, Benceno, Ácido tricloroisocianúrico, poliuretano, policloropreno
M.G.	15	6	7	Tolueno, Benceno, Ácido tricloroisocianúrico, poliuretano, policloropreno
E.R.	8	5	8	Tolueno, Benceno, Xileno, Acetona, Hipoclorito
V.Z.	14	6	9	Tolueno, Benceno, Acetona
A.C.	5	4	4	Tolueno, Benceno, Xileno, Acetona, Hexanos
A.H	4	5	3-5	Tolueno, Benceno, Xileno, Trimetilheptano
J.S.	4	6	10	Tolueno, Benceno, Xileno, Acetona, Hexanos



Figura 15. Se muestran algunos de los productos más usados y algunos de los más conocidos que fueron encontrados durante las entrevistas para verificar la exposición. Son ocupados en industria automotriz, talleres artesanales, salones de belleza, industria de la imprenta, carpintería, entre otros oficios variados.

6.2 Evaluación psicométrica, neuropsicológica y neurofenomenológica

Cada participante fue evaluado por un psicólogo experto con una escala psicométrica y una batería neuropsicológicas, así como por una antropóloga mediante una entrevista fenomenológica. Los instrumentos fueron los siguientes:

- Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-2): batería de 15 pruebas y tareas que evalúan procesos y funciones ejecutivas que dependen principalmente de la corteza prefrontal (Flores, Ostrosky, & Lozano, 2012). Dichos procesos se agrupan en tres áreas específicas: Orbitomedial, Prefrontal Anterior y Dorsolateral. La batería permite obtener un índice global del desempeño de las funciones ejecutivas, así como un índice del funcionamiento de las tres áreas prefrontales evaluadas. Las puntuaciones son normalizadas con base en la edad y el nivel educativo de los participantes, permitiendo obtener puntos de corte para la clasificación del desempeño cognitivo:

- Normal alto: puntuaciones por arriba de 116
- Normal: puntuaciones entre 85 y 115
- Alteración leve a moderada: puntuaciones entre 70-84
- Alteración severa: por debajo de 69

- Inventario de Depresión de Beck-2 (BDI-2): es un autoinforme de 21 preguntas referidas a síntomas enlistados como criterios en el diagnóstico de depresión en el DSM-V. El inventario permite valorar en una escala de mínimo a severo, el grado en el cual la persona identifica sentimientos o experiencias similares con los síntomas desglosados en el inventario (Jurado, y otros, 1998). El punto de corte de la puntuación obtenida por cada sujeto, permite la clasificación en los distintos niveles de depresión:

- Mínima: 0 – 9
- Leve: 10 – 16
- Moderada: 17 – 29
- Severa: 30 - 63

- Entrevista fenomenológica: Es una técnica para el análisis cualitativo de datos que consiste en acceder a la experiencia subjetiva de la persona mediante la categorización de los testimonios comunicados por las personas (González Gil & Cano Arana, 2012). En el caso de este proyecto, la entrevista se realizó durante la visita a los sitios de trabajo. La entrevista permite retratar o brindar una aproximación a las experiencias vividas de la persona y elaborar mapas o cartografías corporales que representan gráficamente de la interpretación de dichas experiencias vividas (Silva, Barrientos, & Espinoza-Tapia, 2013).

6.3 Imágenes por Resonancia Magnética

La tercera parte del protocolo consistió en la adquisición de Imágenes por Resonancia Magnética (MRI) en un equipo Achieva 3T (3 Teslas) Phillips, con antena de 32 canales, perteneciente a la Unidad de Resonancia Magnética (URM) del Instituto de Neurobiología (INB) en el campus Juriquilla, Qro. De la UNAM, tal como se muestra en la Figura 16.



Figura 16. Se muestra el modelo del equipo que se utilizó para la adquisición de las imágenes. Obtenido de la página de ventas de la empresa.

Se adquirió una serie de cuatro tipos principales de imágenes, las cuales se enlistan a continuación:

- Imágenes ponderadas en T1. Se utilizó la secuencia Turbo Field Echo, derivada del Gradient Echo, la adquisición se realiza después de un pulso inicial de 180° para mejorar el contraste. Adquisición sagital de 176 cortes, voxel isométrico de 1mm, Tiempo de Repetición (TR) 8.2ms, Tiempo Echo (TE) 3.7ms, ángulo de desviación de 8°, tamaño de la matriz de 256x256 y un tiempo de adquisición de 6:18 minutos.
- Imágenes ponderadas en T2. Se utilizó la secuencia Turbo Spin Echo, caracterizada por aplicar una serie de pulsos de 180° y múltiples ecos. Adquisición axial de 28 cortes, con un grosor de corte de 4mm, TR 3000ms, TE 80ms, ángulo de desviación de 90° y un tiempo de adquisición de 1:58 minutos.
- Imágenes ponderadas en Difusión. Se utilizó la secuencia single-shot, Echo-Planar Image (EPI), en la cual se emite un pulso único de RF, durante este pulso se emite un tren de pulsos de Echo. Adquisición axial de 32 direcciones, con un grosor de corte de 2.3mm, TR 11816ms, TE 70ms, ángulo de desviación de 90° y un tiempo de adquisición de 8:02 minutos.
- Imágenes Funcionales en estado de Reposo. Adquiridas con una secuencia EPI, sensible al efecto BOLD con contraste tipo T2, TR 2000ms, TE 30ms, ángulo de inclinación de 90°, grosor de corte de 3.2mm y tiempo de adquisición de 10:14 minutos. Se le colocó una pantalla a los participantes, con una cruz en el medio, se le pidió que mantuviera los ojos abiertos, mirando la cruz, sin ninguna tarea cognitiva específica, evitando dormirse.

La primera serie de imágenes fue utilizada para el análisis volumétrico y morfométrico, el primero de ellos se realizó para comparar los volúmenes encefálicos de ambos grupos. Las imágenes fueron procesadas y segmentadas bajo la secuencia diseñada por la plataforma VolBrain (Manjón & Coupé, 2016). El protocolo usado por VolBrain, consiste en una serie de pasos que se describen a continuación, los cuales son mejor visualizados en la Figura 17:

- Aplicación de filtro para distorsión del campo magnético e inhomogeneidades en el contraste.
- Normalización al espacio estandarizado del Montreal Neuroscience Institute (MNI)
- Normalización de la intensidad de contraste para Sustancia Gris, Blanca y Líquido Cefalorraquídeo (LCR).
- Extracción intracraneal, clasificación y segmentación para Sustancia Gris, Blanca y LCR; segmentación hemisférica y de estructuras subcorticales.
- Cálculo volumétrico estandarizado sobre el porcentaje de volumen correspondientes a cada participante; además arroja valores comparados a la media de la población de edad y género similar.

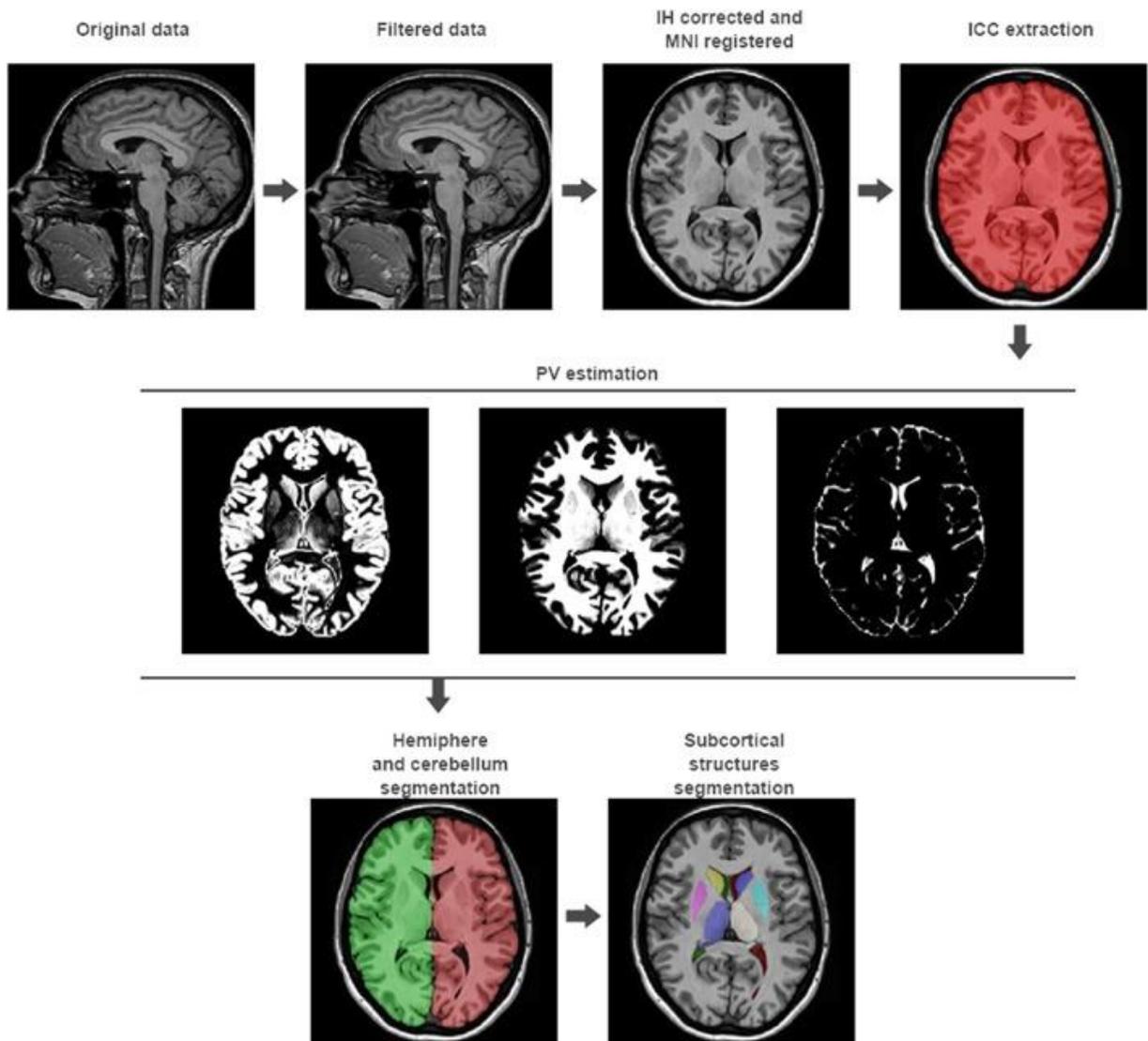


Figura 17. Se muestra el diagrama con los pasos que sigue la plataforma que se utilizó para el análisis volumétrico. Tomada de (Manjón & Coupé, 2016)

El análisis estadístico de los volúmenes estandarizados entre ambos grupos fue realizado con el Software RKWard, sobre lenguaje R. Se ejecutó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para cada una de las estructuras de las cuales se obtuvo su volumen: Cerebro, Sustancias Gris y Blanca encefálicas, LCR, Sustancias Gris y Blanca Cerebrales, Sustancias Gris y Blancas Cerebelosas, ventrículos laterales, Globo pálido, Putamen, Caudado, Tálamo, Hipocampo, Accumbens y Amígdala. Se aplicaron pruebas T de Student/ U de Mann-Whitney según correspondiera el caso de la distribución encontrada para cada estructura. Debido a lo reportado en la literatura, la hipótesis en este sentido, para esta prueba, fue que

el grupo de participantes expuestos ocupacionalmente tendría reducciones en la media de los volúmenes estandarizados de las estructuras mencionadas previamente, cuando fuera comparado con la media de los volúmenes estandarizados del grupo control.

El análisis morfométrico de las imágenes anatómicas T1 fue realizado mediante la técnica de morfometría basada en voxel, la cual usa un conjunto limitado de voxels en una región de sustancia gris cerebral para comparar los valores entre dos grupos y analizar diferencias en la morfología de la estructura de la sustancia gris; esas diferencias focales a través del análisis por voxels detecta cambios volumétricos más finos en toda la sustancia gris del cerebro. Para este estudio, el objetivo de esta técnica era visualizar posibles cambios en reducción volumétrica para el grupo expuesto comparado con el grupo control. Para el procesamiento de los datos se utilizó la paquetería del programa FSL 5.0 (Smith, Jenkinson, & Woolrich, 2004) usando el protocolo asignado como FSL-VBM (Ashburner & Friston, 2000). Las imágenes anatómicas de alta resolución se convirtieron de formato Digital Imaging and Communication On Medicine (DICOM) al formato Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI) debido al uso del software, este paso fue realizado con el software dcm2nii: (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>).

Los pasos que sigue el protocolo FSL-VBM son los siguientes: El primero de ellos, para cada participante, consiste en la extracción del cerebro en las imágenes estructurales, seguido de una segmentación de la sustancia gris. Con estos datos se crea una plantilla de sustancia gris, normalizada de forma no lineal con respecto a la base estándar del McConnell Brain Imaging Centre, MNI, (ICBM-152). Estas imágenes fueron moduladas para corregir deformaciones por la normalización, se suavizaron con un valor sigma de 4mm (FWHM=9mm). Se ajustaron a un diseño de dos contrastes en un Modelo General Lineal (MGL); el primero de ellos fue grupo controles>grupo expuestos, el segundo se aplicó inversamente. Para cada modelo, se utilizó una prueba no paramétrica limitada a 5000 permutaciones, con corrección por comparaciones múltiples en el espacio (FWE-correctadas) y con mejora de agrupamiento sin umbral (TFCE). Para visualizar los voxels que presenta una diferencia significativa ($p < 0.05$), se colocó el mapa estadístico de las permutaciones

sobre una imagen estandarizada de MNI-152, observándose las regiones cerebrales en donde se presentan diferencias, siendo localizadas a través del atlas Harvard-Oxford.

Las imágenes ponderadas en difusión también fueron ocupadas para un doble tipo de procesamiento. El primero de ellos para el análisis de la micro estructura de la sustancia blanca basándonos en Regiones de Interés (ROI), las cuales se mencionan en la Tabla 4; este tipo de procesamiento fue realizado mediante el software DSI Studio (Yeh, 2021), el cual consiste los siguientes tres pasos que se detallan a continuación.

Tabla 4. Regiones que fueron seleccionadas para obtener los valores AD, RD, FA y MD.

ID	Región relacionada.
PCS	Pedúnculo Cerebeloso Superior
CERIZQ, CERDER	Cerebelo Bilateral
HIPIZQ, HIPDER	Hipocampo Bilateral
TALIZQ, TALDER	Tálamo Bilateral
GFSIZQ, GFSDER	Giro Frontal Superior Bilateral
GFMIZQ, GFMDER	Giro Frontal Medio Bilateral
FIOIZQ, FIODER	Giro Frontal Inferior pars opercular Bilateral
FITIZQ, FITDER	Giro Frontal Inferior pars Triangular Bilateral
FIORIZ, FIORDE	Giro Frontal Inferior pars orbitaria Bilateral
INSIZQ, INSDER	Insula Bilateral
VER	Vermis_ Nucleo 4 y 5
CCA	Cuerpo Calloso
CTAIZQ, CTADER	Radiación Corticotalámica Bilateral
STAIZQ, STADER	Radiación Espinotalámica Bilateral

Las imágenes en formato Nifti, pasaron por una extracción del cráneo y un filtrado, además de una corrección debido al movimiento de la cabeza y a las corrientes de eddy. El segundo paso consistió en la reconstrucción y se colocó una máscara a todas las imágenes para seleccionar solo aquellas regiones de interés. Posteriormente se escogió el método de Imágenes por Tensor de Difusión para la reconstrucción, propuesto por (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994) e implementado bajo el método de (Jiang, van Zijl, Kim, Pearlson, & Mori, 2006). La reconstrucción realizó un análisis de los eigen valores calculados en el tensor de difusión, brindando valores como FA y MD. El tercer paso consistió exclusivamente del señalamiento de los tractos, utilizando el atlas precargado (AAL2) en el programa para la selección de las diferentes ROI.

Los valores obtenidos fueron los siguientes AD (Difusión Axial), RD (Difusión Radial), FA (Fracción de Anisotropía), MD (Difusión Media), para cada una de las regiones mencionada en la Tabla 4. Cada uno de estos valores por región fue sometido a una prueba de normalidad para decidir el tipo de prueba estadística más apropiada, según fuera el caso, de tipo no paramétrica (U-Mann Whitney) o paramétrica (T de Student).

El segundo tipo de procesamiento fue realizado con la ayuda de las herramientas de FSL5.0 (Smith, Jenkinson, & Woolrich, 2004). Algunas de ellas forman parte de la interfaz generada por la librería FMRIB (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2010). Los pasos para realizar este tipo de análisis consisten en la extracción del tejido de interés, una corrección del efecto de las corrientes inducidas por el campo magnético y un ajuste del modelo al tensor de difusión con la herramienta DTIFIT, la cual toma las imágenes ponderadas en difusión y las ajusta al modelo por tensor de difusión, obteniendo así las imágenes con cada voxel cuantificado en FA, AD, MD y RD.

Posteriormente se corrieron los pasos para generar el análisis por medio de TBSS. Para esto, se realiza un registro no lineal de todas las imágenes de los valores FA de los participantes con la herramienta FNIRT en la cual cada una de las imágenes de los participantes, se alinea a un espacio estándar (en este caso se utilizó el FMRIB58_FA), y se genera una sola estructura, denominada el esqueleto de sustancia blanca que representa el centro de los haces de tractos que son comunes entre los participantes, generando una normalización con respecto al espacio estándar seleccionado. Con ello, se analizaron las diferencias entre ambos grupos para los valores de FA ajustados a esta normalización, mediante una prueba de permutaciones con un valor de significancia de $p < 0.05$ con mejora de agrupamiento sin umbral (TFCE), estas diferencias se aprecian visualmente cuando se colocan los tractos con menor valor de significancia sobre una imagen anatómica estandarizada, tal como se muestra en la Figura 18. Estos pasos se repiten para cada uno de los valores MD, RD y AD

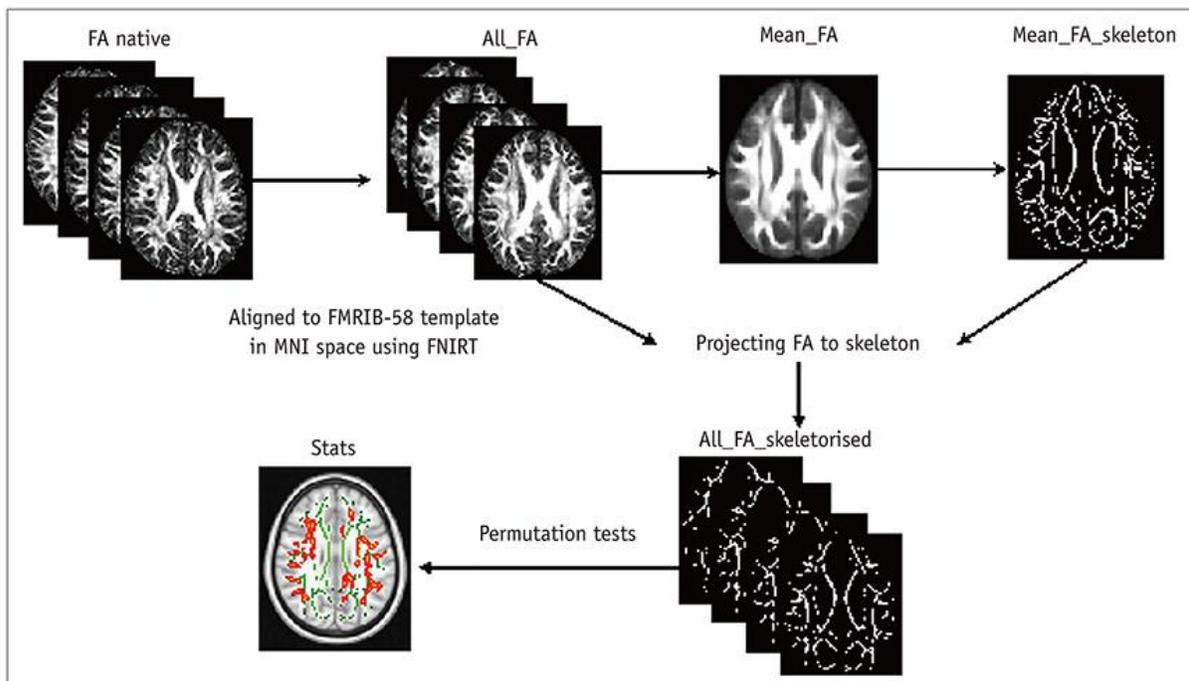


Figura 18. Se muestran los pasos para ejecutar un análisis TBSS, comenzando en la esquina superior izquierda con las imágenes de los valores FA correspondientes al ajuste del tensor de difusión, pasando a tener todas las imágenes en FA de todos los participante, de los cuales se hace la promediación del centro de los tractos de los participantes, a lo que se llama el esqueleto (esquina superior derecha). Sobre esta información se proyectan los valores FA de todos los participantes y se hace una prueba de permutaciones para encontrar diferencias entre ambos grupos (Wang, y otros, 2021).

En el caso de las imágenes funcionales en estado de reposo, las mediciones de conectividad funcional semilla-voxel y región-región (ROI-ROI), fueron preprocesadas usando la interfaz CONN <ver.20b; <https://www.nitrc.org/projects/conn>> basada en Matlab/Statistical Parametric Mapping-12 (SPM12) <<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>>, incluyendo la metodología estándar: segmentación de tejidos no cerebrales, realización funcional, estimación de la distorsión por movimiento, corrección del desfase temporal, identificación de valores atípicos mediante desplazamiento o cambios abruptos en la señal BOLD, normalización al espacio estándar MNI y suavizado con un núcleo Gaussiano de 4mm de ancho.

Posteriormente se utilizó un filtro pasa banda, de frecuencias menores a 0.008Hz y mayores de 0.08Hz de la señal BOLD para concentrarse en las fluctuaciones de baja frecuencia, disminuyendo la influencia fisiológica, movimiento de cabeza y otros ruidos. El filtrado se implementa con una transformada de coseno discreta (Nieto-Castanon, 2020).

Posteriormente, se realizó una corrección de ruido en la señal para efectos de confusión basado en componentes anatómicos (aCompCor) (Behzadi, Restom, Liao, & Liu, 2007) para líquido cefalorraquídeo y sustancia blanca. Finalmente estos efectos se eliminaron utilizando una regresión de mínimos cuadrados ordinarios (OLS, por sus siglas en inglés).

El análisis semilla-voxel y ROI-ROI fue realizado en las 165 regiones cerebrales que ofrece el software, basado principalmente en el atlas Harvard-Oxford. Entre ellas cabe resaltar algunas: Putamen, Caudado, Tálamo, Hipocampo, Accumbens, Amígdala y aquellas relacionadas a las redes por defecto, saliencia y fronto-parietal. Estas regiones se verificaron previamente porque parecían de interés al vincularse con algunas otras modalidades utilizadas en el estudio por RM. Los valores del análisis de segundo nivel para la comparación entre grupos son arrojados por el software CONN, permitiendo hacer una permutación estadística y mostrar valores que fueron corregidos usando una prueba de Tasa de Descubrimientos Falsos (FDR, False Discovery Rate, por sus siglas en inglés).

7. Resultados

7.1 Evaluación neuropsicológica y psicométrica y entrevista fenomenológica

7.1.1 Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas-2

Los resultados de las evaluaciones realizadas mediante la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE), indicaron que la media de los participantes expuestos ocupacionalmente presentan un desempeño cognitivo normal (valores entre 85 y 115) en todas las subdivisiones de la prueba que se vinculan con funciones ejecutivas de diferentes regiones cerebrales [Tabla 5].

Tabla 5. Puntuaciones promedio del grupo de personas expuestas ocupacionalmente a solventes (n=15) para las tres subpruebas (orbitomedial, prefrontal anterior y dorsolateral) y la calificación total de funciones ejecutivas a partir de la aplicación de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE).

Subprueba	Valor medio (DE)
Orbitomedial	103.8 (11.5)
Prefrontal Anterior	105.67 (11.94)
Dorsolateral	88.53 (11.96)
Funciones ejecutivas	91.8 (11.06)

7.1.2 Inventario de Depresión de Beck-2

Los resultados del Inventario de Depresión de Beck-2 indicaron que las personas ocupacionalmente expuestas a solventes presentaron síntomas de depresión. Cinco de las personas evaluadas presentaron depresión mínima (media=4), cinco presentaron depresión leve (media=11.4) y cinco presentaron depresión moderada (media=22.1).

7.1.3 Reporte cualitativo de los síntomas asociados a la intoxicación

Mediante la entrevista fenomenológica, se indagaron los síntomas que se presentaban de manera más recurrente entre los participantes al estar expuestos mínimo cuatro horas al día a sus productos usados en su trabajo. Reportaron una serie de síntomas asociados a la intoxicación aguda por solventes, presentando mayor frecuencia los reportados en la parte superior del cuerpo (cabeza y cara). En segundo lugar de frecuencia se encuentran la sensación de piel seca y los malestares asociados al sistema respiratorio y gastrointestinal, seguidos de la deficiencia en la coordinación motora, calambres y fatiga general, tal como se muestra en la cartografía corporal [Figura 18]. Sin embargo, no se reportaron, por parte de los participantes, padecimientos que ellos asocien a la exposición crónica de solventes. Siete de los 15 participantes del grupo EO mostraron padecimientos como déficits de memoria, falta de coordinación motora y dificultades para la producción de formación de lenguaje.

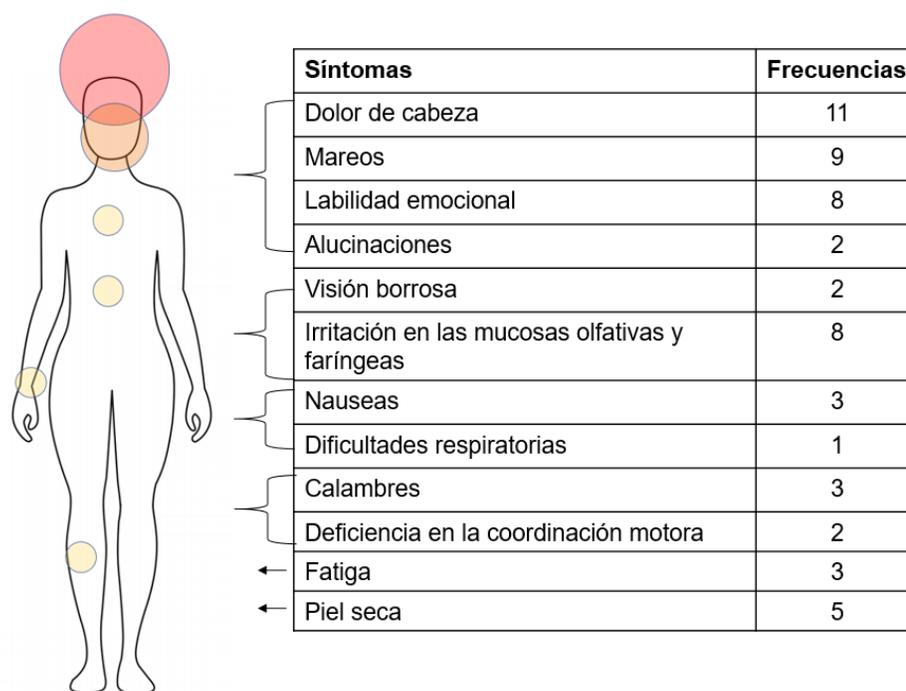


Figura 19. Se muestra la cartografía corporal de los síntomas reportados por los participantes que se asocian a su exposición prolongada a solventes, acompañado de la frecuencia con la que se encuentra en los reportes de todo el grupo de participantes expuestos ocupacionalmente.

7.2 Evaluaciones Neuroradiológicas.

Las observaciones clínicas realizadas por un experto neuroradiólogo, revelaron que 4 de los 15 participantes del grupo expuestos tienen hallazgos radiológicos en la región frontal de la sustancia blanca, los cuales se podrían caracterizar como gliosis puntiformes probablemente de origen vascular sin restricción de difusión [Figura 20]. Uno de los participantes también presentó un probable microadenoma pituitario de origen desconocido. También se encontró 1 de 15 participantes expuestos con asimetría ventricular izquierda, así como adelgazamiento y descenso del fórnix izquierdo y retracción del cuerpo mamilar ipsilateral. Cinco de los participantes exhibieron una variante anatómica llamada Aracnoidecele selar, la cual, a la fecha, aparenta no presentar relevancia radiológica significativa con este proyecto [Figura 19].

Diez participantes fueron determinados como normales pero con algunos hallazgos que fueron clasificados como variaciones anatómicas comunes, por ejemplo, variaciones ventriculares [Figura 21] o dominancia arterial vertebral izquierda [Figura 22]. Todos los hallazgos se describen en la Tabla 6. También se encuentran detallados por cada participante junto con su información general en el Anexo D.

Tabla 6. hallazgos radiológicos en los 15 participantes expuestos a solventes.

ID	Hallazgos radiológicos
A.F.	Dominancia de la arteria vertebral izquierda / Encéfalo dentro de características conservadas
A.M.	Gliosis puntiformes en sustancia blanca frontal derecha probablemente de origen vascular / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
E.M.	Aracnoidocele selar / Encéfalo dentro de características conservadas
I.D.	Aracnoidocele selar / Encéfalo dentro de características conservadas
L.J.	Encéfalo dentro de características conservadas
V.V.	Aracnoidocele selar / Encéfalo dentro de características conservadas
E.L.	Imagen hipofisiaria que puede estar asociada microadenoma/ gliosis puntiformes en sustancia blanca bifrontal / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
S.G.	Encéfalo dentro de características conservadas
B.G.	Aracnoidocele selar / Septum Cavum Vergae como variante ventricular / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
M.G.	Imágenes asociadas a gliosis puntiformes en sustancia blanca bifrontal probablemente de origen vascular / aracnoidocele selar grado III / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
E.R.	Asimetría ventricular con menor volumen izquierdo / Adelgazamiento y descenso del fórnix izquierdo y retracción del cuerpo mamilar ipsilateral / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
V.Z.	Imágenes asociadas a gliosis puntiformes en sustancia blanca bifrontal probablemente de origen vascular / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
A.C.	Encéfalo dentro de características conservadas
A.H.	Encéfalo dentro de características conservadas
J.S.	Encéfalo dentro de características conservadas / Engrosamiento mucoso y pólipo en maxilar derecho

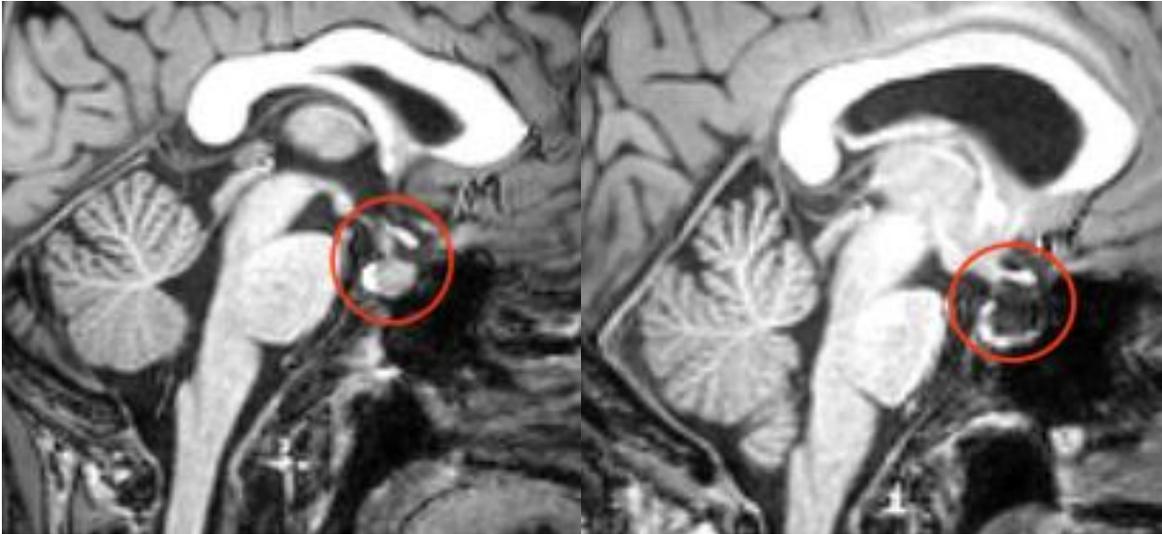


Figura 20. Hallazgo radiológico categorizado como aracnoidocele selar. En la imagen de la izquierda se muestra una de las participantes que exhibe el hallazgo. En la imagen de la derecha se muestra su participante control pareado que no presenta aracnoidocele selar. En ambas imágenes, se observa un círculo rojo, indicando el espacio que presenta una herniación, permitiendo el ingreso de líquido cefalorraquídeo.

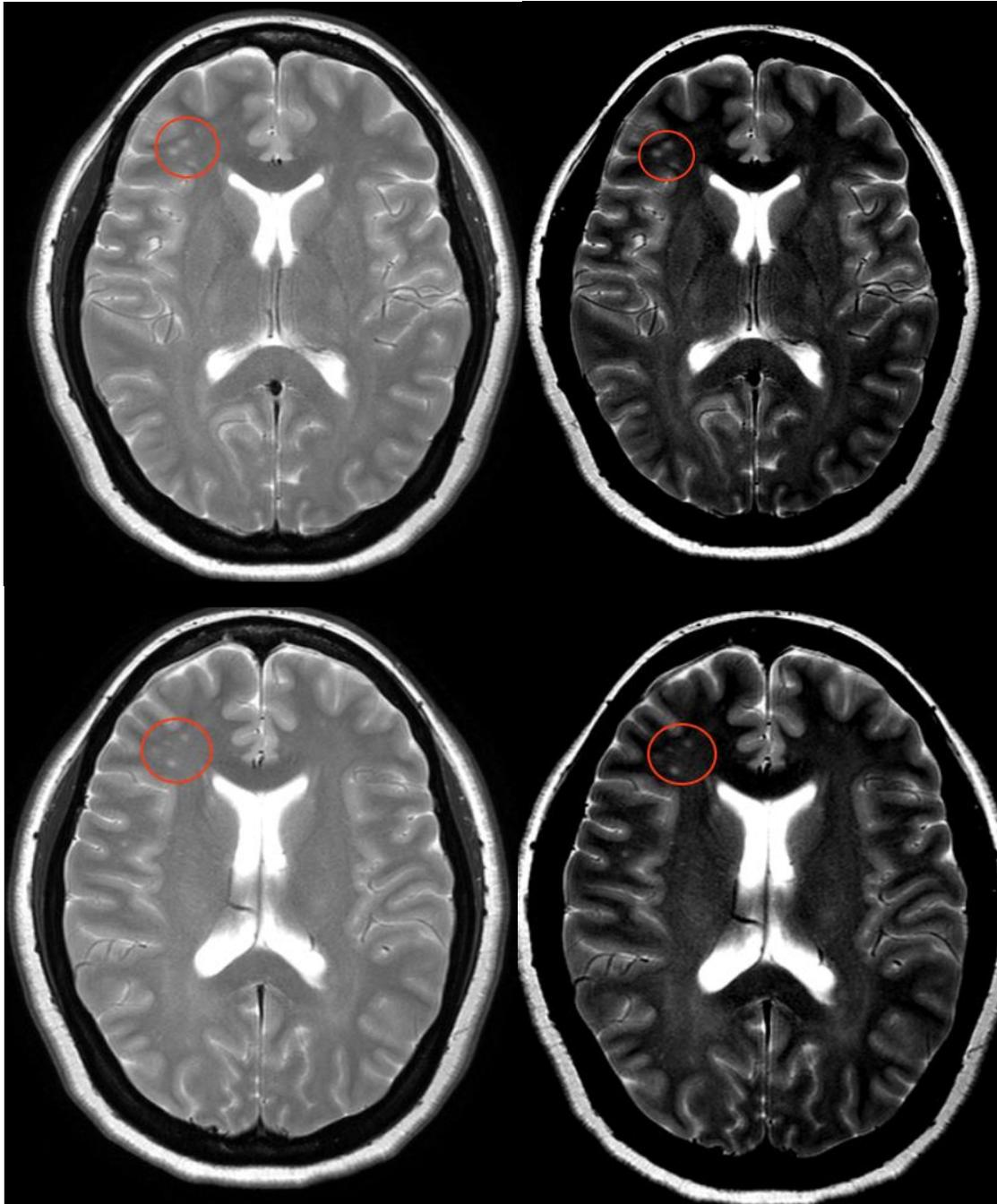


Figura 21. Imágenes axiales, ponderadas en T1 (izquierda) y T2 (derecha) del mismo participante. Se muestra encerrado en color rojo el hallazgo identificado como gliosis puntiforme en región frontal..Las imágenes superiores son de un plano anatómico o corte ubicado más cercano a la base del encéfalo.

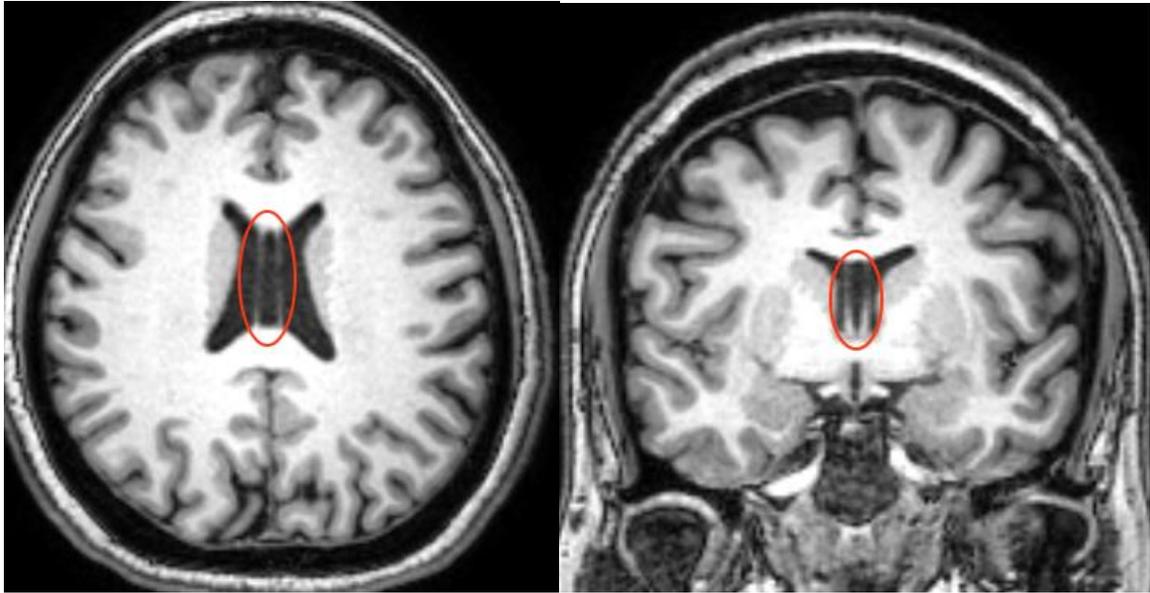


Figura 22. Variación anatómica conocida como Septum Cavum Vergae, presente en una de las participantes ocupacionalmente expuestas. Es un hallazgo radiológico, sin relevancia funcional. Se muestra encerrado en color rojo.



Figura 23. Hallazgo radiológico de dominancia de la arteria vertebral izquierda, llevando un mayor flujo sanguíneo que su correspondiente en el lado derecho. Este hallazgo radiológico, sin relevancia en nuestro estudio, tiene mayor prevalencia en mujeres y podría incrementar la probabilidad de padecer aneurismas; debido al flujo sanguíneo que aporta en exceso para compensar a la derecha.

7.3 Análisis Volumétrico

Las diferencias de las medias de volúmenes estandarizados entre el grupo control y el grupo expuesto se muestran en las Figuras 23, 25 y 28. A manera de ilustración dichas gráficas se acompañan de las Figuras 24, 26, 27 y 29 que muestran la sustancia blanca y gris diferenciadas, los ventrículos laterales y las estructuras subcorticales observadas durante la investigación. Los análisis estadísticos sobre las medias de los volúmenes obtenidos mediante el protocolo VolBrain no arrojaron ninguna diferencia significativa en las regiones de interés seleccionadas. Las diferencias en las medias y medianas de porcentaje de volumen estandarizado con los ROI se muestran en la Tabla 7.

Aunque no significativa, es importante e interesante resaltar una diferencia en el núcleo Accumbens con media y mediana de porcentaje de volumen superior para el grupo expuesto con respecto al grupo control. Se menciona porque el núcleo Accumbens se le ha atribuido un papel regulador de recompensas y relacionado con comportamientos adictivos y depresión.

Tabla 7 Se muestra cada una de las ROI que se usaron para las pruebas estadísticas, con los valores estimados de los grupos para sus medias y medianas de volumen normalizado.

Estructura (ROI)	Media		Mediana	
	Expuestos	Controles	Expuestos	Controles
Sustancia blanca cerebral	34.37	34.30	34.5	34.57
Sustancia gris cerebral	41.34	41.99	40.86	42.12
Sustancia blanca cerebelar	2.436	2.358	2.41	2.37
Sustancia gris cerebelar	6.958	6.743	6.81	6.7
Ventrículos laterales	0.804	0.623	0.73	0.56
Caudado	0.537	0.534	0.54	0.53
Putamen	0.658	0.626	0.63	0.63
Tálamo	0.867	0.878	0.87	0.88
Globo pálido	0.185	0.184	0.18	0.18
Hipocampo	0.566	0.565	0.57	0.57
Amígdala	0.124	0.124	0.12	0.12
Accumbens	0.055	0.048	0.06	0.05

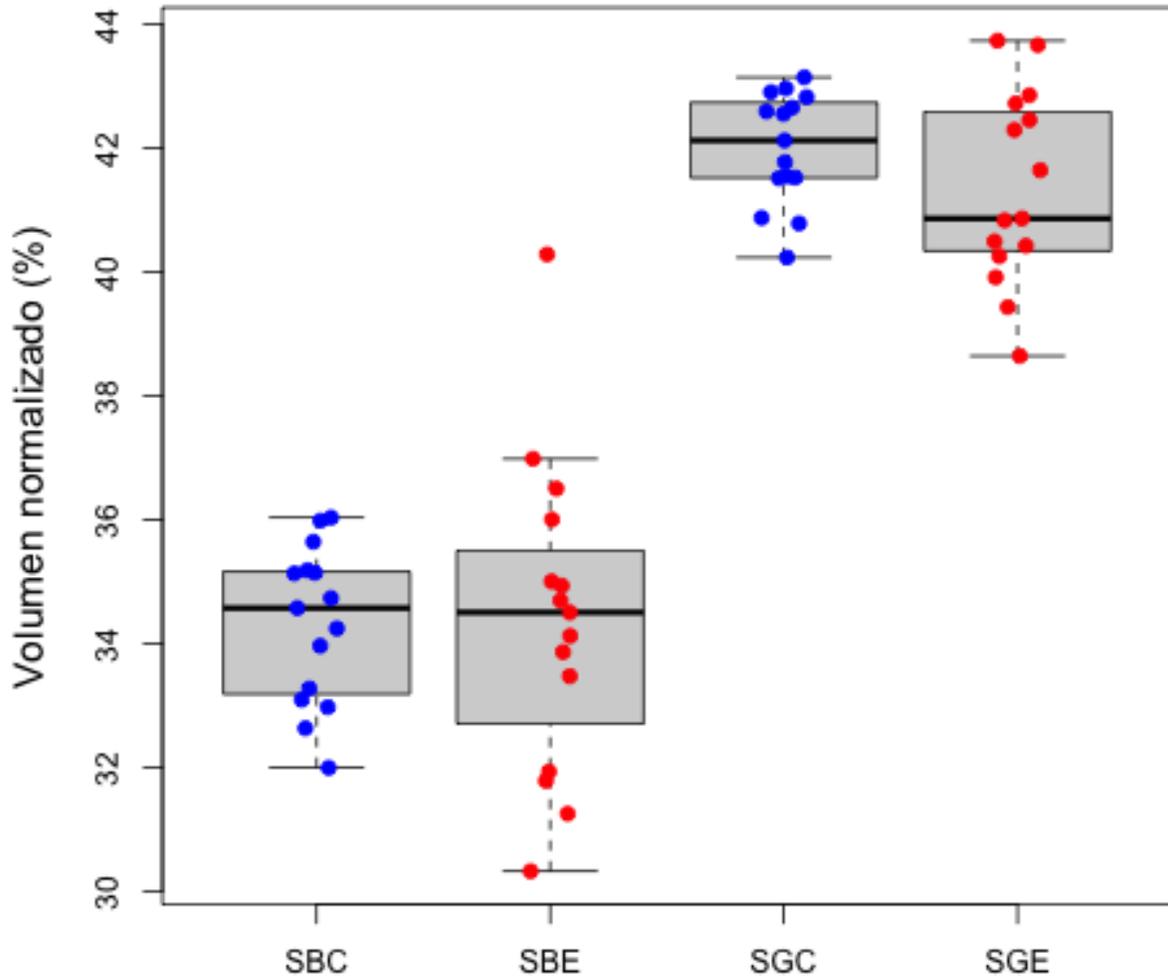


Figura 24. Se muestran gráficas de cajas de los volúmenes normalizados que ocupan la sustancia blanca (izquierda) y sustancia gris (derecha), a nivel cerebral, comparando ambos grupos de estudio controles (Azul) y expuestos (rojo). SBC=Sustancia Blanca Grupo Control, SBE=Sustancia Blanca Grupo Expuestos, SGC=Sustancia Gris Grupo Control, SGE=Sustancia Gris Grupo Expuestos.

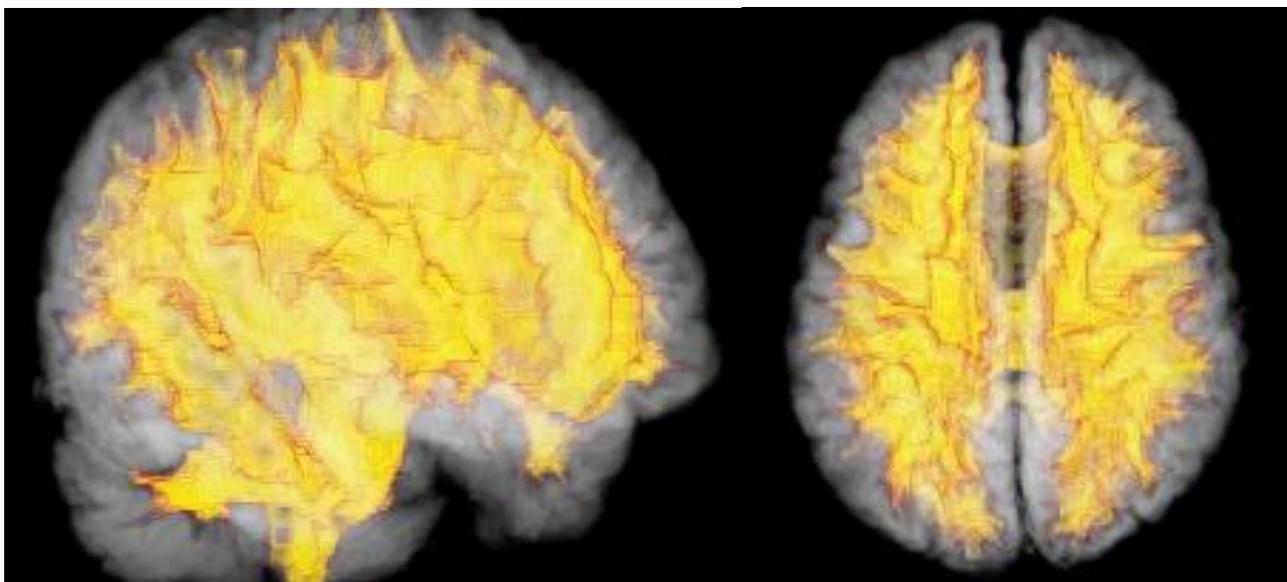


Figura 25. Se muestra el volumen 3D ocupado por sustancia blanca (amarillo y bordes rojos) y por sustancia gris (tonos grises con transparencias) en dos diferentes perspectivas representando los volúmenes normalizados que se utilizaron en la estadística de la Figura 23.

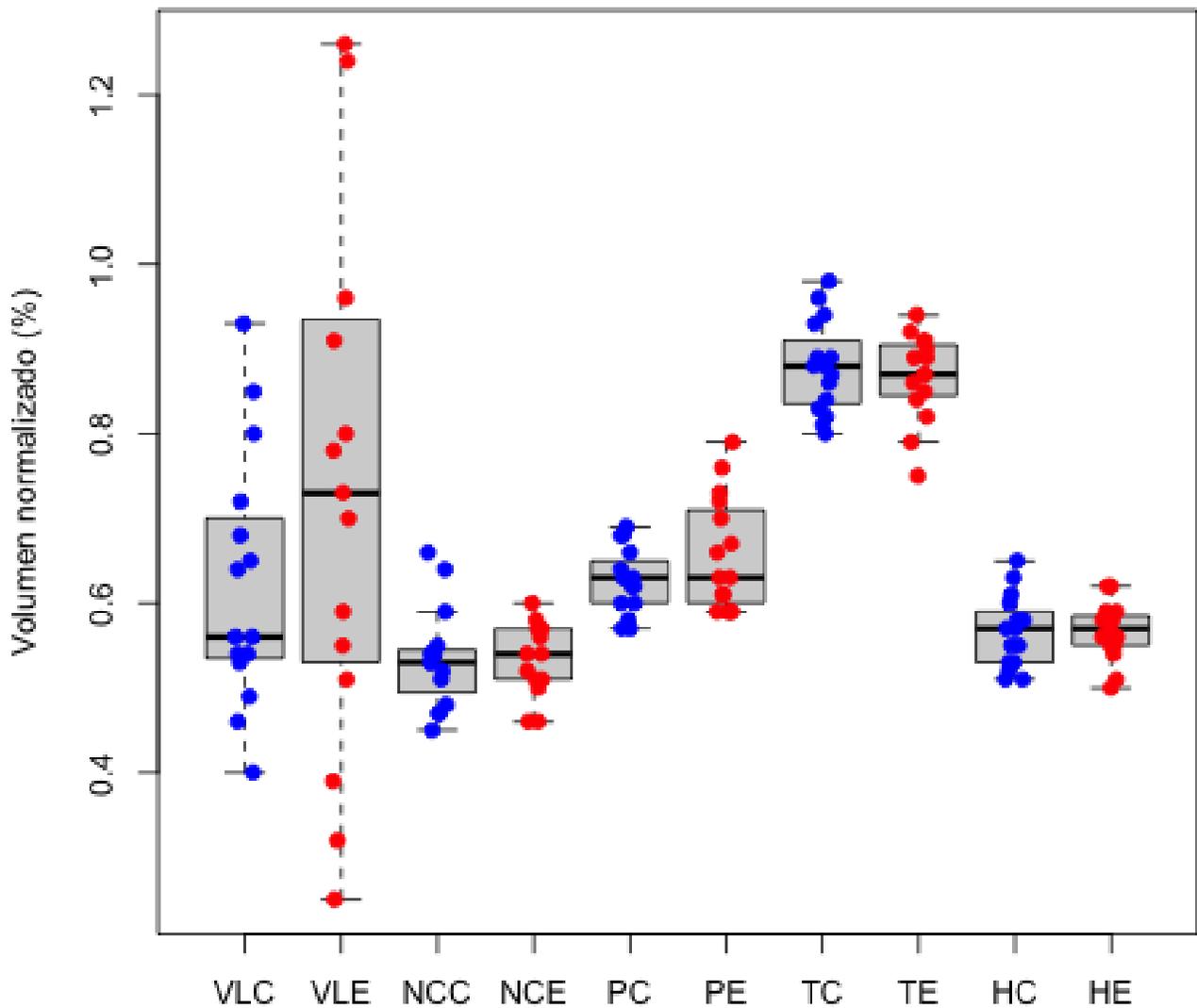


Figura 26. Se muestran gráficas de cajas de los volúmenes normalizados de diferentes estructuras en comparación entre ambos grupos expuestos (rojo) y controles (azul). En orden de Izquierda a derecha: VLC=Ventrículos laterales Controles; VLC=Ventrículos laterales Expuestos, NCC= Núcleo caudado Controles, NCE=Núcleo Caudado Expuestos, PC=Putamen Controles, PE=Putamen Expuestos, TC=Tálamo Controles, TE= Tálamo Expuestos, HC= Hipocampo Controles, HE= Hipocampo Expuestos.

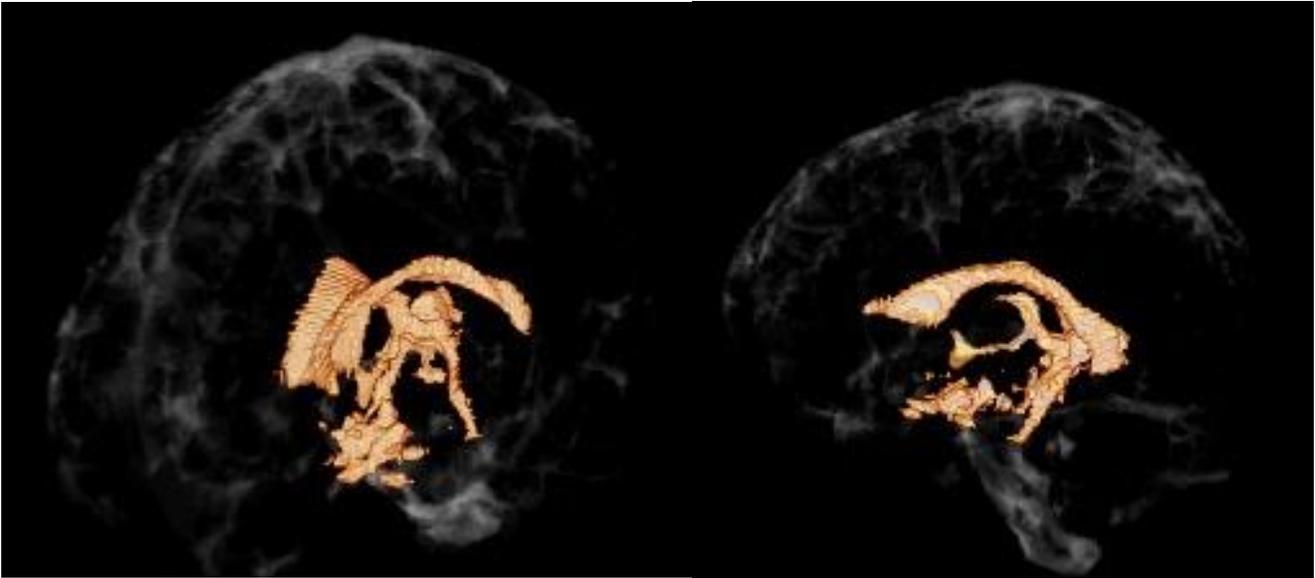


Figura 27. Se muestra el volumen 3D ocupado por ventrículos laterales, tercer ventrículo, acueducto e inicio del cuarto ventrículo, en dos diferentes perspectivas representando parte de los datos en la Figura 25, haciendo énfasis en ventrículos laterales.

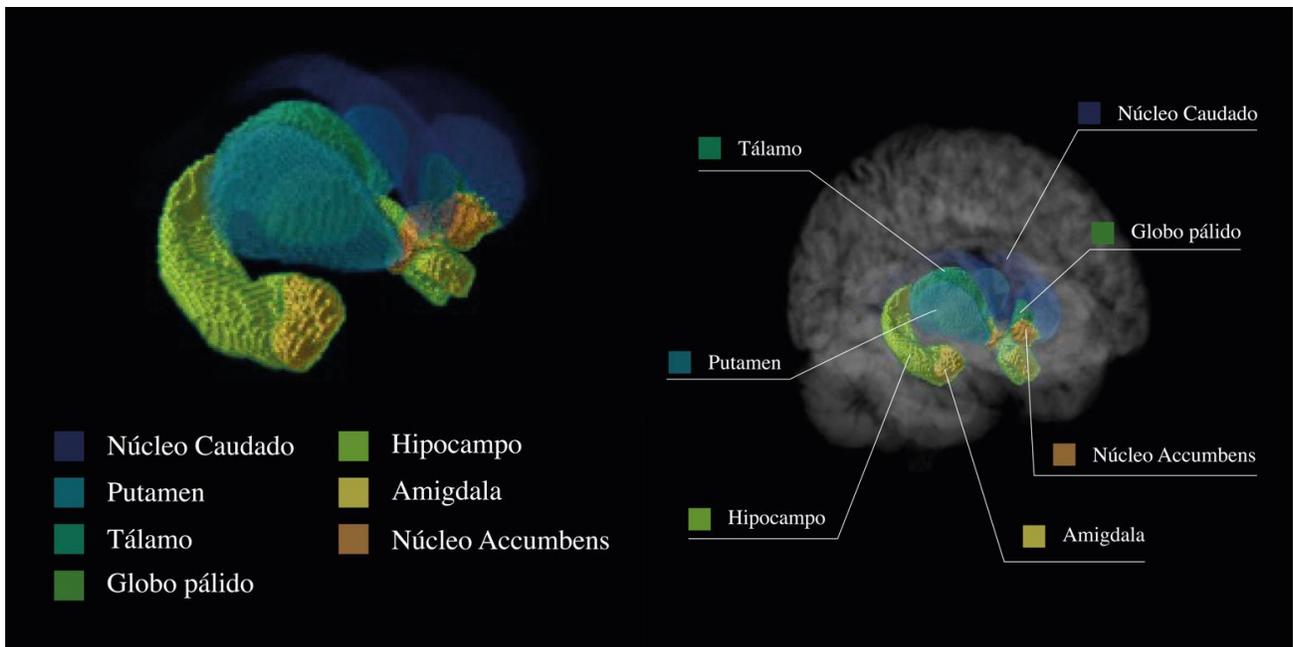


Figura 28. Se muestra el volumen 3D ocupado por estructuras subcorticales de un participante. En la imagen de la izquierda se muestra para ejemplificar cual es cada una de las estructuras, en la imagen de la derecha se coloca con un cerebro en transparencia para ejemplificar donde se encuentra cada región. Estas regiones son las representadas en las gráficas de las Figuras 25 y 28.

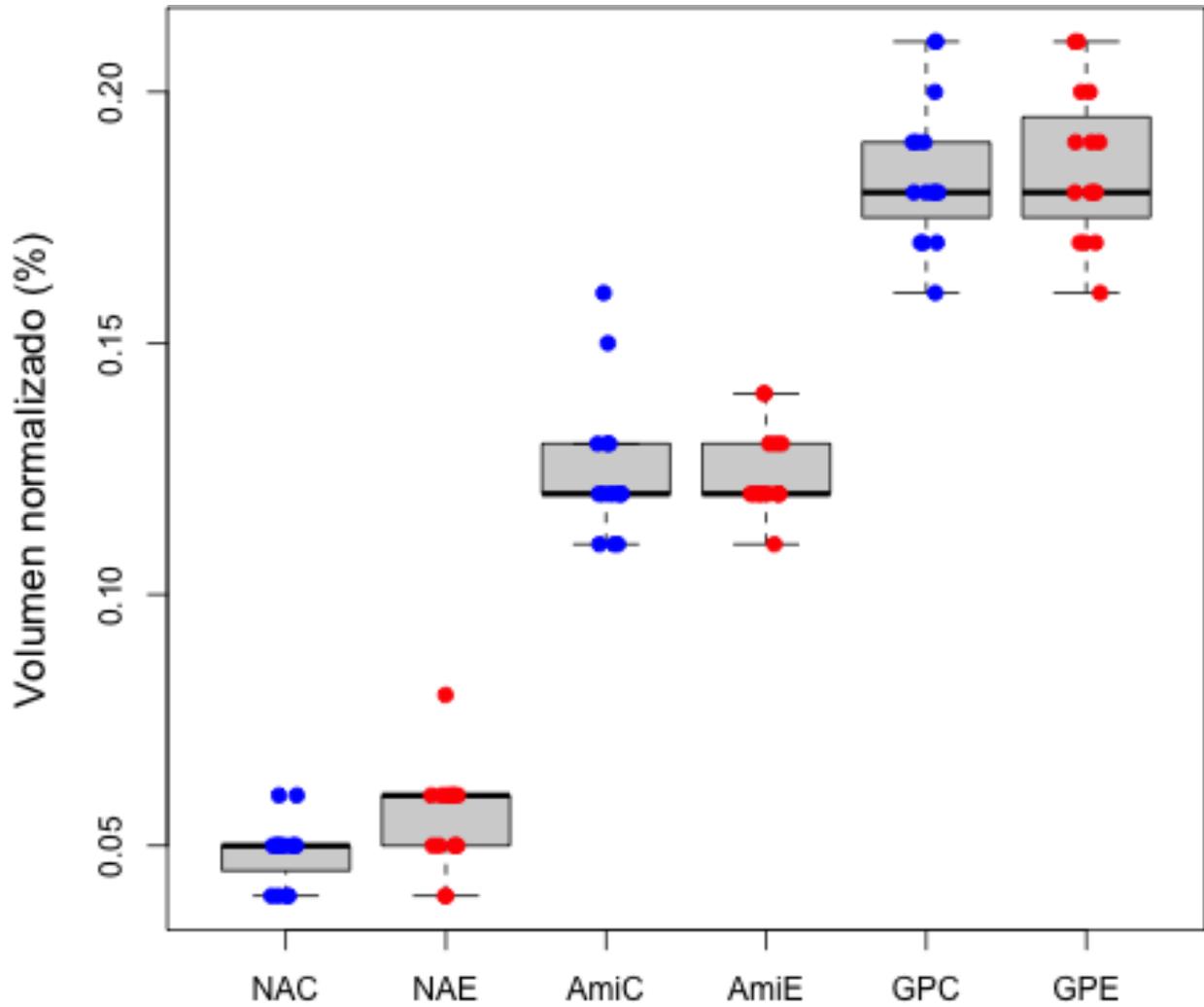


Figura 29. Se muestran gráficas de cajas de los volúmenes normalizados de diferentes estructuras subcorticales en comparación entre ambos grupos expuestos (rojo) y controles (azul). En orden de aparición de izquierda a derecha: NAC= Núcleo Accumbens Controles, NAE=Núcleo Accumbens Expuestos, AmiC=Amígdala Controles, AmiE=Amígdala Expuestos, GPC= Globo Pálido Controles, GPE= Globo Pálido Expuestos.

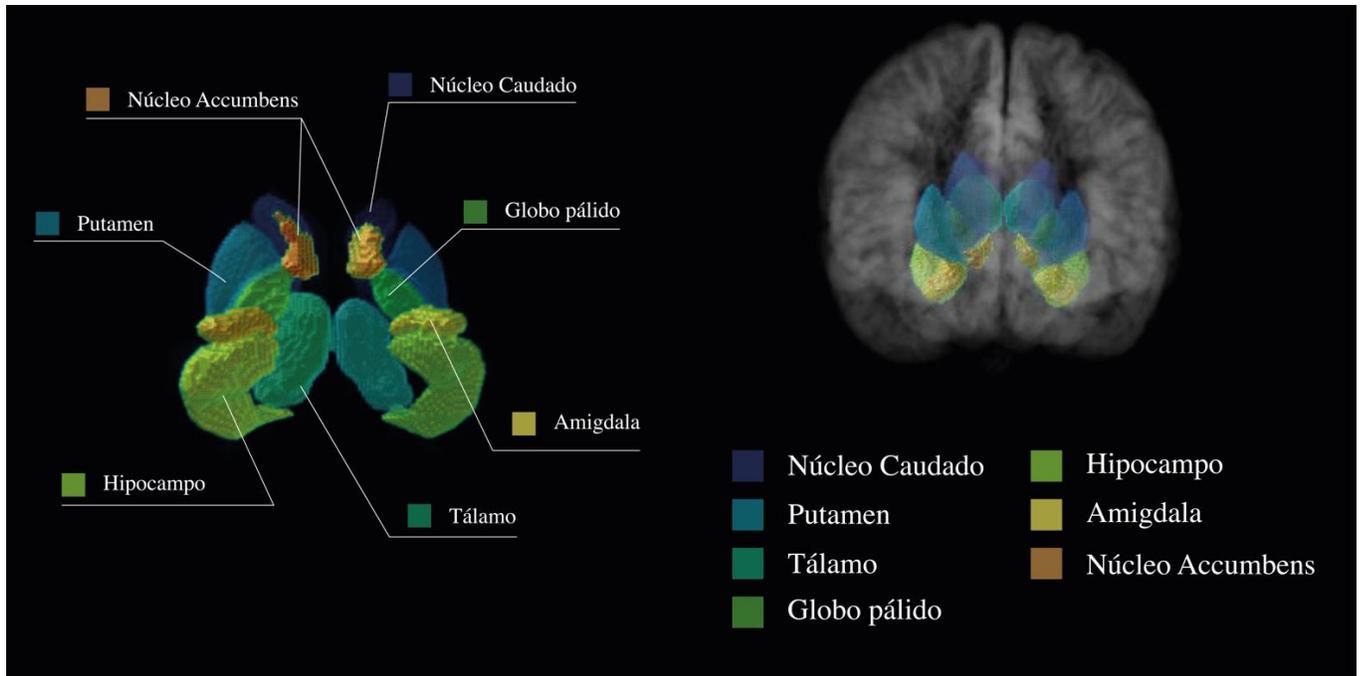


Figura 30. Se muestra el volumen 3D ocupado por estructuras subcorticales de un participante. En la imagen de la izquierda se muestra para ejemplificar cual es cada una de las estructuras, en la imagen de la derecha se coloca con un cerebro en transparencia para ejemplificar donde se encuentra cada región. Estas regiones son las representadas en las gráficas de las Figuras 25 y 28.

7.4 Imágenes por Tensor de Difusión

Para los valores obtenidos en el Software DSI Studio, referentes a la integridad de la sustancia blanca se observó una disminución significativa entre las medias de ambos grupos en el valor promedio de FA en la región correspondiente a la radiación espinotalámica bilateral del grupo expuesto con respecto al grupo control ($p=0.003$, $V=3$ para radiación izquierda; $p=0.01$, $V=13$ para radiación derecha). Los valores encontrados en las regiones analizadas son mostrados en la Tabla 8.

Tabla 8. Se muestran los valores promedios de FA para cada una de las regiones seleccionadas. * valor significativo a $p < 0.05$

Región	Izquierdo		Derecho	
	GE	GC	GE	GC
Radiación Corticotalámica	0.354	0.355	0.357	0.363
Radiación Espinotalámica	0.397*	0.431*	0.380*	0.408*
Cerebelo	0.286	0.267	0.282	0.277
Hipocampo	0.265	0.251	0.286	0.261
Tálamo	0.348	0.347	0.352	0.353
Giro Frontal Superior	0.241	0.232	0.211	0.216
Giro Frontal Medio	0.217	0.201	0.202	0.181
Giro Frontal Inferior pars Opercular	0.245	0.223	0.187	0.173
Giro Frontal Inferior pars Triangular	0.226	0.200	0.204	0.180
Giro Frontal Inferior pars Orbitaria	0.246	0.213	0.231	0.215
Ínsula	0.243	0.228	0.195	0.182
Vermis	0.194	0.174	0.194	0.174
Pedúnculo Cerebeloso superior	0.4350	0.4397	0.4350	0.4397
Cuerpo Calloso	0.341	0.334	0.341	0.334

7.4.1 Estadística Espacial Basada en Tractos (TBSS)

El análisis de los valores de FA realizado por TBSS arrojó una diferencia significativa ($p < 0.05$) en los tractos correspondientes a la radiación corticotalámica derecha con media superior para el grupo control [Figura 30]. Los tractos espinotalámicos bilaterales también mostraron valores superiores en el grupo control pero no se encontró diferencia significativa ($p < 0.1$); también son mostrados en Figura 30. En línea de base no se encontró incremento o decremento para los valores obtenidos por Tensor de Difusión entre ambos grupos; FA($p=0.4388$), RD($p=0.393$), AD($p=0.356$), MD($p=0.2265$).

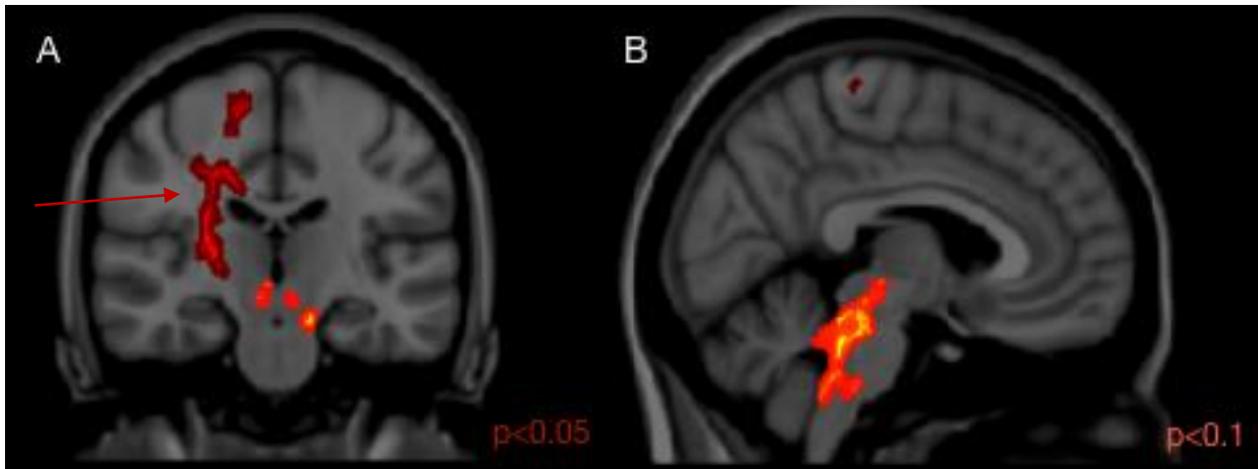


Figura 31. A) Vista coronal, muestra la radiación corticotalámica derecha (dibujada en rojo e indicada con flecha) con una diferencia significativa entre grupos para el valor de FA ($p < 0.05$). De igual forma, se muestra la parte inicial de la radiación espinotalámica bilateral (marcado en naranja). B) Vista sagital, donde se aprecia de mejor manera la radiación espinotalámica izquierda (del mismo tono de naranja), con una diferencia no significativa ($p > 0.05$)

7.5. Conectividad Funcional en estado de reposo

El grupo expuesto ocupacionalmente exhibió una diferencia significativa en la conectividad funcional, una menor conectividad basal en comparación con el grupo control ($p = 0.017$) entre tálamo bilateral y el clúster que incluye a las siguientes regiones: giro precentral izquierdo, giro postcentral bilateral y superior, correspondientes a la red sensomotora [Figura 31][Figura 32]. El resto de las regiones y semillas analizadas no arrojó ninguna diferencia significativa bajo valores corregidos.

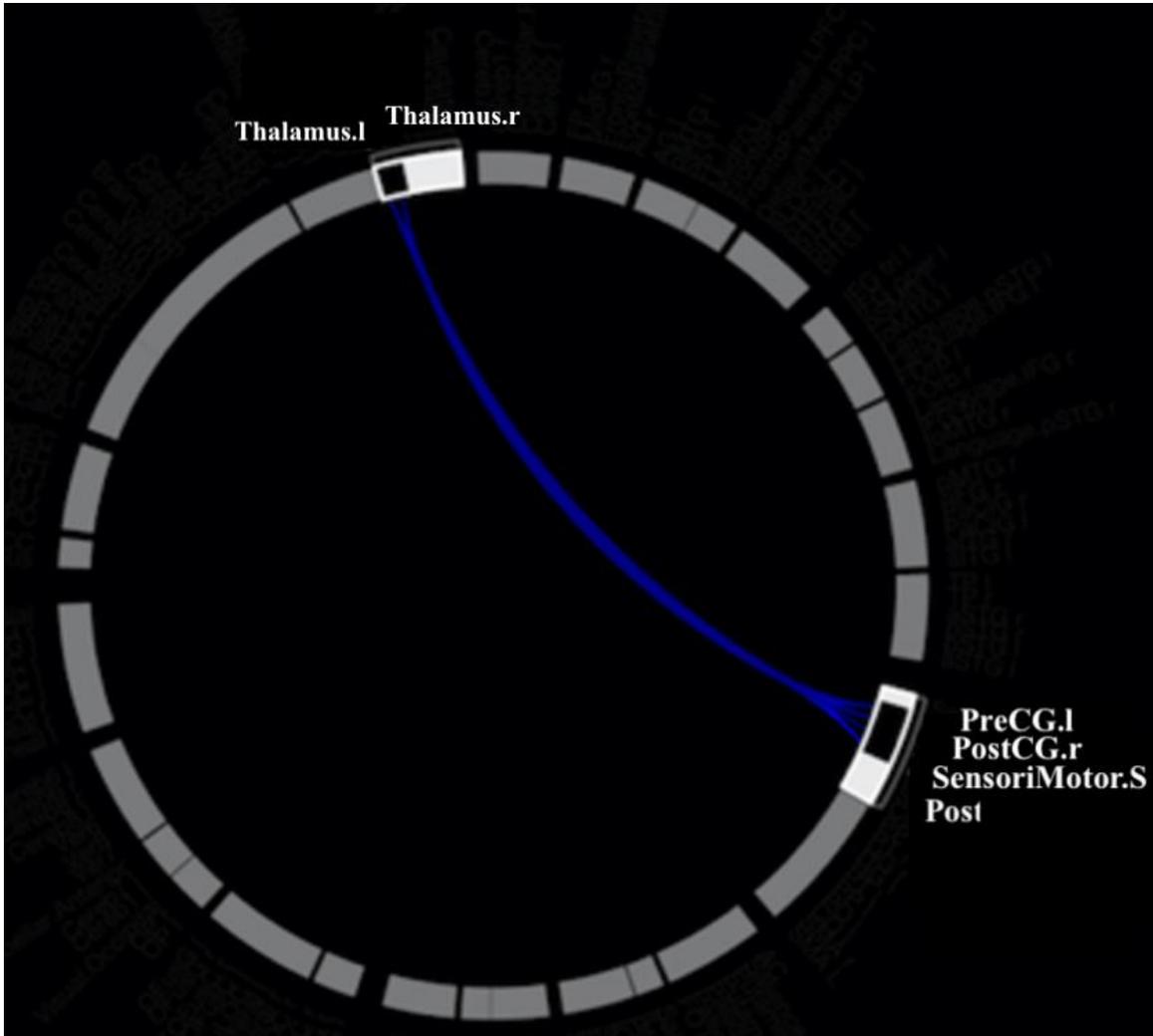


Figura 32. Matriz tipo conectoma en forma circular, de los clústeres creados por TFCE. Un decremento estadísticamente significativo, en conectividad funciona, en estado de reposo, para el grupo expuesto comparado contra el grupo control, entre el cluster que comprende a los tálamos bilaterales y el que contiene al giro precentral izquierdo, giro postcentral bilateral y región superior, relacionado a la red sensomotora

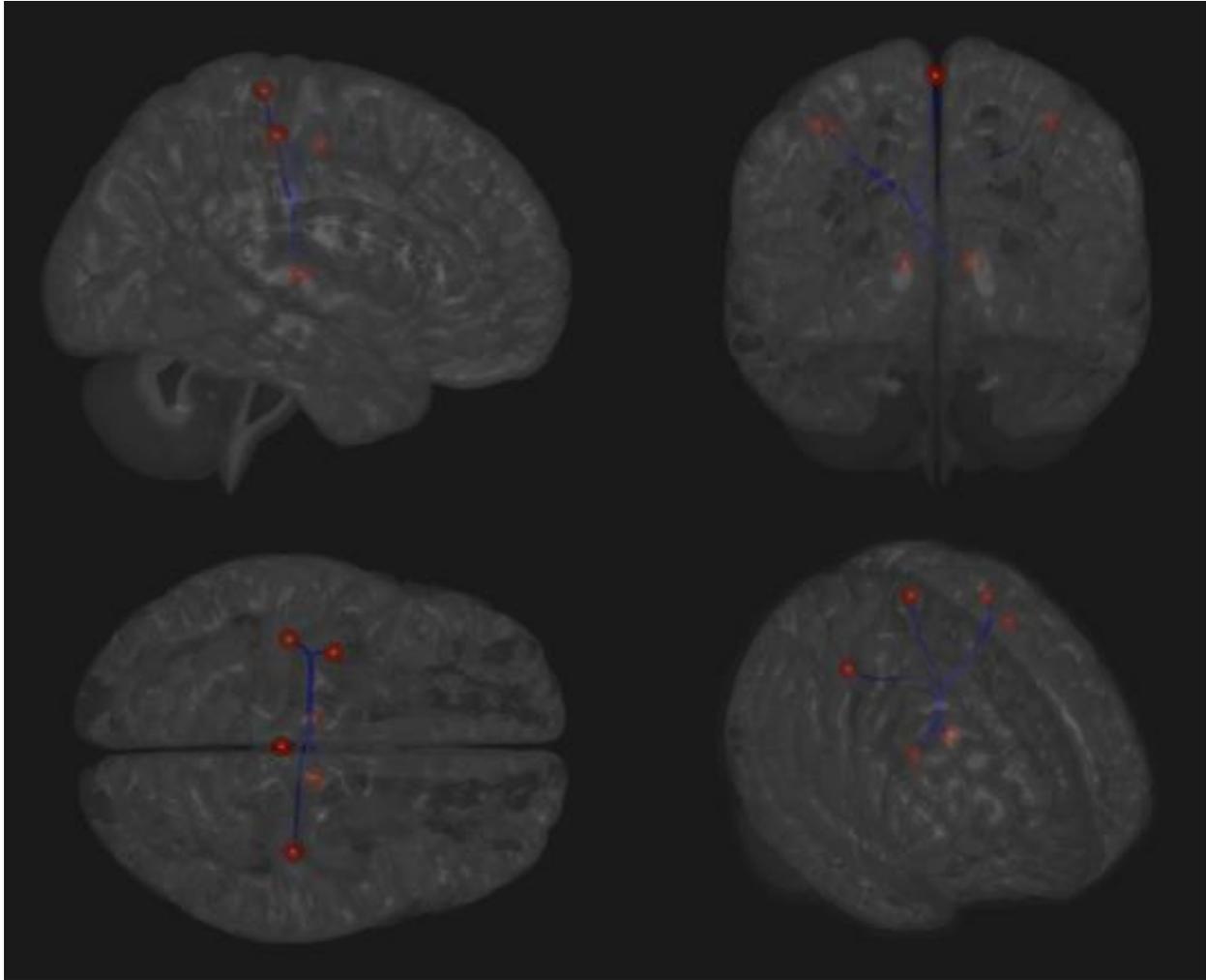


Figura 33. Imágenes sagital, axial, coronal y tridimensional del clúster con diferencia significativa en la conectividad funcional en reposo, para el grupo expuesto con respecto del grupo control entre el clúster del tálamo bilateral y el clúster comprendido entre el giro precentral izquierdo, el giro postcentral bilateral y la región superior relacionada con la red sensomotora.

7.6 Morfometría Basada en Voxel

El análisis morfométrico basado en voxel realizado sobre la sustancia gris, con el software FSL no encontró diferencias significativas a valor de $p > 0.05$. A línea de base no se encontró ninguna diferencia significativa en cuanto un incremento o decremento general entre ambos grupos.

8. Discusión

En este macroproyecto para estudiar los efectos de los solventes en la población ocupacionalmente expuesta se consideró que una aproximación por Resonancia Magnética multimodal e interdisciplinaria era estratégica para comprender las afectaciones al sistema nervioso central, ya que las diferencias entre la población expuesta y la control pueden ser mejor visualizadas, cuantificadas, evaluadas y medidas.

Mediante la metodología multimodal por Resonancia Magnética se buscó conocer y caracterizar efectos que no han sido reportados en la literatura debido al uso de una sola técnica de análisis y aproximación disciplinaria. A diferencia de los reportes previos, este trabajo utilizó diferentes herramientas complementarias que involucraron análisis morfométricos, volumétricos, funcionales, neuroradiológicos y ponderados en difusión que aluden a diferentes técnicas de Resonancia Magnética. Además, se hizo uso de herramientas neuropsicológicas, psicométricas y fenomenológicas que permitieron complementar los hallazgos por neuroimagen para poder ser interpretados de manera más completa. Cada uno de los análisis se discuten a continuación con los hallazgos correspondientes para luego brindar una conclusión sobre los beneficios y limitantes de este proyecto.

Los análisis morfométrico y volumétrico no arrojaron diferencias significativas entre el grupo de participantes expuesto comparado con el grupo de participantes control, coincidiendo con lo encontrado por las evaluaciones neuropsicológicas que indican que clasificaron a los participantes expuestos dentro de parámetros normales de rendimiento cognitivo. Una posibilidad es que las diferencias morfométricas y volumétricas sean muy pequeñas, en una etapa muy temprana, que podrían no ser visibles en una comparación volumétrica entre grupos, indicando una posibilidad de que no sea la técnica adecuada para ver estos efectos de los solventes en etapas tempranas. Relacionado a esto tenemos también el tipo de procesamiento, el tamaño de la muestra y la herramienta utilizada, no se deben descartar como posibilidad de fallo para ocultar diferencias debido a los efectos de los solventes. A modo de análisis posterior, se vislumbró la distribución de los volúmenes normalizados en cada una de las regiones, se muestra una varianza de los datos interesante

en ventrículos laterales, lo cual podría ser analizado en un estudio posterior, debido a que la zona ha sido vinculada con daño debido a los solventes y algunas otras toxinas.

A pesar de que no hubo diferencias significativas por esta técnica volumétrica, se debe mencionar un interesante aumento, aunque no significativo ($p=0.055$), en el núcleo Accumbens, con media (0.055 vs 0.048) y mediana (0.06 vs 0.05) de porcentaje de volumen superior para el grupo expuesto. Esta diferencia es interesante porque el núcleo Accumbens, en su relación con el hipocampo y la amígdala, se le ha caracterizado por ser un modulador de comportamientos como la recompensa y la motivación (LeGates, y otros, 2018; Stuber, y otros, 2011; Yang, y otros, 2018). Ambos comportamientos pueden mostrar alteraciones provocadas por una inhibición o excitación, dopaminérgica o gabaérgica, que podrían derivar en comportamientos de tipo adictivo (Papageorgiou, y otros, 2009) y la posible búsqueda de recompensa mediante los solventes. También podría vincularse a estados de depresión en los cuales se mengua la respuesta a estímulos motivantes o recompensantes. Lo anterior coincide con lo reportado en la prueba de depresión de Beck que indicó que las y los participantes expuestos ocupacionalmente se encontraron con puntuaciones dentro de los parámetros pertenecientes a depresión (5 con mínima, 5 leve y 5 moderada).

Los resultados de la evaluación clínica realizada por el experto neuroradiólogo nos mostraron a 4 de 15 participantes expuestos con un padecimiento similar, gliosis puntiforme en región frontal, la cual fue asociada a un origen vascular. También se presentó otro padecimiento en 5 de los 15 participantes, aracnoidocele selar, que señala a la glándula pituitaria como encogida y a su espacio, ocupado por líquido cefalorraquídeo. Si bien es un hallazgo incidental sin aparente significancia clínica, se le ha asociado con hipertensión intracraneal e incluso con esquizofrenia (Wix-Ramos, Capote, Mendoza, Garcia, & Ezequiel, 2011). Además, una posible alteración relacionada a la hipófisis podría estar vinculada con una activación prolongada de la vía hipotálamo-hipófisis-adrenal, generando fallas en la modulación del estrés; provocando un estado de estrés persistente (Kuppusamy, Ramaswamy, Perumal, Silambanan, & Prabu Kumar, 2021).

A diez participantes (67%), se les reportó como normales, con algunos hallazgos que fueron clasificados como variaciones anatómicas comunes, por ejemplo, variaciones ventriculares o dominancia arterial vertebral izquierda. Este porcentaje de los reportes radiológicos coincide con otro reporte proveniente de otro grupo de investigación que analizó a participantes ocupacionalmente expuestos de forma crónica mediante Resonancia Magnética (Keski-Säntti, 2010). En este último reporte se indica que 71 participantes (62% de la muestra) fueron clasificados como normales. La explicación que dieron los autores para este resultado fue que la metodología usada para la selección de los participantes fue tan estricta que excluyó a personas con etiologías fuera de los solventes, resultando en que las afectaciones moderadas debido a la exposición crónica podrían ser menos apreciadas que con la examinación visual.

En contraposición a los resultados descritos arriba, existe una moderada cantidad de estudios de caso por Resonancia Magnética (Lin & Liu, 2015; Kobayashi, 2014; Suzuki, Suzuki, & Hirata, 2009; Feldman, Ratner, & Ptak, 1999; Seo & Kim, 2018) que reportan a algunos trabajadores expuestos a solventes que presentan una amplia variedad de daños en el sistema nervioso central. En estos estudios de caso no se tiene un control previo de los participantes, al igual que en el presente estudio, y todos presentan síntomas de manera continua antes de los estudios. Sin embargo, coinciden en que el principal daño se encuentra en la sustancia blanca, ya sea mediante leucoencefalopatía, cambios y lesiones en sustancia blanca o pérdida de diferenciación con la sustancia gris.

En nuestro estudio, para cuantificar las imágenes ponderadas en difusión, se decidió aplicar una metodología de análisis de imágenes por tensor de difusión para evaluar la integridad de la sustancia blanca cerebral. A partir de una misma técnica, se utilizaron dos diferentes métodos de análisis: una cuantificación de los valores de difusión basada en una región de interés y otra por medio de la estadística espacial basada en tractos, ROI y TBSS.

Mediante el análisis por ROI se encontró una reducción de los valores FA en las regiones pertenecientes al tracto espinotalámico bilateral, mientras que en el análisis TBSS la reducción de los valores FA se identificó en el tracto corticotalámico derecho. Estos

hallazgos en el análisis por tensor de difusión están probablemente relacionados con la velocidad de comunicación de la vía corticoespinal que posiblemente afecta la estimulación sensoriomotora (Briggs & Usrey, 2008).

Los valores reducidos en FA implican una falta de integración de la sustancia blanca, lo que podría ser la respuesta inicial de dos síntomas reportados en la literatura sobre exposición a solventes: pesadez y fallas en la coordinación motora (Cruz, Rivera-García, & Woodward, 2014). Estos síntomas también fueron reportados por nuestros participantes durante su entrevista; siete participantes reportaron problemas o dificultades de memoria y dificultades en la producción del lenguaje. Sin embargo, los participantes no atribuían tales dificultades a los solventes y aseguraron que se debían a factores ajenos al ámbito laboral, por ejemplo, herencia familiar o estrés, a pesar de que reportaron que sucedía justo después de su jornada laboral, que involucraba exposición a solventes. La adjudicación de los síntomas a factores externos al laboral posiblemente es por un medio de protección a sus vínculo con el trabajo, ya que la mayoría de ellos son autoempleados.

Estos hallazgos relacionados a la integridad de la sustancia blanca en las vías espinotalámicas también se pueden vincular con algunos reportes que se han dado en modelos animales expuestos a solventes, particularmente a tolueno. Se han reportado efectos nociceptivos, pro y anti, alterados en diferentes pruebas (Paez-Martinez, Cruz, & Lopez-Rubalcava, 2003; Huerta-Rivas, y otros, 2012). Estas alteraciones en la señal del dolor se han vinculado a los efectos de la exposición a los solventes, sin embargo los hallazgos encontrados por neuroimagen centrada en la sustancia blanca, ponderada en difusión, indican que los posibles daños al tracto implicado podría ser el causante de este efecto, encontrado en modelos animales.

Los resultados obtenidos por tensor de difusión podrían ser consolidados y correlacionados con evaluaciones neuropsicológicas, como la escala para la evaluación y la ponderación de ataxia (SARA) o con alguna evaluación fisiológica, como los potenciales evocados somatosensoriales. Nuestros resultados obtenidos por tensor de difusión son muy cercanos a varios reportes en la literatura (Aydin, y otros, 2002; Kobayashi, 2014; Yücel, y

otros, 2010) vinculados a las toxinas de los solventes, debido a su carácter lipofílico, que son atraídas a las vainas de mielina. Actualmente, la mielina conocida como el principal objetivo para las toxinas de los solventes, pero el daño podría ocurrir no solo en las vainas de mielina, sino también en el axón, en los oligodendrocitos adyacentes, en los astrocitos cercanos y en la vasculatura que perfunde a la sustancia blanca (Filley, 2015; Yücel, y otros, 2010). También podría estar relacionado con la gliosis puntiforme encontrada en la región frontal con el análisis neuroradiológico.

Yücel (2010) identificó anomalías en la sustancia blanca de 11 adolescentes usuarios de solventes, ocupando fracción de anisotropía para medir la integridad y mostrando valores más bajos en el grupo de los usuarios comparado con los controles, específicamente en regiones adyacentes al hipocampo y al cuerpo calloso. Aunque no coinciden las regiones en las que se encontró reducción de FA entre el estudio mencionado y el presente estudio, se puede pensar que obedece al daño generado por las toxinas de los solventes, atraídas a las vainas de mielina, que afectan a regiones que integran gran cantidad de tractos. De esta forma, coincido con Yücel, donde se propone que los daños pueden ser más fácilmente detectados por un método cuantitativo, como el tensor de difusión, cuando es comparado con la métrica visual de las imágenes ponderadas en difusión de la evaluación radiológica.

Otro de los resultados donde podrían estar involucrada la falta de integración de la sustancia blanca es la resonancia magnética funcional, en estado de reposo. Una reducción significativa de la conectividad funcional del grupo expuesto comparado el grupo control fue encontrada entre la conectividad de dos conjuntos de regiones analizadas. El primer conjunto o clúster, es el que incluye a los tálamos bilaterales, mientras que el segundo clúster es aquel que incluye al giro precentral izquierdo, el giro postcentral bilateral y la región superior, la cual pertenece a la red sensomotora. La región frontal superior es parte de la corteza motora primaria, responsable del control voluntario de los movimientos, muchas vías de comunicación motora son originadas en él (Banker & Tadi, 2021). Mientras que el giro precentral tiene un rol importante como centro de control somatomotor de alto nivel, varias regiones de este giro están involucradas en la corteza somatomotora, incluyendo a las áreas premotora y la motora suplementaria (Wang, y otros, 2021). Estas regiones juegan diferentes

roles en actividades vitales como el logro de la función motora, la planeación del movimiento y la retroalimentación durante el habla, formando una red con todas las conexiones. Por su parte, el giro postcentral contiene a la corteza somatosensorial primaria, un área significativa del cerebro que es responsable de la propiocepción; percibe las señales somatosensoriales del cuerpo, incluyendo tacto, presión, temperatura y dolor. Después de un estímulo, los receptores somatosensoriales periféricos envían la información por la médula espinal, terminando en el giro postcentral donde el estímulo es procesado (Lai, Seal, & Johnson, 2016; DiGiuseppi & Tadi, 2021).

Una reducción significativa de la conectividad funcional entre estos clusters podría ser provocada por una lesión aguda en la sustancia blanca, impactando en la comunicación y en la retroalimentación de los tractos, dejando una respuesta lenta durante el reposo a la estimulación sensorial, a la formación del habla o la planeación del movimiento, estímulos y situaciones que pudieron haber experimentado los participantes durante el estudio por resonancia magnética. Resaltando, también, que dos de estos síntomas fueron reportados en el análisis fenomenológico por los participantes: la dificultad en la producción del lenguaje y la pesadez durante el movimiento.

Previo a nuestro estudio, Tang y colaboradores, en el 2011, habían realizado un estudio de fMRI en participantes expuestos ocupacionalmente, pero ocuparon una tarea enfocada en memoria de trabajo y atención. Nosotros decidimos utilizar rs-fMRI porque probablemente es mejor para entender de forma más amplia la conectividad funcional cerebral, ya que es capaz de aportar información que no está centrada en una tarea o región específica y no tienen dependencia al entendimiento de la tarea ni al nivel educativo de los participantes. La conectividad funcional se ha convertido en una herramienta reproducible, confiable, poderosa y consistente, para estudios en grupo o individuales cuando se utiliza una amplia variedad de métodos de análisis, como en nuestro caso. La rs-fMRI ha llevado a identificar las redes neuronales críticas para el ser humano y cómo afectan en diferentes procesos del ser humano; cómo interactúan, perciben y procesan los estímulos tanto internos como ambientales (Yang, Gohel, & Vachha, 2020)

Los hallazgos encontrados por las diferentes técnicas de Resonancia Magnética utilizadas, se pudieron relacionar y complementar entre ellos. Al ser un grupo poblacional de cierto modo desconocido en sus efectos evaluados por Resonancia magnética, era arriesgado apostar por un solo método para tratar de caracterizar los efectos de los solventes. Al ocupar imágenes estructurales, funcionales y de difusión se tuvo una perspectiva completa para evaluar morfometría, volumetría, integridad de sustancia blanca y conectividad funcional; en este sentido, de haber elegido sólo la técnica de las imágenes estructurales o funcionales, nos habríamos perdido de la información correspondiente a la integridad de la sustancia blanca. Caso contrario, si sólo la técnica de difusión fuera la elegida, nos perderíamos de la información estructural que se relaciona con las pruebas cognitivas y nos faltaría la información de conectividad funcional, la cual podrían ser un síntoma de los posibles daños a la sustancia blanca. Señalando, de esta manera, la relevancia de ocupar métodos multimodales para caracterizar o conocer mejor los daños de un grupo no estudiado a profundidad.

9. Conclusiones.

Realizar evaluaciones y diagnósticos precisos a trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes es realmente complicado y variable; esto es debido, principalmente, a la cantidad de factores que se interrelacionan y que pueden confundirse con los hallazgos que se obtienen. Aunque en este estudio se trató de controlar factores en grupo, tales como escolaridad, sexo, edad, antecedentes psicosociales, antecedentes de uso de drogas, enfermedades previas, desordenes médicos y neurológicos, se sabe que hay otros factores que podrían estar implicados tales como el incierto nivel de exposición a las sustancias, lo cual es incontrolable en esta población de estudio. De otra forma, si fuera controlable, no debería ser viable el estudio porque todos los participantes deberían estar catalogados con baja exposición, por regulación laboral, trabajando a niveles no dañinos para el ser humano de forma crónica. Otros de los factores implicados es la presencia de múltiples componentes en los diferentes productos de uso laboral y su desconocimiento en cuanto a dosis- respuesta.

La aproximación multimodal de las Imágenes por Resonancia Magnética se puede convertir en una herramienta relevante para encontrar posibles lesiones iniciales o daños mínimos causados por los solventes, incluso sin contemplar el estudio grupal, o el poco control de exposición que se tiene habitualmente, ni la variedad de sustancias a las cuales se tenga la exposición ocupacional.

De hecho, la variedad de compuestos y factores implicados con los trabajadores expuestos ocupacionalmente hacen que el estudio personal entre los participantes sea altamente recomendado, tomando en cuenta su historial clínico, personal y social de cada participante. Con los resultados generados en este proyecto, se confirma el estudio y análisis multimodal por Imageneología de Resonancia Magnética para el diagnóstico de los efectos de los solventes, en personas ocupacionalmente expuestas.

También, se propone un estudio longitudinal con este tipo de participantes, para observar los avances intersujeto que se apreciaron en este trabajo e intentar tener un control de la dosis/sustancia a la cual se encuentran expuestos durante varias jornadas laborales. Además, durante esa misma investigación aplicar evaluaciones neurológicas más profundas o específicas para corroborar o negar posibles hipótesis, tales como la evaluación SARA para verificar una posible ataxia cerebelosa, la cual no coincide con los hallazgos encontrados en este proyecto, pero que sigue siendo una interrogante

10. Bibliografía

- Aertsen, A., Gerstein, G., Habib, M., & Palm, G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *J. Neurophysiol*, *61*(5), 900–917.
- Alexander, A., Lee, J., Lazar, M., & Field, A. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Andersson, J., Jenkinson, M., & Smith, S. (2010). *Non-linear registration, aka spatial normalisation*. Obtenido de FMRIB technical report TR07JA2
- Ashburner, J., & Friston, K. (Jun de 2000). Voxel-based morphometry — the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Atilano-Barbosa, D. (2020). *Estructura cerebral de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles evaluadas mediante resonancia magnética*. Juriquilla, Querétaro: UNAM.
- Attarchi, M., Labbafinejad, Y., & Mohammadi, S. (Sep-Oct de 2010). Occupational exposure to different levels of mixed organic solvents and colour vision impairment. *Neurotoxicol Teratol.*, *32*(5), 558-562. doi:10.1016/j.ntt.2010.05.003
- Aydin, K., Kircan, S., Sarwar, S., Okur, O., & Balaban, E. (2009). smaller gray matter volumes in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlate with cognitive deficits. *American journal of neuroradiology*, *30*(10), 1922-1928.
- Aydin, K., Sencer, S., Demir, T., Ogel, K., Tunaci, A., & Minareci, O. (2002). Cranial MR findings in Chronic toluene abuse by inhalation. *AJNR AM J Neuroradiol*, *23*(7), 1173-1179.
- Balster, R., Cruz, S., Howard, M., Dell, C., & Cottler, L. (2009). Classification of abused inhalants. *Addiction*, *104*, 878-882.
- Banker, L., & Tadi, P. (Ene de 2021). Neuroanatomy, Precentral Gyrus. [Updated 2021 Jul 31]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544218/>
- Basser, P., Mattiello, & LeBihan. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin-echo. *J Magn Reson*, *103*(3), 247-254.
- Bazley, F., Pourmorteza, A., Gupta, S., Pashai, N., Kerr, C., & All, A. (2012). DTI for assessing axonal integrity after contusive spinal cord injury and transplantation of oligodendrocyte progenitor cells. *34th Annual International Conference of the IEEE EMBS* (págs. 82-85). San Diego, California, USA: IEEE. doi:10.1109/EMBC.2012.6345876
- Beckley, J., Evins, C., Fedarovich, H., Gilstrap, M., & Woodward, J. (9 de Jan de 2013). Medial prefrontal cortex inversely regulates toluene-induced changes in markers of synaptic plasticity of mesolimbic dopamine neurons. *J Neurosci*, *33*(2), 804-813. doi:10.1523/JNEUROSCI.3729-12.2013
- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., & Liu, T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*(37), 90–101.
- Biswal, B., Yetkin, F., Haughton, V., & Hyde, J. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.*, *34*(4), 537-541.

- Bowen, S. E. (Jul de 2006). Increases in amphetamine-like discriminative stimulus effects of the abused inhalant toluene in mice. *Psychopharmacology*, *186*(4), 517-524. doi:10.1007/s00213-006-0381-8
- Bowen, S. E., Hannigan, J. H., & Cooper, P. (Mar-Apr de 2009). Abuse pattern of gestational toluene exposure alters behavior in rats in a "waiting-for-reward" task. *Neurotoxicol Teratol*, *31*(2), 89-97. doi:10.1016/j.ntt.2008.11.002
- Briggs, F., & Usrey, M. (Ago de 2008). Emerging views of corticothalamic function. *Current opinion in neurobiology*, *18*(4), 403-407. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.09.002>
- Cairney, S., O' Connor, N., Dingwall, K., Maruff, P., Shafiq-Antonacci, R., Currie, J., & Currie, B. (Jun de 2013). A prospective study of neurocognitive changes 15 years after chronic inhalant abuse. *Addiction*, *108*(6), 1107-1114. doi:10.1111/add.12124
- Cruz, S. (2018). Inhalant misuse management. The experience in Mexico and a literature review. *Journal of substance use*, *23*(5), 485-491. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/14659891.2017.1405090>
- Cruz, S. L., Rivera-García, M. T., & Woodward, J. J. (2014). Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of Drug and Alcohol Research*, *3*:235840. doi:10.4303/jdar/235840
- Dell, C., Gust, S., & MacLean, S. (2011). Global issues in volatile substance misuse. *Subst. Use Misuse*, *46*(Suppl.1), 1-7. doi:10.3109/10826084.2011.580169
- DeSouza, D., Hodaie, M., & Davis, K. (19 de Oct de 2016). Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia. *Front Neuroanat*, *10*:95. doi:10.3389/fnana.2016.00095
- Dick, F. (2006). Solvent neurotoxicity. *Occupational and environmental medicine*, *63*(3), 221-226. doi:10.1136/oem.2005.022400
- DiGuseppi, J., & Tadi, P. (Ene de 2021). Neuroanatomy, Postcentral Gyrus. [Updated 2021 Jul 31]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549825>
- Dündarz, M., Türkbay, T., Akay, C., Sarici, S., Aydin, A., Denli, M., & Gökçay, E. (Jan-Mar de 2003). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in adolescents with inhalant abuse. *Turk J Pediatr*, *45*(1), 43-45.
- ENCODAT. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas*. México: Secretaria de Salud.
- Estrada, C. (2013). *Impacto del uso abusivo de inhalables en las funciones neuropsicológicas en población menor de edad en proceso de rehabilitación. 2012-2013*. Colombia: Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia.
- Feldman, R., Ratner, M., & Ptak, T. (May de 1999). Chronic toxic encephalopathy in a painter exposed to mixed solvents. *Environ Health Perspect*, *107*(5), 417-422. doi:10.1289/ehp.99107417
- Filley, C. (2013). Toluene abuse and white matter, a model of toxic leukoencephalopathy. *Psychiatr Clin A AM*, *36*, 293-302. doi:10.1016/j.psc.2013.02.008
- Filley, C. (2015). Occupation and the risk of chronic toxic leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*.(131), 73-91. doi:10.1016/B978-0-444-62627-1.00006-8

- Filley, C., Halliday, W., & Kleinschmidt-DeMasters, B. (Jan de 2004). The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*, *63*(1), 1-12. doi:10.1093/jnen/63.1.1.
- Fischl, B. (10 de Jan de 2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, *62*(2), 774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- Flores, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales-2. El Manual Moderno.
- Ford, J., Sutter, M., Owen, K., & Albertson, T. (Feb de 2014). Volatile substance misuse: an updated review of toxicity and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*, *46*(1), 19-33. doi:10.1007/s12016-013-8371-1
- Godderis, L., Dours, G., Laire, G., & Viaene, M. (Jan de 2011). Sleep apnoeas and neurobehavioral effects in solvent exposed workers. *Int J Hyg Environ Health*, *214*(1), 66-70. doi:10.1016/j.ijheh.2010.08.006
- González Gil, T., & Cano Arana, A. (Marzo-Abril de 2012). Introducción al análisis de datos en investigación cualitativa: tipos de análisis y proceso de codificación. *Nure Investigación*(45), 10.
- Grover, V., Tognarelli, J., Crossey, M., Cox, I., Taylor-Robinson, S., & McPhail, M. (September de 2015). Magnetic Resonance Imaging Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Jornal of Clinical and Experimental Hepatology*, *5*(3), 246-255. doi:10.1016/j.jceh.2015.08.001
- Hernández-Medina, A. (2018). *Tesis para obtener el grado de Maestría en Ciencias: Estudio del efecto del polipirrol dopado con yodo, sintetizado por plasma, en ratas con lesión crónica de médula espinal, por medio de MRI*. Ciudad de México: UAM.
- Hong, S., Choi, E., Kim, H., Suh, J., Takagi, M., Lubman, D., . . . Yücel, M. (Dec de 2014). Decreased thalamic volumes in adolescent inhalant users from Korea and Australia. *World J Biol Psychiatry*, *15*(8), 636-640. doi:10.3109/15622975.2014.902540
- Huerta-Rivas, A., López-Rubalcava, C., Sánchez-Serrano, S., Valdez-Tapia, M., Lamas, M., & Cruz, S. (Jul de 2012). Toluene impairs learning and memory, has antinociceptive effects, and modifies histone acetylation in the dentate gyrus of adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *102*(1), 48-57. doi:10.1016/j.pbb.2012.03.018
- Inoue, O., Seiji, K., Watanabe, T., Kasahara, M., Nakatsuka, H., Yin, S., . . . Ikeda, M. (1988). Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int Arch Occup Environ Health*, *60*(1), 15-20. doi:10.1007/BF00409373
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *Neuroimage*(62), 782-790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jiang, H., van Zijl, P., Kim, J., Pearlson, G., & Mori, S. (2006). DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed*(81), 106-116.
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud mental*, *21*(3).

- Kamran, S., & Bakshi, R. (Ago de 1998). MRI in chronic toluene abuse: low signal in the cerebral cortex on T2-weighted images. *Neuroradiology*, 40(8), 519-521. doi:10.1007/s002340050637
- Keski-Säntti, P., Kaukiainen, A., Hyvärinen, H., & Sainio, M. (2010). Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995–2007: incidence and exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83(6), 703-712.
- Kobayashi, M. (Mar de 2014). Marked assymetry of white matter lesions caused by chronic toluene exposure. *Neurol Sci*, 35(3), 495-497. doi:10.1007/s10072-013-1581-8
- Kuppusamy, T., Ramaswamy, P., Perumal, M., Silambanan, S., & Prabu Kumar, A. (30 de Nov de 2021). A short note on oxytocin and stress attenuation. *Bioinformation*, 921-923. doi:10.6026/97320630017921
- Lai, H., Seal, R., & Johnson, J. (Oct de 2016). Making sense out of spinal cord somatosensory development. *Development*, 143(19), 3434-3448. doi:10.1242/dev.139592
- Lee, H., Jung, K., Kang, D., & Kim, N. (Feb de 2020). Fully Automated and Real-Time Volumetric Measurement of Infarct Core and Penumbra in Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI of Patients with Hyper-Acute Stroke. *J Digit Imaging*, 33(1), 262-272. doi:10.1007/s10278-019-00222-2
- Lee, M., Jahng, G., Kim, H., Woo, E., & Kwon, O. (8 de Apr de 2020). Extracellular electrical conductivity property imaging by decomposition of high-frequency conductivity at Larmor-frequency using multi-b-value diffusion-weighted imaging. *PLoS One*, 15(4). doi:10.1371/journal.pone.0230903
- LeGates, T., Kivarta, M., Tooley, J., Francis, T., Lobo, M., Creed, M., & Thompson, S. (Dec de 2018). Reward behaviour is regulated by the strength of hippocampus-nucleus accumbens synapses. *Nature*, 564(7735), 258-262. doi:10.1038/s41586-018-0740-8
- Lin, C., & Liu, C. (2015). Reversible cerebral periventricular white matter changes with corpus callosum involvement in acute toluene-poisoning. *J. Neuroimaging*, 497-500.
- Lowe, M., Dzemidzic, M., Lurito, J., Mathews, V., & Phillips, M. (2000). Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connection. *Neuroimage*, 12(5), 582–587.
- Lubman, D., Yücel, M., & Lawrence, A. (2008). Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *Br J Pharmacol*, 154(2), 316-326. doi:10.1038/bjp.2008.76
- Ma, N., Liu, Y., Fu, X., Li, N., Wang, C., Zhang, H., . . . Zhang, D. (Jan de 2011). Abnormal Brain Default-Mode Network Functional Connectivity in Drug Addicts. *Plos One*, 6(1), e16560. doi:10.1371/journal.pone.0016560.
- Manjón, J., & Coupé, P. (2016). volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform*(10), 1-14.
- Martínez, M., Prosen, A., Castillo, C., Morales, C., & Bruno, C. (Abr de 2007). Fisiología cerebral por imágenes: Difusión por tensión- tractografía. *Revista Argentina de neurocirugía*, 21,22. Obtenido de

- http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-15322007000200003&lng=es
- Meijer, F., & Goraj, B. (1 de Jun de 2014). Brain MRI in Parkinson's disease. *Front Biosci*, 6, 360-369. doi:10.2741/E711
- Montes, S., Yee-Rios, Y., & Páez-Martínez, N. (2019). Environmental enrichment restores oxidative balance in animals chronically exposed to toluene: Comparison with melatonin. *Brain research bulletin*(144), 58-67.
- MRI-2010. (3 de Oct de 2010). *MRI-2010.blogspot*. Recuperado el 2 de Feb de 2022, de <http://mri-2010.blogspot.com/2010/10/october-lecture-notes-1-image-density.html>
- Nacher, P.-J. (2007). Magnetic Resonance Imaging: From spin physics to medical diagnosis. *Quantum Spaces*, 1-35.
- Nemoto, K. (2017). Understanding Voxel-Based Morphometry. *Brain Nerve*, 69(5), 505-511. doi:10.11477/mf.1416200776
- NIDA. (2014). Las drogas, el cerebro y el comportamiento: la ciencia de la adicción. *Versión electrónica*.
- Nomura, T., Yaguchi, H., Mito, Y., & Tajima, Y. (2016). MR Images in a patient with chronic toluene poisoning. *Internal medicine*, 55(7), 851-852. Obtenido de <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6086>
- Occupational Safety and Health Administration. (2013). *Safety and health topics*. Recuperado el 2022, de Toluene: https://www.osha.gov/SLTC/toluene/exposure_limits.html
- O'Donnell, L., & Westin, C. (2011). An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*, CF22(2), 185-viii. doi:10.1016/j.nec.2010.12.004
- Ogawa, S., Lee, T., Kay, A., & Tank, D. (Dec de 1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24), 9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
- Paez-Martinez, N., Cruz, S. L., & Lopez-Rubalcava, C. (2003). Comparative study of the effects of toluene, benzene, 1,1,1-trichloroethane, diethyl ether, and flurothyl on anxiety and nociception in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 193(1), 9-16.
- Papageorgiou, S., Karantoni, E., Pandis, D., Kouzoupis, A., Kalfakis, N., & Limouris, G. (Dec de 2009). Severe dopaminergic pathways damage in a case of chronic toluene abuse. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(10), 864-867. doi:10.1016/j.clineuro.2009.07.007
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D., & Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*(56), 907-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046
- Pooley, R. A. (2005). AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Fundamental Physics of MR Imaging. *RadioGraphics*, 25, 1087-1099. doi:10.1148/rg.254055027
- Ridgway, J. (Nov de 2010). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12(1), 71. doi:10.1186/1532-429X-12-71
- Rodríguez, A. (2004). Principles of magnetic resonance imaging. *Revista mexicana de física*, 50(3), 272-286. Recuperado el 2 de agosto de 2017

- Rosenberg, N., Grigsby, J., Dreisbach, J., Busenbark, D., & Grigsby, P. (2002). Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. *J Toxicol Clin Toxicol*, *40*(1), 21-34. doi:10.1081/clt-120002883
- Sabatinelli, D., Bradley, M., Lang, P., Costa, V., & Versace, F. (2007). Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *98*(3), 1374-1379. doi:10.1152/jn.00230.2007
- Scherzinger, A., & Hendee, W. (1985). Basic principles of magnetic resonance imaging. *High-tech medicine*, *143*(6), 782-792. Recuperado el 3 de agosto de 2017
- Schiffer, W., Lee, D., Alexoff, D., Ferrieri, R., Brodie, J., & Dewey, S. (Jun de 2006). Metabolic correlates of toluene abuse: decline and recovery of function in adolescent animals. *Psychopharmacology*, *186*(2), 159-167. doi:10.1007/s00213-006-0359-6
- Secretaría del Trabajo y Previsión Social. (2017). *Seguridad y Salud en el Trabajo en México: Avances, Retos y Desafíos*. México.
- Seo, S., & Kim, J. (Abr de 2018). An aggravated return-to-work case of organic solvent induced chronic toxic encephalopathy. *Ann Occup Environ Med*(30), 27. doi:10.1186/s40557-018-0232-1
- Silva, J., Barrientos, J., & Espinoza-Tapia, R. (2013). Un modelo metodológico para el estudio del cuerpo en investigaciones biográficas: los mapas corporales. *Alpha*, 163-182.
- Sliwiska-Kowalska, M. (2007). Exposure to organic solvent mixture and hearing loss: literature overview. *Int J Occup Med Environ Health*, *20*(4), 309-314. doi:10.2478/v10001-007-0032-2
- Smith, S. (18 de Sep de 2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, *17*(3), 143-155. Obtenido de <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Smith, S., Jenkinson, M., & Woolrich, M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*(23), 208-219.
- Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (Mar de 2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front. Neurosci*(12), 7:31. doi:10.3389/fnins.2013.00031
- Stehling, M., Turner, R., & Mansfield, P. (4 de Oct de 1991). Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*, *254*(5028), 43-50. doi:10.1126/science.1925560
- Stuber, G., Sparta, D., Stamatakis, A., van Leeuwen, W., Hardjoprajitno, J., Cho, S., . . . Bonci, A. (29 de Jun de 2011). Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature*, *475*(7356), 377-380. doi:10.1038/nature10194
- Suzuki, D., Suzuki, K., & Hirata, K. (May de 2009). Pictures in clinical medicine. Brain magnetic resonance imaging in chronic trichloroethylene and toluene exposure. *Intern Med*, *48*(10), 861-862.
- Takagi, M., Lubman, D., Cotton, S., Fornito, A., Baliz, Y., Tucker, A., & Yücel, M. (Nov de 2011). Executive control among adolescent inhalant and cannabis users. *Drug alcohol Rev*, *30*(6), 629-637. doi:10.1111/j.1465-3362.2010.00256.x

- Tang, C., Carpenter, D., Eaves, E., Ng, J., Ganeshalingam, N., Weisel, C., . . . Fiedler, N. (Jul de 2011). Occupational solvent exposure and brain function: an fMRI study. *Environ Health Perspect*, *119*(7), 908-913. doi:10.1289/ehp.1002529
- Terán-Pérez, G., Arana, Y., Paredes, L., Atilano-Barbosa, D., Velázquez-Moctezuma, J., & Mercadillo, R. (2020). Diverse sleep patterns, psychiatric disorders, and perceived stress in inhalants users living on the streets of Mexico City,. *Sleep Health*, *6*(2), 192-196. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.11.005>.
- Thetkathuek, A., Wanlop, J., Sastri, S., & Wiwat, E. (2015). Neuropsychological Symptoms among workers exposed to toluene and xylene in two paint manufacturing factories in eastern Thailand. *Advances in Preventive Medicine*, 2015:183728. doi:10.1155/2015/183728
- Tordjman, M., Madelin, G., Gupta, P., Cordova, C., Kurz, S., Orringer, D., . . . Jain, R. (Apr de 2021). Functional connectivity of the default mode, dorsal attention and fronto-parietal executive control networks in glial tumor patients. *J Neurooncol*, *152*(2), 347-355. doi:10.1007/s11060-021-03706-w.
- Tracy, M., Slavova-Hernandez, G., & Shelton, K. (2014). Assessment of reinforcement enhancing effects of toluene vapor and nitrous oxide in intracranial self-stimulation. *Psychopharmacology*, *231*(7), 1339-1350.
- van den Heuvel, M., Hulshoff, P., & Hilleke, E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*, 519-534.
- Vedantam, A., Jirjis, M., Eckhardt, G., Sharma, A., Schmit, B., Wang, M., . . . Kurpad, S. (2013). Diffusion tensor imaging of the spinal cord: A review. *Coluna*, *12*(1), 64-69. Recuperado el 10 de febrero de 2017
- Viaene, M., Vermeir, G., & Godderis, L. (Jun de 2009). Sleep disturbances and occupational exposure to solvents. *Sleep Med Rev*, *13*(3), 235-243. doi:10.1016/j.smrv.2008.07.003
- Villanueva-Meyer, J., Mabray, M., & Cha, S. (1 de Sep de 2017). Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery*, *81*(3), 397-415. doi:10.1093/neuros/nyx103
- Vouriot, A., Hannhart, B., Gauchard, G., Barot, A., Ledin, T., Mur, J., & Perrin, P. (Jul de 2005). Long-term exposure to solvents impairs vigilance and postural control in serigraphy workers. *Int Arch Occup Environ Health*, *78*(6), 510-515. doi:10.1007/s00420-005-0609-7
- Wang, H., Yu, K., Yang, T., Zeng, L., Li, J., Dai, C., . . . Qi, J. (Ago de 2021). Altered Functional Connectivity in the Resting State Neostriatum After Complete Sleep Deprivation: Impairment of Motor Control and Regulatory Network. *Front Neurosci*, *15*:665687. doi:10.3389/fnins.2021.665687
- Win-Shwe, T. T., & Fujimaki, H. (2012). Acute administration of toluene effects memory retention in novel object recognition test and memory function-related gene expression in mice. *Journal of Applied Toxicology*, *32*(4), 300-304.
- Wix-Ramos, R., Capote, E., Mendoza, M., Garcia, M., & Ezequiel, U. (Abr de 2011). Schizophrenia and empty sella - casual or correlated? *Pol J Radiol*, *76*(2), 49-51.

- Yang, H., de Jong, J., Tak, Y., Peck, J., Bateup, H., & Lammel, S. (17 de Jan de 2018). Nucleus Accumbens Subnuclei Regulate Motivated Behavior via Direct Inhibition and Disinhibition of VTA Dopamine Subpopulations. *Neuron*, 97(2), 434-449. doi:10.1016/j.neuron.2017.12.022
- Yang, J., Gohel, S., & Vachha, B. (Sep de 2020). Current methods and new directions in resting state fMRI. *Clin Imaging*(65), 47-53.
- Yeh, F.-c. (May de 2021). *Zenodo. DSI Studio (V. 2021 May)*. Obtenido de <http://doi.org/10.5281/zenodo.4764264>
- Yücel, M., Takagi, M., Walterfang, M., & Lubman, D. I. (Jul de 2008). Toluene misuse and long-term harms: A systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neurosci Biobehav*, 32(5), 910–926. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.01.006.
- Yücel, M., Zalesky, A., Takagi, M., Bora, E., Fornito, A., Ditchfield, M., . . . Lubman, D. (Nov de 2010). White-matter abnormalities in adolescents with long-term inhalant and cannabis use: a diffusion magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*, 35(6), 409-412. doi:10.1503/jpn.090177
- Zhao, L., Ng, A., Chen, Q., Lam, B., Abrigo, J., Au, C., . . . Lau, A. (Jul de 2020). Impaired cognition is related to microstructural integrity in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(7), 1193-2003. doi:10.1002/acn3.511

11. Anexos

11.1 Anexo A. Carta consentimiento informado participación en el proyecto.

A continuación, podrá leer en que consiste este proyecto titulado “Anatomía, función y conectividad cerebral asociada al perfil neuropsicológico en consumidores de sustancias inhalables adictivas”, el cual pretende conocer la estructura y la función del cerebro de las personas que están expuestas en sus trabajos a sustancias inhalables, así como su forma de actuar, de pensar y de sentir.

Este documento le explicará en qué consistirá su participación en el proyecto. Si tiene alguna pregunta, por favor no dude en consultar al investigador responsable. Al final, una vez respondidas todas sus preguntas y dudas, le pediremos que, si está de acuerdo en participar, firme este documento para verificar el consentimiento de su participación.

La primera etapa consiste en un registro por resonancia magnética para evaluar su estructura, función y conectividad cerebral. Con esto, podremos conocer la forma y función de su cerebro mediante imágenes que podremos observar en una computadora. Para realizar este proceso, usted se recostará en una camilla dentro de un equipo de resonancia magnética, que conocerá antes de realizar el estudio. Una vez dentro, permanecerá recostado durante aproximadamente 1 hora.

También en esta primera etapa, usted responderá: dos cuestionarios breves para conocer cómo, cuándo y cuánto está expuesta(o) a sustancias inhalables, por ejemplo, thinner, tintas o pegamento; seis cuestionarios breves para conocer cómo maneja usted sus emociones y para conocer sus actitudes empáticas, es decir, cómo se siente usted cuando observa que alguien más está triste, enojado o alegre; un cuestionario para conocer si usted padece depresión, ansiedad o angustia; una prueba breve para conocer su coeficiente intelectual o la manera en que usted resuelve problemas; un cuestionario para conocer las situaciones que le provocan estrés; y un cuestionario para conocer la coordinación de sus movimientos.

El tiempo aproximado para responder a estos cuestionarios en la primera etapa, será de 3 horas.

En la segunda etapa, en un sesión o día posterior, se le realizarán dos pruebas para evaluar sus funciones cognitivas, es decir, su capacidad para prestar atención, para recordar y para planear. Además, el investigador le realizará algunas preguntas para conocer si usted muestra algún síntoma neuropsiquiátrico, por ejemplo, depresión, ansiedad o angustia. La duración de esta etapa será de aproximadamente tres horas.

La tercera y última etapa, en una sesión o día posterior, consistirá de dos entrevistas sobre la forma en que usted está expuesta(o) a sustancias inhalables, por ejemplo, thinner, activo

o pegamento, lo que usted siente cuando las usa y cómo es el espacio en el cual usted labora.

Al finalizar la tercera etapa le serán entregados los resultados de su estudio cerebral y neuropsicológico.

Sus datos personales serán siempre resguardados y serán confidenciales. Tanto los análisis como las publicaciones que pudieran generarse de este estudio utilizarán códigos numéricos que no reflejarán su identidad.

Usted tendrá el derecho a preguntar y ser informado sobre los resultados científicos de este estudio. También podrá decidir no continuar con su participación en el momento en que así lo desee.

Es posible que durante el estudio se detecte algún hallazgo radiológico, es decir, algo que pudiera indicar alguna alteración en su cerebro. Si este es el caso, usted será informado de este hallazgo y se le entregará un disco con sus imágenes e interpretación radiológica. Se le orientará sobre las instancias a las cuales podrá acudir para realizar una evaluación y diagnóstico preciso.

Si usted acepta participar en esta investigación, manifiesta que ha comprendido la información expuesta arriba y que sus dudas han sido aclaradas. Acepta que sus datos psicométricos, neuropsicológicos y de neuroimagen, es decir, los resultados obtenidos durante las tres etapas, serán utilizados con confidencialidad y para fines de investigación científica y enseñanza. Acepta las condiciones del estudio y exime al personal que colabora en esta investigación de cualquier responsabilidad médica, civil, penal, administrativa, laboral o de cualquier otra índole por la realización del estudio.

Nombre y firma del participante

Fecha

Nombre y firma de Testigo 1

Nombre y firma de Testigo 2

11.2 Anexo B. Consentimiento informado para el estudio de Resonancia Magnética



CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA (ADULTO)

ESTE DOCUMENTO LE EXPLICARÁ BREVEMENTE EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA AL QUE USTED SE SOMETERÁ. POR FAVOR LÉALO ATENTAMENTE, Y SI TIENE ALGUNA PREGUNTA CONSULTE AL PERSONAL DE LA UNIDAD. AL FINAL DEL DOCUMENTO SE ENCUENTRAN UNA SERIE DE CONDICIONES QUE USTED ACEPTA EN CASO DE QUE FIRME AL CALCE.

PRIMERO.-¿Qué es una Imagen por Resonancia Magnética?

La imagen por resonancia Magnética (IRM) es un estudio diagnóstico seguro que proporciona una visión muy clara del cuerpo humano. En la IRM (estructural y funcional) NO se expone al paciente a radiación ionizante (rayos X), por esta razón es considerada una de las técnicas más seguras y de menor carácter invasivo. Esta técnica consiste en posicionar al paciente en un campo magnético de alta intensidad, para recolectar señales de respuesta por ondas de radiofrecuencia con un sistema de antenas colocadas externamente al paciente.

SEGUNDO.-¿Qué preparación se me solicita para el estudio?

- Contar con una solicitud médica
- Usar ropa cómoda (sin partes metálicas; botones, broches, cierres).
- Dieta ligera (y en caso de estudios contrastados o sedación, ayuno total de 6 horas).
- Durante el estudio no deberá portar: monedas, teléfonos celulares, tarjetas de crédito, prótesis dentales, joyas u objetos metálicos en general.
- Confirmar su asistencia con 24 horas de anticipación.
- Asistir 20 minutos antes de la cita.
- No dejar de consumir los medicamentos indicados por su médico.
- En caso de requerir sedación o monitorización anestésica, deberá seguir las indicaciones específicas del personal de la Unidad de Resonancia Magnética.
- En algunos casos puede ocurrir que se le solicite usar bata clínica para mayor comodidad.
- Si está usted embarazada, el estudio sí se puede realizar, siempre y cuando tenga más de 12 semanas de embarazo, el estudio haya sido solicitado por su médico y usted informe al personal de la Unidad de su estado.
- Si su peso es mayor a 120 Kg no podrá realizarse el estudio.
- Si en su estudio se necesita usar medio de contraste es necesario contar con un estudio de creatinina sérica de no más de 30 días.

TERCERO.-¿En qué casos no es posible efectuar el estudio?

En los casos en que la persona use algún dispositivo médico como: a) Marcapasos, b) Implantes metálicos, c) Prótesis quirúrgica, d) Neuroestimulador, e) Prótesis auditiva, f) Si la persona alberga alguna partícula de munición o fragmento metálico, g) Cualquier otro dispositivo metálico. Por favor informe inmediatamente al personal de la unidad ya que en casos especiales se pueden realizar los exámenes bajo monitoreo clínico estrecho.

CUARTO.-¿Cómo se lleva a cabo el estudio?

El estudio será realizado por técnicos radiólogos y personal de enfermería, ambos expertos en estas técnicas, quienes podrán contestar cualquier pregunta adicional.

Antes de realizar el estudio, el equipo médico le ayudará a colocarse sobre una camilla móvil que le conducirá hacia el campo magnético. El aparato empezará a funcionar y usted escuchará el "ronroneo" de la máquina, señal de que todo marcha bien. El estudio no causa dolor pero algunas personas pueden sentirse ansiosas durante el estudio sobre todo si sufren de claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos). El estudio tiene una duración aproximada de 50 minutos, según la región del cuerpo a evaluar. Al finalizar del estudio podrá inmediatamente regresar a sus actividades diarias.

QUINTO.-¿Qué es un estudio contrastado?

Algunos estudios de IRM requieren medio de contraste, medicamento que se inyecta en una vena del brazo, con la finalidad de conseguir mejores imágenes para el diagnóstico. En su caso usted deberá declarar a los médicos si es alérgico

(a) a algún medicamento y especificar cuál es éste. Deberá presentarse en ayuno total de 6 horas y con creatinina sérica reciente de no más de 30 días. Los riesgos asociados a la administración de contraste son bajos, es decir de 0.07%; incluyen reacciones leves (náusea, mareo, vómito, comezón y exantema; las más comunes, presentes en 75% de las reacciones), moderadas (edema laríngeo, disnea, broncoespasmo, bradicardia, taquicardia e hipotensión; poco frecuentes y presentes en 19% de las reacciones), y más remotamente severas (insuficiencia respiratoria, arritmia, convulsiones, paro cardio-respiratorio y muerte; las menos frecuentes, y presentes en 7% de las reacciones). El beneficio directo del estudio es la obtención de un diagnóstico radiológico que permita a su médico establecer un mejor tratamiento.

SEXTO.- ¿Qué pasará con las imágenes que se obtengan?

Los resultados sólo serán entregados al paciente o familiares que cuenten con el recibo del estudio o en su caso al médico tratante. Su identidad y sus datos personales serán resguardados en caso de que las imágenes obtenidas se utilicen para efectos de docencia o investigación.

SÉPTIMO.- ¿Habrá algún costo adicional al acordado?

Todos los procedimientos realizados en el protocolo de imagen tendrán el costo monetario acordado antes del estudio, con las posibles excepciones de los casos en que se requiera sedación o monitorización anestésica, o en casos que se requiera medio de contraste o secuencias no requeridas en la solicitud médica para la caracterización de lesiones.

OCTAVO.-¿Reprogramación de citas y dudas?

En caso de no poder asistir a su examen se le solicita llamar para reprogramar con 24 horas de anticipación. De haber falla de alguno de nuestros equipos de IRM, usted podrá ser reprogramado.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad, que he leído y entendido la explicación sobre el estudio de IRM al que voluntariamente me voy a someter. Asimismo, acepto que mis datos clínicos e imagenológicos sean utilizados bajo confidencialidad, con fines de docencia e investigación. Entiendo que en caso de que así lo requiera el procedimiento, recibiré ya sea un sedante para que el estudio se lleva a cabo adecuadamente o un medio de contraste que se administrará por vía intravenosa. Habiendo leído este documento, acepto las condiciones del estudio y eximo al personal adscrito a la Unidad de Resonancia Magnética, y al Instituto de Neurobiología de LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO, de cualquier responsabilidad civil, penal, administrativa, laboral o de cualquier otra índole por la realización del estudio al que me someteré en la UNIDAD DE RESONANCIA MAGNÉTICA

NOMBRE Y FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DE SEGUNDO TESTIGO

FECHA (DÍA/MES/AÑO) ____/____/____



JAGC

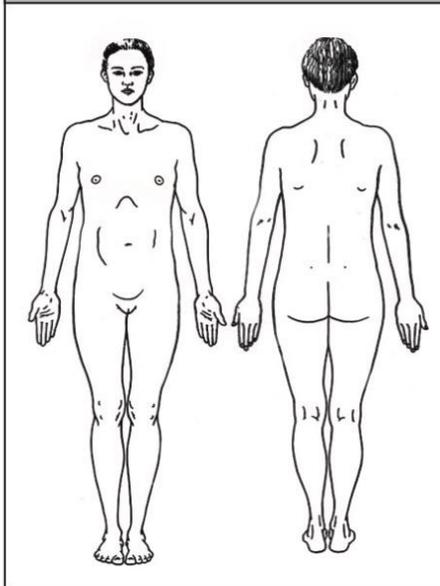


ADVERTENCIA: Ciertos implantes, dispositivos, u objetos pueden ser peligrosos y/o pueden interferir con el procedimiento de Resonancia Magnética. NO ENTRE a la sala del Resonador si tiene alguna pregunta o duda relacionada con un implante, dispositivo, u objeto. Consulte con el técnico o radiólogo antes de entrar.

POR FAVOR INDIQUE SI TIENE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES:

- sí no Pinzas de aneurisma
- sí no Marcapasos cardiaco
- sí no Implante con desfibrilador para conversión cardiaca (ICD)
- sí no Implante electrónico o dispositivo electrónico
- sí no Implante o dispositivo activado magnéticamente
- sí no Sistema de neuroestimulación
- sí no Electrodo o alambres internos
- sí no Implante coclear, otológico, u otro implante de oído
- sí no Dispositivo implantado para infusión de medicamento
- sí no Cualquier tipo de prótesis
- sí no Prótesis de válvula cardiaca
- sí no Muelle o alambre de párpado
- sí no Malla metálica (stent), filtro o anillo metálico
- sí no Válvula de derivación (espinal o intraventricular)
- sí no Catéter y/u orificio de acceso vascular
- sí no Semillas o implantes de radiación
- sí no Catéter de Swan-Ganz o termodilución
- sí no Parche de medicamentos (nicotina, nitroglicerina)
- sí no Aumentador de tejidos (óseos, mamarios, etc.)
- sí no Grapas quirúrgicas, clips o suturas metálicas
- sí no Articulaciones artificiales (cadera, rodilla, etc.)
- sí no Varilla de hueso/coyuntura, tornillo, clavo, alambre, etc.
- sí no Dispositivo intrauterino (DIU), diafragma o pesario
- sí no Dentaduras o placas parciales
- sí no Tatuaje o maquillaje permanente
- sí no Perforación (piercing) del cuerpo
- sí no Munición o fragmento metálico alojado en el cuerpo
- sí no Audífono (quíteselo antes de entrar a la sala)
- sí no Otro implante _____
- sí no Problema respiratorio o desorden del movimiento
- sí no Claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos)

Marque en la imagen la localización de cualquier implante o metal en su cuerpo



¡ AVISO IMPORTANTE !

Antes de entrar a la sala del Resonador deberá quitarse todo objeto metálico incluyendo: audífonos, dentaduras, placas parciales, llaves, celular, lentes, horquillas de pelo, pasadores, joyas, piercing, reloj, alfileres, clips, tarjetas de crédito, monedas, plumas, corta uñas, navajas, ropa con cierres o botones de metal.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad que la información anterior es correcta según mi mejor entender. Leí y entendí el contenido de este cuestionario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas en relación a la información del cuestionario y en relación al estudio de Resonancia Magnética al que me someteré.

_____ NOMBRE _____ FIRMA

Reviso: _____ NOMBRE _____ FIRMA _____ FECHA



JAGC



11.3 Anexo C. Contraindicaciones y precauciones en Resonancia Magnética



Contraindicaciones y Precauciones en Resonancia Magnética



Laboratorio Nacional Enfocado en Imagenología por Resonancia Magnética

INB-URMIDO01-CPRM	Fecha de emisión	02-10-2018	Versión	1.2	Página 1 de 1
-------------------	------------------	------------	---------	-----	---------------

Contraindicación: Estado o condición que impide la realización de un procedimiento de imagen por resonancia magnética (IRM). Significa que el procedimiento o sustancias utilizadas durante el mismo podrían ocasionar una situación potencialmente dañina o incluso mortal para el paciente. El estudio de IRM no puede realizarse en presencia de una contraindicación.

Precaución: Significa que el procedimiento de IRM debe de realizarse con cautela debido a que existe alguna condición médica o alguna sustancia u objeto en o sobre el paciente. Es aceptable realizar el procedimiento de IRM cuando los beneficios superan a los riesgos.

CONTRAINDICACIONES EN RESONANCIA MAGNÉTICA

1. Dispositivos electrónicos cardíacos (marcapasos y desfibriladores implantables).
2. Implantes cocleares (oído interno).
3. Prótesis valvulares cardíacas no compatibles con IRM.
4. Clips vasculares no compatibles con IRM.
5. Cuerpos extraños metálicos cuyo desplazamiento o calentamiento podría poner en riesgo la salud del paciente.

La Unidad de Resonancia Magnética del INB UNAM puede reservarse el derecho de **NO REALIZAR EL ESTUDIO** para investigación en caso de:

1. Pacientes clínicamente inestables (pacientes muy graves que puedan requerir maniobras de reanimación cardiopulmonar urgente o medicamentos) o pacientes con cualquier tipo de traumatismo agudo.
2. Pacientes hospitalizados que no estén acompañados por un médico y familiar o responsable legal.
3. Pacientes menores de edad que no acudan con responsable legal.
4. Pacientes que no firmen el consentimiento informado.
5. Pacientes con obesidad mórbida (IMC mayor 40). Peso permitido hasta 130 Kg.
6. Pacientes cuya complexión física no permita el adecuado deslizamiento de la cama del resonador, el espacio dentro del resonador resulte demasiado reducido o no permita la colocación adecuada de la antena u otros accesorios necesarios para el estudio. Tome en cuenta que el espacio del resonador en el que se posiciona al paciente mide aproximadamente: 105 x 60 x 60 cm (longitud x ancho x alto).
7. Pacientes en estado inconveniente por uso de sustancias estupefacientes o psicotrópicas (incluido el alcohol). Pacientes cuyo estado de alerta y/u orientación reduzca su nivel de cooperación con el personal.
8. Pacientes que no puedan permanecer quietos o tengan movimientos involuntarios.
9. Pacientes con claustrofobia severa.
10. Pacientes portadores de bomba para medicamentos implantada o externa (por ejemplo, las usadas para administrar insulina o

analgésicos).

11. Pacientes hipertensos o diabéticos: Pacientes que a su llegada a esta unidad presenten presión arterial diastólica mayor de 110 mmHg o glucemia capilar menor a 70 mg/dl o presenten urgencia hipertensiva o descontrol severo. Entendiéndose como urgencia hipertensiva el descontrol grave de las cifras de presión arterial acompañado de daño a órgano blanco, que ponga en riesgo la vida del paciente y requiera de manejo en salas de terapia intensiva; y descontrol severo, a pesar de cifras elevadas de presión arterial no se acompaña de daño a órgano blanco, según la NOM-030-SSA2-2009.
12. Pacientes embarazadas con edad gestacional menor a 12 semanas.

PRECAUCIONES

1. Pacientes portadores de algún tipo de implante metálico, prótesis, dispositivos médicos (clips quirúrgicos, stent coronarios, prótesis de articulaciones, placas, tornillos, válvulas metálicas cardíacas, estimulador eléctrico o sistema neuroestimulador, lentes intraoculares, dosificadores programables, cualquier tipo de catéter con componentes metálicos, dispositivos intrauterinos, etc.) Se solicitará por escrito las especificaciones del proveedor de dicho material (marca, modelo y año de colocación del implante) para verificar compatibilidad con resonador 3T.
2. Pacientes con antecedentes de haber trabajado con metales y en quienes exista riesgo de la presencia de cuerpos extraños metálicos.
3. Pacientes con tatuajes extensos o realizados menos de 2 meses (incluyendo los tatuajes faciales o cualquier tipo de tatuaje cosmético) por el riesgo de producirse quemaduras al aumentar la temperatura local.
4. Temperatura corporal mayor de 38° C, ya que el estudio de IRM puede aumentarla aun más.
5. Pacientes con maquillaje, esmalte de uñas, cremas u otros productos cosméticos que podrían contener partículas metálicas.
6. Pacientes con cabello mojado o húmedo.
7. Pacientes con cualquier tipo de parche o tratamiento con acupuntura (pueden contener partículas de metal).

* Cualquier duda, aclaración o comentario favor de comunicarse a la Unidad de Resonancia Magnética.

Este documento es meramente una guía de las contraindicaciones y precauciones más comunes para la realización de un estudio de RM para investigación. Cualquier condición no considerada en este documento se valorará individualmente por parte del personal de la Unidad de Resonancia Magnética y el personal médico referente, quienes tendrán la obligación de proveer la información requerida para realizar una correcta evaluación de los riesgos del estudio.



Campus UNAM-UAQ Juriquilla • Boulevard Juriquilla 3001. Col. Juriquilla • Querétaro, Qro. • CP 76230 •
Teléfono 01 (442) 238 10 78 y 79 <http://www.lanirem.inb.unam.mx/urm/>



11.4 Anexo D. Tabla de datos generales de los participantes y hallazgos radiológicos.

ID	Género	Edad (años)	Escolaridad (años)	Ocupación	Tiempo de Exposición ocupacional			Solventes de exposición	Hallazgos radiológicos
					Años	Días / Semana	Horas / Día		
A.F.	Mujer	42	Secundaria (9)	Serigrafía	20	7	8-10	Tolueno, Benceno, Naftaleno, Trimetilheptano	Dominancia de la arteria vertebral izquierda / Encéfalo dentro de características conservadas
A.M.	Hombre	25	Licenciatura (16)	Ingeniero automotriz	4	6	10	Tolueno, Benceno, Xileno, Naftaleno	Gliosis puntiformes en sustancia blanca frontal derecha probablemente de origen vascular / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
E.M.	Hombre	34	Preparatoria (13)	Diseño y serigrafía	5	4	3-5	Tolueno, Benceno, Xileno, Trimetilheptano	Aracnoidocele selar / Encéfalo dentro de características conservadas
I.D.	Hombre	28	Licenciatura (16)	Ingeniero automotriz	6	5	10	Tolueno, Benceno, Xileno, Naftaleno	Aracnoidocele selar / Encéfalo dentro de características conservadas
L.J.	Mujer	39	Preparatoria (12)	Cosmética de uñas	12	6	10	Acetona, Benceno, Toluidina	Encéfalo dentro de características conservadas
V.V.	Mujer	25	Licenciatura (15)	Estudiante de artes plásticas	6	3-5	4	Tolueno, Benceno, Xileno, Trimetilheptano	Aracnoidocele selar / Encéfalo dentro de características conservadas
E.L.	Mujer	32	Maestría (18)	Cosmética de uñas y psicoterapeuta	5	6	10	Acetona, Benceno, Toluidina	Imagen hipofisiaria que puede estar asociada microadenoma/ gliosis puntiformes en sustancia blanca bifrontal / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
S.G.	Hombre	26	Licenciatura trunca (13)	Taller de elaboración de zapatos y ventas	10	7	4	Tolueno, Benceno, Ácido tricloroisocianúrico, poliuretano, policloropreno	Encéfalo dentro de características conservadas
B.G.	Mujer	38	Licenciatura trunca (13)	Taller de elaboración de zapatos	18	5	8	Tolueno, Benceno, Ácido tricloroisocianúrico, poliuretano, policloropreno	Aracnoidocele selar / Septum Cavum Vergae como variante ventricular / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
M.G.	Mujer	34	Secundaria (9)	Taller de elaboración de zapatos	15	6	7	Tolueno, Benceno, Ácido tricloroisocianúrico, poliuretano, policloropreno	Imágenes asociadas a gliosis puntiformes en sustancia blanca bifrontal probablemente de origen vascular / aracnoidocele selar grado III / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
E.R.	Hombre	28	Carrera técnica (15)	Técnico de urgencias y taller mecánico	8	5	8	Tolueno, Benceno, Xileno, Acetona, Hipoclorito	Asimetría ventricular con menor volumen izquierdo / Adelgazamiento y descenso del fórnix izquierdo y retracción del cuerpo mamilar ipsilateral / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
V.Z.	Mujer	33	Carrera técnica (13)	Cosmética de uñas	14	6	9	Tolueno, Benceno, Acetona	Imágenes asociadas a gliosis puntiformes en sustancia blanca bifrontal probablemente de origen vascular / Resto del encéfalo dentro de características conservadas
A.C.	Mujer	22	Licenciatura (15)	Ayudante de taller cerámico y escultura	5	4	4	Tolueno, Benceno, Xileno, Acetona, Hexanos	Encéfalo dentro de características conservadas
A.H.	Hombre	22	Licenciatura (15)	Estudiante de serigrafía y Diseño	4	5	3-5	Tolueno, Benceno, Xileno, Trimetilheptano	Encéfalo dentro de características conservadas
J.S.	Hombre	45	Secundaria (9)	Carpintería	4	6	10	Tolueno, Benceno, Xileno, Acetona, Hexanos	Encéfalo dentro de características conservadas / Engrosamiento mucoso y pólipo en maxilar derecho

11.5 Anexo E. Artículo Homelessness and inhalant abuse

JOURNAL OF SOCIAL DISTRESS AND HOMELESSNESS
https://doi.org/10.1080/10530789.2022.2069403



Check for updates

BRIEF REPORT

Homelessness and inhalant abuse: an interdisciplinary case study involving cognition, brain connectivity and social behavior

Arturo Hernández-Medina^a, Lorena Paredes^b, Eduardo A. Garza-Villarreal^c and Roberto E. Mercadillo^{a,d}

^aUniversidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico; ^bNational School of Anthropology and History, México City, Mexico; ^cInstituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Queretaro, Mexico; ^dConsejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México City, Mexico

ABSTRACT

This work presents an interdisciplinary case study of a man who has used inhalants for 15 years and has been homeless since childhood. He exhibited a reduction in brain white matter and mild deterioration in memory and attention. However, other cognitive and construct abilities were intact and functionally observed in activities related to work, play, and survival during his life on the streets. Impairments in the orbitofrontal and anterior cingulate cortices may be implicated in the participant's inhalant abuse, while decreased functional connectivity involving the language network may explain the participant's difficulty to verbally express his feelings and life story. Inhalants impair brain white matter, resulting in cognitive, affective, and social insufficiencies. However, the participant does not use other substances and expressed healthy habits and empathic concern towards others. In addition, life on the street creates community bonds and challenges people with stimulation which could lessen the effects of inhalants.

ARTICLE HISTORY

Received 26 October 2021
Revised 14 April 2022
Accepted 17 April 2022

KEYWORDS

Inhalants; homelessness; brain connectivity; social behavior; interdisciplinary approaches

Introduction

Homelessness involves vulnerability and social exclusion that, in many cases, aggravate mental health issues and substance abuse (Martens, 2001). According to a census by Mexico's Institute for Social Assistance and Integration, a total of 6754 people were living on the streets of Mexico City in 2017; 100% reported a regular use of psychoactive substances, either separately or in combination. 39% reported to mainly use alcohol, 32% mainly tobacco, and 29% other substances. From that other substances category, 34% reported to mainly use inhalants, 27% mainly marihuana, 15% mainly crack or cocaine, and 24% other substances (Instituto de Asistencia e Integración Social, 2017). Therefore, assistance to homeless people in Mexico City should consider not only the conditions causing vulnerability, but also the effects of substance use on health and behavior.

Neuropsychological approaches have revealed that inhalant use causes severe deficits in cognitive functions, such as memory, attention, learning, language, spatial awareness, perception, and psychomotor skills (Dingwall et al., 2010; Estrada, 2013). Neuroimaging studies may explain such neuropsychological deficits and contribute to neurorehabilitation interventions, as these indicate cortical volume reduction, ventricular dilatation, and atrophies in brain regions including the corpus callosum, cerebral cortex, thalamus, basal ganglia, and cerebellum (Aydin et al., 2002; Aydin

et al., 2009; Hong et al., 2014; Rosenberg et al., 2002; Yücel et al., 2008). However, these studies are still scarce and mainly present morphological but not functional analyses. They also do not consider affective and social factors for a more accurate behavioral comprehension. In addition, these studies have been performed on inhalant users not belonging to homeless populations.

We present a controversial case of a 30-year-old male who has used inhalants for 15 years and has lived on the streets since age 13. We propose an interdisciplinary approach involving psychometry, neuropsychology, multimodal neuroimaging, and ethnography to assess different inter-related elements concerning long-term issues of homelessness and the effects of inhalants on the brain and behavior. This mixed method was chosen because recent studies in Mexico suggest a multivariable complexity of homelessness in which the cognitive and behavioral effects of inhalants are diverse and influenced by typical emotional and social dynamics implicated in street life (Paredes et al., 2021; Terán-Pérez et al., 2020). Our aim is to contribute to respectful and sensitive designs for clinical and psychosocial interventions for homeless people.

Materials and methods

The research team socialized with people living on the streets of Mexico City for several weeks before the

CONTACT Roberto E. Mercadillo emmanuele.mercadillo@gmail.com; remercadillo@conacyt.mx Area of Neurosciences, Department of Biology of Reproduction, CBS, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, Mexico City 09340, Mexico

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

study. Interactions were mediated by a street educator. After explaining our intention to understand the behavioral effects of inhalants and homelessness, one person (i.e. the participant) expressed interest in his brain health and in strategies to reduce damage. The participant was a 30-year-old male (weight = 60 kg, height = 1.65 m) who has a sixth-grade education and had been using toluene-based inhalants (350 ml per week) for 15 years.

This protocol was developed following the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The Institutional Review Board (Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa Unit) approved the study, and the participant signed informed consent. A general medical examination indicated that the participant did not have any serious health issues or symptoms of illness. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (Spanish version 5.0.0) indicated substance abuse and no other neuropsychiatric disorder. Security measures for Magnetic Resonance Imaging studies were verified. For each evaluation day, the participant was compensated with \$200 pesos (approx. \$10 USD), an amount equivalent to his daily earnings.

Four psychometric instruments and one neuropsychological battery were applied for 10 h spread over two days. The application was carried out for one continuous hour, after which the participant took a one-hour break. To verify comprehension, each item was read and, if applicable, explained by a team member.

Psychometric instruments and neuropsychological battery

Stress Profile: Evaluates perceived Stress involving Health Habits, Social Support Network, Cognitive Hardiness and Psychological Well-Being (Nowack, 2002).

Interpersonal Reactivity Index (IRI): Evaluates empathic dispositions in four dimensions: Perspective Taking, Fantasy, Empathic Concern, and Personal Distress (Pérez-Albéniz et al., 2003).

Temperament and Character Inventory (TCI): Identifies personality traits in two dimensions: Temperament or inherited personality features and Character or acquired personality traits (González-Santos et al., 2007).

Mini-Mental State Examination (MMSE): Assesses cognitive impairment comprising orientation, attention/concentration, immediate memory, language, and visuospatial perception (Ostrosky-Solis et al., 2000).

Neuropsi Attention and Memory test battery: Assesses orientation, attention and concentration, executive functions, working memory, and immediate and delayed verbal and visual memory (Ostrosky-Solis et al., 2007).

Neuroimaging

Brain scanning was done in a 32-channel coil on a 3.0 T Philips Ingenia instrument at the Brain Imaging Unit, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Mexico City.

T1-weighted images were acquired using a GR sequence: TR/TE = 7/3.5 ms; flip angle 8°; matrix 240 × 240; slice thickness 1 mm; 180 slices. Images were clinically inspected by an expert neuroradiologist and processed by the VolBrain pipeline to contrast volumes with gender- and age-matched database images (Manjón & Coupé, 2016).

Resting-state functional magnetic resonance images (rsfMRIs) were acquired with a Gradient Echo sequence: axial orientation, TR/TE = 2000/30 ms; flip angle 75°; matrix 80 × 80; slice thickness 3 mm; 36 slices. Images were processed with the CONN-fMRI toolbox (v.20.b) using the default pre-processing pipeline, and regions of interest (ROIs) were selected according to the Harvard-Oxford brain atlas. Seed-based and ROI-to-ROI contrast analyses with three gender- and age-matched controls were executed in the brain nodes comprising the Default Mode Network (DMN), Language Network (LN), Salience Network (SN), and Sensor Motor Network (SMN).

Diffusion tensor images (DTI) were acquired with a Spin Echo sequence: $b = 1000 \text{ s/mm}^2$; TR/TE = 8600/127 ms; flip angle 90°; slice thickness 2 mm; matrix 112 × 112; 50 slices. Fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) measures from the DTIs were obtained with DSI Studio Software (<http://dsi-studio.labsolver.org>) based on the AAL2 atlas to contrast with those of three gender- and age-matched controls.

Ethnographic observations

Records and interviews concerning social behavior were done for six months in field following the Grounded Theory approach (Charmaz, 2005). A field diary was used to keep interviews and participant observations throughout the research process and during the participant's everyday activities such as working, feeding, spatial mobility, resting, socialization, affective relations, and inhalant use. Interviews, field observations, and diary were made by two of the authors, an Anthropologist (LP) and a Psychologist (REM) with training and extensive experience in ethnographic records.

Results

General social and quotidian behavior

The participant used to eat once or twice a week at the community dining room (soup, rice, and stew) with his girlfriend. There, he followed the place's

instructions and rules; he arrived early and waited in line until opening hours, waited for his turn, helped his girlfriend eat, and shared tortillas with others. He was able to negotiate an extra lunch so the researcher could stay in the room to observe the dynamics.

The participant earns money by selling candies on the street, helping informal food vendors on the street or in the market, or asking passersby for money, covering various routes and sites of the city. He uses his income to buy inhalants and food that he shares with his girlfriend of two years, whom he takes care of due to her visual and motor impairments. Both maintain affective relationships with people from other street communities where the participant plays soccer, and every day they search for spaces to sleep and rest as safely as possible. At the time of the field recordings, they slept and kept their belongings in an abandoned car they had set up as a home.

The participant meets his friends under a vehicular bridge. To get there, he usually walks four kilometers following different routes during which he asks passersby for money or food. When he arrives, he shares the food he collected and they sit on the ground to eat, talk and share inhalants.

The participant admits to his inhalant abuse but perceives himself as healthy and has avoided using other substances (including alcohol and tobacco) for ten years, because he believes they impair his health. He has never had legal troubles and has been in a rehab program (40 days) only once, since he does not consent to being deprived of his freedom. In general, he does not like to follow rules, as he feels they limit his freedom. Regarding this issue, he remembers having a strict and violent upbringing. Throughout the research time, he was friendly and responsible with the researchers, as demonstrated by his actions. For example, he never missed a meeting and was always on time, and he ensured the researcher's safety on the streets. He demonstrated cooperation and understanding of instructions, but also difficulties to express emotions and maintain complex dialogues about his psychoactive experiences and his present and past life. He carefully listened to the results of the evaluations to implement strategies that will reduce the harm of inhalants in his everyday life on the street.

Psychometric and neuropsychological assessments

To highlight our interdisciplinary perspective, these assessments are complemented by ethnographic observations.

Nowack's Stress Profile denoted minor annoyances and frustrations in daily living. Concerning Health Habits, the participant reported harmful substance avoidance (except inhalants), regular exercise, rest/

sleep, and eating activities, but also risky hygiene practices. These practices may be unavoidable, as clean water and hygiene commodities and spaces are not easily accessible for homeless people. Sometimes the participant spends the night at a cheap hotel room or a homeless shelter, but not often, as he does not like to follow their rules. The participant also reported satisfaction with both the size and quality of his Social Support Network. As ethnographically observed, he is close to many people in the market where he works and in his neighborhood, and he said he is happy to have many friends who help him to get food and work. Nowack's Profile also indicated that the participant has a low focus on threatening aspects of daily events and little control over his life. This result contrasts with several observations and testimonies; for example, the participant said he felt alert at bedtime because of the risks of falling asleep and potential abuses he could suffer from other homeless people and the police. Regarding perceived psychological well-being, the participant reported satisfaction with his own life and feeling able to relax and enjoy. Although he lives in a vulnerable condition, he indicated that he likes the street life and is not willing to live in a homeless shelter, as he would have to follow strict rules, thus giving up his freedom.

The TCI indicated behavioral and emotional responses oriented towards Novelty Seeking, Harm Avoidance and Reward Dependence, and decision making influenced by Self-Transcendence. As the participant mentioned, living on the street allows him to seek new experiences, such as places to sleep and ways to get food and resources. He is also interested in learning, which is why he agreed to participate in our study. According to the participant, he was curious to visit the university, a place he considers eccentric.

Regarding empathic dispositions identified by the IRI, the participant presented low levels for Perspective Taking, Fantasy, and Personal Distress, and medium levels for Empathic Concern. He stated that he does not like to get involved in other people's problems because they do not concern him. He also does not like to watch movies because he does not understand why people become emotionally invested in fictional stories and characters.

The neuropsychological evaluations revealed normal cognition, according to the MMSE, and mild deterioration in attention and memory according to the Neuropsi Test Battery. The participant's attention span was one hour. Accordingly, all testing and interviewing was done in one-hour blocks with one-hour breaks.

Brain anatomy and function

The clinical radiological inspection for T1 images suggests loss of gray-white matter differentiation and

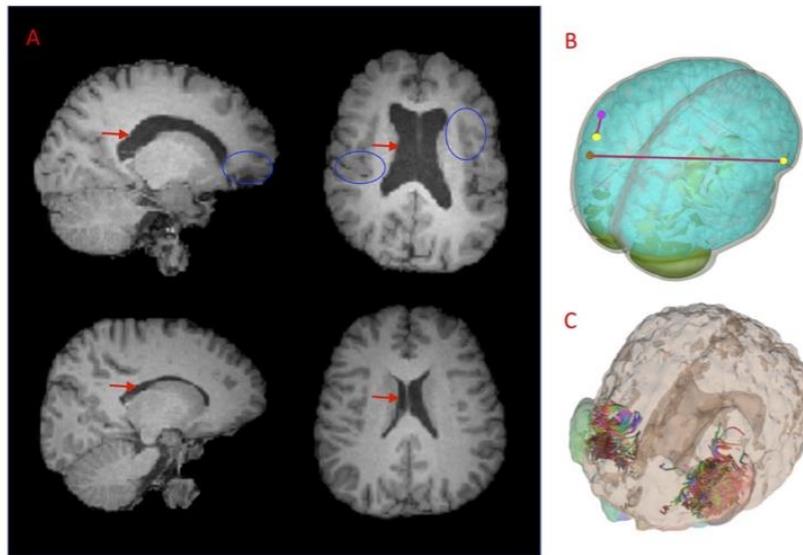


Figure 1. (A) T1-weighted images for the participant (top) and control (bottom). Sagittal (left) and axial (right) views showing lateral ventricular dilatation (red arrows). Loss of gray-white matter differentiation (p.e. as indicated in the blue circles) and reduced white matter volume were identified in the participant according to the contrast with gender- and age-matched database images. (B) Three-dimensional representation for the resting-state functional analysis showing nodes where the participant presented reduced functional connectivity: left lateral parietal node (red point) (Default Mode Network)/right inferior frontal gyrus node (yellow point) (Language Network); left supramarginal gyrus node (purple point) (Salience Network)/left superior temporal gyrus node (yellow point) (Language Network). (C) Three-dimensional representation for the diffusion tensor analyses showing the orbital-frontal cortex tracts with low fractional anisotropy and high mean diffusivity measures calculated for the participant.

lateral ventricular dilatation. T1 contrasts with gender- and age-matched images showed reduced white matter volumes for the cerebrum (27.58% *vs.* 32.87–45.09%) and cerebellum (1.1% *vs.* 1.6–3.3%), and increased volume in lateral ventricles (3.98% *vs.* 1.97%) (Figure 1(A)).

Reduced functional connectivity was observed between the left lateral parietal node, involved in the DMN, and the right inferior frontal gyrus node, involved in the LN, and between the left supramarginal gyrus node, involved in the SN, and the left posterior superior temporal gyrus node, involved in the LN (Figure 1(B)).

Lower FA and higher MD values were observed in the lateral orbitofrontal cortex (OFC) and in the anterior cingulate cortex (ACC): Participant *vs.* Control values: FA-OFC = 0.18 *vs.* 0.33; MD-OFC = 1.02 *vs.* 0.81; FA-ACC = 0.21 *vs.* 0.29; MD-ACC = 0.82 *vs.* 0.73 (Figure 1(C)).

During the brain scans, the participant followed instructions and stayed still only if he was accompanied by the researcher.

Discussion

To our knowledge, this is the first reported case of a long-term inhalant user in homeless conditions. The mixed method allows the analysis of inter-related dimensions for more accurate behavioral

interpretations and street interventions that consider people's lifestyles. Further, quantitative test outcomes may be complemented by ethnographic observations. Next, we will elaborate on this complementary approach by integrating the neuroimaging results.

Consistent with previous reports, structural neuroimaging found ventricle dilation, loss of gray-white matter differentiation, and white matter reduction in the cerebrum and cerebellum (Aydin et al., 2002; Aydin et al., 2009; Hong et al., 2014; Rosenberg et al., 2002; Yücel et al., 2008); these neuroanatomical findings may be related to severe neuropsychological deficits reported in inhalant abusers (Dingwall et al., 2010; Estrada, 2013). However, though our participant presented mild deterioration in memory and attention, functions involving psychomotor coordination, learning, spatial awareness, orientation to time and place, calculation, and construct ability were intact. These undamaged functions, as rated by neuropsychological batteries applied in a controlled environment, were also ethnographically recorded during the participant's daily life on the streets; for example, when performing activities related to work, play, and survival and in following instructions during the study.

Neural functions of the OFC and ACC are involved in the dopamine reward pathway and substance abuse if this pathway is altered (Volkow et al., 2019). They also participate in decision making, self-control, valuations of rewarding or aversive outcomes, and

regulation of social emotions (Dixon et al., 2017). Lower FA and higher MD values observed for OFC and ACC suggest white matter loss of integrity, which affects the dopamine pathway and may be implicated in the participant's self-described inhalant abuse, novelty-seeking tendency, and reward dependence, as indicated in the TCI results and observed in some everyday activities involving the participant's persistent seeking of new experiences. FA and MD values may also explain low levels of perspective taking, implying social-emotional regulation, as well as the participant's minimization of threats and psychological well-being paradoxically perceived in a vulnerable street environment. Hence, DTI brain images provide a neuroanatomical foundation to explain not only the participant's inhalant dependence, but also his stress perception and empathic attitudes involving cognitive factors. Controversially, and despite DTI results, the participant showed some healthy habits and social-affective dispositions, such as empathic concern, caring for others, and social support and relationships consistent with self-transcendence attitudes. In addition, he admitted to abusing inhalants but avoids using other substances and expressed interest in his health condition.

Reduced volumes in right frontal and left temporal brain regions have been reported in toluene-based inhalant abusers (Aydin et al., 2009). rsfMRI results showed decreased functional connectivity involving such regions integrating the LN related to high levels of linguistic performance (Branco et al., 2020; Peters et al., 2016). Frontal and temporal regions showed decreased functional connectivity with DMN nodes related to memory organization and consciousness of emotions, such as disgust or anger, and with salience network nodes related to sensory integration and motivation influencing moral judgments (Peters et al., 2016; Satpute & Lindquist, 2019). Such reduced functional connectivity identified by neuroimaging may explain the participant's difficulty to follow complex dialogues and verbally express his feelings and life story, as observed in the ethnographic accompaniment. The functional results may also explain his low perspective taking and fantasy involving empathic verbal dispositions but not empathic concern, denoting higher values and involving cooperative behaviors and caring expressions observed during the field work. Therefore, findings on functional connectivity are useful to comprehend that the participant's limited linguistic-emotional expression may be attributable not to attitudinal sorts but to brain alterations.

Inhalants impair white matter because of their lipid-dependent properties (Yücel et al., 2008). Compatibly, multimodal neuroimaging as applied in this study revealed that long-term inhalant use alters the structural and functional brain connectivity eliciting cognitive, emotional, linguistic, and social

insufficiencies that should be considered for clinical and psychosocial interventions. Also, this information may be useful to more accurately interpret psychometric and neuropsychological evaluations and to recognize brain connectivity-related behaviors while performing field ethnography.

Our interdisciplinary approach implies bonds of trust and respect for homeless people's lifestyles. From this perspective, we consider that the participant's intact neuropsychological functions and optimal emotional and social skills may be due to the community bonds and complex stimulation provided by street life (Gigengack, 2014; Paredes et al., 2021). These circumstances may be regarded as enriched physical and social environments surrounding homeless people which not only favor social connections but also reverse some cognitive and neural deficits induced by inhalants, as has been suggested from experimental models (Mercadillo et al., 2019).

Acknowledgements

The authors thank Acento Traducciones for editing this article. The authors are especially grateful to the participant for his cooperation and for kindly showing us his life on the street.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This study was supported by the Sleep Disorders Clinic, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, and the Department of Brain Images, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Notes on contributors

Arturo Hernández-Medina is a PhD fellow in Biomedical Engineering at the National Council for Science and Technology and the Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico. He is also a Professor in the Engineering School at the Universidad Autónoma de Querétaro. His research interests involve neuroimaging with emphasis in multimodal MRI applied to neurodegenerative diseases.

Lorena Paredes is Master in Physical Anthropology at the National School of Anthropology and History, Mexico, in which she is currently coursing her PhD studies. She is a member of the international interdisciplinary team TRY-SPACES and cofounder of Psicocalle Colectivo, an initiative to disseminate scientific knowledge about drug use among street youth.

Eduardo A. Garza-Villarreal is a Medical Doctor and a Neuroscience researcher working in the field of Neurobiology and Neuropsychiatry. His research interest involve frontostriatal system in substance use and addiction, and neuropsychiatric disorders; identification of neuroimaging biomarkers in humans and animal models; action

mechanisms and possible uses of neuromodulation methods; effects of music on the brain.

Roberto E. Mercadillo is a fellow of the National Council for Science and Technology, Mexico, in the Neurosciences Area of the Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, and a Professor in the National School of Anthropology and History. His interests in scientific research include drug consumption, social emotions, and cognition in basic models and human populations in vulnerability.

ORCID

Eduardo A. Garza-Villarreal  <http://orcid.org/0000-0003-1381-8648>

References

- Aydin, K., Kircan, S., Sarwar, S., Okur, O., & Balaban, E. (2009). Smaller gray matter volumes in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlate with cognitive deficits. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(10), 1922–1928. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1728>
- Aydin, K., Sencer, S., Demir, T., Ogel, K., Tunaci, A., & Minareci, O. (2002). Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *American Journal of Neuroradiology*, *23*(7), 1173–1179.
- Branco, P., Seixas, D., & Castro, S. L. (2020). Mapeo del lenguaje con imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo: un estudio sobre el perfil funcional de la red del lenguaje. *Mapeo del cerebro humano*, *41*(2), 545–560.
- Charmaz, K. (2005). Grounded theory in the 21st century. In N. K. Denzin, & Y. S. Lincoln (Eds.), *The Sage handbook of qualitative research* (pp. 507–535). SAGE.
- Dingwall, K. M., Lewis, M. S., Maruff, P., & Cairney, S. (2010). Assessing cognition following petrol sniffing for indigenous Australians. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*(7), 631–639. <https://doi.org/10.3109/00048671003627405>
- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological Bulletin*, *143*(10), 1033–1081. <https://doi.org/10.1037/bul0000096>
- Estrada, C. (2013). Impacto del uso abusivo de inhalables en las funciones neuropsicológicas en población menor de edad en proceso de rehabilitación. 2012–2013 [Doctoral thesis]. National University of Colombia.
- Gigengack, R. (2014). The chemo and the mona: Inhalants, devotion and street youth in Mexico City. *International Journal of Drug Policy*, *25*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2013.08.001>
- González-Santos, L., Mercadillo, R. E., Graff, A., & Barrios, F. A. (2007). Versión computarizada para la aplicación del Listado de Síntomas 90 (SCL 90) y del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC). *Salud Mental*, *30*(4), 31–40.
- Hong, S. B., Choi, E. J., Kim, H. H., Suh, J. E., Takagi, M. J., Lubman, D. I., Kim J.-W., Kim C.-D., Yi S.-H., Yücel, M. (2014). Decreased thalamic volumes in adolescent inhalant users from Korea and Australia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *15*(8), 636–640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.902540>
- Instituto de Asistencia e Integración Social. Resultados preliminares censo de poblaciones callejeras. (2017). <https://www.sibiso.cdmx.gob.mx/storage/app/uploads/public/599/de4/6ac/599de46aca178812512832.pdf>
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*, *10*, 30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Martens, W. H. (2001). A review of physical and mental health in homeless persons. *Public Health Reviews*, *29* (1), 13e. 33.
- Mercadillo, R. E., Mosco-Aquino, R., & Páez-Martínez, N. (2019). Physical exercise and social interaction in complex environments reverse memory deficits induced by inhalants. *Adaptive Behavior*, *27*(4), 277–282. <https://doi.org/10.1177/1059712319854361>
- Nowack, K. M. (2002). Perfil de estrés. Manual Moderno.
- Ostrosky-Solis, F., Gomez-Perez, M., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2007). NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: A neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Applied Neuropsychology*, *14*(3), 156–170. <https://doi.org/10.1080/09084280701508655>
- Ostrosky-Solis, F., López-Arango, G., & Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the mini- mental state examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology*, *7*(1), 25–31. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0701_4
- Paredes, L., Enciso, F., & Mercadillo, R. E. (2021). Women as users and dealers of inhalants in the streets of Mexico City: A study on empowerment, cooperation, and trust at the margins. *International Journal of Drug Policy*, *99*, 103440. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103440>
- Pérez-Albéniz, A., de Paúl, J., Etxeberria, J., Paz-Montes, M., & Torres, E. (2003). Adaptación de Interpersonal Reactivity English (IRI) al Español. *Psicothema*, *15*(2), 267–272.
- Peters, S. K., Dunlop, K., & Downar, J. (2016). Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway in psychiatric disease and treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *10*, 104. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00104>
- Rosenberg, N. L., Grigsby, J., Dreisbach, J., Busenbark, D., & Grigsby, P. (2002). Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, *40*(1), 21–34. <https://doi.org/10.1081/CLT-120002883>
- Satpute, A. B., & Lindquist, K. A. (2019). The default mode network's role in discrete emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(10), 851–864. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.07.003>
- Terán-Pérez, G., Arana, Y., Paredes, L., Atilano-Barbosa, D., Velázquez-Moctezuma, J., & Mercadillo, R. E. (2020). Diverse sleep patterns, psychiatric disorders, and perceived stress in inhalants users living on the streets of Mexico City. *Sleep Health*, *6*(2), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.11.005>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological Reviews*, *99*(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Yücel, M., Takagi, M., Walterfang, M., & Lubman, D. I. (2008). Toluene misuse and long-term harms: A systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(5), 910–926. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.006>



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00257

Matrícula: 216200028

CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CEREBRALES MEDIANTE IMAGENOLÓGIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PERSONAS EXPUESTAS OCUPACIONALMENTE A SUSTANCIAS INHALABLES PSICOACTIVAS.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 13:00 horas del día 29 del mes de septiembre del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA
DRA NAYELI PAEZ MARTINEZ
DR. ROBERTO EMMANUELE MERCADILLO CABALLERO
DRA. VERONICA MIREYA RODRIGUEZ CORDOVA
DR. JOSE JOAQUIN AZPIROZ LEEHAN



ARTURO HERNANDEZ MEDINA
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: ARTURO HERNANDEZ MEDINA

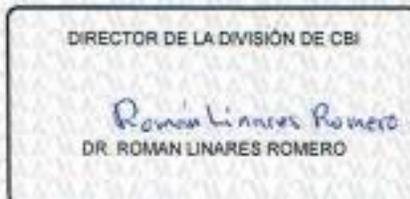
y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR



REVISÓ
MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



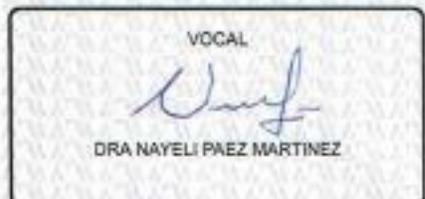
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO



PRESIDENTE

DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA



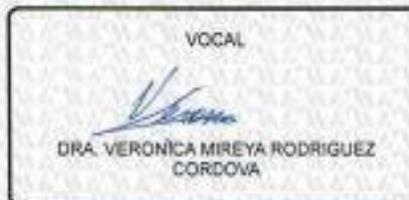
VOCAL

DRA NAYELI PAEZ MARTINEZ



VOCAL

DR. ROBERTO EMMANUELE MERCADILLO CABALLERO



VOCAL

DRA. VERÓNICA MIREYA RODRIGUEZ CORDOVA



SECRETARIO

DR. JOSE JOAQUIN AZPIROZ LEEHAN