



JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

3ª ANUALIDAD

FINAL

**Número Expediente:** 2010/134

**Investigador Principal:** Fernando Maestú Unturbe

**Otros Investigadores:**

Luis Miguel Garcia Moreno, Angeles Correas, Pablo Campo, Santiago Reig, Yaser Aleman, Ricardo Bajo, Rafael Coulleaut, Javier Navas.

**Título Proyecto o subproyecto**

Valoración del daño cerebral asociado al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes:  
Evaluación del Impacto en el volumen cortical y en la conectividad anatómica y funcional

**Título Proyecto coordinado en el que se integra** (Sólo en caso de ser un subproyecto)

Valoración del daño cerebral asociado al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes.

**Organismo:** Universidad Complutense de Madrid

**Centro:** Facultad de psicología

**Departamento:** Psicología Basica II

**Comunidad Autónoma:** Madrid

**Duración:** 3 años

**Fecha de inicio:** 15/12/2010

**Fecha de finalización:** 15/12/2013

**Año Convocatoria:** 2010

**Área Temática:** En la solicitud se indicaron las siguientes líneas temáticas:

- Valoración del daño cerebral producido por el consumo de alcohol.
- Investigación con una visión integrada del consumo de alcohol en menores.

**Palabras Clave:** MEG, RMN, DTI. Volumetría

**RESUMEN:** (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

Comentario inicial aplicable a este y los siguientes apartados del informe. Dado que se presentan de forma conjunta el informe de la 3ª anualidad y el informe final, muchos de los comentarios serán



comunes, otros serán tratados de forma más breve en el informe de esta anualidad para ser desarrollados en mayor medida en el informe final.

#### Objetivo y ámbito de estudio

Como se ha indicado en informes previos, los episodios de consumo intensivo de alcohol constituyen el patrón prevalente entre adolescentes y jóvenes. Las investigaciones con modelos animales ofrecen pruebas a favor de una mayor vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos de esta forma de consumo. Esta relación debía ser confirmada en población humana, indagando desde distintas técnicas y niveles de explicación sobre los efectos estructurales y funcionales que pueda tener en el cerebro adolescente y también sobre las consecuencias que pueda acarrear a nivel de conductual y sociosanitario.

El objetivo principal de la investigación era valorar si existían anomalías en la actividad magnética cerebral o en anatomía cerebral en jóvenes BD. La principal hipótesis de trabajo es que algunas estructuras cerebrales aún en maduración o con elevada plasticidad (como son córtex prefrontal e hipocampo) y los importantes procesos cognitivos que éstas organizan podrían ser diana especial de la acción del alcohol. También que los efectos que el consumo intensivo pudiesen ocasionar podrían mantenerse a medio plazo.

En el subproyecto 2 se propuso confirmar y ampliar la información sobre la repercusión funcional (mediante el registro de la actividad magnética cerebral, MEG) y estructural (mediante la resonancia magnética) que puede tener la práctica reiterada del patrón de consumo intensivo, durante esta etapa de neurodesarrollo.

#### Sujetos de estudio

El proyecto ha sido un éxito en el sentido del reclutamiento de la muestra para MEG y RM que se tuvo que ajustar a los cambios definitivos de presupuesto. Se consiguieron involucrar en el proyecto a 96 sujetos jóvenes, divididos equitativamente en sujetos control y Binge. Se contó con la colaboración de jóvenes universitarios procedentes de un amplio número de centros de la Universidad Complutense (después de un volumen considerable de entrevistas realizadas en el marco de otro de los subproyectos de este estudio coordinado). Al inicio del estudio, estaban en primer curso y tenían una edad aproximada de 19 años, en la tercera anualidad su edad era, por lo tanto, de aproximadamente 21. Se reevaluaron a los participantes a los que se habían realizado las primeras pruebas de Magnetoencefalografía en 2011 y después se les ha realizado los registros de MEG y RM nuevamente pasado el tiempo de seguimiento. El porcentaje de personas reevaluadas ha sido aproximadamente el 63%, siendo causas más habituales de abandono haber dejado sus estudios universitarios, su renuncia a seguir participando y la imposibilidad para volver a establecer contacto por la vía aportada dos años antes. En estos momentos se está revisando cómo quedan configurados los grupos según sexo y patrón de consumo (BD, noBD, exBD).

#### Procedimiento e instrumentación

En los dos periodos de registro previstos (primera y tercera anualidad) las pruebas se organizaron en dos sesiones:

**PRIMERA SESION:** Fue realizada en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional del Centro de Tecnología Biomédica (CBT) de la UPM-UCP en el Campus de Montegancedo. Consistió en el registro de Magnetoencefalografía durante la realización de dos paradigmas:



a) Primera parte, en la que se aplicó un paradigma GO/noGo con estímulos equiprobables.

b) Segunda parte, "resting state" tanto con ojos abiertos como con ojos cerrados.

SEGUNDA SESION: Fue realizada en el Hospital Clínico San Carlos, en el que se realizó la Resonancia Magnética. Las secuencias adquiridas fueron un T1-3D, para el estudio de volumetría, y un estudio de DTI para el la evaluación de los potenciales daños en la sustancia blanca, repitiendo el protocolo realizado en la primera sesión.

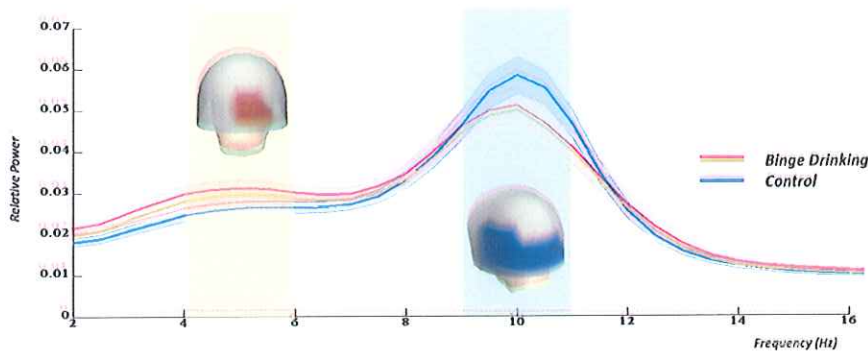
Antes de las sesiones se obtuvo el correspondiente consentimiento informado; todas las pruebas fueron ligadas a una clave evitando cualquier dato que permitiese conocer la identidad de los participantes.

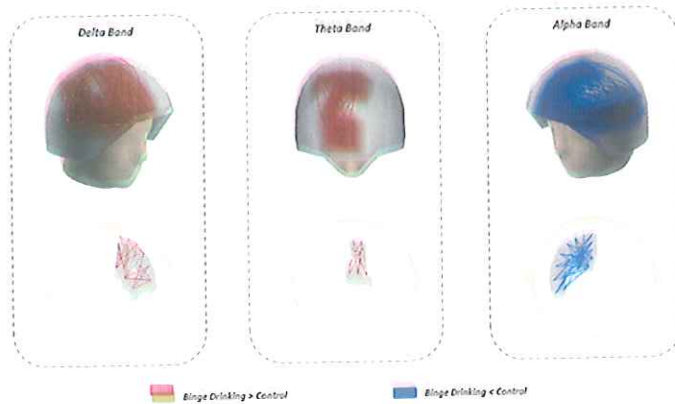
#### Algunos resultados

Si bien el esfuerzo de la tercera anualidad se concentró en hacer los preparativos y realizar la segunda evaluación del estudio; también se prosiguió con los análisis de los datos de la primera evaluación. Se adelantan algunos de los resultados que están en vías de ser publicados o han sido comunicados en congresos.

a) En cuanto a la actividad magnética cerebral:

Se han encontrado diferencias entre grupos en medidas de potencia y conectividad funcional durante el paradigma de "resting state" con los ojos cerrados. Dichos resultados están en vías de publicación bajo el título: "Differences in power and functional connectivity in young binge drinkers during resting state."





En estas figuras se puede observar como los sujetos jóvenes del grupo BD mostraban un incremento de la potencia en banda Theta (probablemente compensatorio) y una reducción de la potencia en la banda alpha. Así mismo los análisis de conectividad reflejaron como el grupo BD mostraba un incremento de la conectividad funcional en banda delta y theta (bandas de frecuencia bajas) y una reducción de la conectividad en la banda alpha.

b) En cuanto a los datos de anatomía cerebral:

No se han encontrado diferencias volumétricas entre grupos atribuibles al consumo de alcohol debido al corto periodo en la historia de consumo de estos jóvenes en ese momento (18 años). Según lo esperado, las diferencias más probables se encontrarán en el análisis volumétrico de la segunda sesión, en el consumo de alcohol de Binge drinking, cuenta con una historia más larga.

Los resultados de la segunda evaluación así como las comparaciones entre la primera y segunda evaluación se están analizando en estos meses ya que la muestra termino de adquirirse en Diciembre del 2013.

#### ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN:

“Differences in power and functional connectivity in young binge drinkers during resting state”

Correas et al, enviado, Biological Psychiatry

Otros articulos en proceso de realización

“Dynamics of biomagnetic activity during Inhibitory control in young binge drinkers and controls”

Correas et al, en proceso,



### **MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:**

No hay variaciones en cuanto a la propuesta metodológica planteada desde la memoria inicial tras la recepción del presupuesto final. Únicamente se han incorporado algunos procedimientos de análisis espectral, coherencia y conectividad que como se indicó en el informe de la segunda anualidad se pretendían aplicar al análisis combinado con el subproyecto 1.

En cuanto al plan de trabajo, se siguen todas las fases previstas en la solicitud con la pequeña demora, al igual que se produjo en la primera anualidad, debido a la necesidad de sincronizar la segunda evaluación con el inicio de curso 2013-2014 en la UCM. Además de facilitar con esta medida una mayor participación, se cumplía con los dos años de intervalo previstos entre evaluaciones. Esta posibilidad ya había sido anunciada cuando se solicitó el proyecto.

La única incidencia que obligó a realizar cambios en la realización de los análisis de RM fue el fallecimiento de Don Santiago Reig que nos obligó a modificar los análisis de RM centralizándolos en el Centro de Tecnología Biomédica tras la consulta y aprobación al PND.

### **OBJETIVOS PLANTEADOS :(Transcribir los del proyecto original)**

Se plantearon los siguientes objetivos:

- 1) Evaluar el posible daño en la conectividad funcional entre regiones cerebrales en sujetos con patrón de consumo de alcohol BD y sujetos controles.
- 2) Examinar el daño en la conectividad anatómica entre regiones cerebrales y en la pérdida de volumen cortical en sujetos con patrón de consumo de alcohol BD y sujetos controles.
- 3) Combinar la información obtenida por la conectividad anatómica y funcional para realizar un mapa más específico de las dificultades en la transmisión de las señales cerebrales que sustentan la conducta humana.
- 4) Realizar las medidas de volumetría y conectividad anatomo-funcional con medidas neuropsicológicas y de esta manera establecer una comprensión más adecuada de las bases cerebrales de las alteraciones cognitivas en este tipo de consumidores de alcohol.

**OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS:** (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto)

Con algunas variaciones y de forma más resumida este apartado reproduce lo señalado en el informe final, en el que además se hace una valoración más global, incluidas algunas vías de desarrollo futuro.

Es este apartado iremos combinando aportaciones y respuesta ya concretas con otras que se espera obtener de forma inmediata conforme se avance en el análisis de los datos obtenidos en las dos evaluaciones realizadas en este proyecto. En ese sentido ya es una contribución muy relevante a los



objetivos planteados la enorme cantidad y la calidad de los datos recogidos en las pruebas realizadas. Teniendo presente esta perspectiva podemos comentar los avances producidos en cuanto a los objetivos planteados a partir de análisis realizados sobre datos de la primera evaluación.

1.- Evaluar el posible daño en la conectividad funcional entre regiones cerebrales en sujetos con patrón de consumo de alcohol BD y sujetos controles:

Mediante el análisis de conectividad funcional llevado a cabo a partir de la señal de Magnetoencefalografía, se han encontrado diferencias en conectividad funcional entre los grupos durante un estado de reposo con los ojos cerrados. Estas diferencias parecen responder a un mecanismo de conectividad entre distintas regiones del cerebro menos eficiente por parte de los jóvenes BD.

Dichos hallazgos se comunicaron mediante un poster en el congreso SocioDrogaAlcohol (2013) bajo el título: "Binge Drinking, efectos en la actividad magnética cerebral."

Actualmente se están llevando a cabo los análisis de conectividad que corresponden a la parte de la tarea Go/noGo.

A partir del análisis de la segunda sesión de registros, podemos realizar el seguimiento en la evolución de la conectividad funcional de estos jóvenes y comprobar longitudinalmente si estas diferencias en la conectividad se mantienen o varían y en qué dirección.

2.- Examinar el daño en la conectividad anatómica entre regiones cerebrales y en la pérdida de volumen cortical en sujetos con patrón de consumo de alcohol BD y sujetos controles.

Mediante el análisis de las resonancias magnéticas estructurales y las tractografías del tensor de difusión se realizó una comparación intragrupo. Según lo esperado no se observaron diferencias atribuibles al consumo de alcohol, debido probablemente los pocos años de historia de consumo de los jóvenes BDs no eran suficientes para producir alteraciones anatómicas en ese momento (2011). Dado que la segunda sesión de registros de resonancia se ha llevado a cabo dos años después, la historia de consumo es más larga y por lo tanto más probable el daño anatómico.

3.- Combinar la información obtenida por la conectividad anatómica y funcional para realizar un mapa más específico de las dificultades en la transmisión de las señales cerebrales que sustentan la conducta humana.

Se realizó un análisis de correlación entre las matrices de conectividad anatómica y conectividad funcional en los grupos Binge y control para conocer como las potenciales pérdidas de integridad e la sustancia blanca afectaban a la organización de la red funcional registrada mediante magnetoencefalografía. Estas correlaciones no aportaron diferencias significativas en la primera evaluación. Actualmente se están procesando las matrices funcionales y anatómicas y se esperan que en este segundo registro se obtengan diferencias de perfil entre los grupos.

4.- Realizar las medidas de volumetría y conectividad anatomo-funcional con medidas neuropsicológicas y de esta manera establecer una comprensión más adecuada de las bases cerebrales de las alteraciones cognitivas en este tipo de consumidores de alcohol.



Dado que no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos a partir de los datos anatómicos de la primera sesión (2011), no realizó una correlación de dichos datos con los datos neuropsicológicos. En cuanto a los hallazgos de potencia y conectividad (MEG), se encontró una relación en el descenso de la banda Alpha característico del grupo BD, con un peor rendimiento en tareas de atención sostenida (test de atención D2). Dichos hallazgos se comunicaron en el congreso FAMPSE (2013) bajo el título: "Atención y actividad cerebral en Binge Drinking"

En cuanto a la coordinación entre los dos subproyectos de esta acción, en la tercera anualidad se siguió produciendo de forma óptima dada la necesidad de aunar criterios y la complejidad de mantener planes de trabajo sincronizados para avanzar en el logro de objetivos compartidos. La puesta en común ha sido muy positiva centrándose especialmente en tres cuestiones: revisión del trabajo desarrollado hasta el momento por los diferentes equipos de trabajo; planificación de la segunda evaluación a realizar en la UCM a partir de septiembre y lanzamiento del plan de difusión con énfasis en a) la participación en talleres, jornadas y congresos; b) la preparación de artículos y c) la realización de tesis.

Además seguir en todo momento criterios consensuados, la segunda evaluación fue realizada como si de un único equipo se tratase. Se llevó el sistema de citas para las distintas sesiones; la primera sesión estuvo a cargo de un equipo neuropsicológico conformado por personas de ambos subproyectos; la segunda sesión (ERP/MEG) fué realizada alternando las evaluaciones y coordinando el sistema de traslado de los voluntarios a fin de hacer más eficiente el proceso. Todo ello está redundado de forma muy positiva para alcanzar los objetivos del estudio. En cuanto a resultados concretos, además de aportar el número de casos necesario para completar la investigación, se han realizado los primeros análisis conjuntos. Uno de los resultados más relevantes es el establecimiento de una relación entre conectividad Alpha (MEG) y rendimiento en procesos de atención (test d2 de la evaluación neuropsicológica), la menor potencia y conectividad Alpha observada en el grupo BD (fenómeno informado en diversas patologías psiquiátricas) se asocia a peor rendimiento en atención. Estos primeros análisis abren una novedosa y prometedora vía para indagar sobre los efectos de patrón BD, contribuyen especialmente al objetivo cinco.

### **APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS.** (En caso de memoria final)

**Los resultados de est estudio podrán ser de gran aplicabilidad en el campo de las drogodependencias en dos facetas fundamentalmente:**

#### **1. Conocimiento de las consecuencias del consumo de alcohol**

Desde nuestro punto de vista la mera observación que personas jóvenes universitarios sin un aparente daño por sus patrones de consumo de alcohol muestren en la primera evaluación alteraciones en el nivel funcional de sus parámetros psicofisiológicos como potencia y conectividad funcional están reflejan el daño cerebral provocado por este patrón de consumo. Si a esto le sumamos las esperables diferencias entre grupos en la fase de seguimiento, se podrían inspirar nuevas políticas de prevención e información sobre este patrón de consumo de alcohol.



**2. Utilización de los resultados para la divulgación del conocimiento y programas de prevención**

Una vez que se conocen los resultados pueden ser utilizados dentro de los programas de prevención para mostrar a las poblaciones en riesgo las consecuencias de este patrón de consumo. Creemos que la difusión de estos resultados podrían ayudar en gran medida a reducir el número de personas que opten por este tipo de patrón de ocio.

**PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)**

No se ha realizado ninguna patente o explotación comercial

**OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN: importe, procedencia y aplicación**

Al margen de la financiación puntual de la reunión de trabajo antes señalada, a cargo de algunos fondos para grupos de investigación de la Xunta de Galicia, no existen otras subvenciones o fuentes de financiación que específicamente se dirijan a este proyecto.

**SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS: organismo, convocatoria y cantidad.**

Plan Nacional de Drogas

Título: Consumo intensivo de alcohol en adolescentes: personalidad, rendimiento cognitivo y conectividad cerebral

IP: Luis Miguel Garcia Moreno

**OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR**

Los resultados de este subproyecto se los queremos dedicar al investigador Santiago Reig fallecido durante la realización de este proyecto. Su espíritu científico y empuje personal estará siempre con nosotros.

**En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección [pndinvestigacion@msssi.es](mailto:pndinvestigacion@msssi.es) la presente memoria.**

En ..Madrid.. a .11... de ...Febrero... de 2014

FIRMA

Fernando Maestú Unturbe