

**Tesis Doctoral**

**FUNCIONES EJECUTIVAS Y TOMA DE DECISIONES EN  
DROGODEPENDIENTES:  
RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO Y  
FUNCIONAMIENTO CEREBRAL**

**Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento  
Psicológico  
Universidad de Granada**

**Doctorando: Antonio Verdejo García  
Director: Dr. Miguel Pérez García**



### **Agradecimientos:**

En Granada: A Cristina Rivas, Miguel Pérez, Mis Padres (con mayúsculas), Paqui López, Jose César Perales, Julián Manglano, María Sánchez, Isa Peralta, Gustavo Cuberos, Manolo Garrido, Rafa Peñafiel, Francisco Zafra, Antonio Rodríguez, Manolo Gómez-Río y el resto de profesionales del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves, José María Tortosa, Paco Aguilar y todos los profesionales y los participantes voluntarios de los centros Proyecto Hombre y Cortijo Buenos Aires.

En Iowa: A Antoine Bechara, Emily C. Recknor, Laura Vanderploeg, Jill Arnold, Sara Dolan, Eduardo Vianna, Daniel Tranel, Jon Spradling.

En Cambridge: A Luke Clark, Andrew Lawrence, Ulrich Muller, Barbara Sahakian, Emmanuel Stamatakis.

En otras partes del mundo: A Ken Podell y Elkhonon Goldberg.

## ÍNDICE

---

<b>Presentación</b>		<b>1</b>
<b>Capítulo 1</b>	<b>CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS DEL CONSUMO DE DROGAS</b>	<b>5</b>
	1. Neuropsicología y drogodependencias: Aspectos teóricos y metodológicos	6
	2. Funciones ejecutivas y toma de decisiones	10
	3. Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de drogas	13
	3.1. Cocaína y estimulantes	19
	3.2. Heroína y opiáceos	23
	3.3. Comparaciones directas entre estimulantes y opiáceos	27
	3.4. Cannabis	30
	3.5. Éxtasis (MDMA)	35
	3.6. Alcohol	38
	4. Impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos de las drogodependencias	41
<b>Capítulo 2</b>	<b>EMOCIÓN, TOMA DE DECISIONES Y DROGODEPENDENCIAS: EL MODELO DEL MARCADOR SOMÁTICO</b>	<b>45</b>
	1. Emoción, toma de decisiones y drogodependencias	46
	2. El modelo del marcador somático en las drogodependencias	47
	2.1. Especificaciones del modelo	48
	2.2. ¿Cómo probar el modelo?: la Iowa Gambling Task	54
	3. Estudios neuropsicológicos y psicofisiológicos	57
	3.1. Toma de decisiones en individuos drogodependientes	57
	3.2. Procesamiento de emociones en individuos drogodependientes	63
	3.3. Relación entre los procesos de toma de decisiones y otros procesos ejecutivos	67
	4. Neurobiología de la toma de decisiones: Relación con los mecanismos neurales de las adicciones	72
	4.1. Mecanismos neurales y toma de decisiones: Hallazgos en individuos sanos	72
	4.2. Mecanismos neurales y toma de decisiones: Hallazgos en individuos drogodependientes	75
	5. Relevancia de las alteraciones de toma de decisiones sobre aspectos clínicos y sociales de las drogodependencias	80
<b>Capítulo 3</b>	<b>ALTERACIONES NEURALES ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS</b>	<b>83</b>
	1. Neuroimagen y drogodependencias: Aspectos teóricos y metodológicos	84
	2. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo de drogas	87
	2.1. Cocaína y Estimulantes	87
	2.2. Heroína y Opiáceos	94
	2.3. Cannabis	99

	2.4. Éxtasis (MDMA)	104
	2.5. Alcohol	110
<b>Capítulo 4</b>	<b>OBJETIVOS GENERALES</b>	<b>117</b>
<b>Capítulo 5</b>	<b>ESTUDIO 1: FUNCIONES EJECUTIVAS EN INDIVIDUOS DROGODEPENDIENTES</b>	<b>121</b>
	1. Fundamentación	122
	2. Hipótesis específicas	125
	3. Participantes	125
	4. Instrumentos	128
	4.1. Pruebas de fluidez	128
	4.2. Pruebas de memoria operativa	129
	4.3. Pruebas de razonamiento analógico	131
	4.4. Pruebas de interferencia atencional y control inhibitorio	131
	4.5. Pruebas de flexibilidad cognitiva	133
	4.6. Pruebas de toma de decisiones	134
	5. Análisis estadísticos	137
	6. Resultados	139
	6.1. Hipótesis 1. Estructura factorial de la función ejecutiva	139
	6.2. Hipótesis 2. Diferencias en la ejecución de individuos drogodependientes y controles en las distintas pruebas de funciones ejecutivas	142
	6.3. Hipótesis 3. Diferencias entre la ejecución de consumidores preferentes de distintas sustancias e individuos controles en las distintas pruebas de funciones ejecutivas	147
	6.4. Hipótesis 4. Relación entre la severidad del consumo y el rendimiento en los distintos componentes ejecutivos	152
	6.5. Resumen de resultados	153
	7. Discusión	154
<b>Capítulo 6</b>	<b>ESTUDIO 2: PROBLEMAS CONDUCTUALES FRONTALES EN INDIVIDUOS DROGODEPENDIENTES</b>	<b>169</b>
	1. Fundamentación	170
	2. Hipótesis Específicas	171
	3. Participantes	172
	4. Instrumentos	176
	4.1. Severidad de consumo de drogas y aspectos relevantes de la adicción	176
	4.2. Medidas conductuales y cognitivas	176
	4.3. Medidas emocionales	178
	5. Análisis Estadísticos	179
	6. Resultados	180
	6.1. Medidas conductuales	180
	6.2. Medidas cognitivas	185
	6.3. Medidas emocionales	186
	6.4. Correlaciones entre medidas conductuales, cognitivas y emocionales	188
	6.5. Análisis post-hoc en función de la droga principal de consumo	189

	6.6. Resumen de resultados	189
	7. Discusión	190
<b>Capítulo 7</b>	<b>ESTUDIO 3: AUTORREGULACIÓN, EMOCIÓN Y TOMA DE DECISIONES EN INDIVIDUOS DROGODEPENDIENTES</b>	<b>203</b>
	1. Fundamentación	204
	2. Hipótesis Específicas	206
	3. Participantes	207
	4. Instrumentos	210
	5. Análisis Estadísticos	217
	6. Resultados	219
	6.1. Hipótesis 1. Diferencias entre la ejecución de individuos drogodependientes y controles en pruebas asociadas al córtex orbitofrontal: Toma de decisiones, autorregulación y percepción emocional	219
	6.2. Hipótesis 2. Diferencias entre la ejecución de individuos drogodependientes y controles en pruebas ecológicas de funcionamiento ejecutivo	223
	6.3. Hipótesis 3. Relación entre las pruebas de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones, y las pruebas de funcionamiento ejecutivo	224
	6.4. Hipótesis 4. Contribución de distintos procesos ejecutivos al rendimiento en pruebas de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones	225
	6.5. Resumen de resultados	226
	7. Discusión	228
<b>Capítulo 8</b>	<b>ESTUDIO 4: RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO Y FUNCIONAMIENTO CEREBRAL EN INDIVIDUOS DROGODEPENDIENTES</b>	<b>243</b>
	1. Fundamentación	244
	2. Hipótesis Específicas	246
	3. Participantes	247
	4. Instrumentos	249
	4.1. Evaluación de las funciones ejecutivas	249
	4.2. Evaluación del metabolismo regional de las áreas de interés: Tomografía por Emisión de Positrones (PET)	251
	5. Análisis estadísticos	256
	6. Resultados	257
	6.1. Actualización (Hipótesis 1)	257
	6.2. Cambio (Hipótesis 2)	259
	6.3. Inhibición (Hipótesis 3)	261
	6.4. Toma de Decisiones y procesos relacionados: Autorregulación, procesamiento emocional y procesos ejecutivos asociados al funcionamiento cotidiano (Hipótesis 4 y 5)	261
	6.5. Relación entre el metabolismo cerebral y variables clínicas de las drogodependencias	263
	6.6. Resumen de resultados	263
	7. Discusión	264

<b>Capítulo 9</b>	<b>DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>275</b>
	1. Discusión General	276
	2. Conclusiones	283
	3. Perspectivas Futuras	284
<b>Doctorado Europeo</b>		<b>287</b>
	1. Summary	288
	2. Conclusions	295
	3. Future Perspectives	297
<b>Referencias</b>		<b>301</b>

---

**presentación**



El consumo y la adicción a diversas drogas de abuso constituyen problemas de salud de importancia creciente en las sociedades occidentales. En el contexto de la Unión Europea, los últimos datos del Observatorio Europeo (Informe Anual del European Monitoring Centre for Drugs and Drug Abuse, 2005) sitúan a España como primer país de la Unión (junto al Reino Unido) en porcentaje de consumidores de cocaína, con índices de prevalencia de consumo superiores al 6% entre adolescentes y adultos jóvenes. Asimismo, los datos epidemiológicos indican patrones crecientes de consumo de sustancias como el cannabis y el éxtasis, mientras que la heroína continúa siendo una de las drogas cuyo consumo genera más solicitudes de entrada en programas de tratamiento. Otras sustancias, como el alcohol, son legales y se encuentran profundamente arraigadas en nuestra cultura. Además de sus evidentes repercusiones sobre la salud física y psicológica de los consumidores, el consumo de drogas tiene importantes implicaciones familiares, sociales, culturales, políticas y económicas, por lo que constituye un fenómeno de enorme complejidad, pero también de relevancia equiparable.

Como consecuencia de su complejidad, el fenómeno del consumo de drogas puede ser abordado desde múltiples perspectivas científicas. Se han propuesto diversos mecanismos explicativos de las adicciones, desde factores genéticos, biológicos y de personalidad, hasta procesos de aprendizaje e influencias culturales y de interacción social. Sin embargo, en los últimos años, diversas fuentes de evidencia (incluyendo estudios preclínicos en animales, estudios farmacológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen) han destacado de modo convergente la relevancia de las alteraciones cognitivas y emocionales asociadas a los efectos del consumo sobre el funcionamiento del cerebro de los individuos drogodependientes, o de individuos con alto riesgo de iniciarse en el consumo. Específicamente, se ha incrementado espectacularmente el

interés por conocer los correlatos neuropsicológicos y neuroanatómicos del consumo de distintas drogas, con especial énfasis en los mecanismos neurocognitivos de supervisión, autorregulación y control de la conducta (funciones ejecutivas). En el contexto de estos mecanismos ejecutivos de control de la conducta, se ha producido un intenso y creciente interés por la investigación de los procesos de toma de decisiones de los individuos drogodependientes, ya que las posibles alteraciones de estos procesos pueden tener repercusiones directas sobre el inicio del consumo, la transición entre el consumo esporádico y la adicción, los problemas de funcionamiento cotidiano de los consumidores, y el fenómeno de las recaídas.

En consonancia con estas nociones, esta tesis se propone explorar los correlatos neuropsicológicos (cognitivos y emocionales) y neuroanatómicos del consumo de distintas drogas. Entre los posibles correlatos del consumo, en este trabajo nos centraremos principalmente en los efectos residuales (o efectos a largo plazo) del uso de drogas sobre los mecanismos ejecutivos de autorregulación y control de la conducta, y especialmente, sobre los mecanismos de toma de decisiones. Asimismo, se investigará la relación entre estas alteraciones ejecutivas y de toma de decisiones y el funcionamiento de sistemas cerebrales específicos.

Para desarrollar estos objetivos, la tesis consta de tres capítulos teóricos dedicados a revisar y discutir: (i) los principales hallazgos neuropsicológicos asociados al consumo de distintas drogas (Capítulo 1), (ii) los modelos teóricos y estudios empíricos relacionados con los procesos de toma de decisiones en el contexto de las drogodependencias (Capítulo 2), y (iii) los correlatos neuroanatómicos del consumo de drogas (Capítulo 3).

A continuación, presentamos cuatro estudios empíricos dirigidos a investigar: (i) los efectos específicos del consumo de distintas drogas sobre diversos mecanismos de

control ejecutivo (Capítulo 5), los efectos del consumo sobre problemas conductuales asociados al funcionamiento ejecutivo (Capítulo 6), la relación entre el consumo de drogas y la existencia de alteraciones específicas en los procesos de toma de decisiones, autorregulación y emoción (Capítulo 7), y la relación entre el rendimiento neuropsicológico y el funcionamiento de diversos sistemas cerebrales en individuos drogodependientes (Capítulo 8).

Por último, discutiremos nuestros hallazgos en función de sus implicaciones teóricas y clínicas, y presentaremos las conclusiones y perspectivas futuras de investigación derivadas de esta tesis (Capítulo 9).

**capítulo 1**

**CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS DEL CONSUMO DE DROGAS**

## **1. Neuropsicología y drogodependencias: Aspectos teóricos y metodológicos**

El consumo de sustancias psicoactivas ha sido consistentemente asociado con la presencia de alteraciones en distintos procesos neuropsicológicos, como la memoria, la capacidad atencional o las funciones ejecutivas (Rogers & Robbins, 2001; Verdejo-García, López-Torrecillas, Orozco, & Pérez-García, 2004). La mayoría de las drogas de abuso ejercen sus efectos psicoactivos a través de su acción sobre una serie de sistemas cerebrales implicados en los efectos agudos reforzantes de las sustancias, pero también en el funcionamiento de diversos mecanismos motivacionales, emocionales, cognitivos y ejecutivos (Camí & Farré, 2003). Los efectos prolongados del uso de drogas sobre estos sistemas cerebrales producen deterioros y adaptaciones neurales duraderas que pueden afectar el funcionamiento de los mecanismos citados (motivación, emoción, cognición y control ejecutivo), y contribuir al desarrollo y la cronificación de procesos adictivos (Volkow, Fowler, & Wang, 2004).

Las alteraciones neuropsicológicas pueden contribuir significativamente al consumo y la adicción a drogas a través de al menos dos mecanismos (Rogers & Robbins, 2001). En primer lugar, la presencia de alteraciones en los procesos ejecutivos de supervisión y control de la conducta puede incrementar la probabilidad de ocurrencia de conductas de búsqueda y consumo de drogas, tanto en las fases iniciales del consumo como en las recaídas. Por ejemplo, recientes modelos teóricos de adicción han propuesto que los déficits de los mecanismos inhibitorios de control de respuestas impulsivas están implicados en el consumo compulsivo y la dependencia a diversas drogas de abuso (Goldstein & Volkow, 2001; Jentsch & Taylor, 1999). En segundo lugar, la existencia de déficits neuropsicológicos puede limitar o interferir la capacidad de los individuos drogodependientes para asimilar los contenidos y las actividades de programas de rehabilitación que tienen un fuerte componente educativo o cognitivo

(Aharonovich, Nunes, & Hasin, 2003; Aharonovich et al., 2006; Fals-Stewart & Lucente, 1994; Teichner, Horner, Roitzsch, Herron, & Thevos, 2002). En relación con esta segunda noción, un estudio reciente también indica que la presencia de alteraciones neuropsicológicas puede afectar negativamente la eficacia de los programas de prevención sobre poblaciones con alto riesgo de consumo de drogas (Fishbein et al., 2006).

De acuerdo con su relevancia clínica y teórica, el estudio de las alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de drogas (y su relación con los mecanismos cerebrales implicados en la adicción) ha experimentado un considerable avance en los últimos años, con importantes aportaciones empíricas derivadas de modelos animales (Robinson & Kolb, 2004), estudios farmacológicos (Everitt & Robbins, 2005) o estudios de imagen cerebral (Garavan & Stout, 2005; Volkow et al., 2004). Desde una perspectiva neuropsicológica, el principal objetivo en este contexto es contribuir a dilucidar la naturaleza y extensión de las alteraciones motivacionales, emocionales, cognitivas y ejecutivas asociadas al consumo de drogas mediante el uso de pruebas y tareas conductuales que implican el funcionamiento selectivo de distintos sistemas cerebrales y mecanismos funcionales implicados en la adicción. Asimismo, un segundo objetivo es contribuir a determinar el impacto de estas alteraciones neuropsicológicas sobre el funcionamiento clínico y la rehabilitación de individuos drogodependientes.

El estudio neuropsicológico de estas alteraciones puede centrarse en dos aspectos fundamentales del consumo de drogas: (i) el estudio de los efectos agudos de la sustancia sobre los mecanismos de interés, y (ii) el estudio de las alteraciones residuales producidas por los efectos continuados del consumo de la sustancia sobre estos mecanismos. El estudio de la acción aguda de la sustancia es especialmente relevante para la comprensión de los efectos reforzantes inmediatos producidos por el

uso de distintas drogas y sus implicaciones sobre el proceso adictivo. Sin embargo, nuestro principal interés en esta investigación es el estudio de las alteraciones residuales producidas por el consumo de drogas sobre procesos motivacionales, emocionales y de control ejecutivo, ya que estas alteraciones son más estables y tienen un impacto más directo y significativo sobre la rehabilitación y el funcionamiento diario de los individuos drogodependientes, incluso una vez abandonado el consumo de drogas (Verdejo-García et al., 2004).

La investigación neuropsicológica de estas alteraciones residuales se basa principalmente en el análisis de la ejecución de individuos drogodependientes (consumidores de distintas drogas en situación de abstinencia) en tareas conductuales que evalúan mecanismos específicos, como atención, memoria, motivación o funciones ejecutivas. En secciones posteriores repasaremos los crecientes hallazgos producidos por estas investigaciones neuropsicológicas. No obstante, es relevante mencionar previamente algunas de las limitaciones metodológicas inherentes al contexto de la investigación neuropsicológica en drogodependencias.

Dentro de estas limitaciones, un primer aspecto relevante es el hecho de que las muestras de individuos drogodependientes son por naturaleza “impuras” y heterogéneas en relación con diversas características asociadas al consumo de drogas. Por ejemplo, la investigación de los efectos neuropsicológicos diferenciales de distintas drogas de abuso está frecuentemente limitada por el hecho de que la práctica totalidad de los individuos drogodependientes no son consumidores exclusivos de una única sustancia, sino policonsumidores de diversas sustancias. Por otro lado, las muestras de individuos drogodependientes también suelen ser heterogéneas en relación con patrones de intensidad, frecuencia y duración del consumo, así como en la duración de la abstinencia. Un segundo aspecto relevante es el hecho de que los individuos

drogodependientes presentan con frecuencia comorbilidad psiquiátrica, incluyendo trastornos del estado de ánimo y la personalidad. Esta comorbilidad complica la interpretación de los hallazgos neuropsicológicos en estos individuos, ya que algunos de estos trastornos comórbidos están también relacionados con alteraciones neuropsicológicas en mecanismos motivacionales, emocionales, cognitivos y ejecutivos (por ejemplo, la depresión tiene importantes correlatos motivacionales-emocionales, y el trastorno obsesivo-compulsivo está asociado con déficits en los mecanismos de control inhibitorio). Un tercer aspecto metodológico que ha suscitado un creciente interés es la dirección causal de la relación entre alteraciones neuropsicológicas y consumo de drogas, ya que diversos estudios han puesto de manifiesto que las alteraciones neuropsicológicas (en especial las alteraciones de las funciones ejecutivas) pueden preceder el inicio del consumo de drogas, y contribuir al desarrollo de las adicciones (Giancola & Tarter, 1999). Por ejemplo, se han detectado alteraciones de los mecanismos de autorregulación y control ejecutivo en niños que tienen una historia familiar de alcoholismo (Dawes, Tarter, & Kirisci, 1997), y se ha demostrado que estas alteraciones predicen prospectivamente el inicio del consumo de drogas durante la adolescencia (Tarter et al., 2003). No obstante, esta noción no es incompatible con la evidencia empírica que indica que el consumo prolongado de drogas puede generar alteraciones neuropsicológicas en los individuos drogodependientes.

Aunque resultaría extraordinariamente complejo afrontar diseños de investigación capaces de controlar el conjunto de las limitaciones mencionadas, el conocimiento y la consideración de estas limitaciones en la interpretación de los resultados puede incrementar significativamente la capacidad explicativa de las investigaciones neuropsicológicas en el ámbito de las drogodependencias.



## **2. Funciones ejecutivas y toma de decisiones**

En la sección anterior mencionamos que el consumo de drogas ha sido relacionado con la existencia de alteraciones en distintos procesos y funciones neuropsicológicas, incluyendo mecanismos de atención y memoria. No obstante, existe una creciente evidencia empírica que indica que las alteraciones neuropsicológicas producidas por las drogas afectan especialmente a los procesos de control ejecutivo, o “funciones ejecutivas” (Bechara, 2005; Fillmore, 2003; Lubman, Yucel, & Pantelis, 2004; Verdejo-García et al., 2004). Las funciones ejecutivas son un conjunto integrado de habilidades implicadas en la producción, supervisión y control de conductas dirigidas a objetivos (Stuss & Knight, 2002; Roberts, Robbins, & Weiskrantz, 1998), y están también implicadas en la regulación de estados emocionales que se consideran adaptativos para la consecución de esos objetivos (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Davidson, 2002; Stuss & Alexander, 2000). Desde una perspectiva evolutiva, Barkley (2001) las define como modelos de acción auto-dirigidos que permiten al individuo maximizar globalmente los resultados sociales de su conducta una vez que ha considerado simultáneamente las consecuencias inmediatas y demoradas de las distintas alternativas de respuesta. Por tanto, las funciones ejecutivas integran procesos de producción de conducta, memoria operativa, planificación, inhibición, flexibilidad y toma de decisiones. A nivel anatómico, las funciones ejecutivas han sido asociadas al funcionamiento de una serie de circuitos neurales en los que están implicadas diversas regiones prefrontales y estructuras subcorticales (Roberts et al., 1998; Tekin & Cummings, 2002) que se solapan considerablemente con los circuitos involucrados en los efectos reforzantes producidos por las drogas (Breiter et al., 1997; Camí & Farré, 2003).

Desde la formulación inicial del concepto de funciones ejecutivas, derivado principalmente de las nociones de “ejecutivo central” del modelo de Baddeley (1996) y de “sistema atencional supervisor” del modelo de Shallice y Burgess (1996), se ha producido un intenso debate científico en torno a la pertinencia de definir estas funciones como un sistema unitario, o bien como un sistema de procesamiento múltiple (ver por ejemplo: Baddeley, 1998; Parkin, 1998). En este sentido, los recientes avances de las técnicas estadísticas de análisis factorial y ecuaciones estructurales han permitido delimitar la existencia de diversos componentes ejecutivos. En un estudio reciente Miyake et al. (2000) describieron tres componentes ejecutivos claramente separables, aunque no totalmente independientes, que contribuían de manera diferencial al rendimiento en distintas tareas ejecutivas. Los autores definieron estos tres componentes como: (i) *actualización*: que implica la monitorización, actualización y manipulación de información “on line” en la memoria operativa; (ii) *inhibición de respuestas predominantes*: que consiste en la capacidad para inhibir de manera deliberada o controlada la producción de respuestas predominantes, automáticas o impulsivas cuando es necesario; y (iii) *cambio*: que implica la habilidad para cambiar de modo flexible hacia atrás y hacia delante en relación con distintas tareas, operaciones mentales o esquemas. Los resultados de un estudio reciente en el que se aplicaron técnicas de análisis factorial a una muestra caracterizada por un rango de edad más amplio (con respecto al estudio de Miyake et al.) han confirmado la existencia de estos tres componentes ejecutivos independientes (Fisk & Sharp, 2004). Adicionalmente, el estudio de Fisk y Sharp detectó la existencia de un cuarto factor, asociado al rendimiento en pruebas de fluidez, y que fue definido como un componente de *acceso* a contenidos almacenados en la memoria a largo plazo.

Además de los componentes ejecutivos descritos, en los últimos años se ha generado una intensa investigación en torno a los procesos de toma de decisiones (Bechara et al., 2000; Damasio, 1994; Paulus, 2005). La toma de decisiones puede definirse como la habilidad para seleccionar el curso de acción más adaptativo para el organismo entre un conjunto de posibles alternativas conductuales (Bechara et al., 2000). Se trata por tanto de un proceso complejo en el que están implicados diversos aspectos, incluyendo la consideración de los aspectos cognitivos de la situación de decisión, de las contingencias de recompensa y castigo asociadas a cada una de las opciones, y de las señales emocionales asociadas a cada una de las posibles respuestas. Diversos estudios neuropsicológicos, incluyendo estudios en población drogodependiente, han demostrado que el rendimiento en tareas de toma de decisiones no correlaciona con la ejecución de tareas en las que están implicados los componentes ejecutivos previamente descritos (actualización, inhibición y cambio) (Bechara et al., 2001; Grant, Contoreggi, & London 2000), por lo que la toma de decisiones podría constituir un componente independiente dentro de las funciones ejecutivas.

Diversos aspectos clínicos de las drogodependencias se relacionan directamente con las nociones de funciones ejecutivas y toma de decisiones. Por ejemplo, durante el consumo y la abstinencia, los individuos drogodependientes presentan problemas para controlar e inhibir pensamientos recurrentes relacionados con el consumo (componentes de *actualización* e *inhibición*) por lo que suele producirse una intensa sensación de “craving” o deseo de consumo (Franken, 2003; Robbins & Ehrman, 2004). Por otro lado, los déficits de inhibición de respuesta parecen implicados en la producción de respuestas automáticas de búsqueda de consumo en condiciones de estrés o situaciones ambientales de riesgo (componente de *inhibición*). Asimismo, el consumo continuado y la adicción a drogas de abuso se caracterizan por la incapacidad para modificar de modo

flexible un patrón de comportamiento recurrente claramente desadaptativo (componente de *cambio*), por lo que algunos modelos teóricos han propuesto la existencia de similitudes entre los procesos adictivos y el trastorno obsesivo-compulsivo (Volkow & Fowler, 2001).

Los problemas de toma de decisiones constituyen por sí mismos uno de los aspectos definitorios de los procesos adictivos. Los consumidores de drogas tienden a elegir el consumo de sustancias, a pesar de sus conocidas consecuencias negativas para su salud física y psicológica, y para sus relaciones laborales, familiares y sociales (Bechara et al., 2001). Recientes modelos teóricos apoyan la noción de que las alteraciones de la toma de decisiones están directamente implicadas en el desarrollo y el mantenimiento de los procesos adictivos, ya que en éstos se produce una alteración de la valoración motivacional otorgada a las recompensas asociadas al consumo (Jentsch & Taylor, 1999), y una incapacidad para anticipar y considerar las potenciales consecuencias negativas del consumo en las situaciones de decisión (Bechara, 2005; Goldstein & Volkow, 2002).

### **3. Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de drogas**

En esta sección revisaremos los principales hallazgos neuropsicológicos relacionados con los efectos residuales del consumo crónico de distintas drogas. Por tanto, se discutirán principalmente hallazgos derivados del análisis de la ejecución de individuos drogodependientes (consumidores de distintas drogas en situación de abstinencia) en diversas tareas neuropsicológicas. En este caso, se incluyen los principales estudios realizados en el ámbito de la neuropsicología de la cocaína (y otras sustancias estimulantes), opiáceos, cannabis, éxtasis y alcohol. Nos centramos en estas sustancias porque son las drogas que tienen una mayor prevalencia de uso en las muestras que incluimos en los estudios experimentales. Asimismo, estos índices de prevalencia

coinciden con los datos de prevalencia de uso de drogas en la Unión Europea y España publicados en el Informe Anual del “European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction -EMCDDA” (2005). En este sentido, la cocaína y los opiáceos continúan siendo dos de las drogas más consumidas en la Unión Europea, y las dos sustancias que producen un mayor índice de entradas en tratamientos de rehabilitación (con índices en torno al 20-30%). Por otro lado, se aprecian patrones emergentes de incremento de consumo de cannabis y éxtasis (MDMA y otros compuestos derivados) en España y el resto de países de la Unión.

Las sustancias citadas tienen efectos diversos, y en algunos casos opuestos, sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Por ejemplo, la cocaína produce sus efectos estimulantes a través de la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores dopamina (DA), serotonina (5HT) y norepinefrina (NE), mientras que la heroína y el cannabis activan receptores opiáceos y cannabinoides específicos. Por tanto, la sección se organizará en subsecciones dedicadas a los hallazgos neuropsicológicos detectados en consumidores de cada una de esas sustancias: cocaína, opiáceos, cannabis, éxtasis y alcohol. No obstante, debemos mencionar dos consideraciones a esta organización basada en el tipo de sustancia. En primer lugar, debemos destacar que la mayoría de los neurotransmisores afectados por todas las drogas de abuso ejercen sus efectos a través de patrones de activación relativamente difusos y complejos que se extienden desde estructuras mediales a diversas áreas corticales (Rogers & Robbins, 2001). Por tanto, a pesar de las discrepancias en el efecto agudo de la sustancia, existen relativamente pocos estudios que demuestren la existencia de efectos residuales diferenciales en consumidores de distintas sustancias. Asimismo, hay que considerar que algunos de los circuitos neurales afectados por el consumo de drogas constituyen complejos sistemas interactivos (como es el caso de los sistemas frontales-subcorticales) en los que distintos

mecanismos de adaptación neural pueden resultar en patrones de deterioro muy similares (Bechara, 2005). En segundo lugar, como ya anticipamos previamente, es necesario poner de manifiesto que es extremadamente infrecuente encontrar consumidores “puros” de una única sustancia. Este hecho resulta aún más infrecuente en el caso de muestras representativas de contextos de tratamiento, en los que la práctica totalidad de los drogodependientes son policonsumidores de distintas drogas. Por tanto, aunque a lo largo de las próximas secciones discutamos hallazgos en consumidores de cocaína o heroína, debemos tener en cuenta que en la mayoría de ocasiones se trata de policonsumidores cuya droga de elección (o la sustancia que provoca dependencia) es la cocaína, la heroína o cualquiera de las otras sustancias incluidas.

A lo largo de las distintas subsecciones se discutirán hallazgos relacionados con diversas funciones neuropsicológicas, incluyendo habilidades psico-motoras, atención, memoria o razonamiento. No obstante, en función de los argumentos destacados en la sección anterior, pondremos especial énfasis en la revisión de los resultados obtenidos en diversos componentes de la función ejecutiva (para una revisión más detallada de las alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de drogas en un amplio rango de procesos cognitivos, el lector puede consultar la revisión de Verdejo-García et al., 2004).

Estos componentes ejecutivos son medidos a través de una gran variedad de pruebas neuropsicológicas que han sido frecuentemente utilizadas en el ámbito de la neuropsicología de las drogodependencias. En la Tabla 1, presentamos un esquema de las diversas medidas usadas habitualmente en la evaluación de las funciones ejecutivas en grupos de individuos drogodependientes. Por ejemplo, las habilidades de fluidez o *acceso*, son habitualmente evaluadas con pruebas de fluidez verbal, como el FAS (COWAT en versión anglosajona), y no verbal (fluidez de diseños). Los procesos de

*actualización* o memoria operativa han sido evaluados con diversas tareas verbales y no-verbales que exigen el mantenimiento y la manipulación “on line” de diversas modalidades de información, como es el caso de la “tarea de generación aleatoria de números”, las tareas “N-back”, o el subtest “Letras y Números” de las escalas de inteligencia y memoria de Wechsler. Los procesos de *inhibición* son habitualmente medidos a través de tareas de interferencia atencional, derivadas del paradigma “Stroop”, o bien mediante tareas más específicas de inhibición de respuestas motoras automatizadas, como las tareas “Go/No Go” o “Stop-Signal”. Un aspecto diferencial dentro de los mecanismos de *inhibición* es la capacidad de planificar secuencias de acción dirigidas a objetivos globales, evitando respuestas inmediatas o precipitadas orientadas a resolver objetivos parciales del problema (Miyake et al., 2000). Este componente es normalmente evaluado mediante pruebas de reflexión-planificación, como la Torre de Londres (o Torre de Hanoi) o los laberintos de Porteus. Otro aspecto diferencial dentro del dominio de *inhibición* es la capacidad para demorar el reforzamiento, o impulsividad afectiva. Este aspecto ha sido tradicionalmente evaluado mediante pruebas de descuento asociado a la demora (“delay discounting”), en las que los participantes deben elegir entre una recompensa de menor valor entregada de modo inmediato o una recompensa mayor demorada en el tiempo. Los procesos de flexibilidad o *cambio* han sido tradicionalmente evaluados mediante pruebas complejas que requieren la capacidad de inferir reglas implícitas, y de modificar activamente patrones de respuesta previamente reforzados cuando estas reglas cambian. Este es el caso del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (TCTW) o la Prueba de Categorías.

Por último, para evaluar procesos de toma de decisiones se han desarrollado nuevas tareas y paradigmas. Este es el caso de la “Iowa Gambling Task” (Bechara et al.,

1994), una tarea compleja que requiere que el individuo seleccione entre diversos cursos de acción simultáneos asociados a contingencias ambiguas de recompensa y castigo, o la “Cambridge Gamble Task” (Rogers et al., 1999) diseñada para medir toma de decisiones en condiciones de riesgo más explícitas. Los modelos teóricos que subyacen al diseño de estas tareas, y la descripción detallada de las implicaciones de los mecanismos de toma de decisiones sobre los procesos neurales implicados en la adicción serán revisados de modo específico en el Capítulo 2. No obstante, en esta sección incluiremos la descripción de los resultados obtenidos por consumidores de distintas drogas en estas tareas de toma de decisiones, junto al resto de los componentes relevantes del funcionamiento ejecutivo en el ámbito de las drogodependencias.



**Tabla 1.** Clasificación y descripción de las medidas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo habitualmente utilizadas en poblaciones de individuos consumidores de drogas.

Dominio	Medidas	Instrumentos	Descripción
Fluidez	Pruebas de fluidez verbal: fonológica y semántica	- Fonológico: FAS o COWAT - Semántico: Animales, Frutas, Herramientas	Requieren la producción rápida y continua de palabras que empiezan por una determinada letra (fluidez fonológica) o que pertenecen a una determinada categoría semántica (fluidez semántica), evitando perseveraciones
	Pruebas de fluidez de diseños	- Test de Fluidez de Figuras de Ruff (TFFR)	Requieren la producción rápida y continua de diseños o patrones en respuesta a instrucciones específicas, tratando de evitar perseveraciones
Memoria Operativa	Pruebas de almacenamiento y manipulación activa de información verbal y no verbal	- Verbal: Tarea de Generación Aleatoria de Números, Tareas N-back, Letras y Números - Visual: Span Visual, Spatial Working Memory (CANTAB), Tic Tac Toe	Requieren el mantenimiento activo, la actualización y manipulación de información referente: a la identidad y el orden de estímulos simples, como dígitos o letras (en el caso de pruebas verbales); o a patrones de localización y posición de estímulos (en el caso de pruebas visuales)
Inhibición	Pruebas de inhibición o control de respuestas predominantes, automatizadas o impulsivas	- Atencional: Stroop, Test de las 5 Cifras - Motora: Stop-Signal, Go/No Go	A nivel atencional, se requiere controlar una respuesta automatizada (leer una palabra o un dígito) para producir una respuesta más controlada (como contar cantidades de dígitos-5 Cifras o nombrar el color de la tinta en la que está escrita una palabra-Stroop). A nivel motor, se requiere responder de manera continua ante la presentación de la mayoría de estímulos (normalmente presionando teclas del ordenador), pero intentar suprimir esta respuesta motora ante la presentación de una minoría de estímulos. Por ejemplo, responder a todas las letras del alfabeto menos la "Y"
Reflexión-Planificación	Pruebas de resolución de problemas que requieren planificación previa	- Torre de Londres (Hanoi) - Laberintos de Porteus - Mapa del Zoo	Se requiere inhibir respuestas de acción precipitadas, y planificar sub-objetivos y secuencias de acción que permitan resolver de manera eficiente el objetivo global del problema.
Demora del reforzamiento	Pruebas de decisión en los que el valor de la recompensa está asociado a la demora	- Paradigmas de Delay-discounting - Tarea de "Delay Reward Choice"	Se requiere elegir entre una opción que proporciona una recompensa inmediata de menor valor y otra opción que proporciona una recompensa demorada de mayor valor. Se pueden utilizar recompensas reales (normalmente monetarias) o hipotéticas, con resultados de ejecución similares
Toma de decisiones	Pruebas de decisión entre diversas alternativas de acción simultáneas	- Iowa Gambling Task (IGT) - Cambridge Gamble Task (CGT) - Tarea de Preferencia Cognitiva (CBT)	En la IGT y CGT se requiere elegir entre distintas alternativas de acción que tienen asociadas posibles recompensas y castigos en condiciones de riesgo (CGT), o en condiciones de ambigüedad, incertidumbre y riesgo (IGT). En la CBT se requiere elegir entre distintas alternativas de acción en función de las preferencias del organismo en un contexto ambiguo de decisión.

### 3.1. Cocaína y estimulantes

La cocaína es un potente psicoestimulante que actúa en el cerebro como bloqueador de los transportadores de monoaminas, inhibiendo la recaptación de DA, 5HT y NE. Se ha propuesto que los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de cocaína son consecuencia de neuroadaptaciones provocadas por la sobreestimulación de las vías dopaminérgicas y la consecuente hipo-activación o el agotamiento de estas vías una vez abandonado el consumo (Gruber & Yurgelun-Todd, 2001).

Múltiples estudios durante las últimas décadas han puesto de manifiesto la existencia de deterioros neuropsicológicos en consumidores de cocaína. Estos estudios han generado resultados consistentes con la existencia de un perfil delimitado de alteraciones cognitivas en consumidores crónicos de esta sustancia. Este perfil se caracteriza por la existencia de deterioros en procesos de atención y concentración (Ardila, Roselli, & Strumwasser, 1991; Berry, Van Gorp, Herzberg, & Hinkin, 1993; Hoff, Riordan, Alpert, & Volkow, 1991), memoria verbal y visual (Ardila et al., 1991; Azrin, Millsaps, Burton, & Mittenberg, 1992; Manschreck et al., 1990; Mittenberg & Motta, 1993; O'Malley & Gawin, 1990) y habilidades de abstracción y flexibilidad mental, evaluadas con instrumentos como la Prueba de Categorías (O'Malley, Adamse, Heaton, & Gawin, 1990; Volkow, Mullani, Gould, Adler, & Krajewsky, 1988).

Estudios posteriores han contribuido a confirmar la consistencia de este perfil de deterioro en muestras más amplias de consumidores de cocaína, y en consumidores que presentaban intervalos más amplios de abstinencia controlada. Por ejemplo, Roselli y Ardila (1996) identificaron que los mecanismos de memoria, atención y flexibilidad eran los más afectados en una muestra de 61 consumidores de cocaína que habían permanecido abstinentes durante al menos dos meses. Más recientemente, Di Sclafani et

al. (2002) analizaron el perfil de deterioro neuropsicológico de consumidores de cocaína y alcohol (i) después de seis semanas, y (ii) después de seis meses de abstinencia controlada. En ambas mediciones, los consumidores de cocaína presentaban peor rendimiento en las medidas de atención, procesamiento espacial y función ejecutiva (abstracción y flexibilidad). Los consumidores de cocaína también presentaban peor rendimiento en tareas de memoria verbal después de seis semanas, pero no después de seis meses de abstinencia.

En contraste con estos resultados, dos estudios recientes indican que los deterioros residuales asociados al consumo de cocaína podrían recuperarse en función de la duración del periodo de abstinencia. Por ejemplo, en un diseño innovador, Toomey et al. (2003) analizaron el rendimiento de una muestra de 50 gemelos en la que uno de los pares era consumidor habitual de estimulantes (cocaína y anfetaminas, con una abstinencia media de 1 año) y el otro par servía como control. Se administró una amplia batería de pruebas dirigidas a evaluar procesos de atención, memoria, funciones ejecutivas y psicomotoras. Sin embargo, los consumidores de cocaína sólo mostraron deterioros significativos en procesos atencionales y motores. Selby y Azrin (1998) llevaron a cabo un estudio incluyendo 60 consumidores de cocaína, 56 policonsumidores, 101 consumidores de alcohol y 138 controles igualados en funcionamiento intelectual premórbido y características socio-demográficas. Los resultados mostraron que los consumidores de cocaína, que presentaban una duración de abstinencia media de 40.5 meses, rendían al nivel de los controles en tareas de memoria a corto y largo plazo y función ejecutiva (FAS, Stroop, Trail Making Test). Sin embargo, el grupo de policonsumidores abstinentes mostró deterioros significativos en estos dominios, indicando la posibilidad de que el co-abuso de cocaína y otras

sustancias pueda tener un mayor efecto sobre el rendimiento neuropsicológico a lo largo de la abstinencia.

Esta última posibilidad ha sido particularmente explorada en el contexto del co-abuso de cocaína y alcohol, produciendo resultados contradictorios. Por un lado, diversos estudios han constatado que los efectos aislados del consumo de cocaína son más leves que los del co-abuso de cocaína y alcohol. Por ejemplo, Horner et al. (1997) demostraron que los consumidores de cocaína, con respecto a un grupo control de consumidores de alcohol, presentaban deterioros selectivos de las habilidades de memoria, pero no de las habilidades de atención, memoria visual o razonamiento. Asimismo, Bolla, Fundeburk y Cadet (2000) que controlaron el co-abuso de alcohol mediante análisis de regresión, detectaron que los efectos de la severidad del consumo de cocaína afectaban principalmente al deterioro de los procesos de memoria. En cambio, el deterioro de las funciones ejecutivas estaba más relacionado con la severidad del consumo de alcohol. En contraste, Robinson, Heaton y O'Malley (1999) demostraron que un grupo de consumidores selectivos de cocaína presentaba peor rendimiento que un grupo de consumidores de cocaína y alcohol en tareas atencionales y psico-motoras. Igualmente, los resultados de Di Sclafani et al. (2002) mostraron que los grupos de consumo de cocaína y co-abuso de cocaína y alcohol rendían significativamente por debajo de los controles en tareas de atención, memoria y flexibilidad.

Estudios recientes también han contribuido a revelar importantes alteraciones de las funciones ejecutivas que no habían sido exploradas por estudios previos. Por ejemplo, existe creciente evidencia de que el consumo de cocaína y otros estimulantes (anfetaminas) está asociado con deterioros específicos de los procesos de inhibición de respuesta. Estos deterioros han sido observados en distintos estudios que han usado

diversas tareas de inhibición motora y atencional. Por ejemplo, Fillmore y Rush (2002) mostraron que los consumidores de cocaína presentaban latencias de respuesta más altas y mayor número de errores de comisión en la tarea Stop-Signal, que mide la capacidad para inhibir respuestas motoras automatizadas. Este patrón de ejecución, caracterizado por un incremento de los errores de comisión, ha sido también observado en consumidores de anfetaminas usando la misma tarea (Monterosso et al., 2005; Salo et al., 2002). Asimismo, Bolla, Fundeburk y Cadet (1999) han detectado alteraciones de la capacidad para inhibir respuestas motoras en un grupo de consumidores de cocaína en una tarea similar, la Go/No Go. Los consumidores de cocaína también han mostrado alteraciones significativas en tareas de interferencia atencional o impulsividad perceptiva, tipo Stroop (Bolla et al., 2000; Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar, & Pérez-García, 2005a). Como discutimos en secciones previas, el deterioro de los procesos de inhibición puede tener un importante impacto sobre la clínica de los individuos drogodependientes. Por ejemplo, las dificultades de inhibición pueden contribuir a la incapacidad para controlar pensamientos e imágenes recurrentes relacionadas con la droga. Esta noción es apoyada por los resultados de un estudio reciente, en el que se administró una versión específica de la tarea Stroop que introducía la interferencia atencional a través de la presentación de estímulos (palabras e imágenes) relacionados con el consumo de cocaína (Hester, Dixon, & Garavan, 2005). Los resultados de este estudio demostraron que los consumidores de cocaína presentaban dificultades específicas para controlar su respuesta atencional ante estímulos relacionados con la sustancia.

Por otro lado, diversos estudios han detectado alteraciones de los procesos de toma de decisiones en consumidores de cocaína. Específicamente, los consumidores de cocaína y otros estimulantes presentan dificultades para tomar decisiones adaptativas,

basadas en las potenciales consecuencias negativas, en la Iowa Gambling Task (Bartzokis, Lu et al., 2000; Bechara et al., 2001; Stout, Busemeyer, Lin, Grant, & Bonson, 2004; Stout, Rock, Campbell, Busemeyer, & Finn, 2005). La aplicación de modelos cognitivos al análisis del rendimiento de los consumidores de cocaína en la Iowa Gambling Task ha permitido precisar que el pobre rendimiento de estos individuos se debe a una valoración alterada de las contingencias de recompensa implicadas en la tarea (Stout et al., 2004, 2005). Esta noción coincide con la evidencia de que los consumidores de cocaína y estimulantes también presentan un mayor índice de descuento asociado a la demora en tareas de delay-discounting (Coffey, Gudlesky, Sladin, & Brady, 2003; Monterosso, Ehrman, Napier, O'Brien, & Childress, 2001), y una mayor tendencia a elegir opciones arriesgadas en tareas explícitas de decisión asociada al riesgo (Leland & Paulus, 2005).

En resumen, podemos concluir que los procesos de atención, memoria, habilidades psico-motoras, inhibición de respuesta, flexibilidad y toma de decisiones son los más afectados por el consumo crónico de cocaína. Estas conclusiones coinciden con las de un reciente meta-análisis centrado en la estimación de los tamaños del efecto observados en las diferencias entre consumidores de cocaína y controles en pruebas neuropsicológicas (Jovanovski, Erb, & Zakzanis, 2005). En este meta-análisis, las pruebas de atención, memoria, inhibición (Stroop) y flexibilidad (Prueba de Categorías) fueron las que mejor discriminaron entre el rendimiento neuropsicológico de consumidores y controles.

### **3.2. Heroína y opiáceos**

La heroína y otros opiáceos ejercen sus efectos cerebrales a través de su acción sobre los receptores específicos  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , que se expresan en diversas áreas relacionadas con los efectos reforzantes de las drogas (área tegmental ventral,

estriatum). Los opiáceos también incrementan la producción de dopamina, pero a través de una vía indirecta, al reducir la actividad inhibitoria del GABA en el área tegmental ventral (Camí & Farré, 2003).

En contraste con la extensa evidencia de alteraciones residuales asociadas al consumo de cocaína, los efectos residuales de los opiáceos sobre distintos mecanismos neuropsicológicos han sido menos explorados. Asimismo, los estudios neuropsicológicos iniciales en consumidores de heroína y otras sustancias opiáceas indicaron que estas sustancias no producían deterioros cognitivos significativos (Bruhn & Maage, 1975; Rounsaville, Novelly, Kleber, & Jones, 1982; Guerra, Sole, Camí & Tobena, 1987).

No obstante, en los últimos años se ha generado creciente evidencia sobre la existencia de alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de heroína y metadona. En el caso del consumo de heroína, la mayoría de los estudios indican la existencia de alteraciones en diversos procesos asociados al control ejecutivo de la conducta. Por ejemplo, Lyvers y Yakimoff (2003) mostraron correlaciones significativas entre la severidad del consumo de opiáceos y el rendimiento en una tarea de abstracción y flexibilidad cognitiva, el TCTW. Por otro lado, dos estudios han demostrado que individuos consumidores crónicos de heroína en situación de abstinencia presentan problemas significativos de inhibición y planificación en las pruebas de laberintos de Porteus (Lee & Pau, 2002; Pau, Lee, & Chan, 2002). Estos déficits de inhibición asociados a dificultades para reflexionar o planificar los pasos dirigidos a la consecución de un objetivo global son consistentes con los resultados de un estudio reciente en el que se administró una nueva tarea de reflexión-impulsividad (“Information Sampling Task”, Clark, Robbins, Ersche, & Sahakian, 2006). En este estudio, el grupo de consumidores de heroína presentó peor rendimiento, reflejado en un

menor tiempo de reflexión y una mayor precipitación en la resolución del problema, que el grupo de individuos controles. Asimismo, existe extensa evidencia empírica que indica que los consumidores de heroína presentan dificultades para demorar el reforzamiento (otro tipo de déficit de inhibición o impulsividad), ya que se muestran más proclives a devaluar el valor de recompensas (reales o hipotéticas) para incrementar la inmediatez de las mismas en tareas de “delay-discounting” (Kirby, Petry, & Bickel, 1999; Madden, Petry, Badger, & Bickel, 1997; Madden, Bickel, & Jacobs, 1999). Finalmente, y en estrecha relación con los déficits de planificación-inhibición y demora del reforzamiento, los consumidores de heroína también presentan dificultades para planificar y organizar eventos futuros (Petry, Bickel, & Arnett, 1998) y para tomar decisiones adaptativas en diversos paradigmas conductuales de toma de decisiones, incluyendo la Iowa Gambling Task (Petry et al., 1998; Rotheram-Fuller, Shoptaw, Berman, & London, 2004) y la Cambridge Gamble Task (Rogers et al., 1999).

No obstante, al igual que en el caso del consumo de cocaína, existe controversia en torno a la perdurabilidad de estos déficits, ya que existe la posibilidad de que los deterioros asociados al consumo de heroína puedan recuperarse después de periodos prolongados de abstinencia. En consonancia con esta idea, Gerra et al. (1998) mostraron que un grupo de consumidores de opiáceos que habían permanecido abstinentes durante cuatro meses presentaban un rendimiento similar al de los participantes controles en la Prueba de Categorías. También existe evidencia de que los consumidores de heroína en situación de abstinencia rinden significativamente mejor que los consumidores que siguen un tratamiento de mantenimiento de metadona en diversas funciones neuropsicológicas. Por ejemplo, Mintzer, Copersino y Stitzer (2004) mostraron que los consumidores de heroína en tratamiento de metadona presentaban peor rendimiento que los consumidores abstinentes en tareas de atención visuo-espacial y flexibilidad.



Asimismo, Verdejo, Toribio, Orozco, Puente y Pérez-García (2005) demostraron que los consumidores en tratamiento de metadona rendían por debajo de consumidores de heroína abstinentes en tareas de inhibición, abstracción y flexibilidad. Igualmente, Davis, Liddiard y McMillan (2002), aplicando un análisis de casos, demostraron que el porcentaje de deterioro neuropsicológico global era más alto en un grupo de consumidores de metadona que en un grupo de consumidores abstinentes de heroína. En conjunto, estos estudios parecen indicar que existe cierta recuperación de los déficits neuropsicológicos asociada a la abstinencia. No obstante, también es necesario considerar que las discrepancias entre consumidores de metadona y consumidores de heroína en situación de abstinencia pueden relacionarse con los efectos neuropsicológicos específicamente asociados al consumo y la dosis de metadona (Lyvers & Yakimoff, 2003; Zacny, 1995).

Los estudios que han comparado el rendimiento de consumidores en tratamiento de metadona con el de sujetos controles en tareas neuropsicológicas han demostrado la existencia de un amplio espectro de alteraciones neuropsicológicas en los consumidores de opiáceos. Por ejemplo, Darke, Sims, McDonald, y Wickes (2000) demostraron que los consumidores de metadona presentaban alteraciones significativas en procesos de velocidad de procesamiento, atención, memoria y resolución de problemas. Sin embargo, los autores detectaron que estos deterioros neuropsicológicos estaban parcialmente relacionados con otros factores como el co-abuso de alcohol o el número de sobredosis de heroína. Specka et al. (2002), con un control más exhaustivo de estos y otros posibles factores explicativos, administraron una batería de pruebas vinculadas a habilidades de conducción en consumidores de metadona y participantes controles. Sus resultados mostraron que los consumidores de metadona presentaban déficits de atención y orientación visuo-espacial. Más recientemente, Mintzer y Stitzer (2002)

también detectaron un amplio rango de procesos deteriorados en un grupo de pacientes en tratamiento de mantenimiento de metadona. Estos déficits incluían habilidades de velocidad psico-motora, memoria operativa (N-back), inhibición (Stroop) y toma de decisiones (Iowa Gambling Task).

En resumen, podemos concluir que los procesos ejecutivos de flexibilidad, planificación-inhibición (medidas en tareas tipo laberintos de Porteus), impulsividad (dificultad para demorar el reforzamiento en tareas de delay-discounting) y toma de decisiones son los más afectados por los efectos residuales de la heroína. Adicionalmente, déficits en procesos visuo-espaciales, velocidad de procesamiento, atención y memoria operativa son habitualmente observados en consumidores de metadona. Algunos de estos deterioros parecen experimentar recuperación en función de la duración de la abstinencia. En particular, los procesos de flexibilidad (Gerra et al., 1998; Lyvers & Yakimoff, 2003; Mintzer et al., 2004; Verdejo et al., 2005) y atención (Mintzer et al., 2004; Verdejo et al., 2005) parecen ser particularmente susceptibles de recuperación en función de la abstinencia.

### **3.3. Comparaciones directas entre estimulantes y opiáceos**

Las sustancias estimulantes (cocaína y anfetaminas) y opiáceas son dos de las drogas de abuso con mayor prevalencia de consumo (Informe EMCDDA, 2005) y es frecuente su co-abuso (Leri et al., 2001). Sin embargo, ambas sustancias tienen efectos farmacológicos opuestos en el SNC (Camí & Farré, 2003; Leri et al., 2001), si bien comparten afinidad por la estimulación (directa o indirecta) de las vías dopaminérgicas.

Como anticipamos en la introducción de esta sección existen escasos estudios que hayan llevado a cabo comparaciones directas de los efectos neuropsicológicos de estimulantes y opiáceos. Por tanto, la evidencia de efectos diferenciales de estas sustancias sobre distintas funciones neuropsicológicas es relativamente escasa (Rogers

& Robbins, 2001). Sin embargo, en los últimos años se han generado algunos estudios en esta dirección. El objetivo de esta sección es revisar estos nuevos estudios que incluyen comparaciones directas entre el rendimiento neuropsicológico de consumidores de estos dos tipos de sustancias. La mayoría de estos estudios se han centrado en el análisis de procesos de memoria y control ejecutivo, en ocasiones comparando la ejecución de los individuos drogodependientes con la de pacientes con lesiones neurológicas en los circuitos frontales.

Este es el caso del estudio de Rogers et al. (1999) que comparó la ejecución de consumidores habituales de anfetaminas y heroína en tareas de toma de decisiones (Cambridge Gamble Task), incluyendo además dos pequeños grupos de pacientes con lesiones de las cortezas orbitofrontal y prefrontal dorsolateral (dos de los supuestos correlatos neurológicos de los procesos de control ejecutivo). Sus resultados mostraron que ambos grupos de consumidores de drogas (anfetaminas y heroína) presentaban un enlentecimiento de la respuesta de decisión en condiciones de riesgo con respecto a los controles. Sin embargo, sólo los consumidores de anfetaminas, y no los de heroína, mostraron un empeoramiento de la calidad de las decisiones, caracterizado por la preferencia por opciones más recompensantes pero que también entrañaban mayor riesgo. El rendimiento de los consumidores de anfetaminas era similar al de los pacientes con lesiones orbitofrontales, y los datos correlacionales mostraron una relación significativa entre la duración del consumo de anfetaminas y el deterioro en toma de decisiones.

En un estudio posterior, Ornstein et al. (2000) compararon la ejecución de dos grupos de consumidores activos de anfetaminas y heroína en tareas de fluidez, reconocimiento de patrones espaciales, memoria de reconocimiento, memoria operativa planificación y flexibilidad. Ambos grupos consumidores presentaban alteraciones

significativas en memoria y control ejecutivo con respecto a los controles. La principal diferencia revelada en las comparaciones entre ambos grupos de consumidores fue que los usuarios de anfetaminas rendían por debajo de los de heroína en una tarea de flexibilidad y cambio de esquema atencional similar al TCTW (tarea ID/ED, de la batería CANTAB). En concreto, los consumidores de anfetaminas mostraron un deterioro del rendimiento asociado al cambio en las reglas de la tarea, indicando un déficit específico de flexibilidad cognitiva. En contraste, los consumidores de heroína rindieron peor que los de anfetaminas una tarea de procesamiento espacial. Más recientemente, Ersche, Clark, London, Robbins y Sahakian (2006) plantearon un diseño similar (comparación entre consumidores de anfetaminas y heroína) utilizando tareas de memoria, planificación y flexibilidad muy similares a las del estudio previo. Con respecto al diseño anterior (Ornstein et al.), los autores añadieron grupos de consumidores en situación de abstinencia, con el objetivo de analizar no sólo los efectos agudos del consumo, sino también los efectos residuales producidos por ambas sustancias. Sus resultados mostraron que los consumidores de anfetaminas presentaban significativamente peor rendimiento que los de heroína en las pruebas de memoria (reconocimiento de patrones espaciales), planificación (Torre de Londres), y flexibilidad (tarea ID/ED), confirmando y extendiendo los resultados del estudio anterior.

En relación con el constructo de impulsividad (como demora del reforzamiento), Kirby y Petry (2004) compararon la ejecución de consumidores preferentes de heroína y cocaína en un paradigma de descuento asociado a la demora (delay discounting). Sus resultados mostraron que ambos grupos de consumidores presentaban un mayor ratio de descuento asociado a la demora de la recompensa que el de individuos controles y el de consumidores de alcohol. Por tanto, ambos grupos de consumidores de estimulantes y

opiáceos mostraron niveles similares de impulsividad afectiva, caracterizados por una incapacidad para demorar la recompensa asociada a determinados estímulos. Este resultado es consistente con estudios previos que habían mostrado aisladamente alteraciones de esta función en consumidores de heroína (Kirby et al., 1999) y cocaína (Coffey et al., 2003). Como destacamos previamente en la sección 2, los problemas de impulsividad en pacientes drogodependientes tienen un importante correlato clínico y social. Como ejemplo, en un estudio reciente se contrastaron los niveles de impulsividad de consumidores de heroína y cocaína en medidas de personalidad, y su relación con conductas sexuales de riesgo. Los resultados demostraron que los consumidores de cocaína eran más impulsivos, y que este incremento de impulsividad se relacionaba con una mayor prevalencia de estas conductas de riesgo (Lejuez Bornovalova, Daughters, & Curtin, 2005).

En resumen, podemos concluir que los consumidores de estimulantes (principalmente cocaína y anfetaminas) presentan mayor severidad de deterioro que los consumidores de opiáceos en procesos de memoria, planificación-inhibición, flexibilidad y toma de decisiones en condiciones explícitas de riesgo. Ésta última alteración puede relacionarse con una mayor probabilidad de involucrarse en situaciones y conductas de riesgo en entornos de la vida real. Ambos grupos consumidores parecen compartir alteraciones en procesos de demora de la gratificación.

### **3.4. Cannabis**

El cannabis produce sus efectos psicoactivos en el cerebro a través de su acción sobre receptores cannabinoides específicos (CB1) que se expresan ampliamente en regiones basales y corticales dentro del SNC. El cannabis, al igual que la heroína, también estimula la producción de DA de manera indirecta a través de la acción de los

receptores CB1 sobre neuronas de los neurotransmisores glutamato y GABA en el área tegmental ventral y el estriatum (Camí & Farré, 2003).

Los efectos neuropsicológicos del cannabis han sido extensamente analizados durante las últimas décadas. Sin embargo, aún persiste un intenso debate en relación con la presencia de alteraciones temporales (limitadas a las horas y días posteriores al consumo) vs. deterioros estables (que permanecen durante periodos prolongados de abstinencia) asociados al consumo de esta sustancia.

Por un lado, existe una amplia y consistente evidencia de alteraciones temporales en consumidores de cannabis. Diversos estudios han puesto de manifiesto que estos consumidores presentan alteraciones en procesos de velocidad de procesamiento (Kelleher Stough, Sergejew, & Rolfe, 2004; Page, Fletcher, & True, 1988), estimación del tiempo (Solowij et al., 2002; Varma, Malhotra, Dang, Das, & Nehra, 1988), atención (Page et al., 1988), memoria (Chait & Pierri, 1992; Heishman, Arasteh, & Stitzer, 1996; Schwartz, Gruenewald, Klitzner, & Fedio, 1989; Solowij et al., 2002), control ejecutivo (Block & Ghoneim, 1993; Lane, Cherek, Lieving, & Tcheremissine, 2005; Pope & Yurgelun-Todd, 1995; Solowij et al., 2002) y toma de decisiones (Whitlow et al., 2004) durante las horas y días posteriores al consumo.

Asimismo, estudios recientes que han comparado la ejecución de consumidores de cannabis en distintos momentos temporales de abstinencia apoyan la noción de que estas alteraciones temporales tienden a recuperarse a lo largo del tiempo. Por ejemplo, Pope, Gruber, Hudson, Huestis y Yurgelun-Todd (2001) compararon el rendimiento neuropsicológico (en tareas de atención, memoria y funciones ejecutivas) de un grupo de consumidores crónicos en situación de abstinencia prolongada con el de un grupo de consumidores actuales que se sometieron a un periodo de abstinencia de 28 días. Sus resultados mostraron que durante la primera semana de abstinencia los consumidores

actuales mostraban déficits sutiles en varios dominios cognitivos, y que estos déficits estaban correlacionados con los niveles de THC en orina. Sin embargo, al final de los 28 días de abstinencia el rendimiento neuropsicológico de los consumidores actuales era indistinguible del de los participantes controles y los ex consumidores en abstinencia. Más recientemente, Fried, Watkinson y Gray (2005) llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que analizaron el rendimiento neuropsicológico de una amplia muestra de jóvenes antes y después del inicio del consumo de cannabis. Los grupos de consumidores de cannabis detectados fueron subdivididos entre consumidores leves vs. crónicos, y consumidores actuales vs. abstinentes (más de tres meses), y se evaluaron procesos de velocidad de procesamiento, atención, memoria y razonamiento abstracto. Sus resultados mostraron que, una vez controlados los efectos del funcionamiento premórbido (anterior al inicio del consumo), los consumidores actuales presentaban alteraciones consistentes con estudios previos en velocidad de procesamiento y memoria. Sin embargo, estas alteraciones no existían en el grupo de consumidores abstinentes.

En contraste con estos resultados, diversos estudios han constatado que algunas de estas alteraciones son aún evidentes en consumidores de cannabis meses después de haber abandonado el consumo. Por ejemplo, en un interesante diseño longitudinal Fletcher et al. (1996) detectaron alteraciones perdurables de memoria y atención selectiva en consumidores abstinentes. Los déficits de memoria han sido también observados en grupos reducidos de consumidores de cannabis abstinentes durante seis semanas (Schwartz et al., 1989). Más recientemente, Bolla, Brown, Eldreth, Tate y Cadet (2002) demostraron la existencia de alteraciones neuropsicológicas en procesos visuo-perceptivos, psico-motores, de memoria y control ejecutivo (inhibición y flexibilidad) en consumidores severos de cannabis después de 28 días de abstinencia. En

consonancia con la detección de alteraciones estables en control ejecutivo, un reciente estudio correlacional identificó la existencia de relaciones significativas entre la severidad del consumo de cannabis y el deterioro del componente ejecutivo de flexibilidad en consumidores abstinentes durante una media de cuatro meses (Verdejo-García et al., 2005a).

Se han propuesto diversos factores que podrían explicar la variabilidad de resultados entre estudios, indicando diversos mecanismos por los que el cannabis podría producir alteraciones más estables en determinados subgrupos de consumidores. Un factor relevante que influye en el rendimiento neuropsicológico de estos consumidores es la severidad del consumo de la sustancia. Varios estudios han puesto de manifiesto que los déficits neuropsicológicos están asociados a la frecuencia, intensidad y duración del consumo de cannabis (Bolla et al., 2002; Bolla, Eldreth, Matochik, & Cadet 2005; Solowij et al., 2002; Verdejo-García et al., 2005a; Whitlow et al., 2004). Por tanto, es posible que la presencia de deterioros estables vs. temporales se produzca de manera más consistente en consumidores severos que en consumidores ligeros de esta droga. Un segundo factor relevante propuesto es el de la edad de inicio de consumo de cannabis (Solowij & Grenyer, 2002). Se ha sugerido que el inicio del consumo en edades tempranas puede estar asociado a una mayor vulnerabilidad del SNC a los efectos de la sustancia, produciendo en estos individuos alteraciones más estables (Pope et al., 2003). En apoyo a esta hipótesis, Ehrenreich et al. (1999) detectaron alteraciones específicas en procesos de atención visuo-espacial en consumidores de cannabis que habían iniciado el uso de la sustancia antes de los 16 años. Asimismo, Pope et al. (2003) detectaron que los consumidores tempranos de cannabis (que habían iniciado el consumo antes de los 17 años) presentaban un perfil de alteraciones estables más acusado que el de los consumidores más tardíos, incluyendo alteraciones de memoria



visuo-espacial y control ejecutivo (fluidez y flexibilidad). Sin embargo, la interpretación de estas discrepancias está limitada por la existencia de diferencias significativas en el nivel intelectual de ambos grupos, ya que los consumidores tempranos presentaban puntuaciones inferiores de CI verbal con respecto a los consumidores más tardíos. Aunque ninguno de los dos factores propuestos ha recibido aún suficiente apoyo empírico, los resultados iniciales de los estudios citados parecen indicar que ambos pueden tener una importante influencia en la detección de alteraciones temporales vs. estables en consumidores de cannabis.

Por otro lado, en un intento de conciliar los resultados de diferentes estudios, Grant et al. (2003) llevaron a cabo un meta-análisis del grueso de las investigaciones realizadas en neuropsicología del cannabis. Se analizaron los resultados de estos estudios en relación con seis dominios de interés: atención, control ejecutivo, memoria, habilidades psico-motoras, tiempo de reacción y lenguaje. Sus resultados mostraron que el principal proceso afectado de manera estable por el consumo crónico de cannabis es la memoria.

En conjunto, podemos concluir que los efectos neuropsicológicos temporales del cannabis afectan a una amplia variedad de funciones cognitivas, incluyendo velocidad de procesamiento, atención, percepción temporal, memoria y control ejecutivo (inhibición, flexibilidad y toma de decisiones). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones parecen recuperarse durante la abstinencia, por lo que el único deterioro especialmente consistente se produce en procesos de memoria y consolidación. Los deterioros en procesos de control ejecutivo pueden ser más estables entre los consumidores más severos de la sustancia (Bolla et al., 2002; Verdejo-García et al., 2005a), y entre aquellos consumidores con edades de inicio más tempranas (Pope et al., 2003).

### **3.5. Éxtasis (MDMA)**

El éxtasis, cuyo componente activo principal es habitualmente el MDMA, ejerce sus efectos sobre el SNC a través de la inhibición de la recaptación de la serotonina (5HT) un neurotransmisor implicado en diversos sistemas corticales, principalmente frontales y temporales. Se ha demostrado que la administración de MDMA produce efectos neurotóxicos selectivos sobre la 5HT en animales (Taffe et al., 2002). En humanos, los deterioros neuropsicológicos del consumo de éxtasis se han asociado a reducciones selectivas del ácido 5-hydroxyindoleacético (5-HIAA, un precursor serotoninérgico) (Bolla, McCann, & Ricaurte 1998), reducciones de los niveles de transportadores de serotonina (Reneman, Booij, Schmand, Van der Brink, & Gunning, 2000; Semple, Ebmeier, Glubus, O'Carroll, & Johnsone 1999) y un decremento de la respuesta de hormonas como el cortisol y la prolactina a la infusión de D-fenfluramina (un agonista indirecto de la 5HT) (Verkes et al., 2000).

Sus potentes efectos neurotóxicos, la relativa especificidad de su acción farmacológica y el hecho de que su consumo no produce síntomas de dependencia en términos de retirada o tolerancia convierten al éxtasis en una sustancia de características distintivas dentro del contexto de la neuropsicología de las drogodependencias. Sin embargo, estas características distintivas contrastan con el hecho de que las unidades de éxtasis suelen contener diversos compuestos químicos añadidos al MDMA (incluyendo otros derivados anfetamínicos). Asimismo, es muy frecuente que el éxtasis sea abusado junto a otras sustancias, en especial con cannabis, complicando considerablemente la interpretación de los hallazgos neuropsicológicos en estos consumidores (Verbaten, 2003). No obstante, la mayoría de los estudios neuropsicológicos en consumidores de éxtasis han identificado alteraciones en procesos de memoria y funcionamiento ejecutivo.

Existe un número considerable de estudios que indican que el consumo de éxtasis puede producir alteraciones específicas en procesos de memoria (afectando por igual a modalidades de memoria verbal y visual) dejando relativamente intactas otras habilidades (Bolla et al., 1998; Kristal & Price, 1992; McGuire, 2000; McKettin & Mattick, 1998; Morgan, 1999; Parrot, Lees, Garnham, Jones, & Wesnes, 1998). Estudios más recientes también apoyan la noción de un deterioro selectivo y estable de los procesos de memoria en consumidores de éxtasis. Por ejemplo, Gouzoulis-Mayfrank, Thimm, Rezk, Hensen y Daumann (2003) demostraron que consumidores severos de éxtasis rendían por debajo de consumidores moderados y controles en tareas de memoria, pero rendían al nivel de los grupos control en tareas de memoria operativa, planificación y control de impulsos. Igualmente, Thomasius et al. (2003) mostraron que un grupo de consumidores de éxtasis en situación de abstinencia presentaba peor rendimiento, con respecto a un grupo de policonsumidores que nunca habían usado éxtasis y a un grupo de controles, en tareas de memoria. En contraste, el grupo de policonsumidores presentaba un mayor número de perseveraciones en un test de flexibilidad cognitiva (TCTW). Asimismo, estudios recientes han relacionado los deterioros específicos en procesos de memoria con alteraciones cerebrales al nivel del hipocampo y los lóbulos temporales (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2003; Jacobsen, Menci, Pugh, Skudlarski, & Krystal 2004).

No obstante, como anticipamos previamente, estudios recientes han puesto de manifiesto que el co-abuso de cannabis (una sustancia que afecta principalmente a procesos de memoria y consolidación) puede estar significativamente implicado en los deterioros de memoria detectados en consumidores de éxtasis. Varios estudios en consumidores simultáneos de cannabis y éxtasis han destacado que las alteraciones de memoria observadas en estos consumidores están más relacionados con el consumo de

cannabis que con el MDMA (Croft, Mackay, Mills, & Gruzelier 2001; Dafters, Hoshi, & Talbot, 2004; Simon & Mattick, 2002). Sin embargo, un estudio reciente apoya la consistencia del efecto del éxtasis sobre la memoria una vez controlado el efecto del consumo de cannabis (McCardle, Luebbbers, Carter, Croft, & Stough, 2004).

Existe un segundo bloque de estudios que han proporcionado evidencia consistente sobre la presencia de alteraciones de las funciones ejecutivas en consumidores de éxtasis. Diversos estudios han destacado la relación entre el consumo de éxtasis y alteraciones estables en procesos de memoria operativa, incluso después de controlar los efectos del co-abuso de cannabis (Fisk, Montgomery, Murphy, & Wareing 2004; Gouzoulis-Mayfrank et al. 2000; Wareing, Fisk, & Murphy, 2000, 2004; Wareing, Fisk, Murphy & Montgomery, 2005). Por otro lado, diversos estudios han detectado déficits en otros componentes ejecutivos, incluyendo procesos de fluidez (Bhattachary & Powell, 2001; Hefferman Jarvis, Rodgers, Scholey, & Ling, 2001), planificación-inhibición (Fox, Parrot, & Turner, 2001; Morgan, 1998) y flexibilidad (Von Geusau et al., 2004). La relación entre el consumo de éxtasis y la existencia de alteraciones específicas de las funciones ejecutivas ha sido también confirmada en un estudio reciente que analizó la ejecución neuropsicológica de una muestra de consumidores relativamente “puros” de MDMA (Halpern et al., 2004). Sus resultados mostraron que los consumidores severos de éxtasis, que no habían co-abusado otras sustancias psicoactivas, presentaban alteraciones residuales en los componentes ejecutivos de inhibición, flexibilidad, e impulsividad.

Una línea creciente de estudio de los efectos del éxtasis se centra en procesos de impulsividad, toma de riesgo y toma de decisiones. Aunque aún no se han generado demasiados estudios, la evidencia disponible indica que los consumidores de éxtasis presentan alteraciones significativas en tareas que requieren reflexión vs. impulsividad

(Morgan, 1998; Quednow et al., 2006) y toma de decisiones en condiciones de incertidumbre y riesgo (Butler & Montgomery, 2004; Morgan, Impallomeni, Pirona, & Rogers, 2005; Quednow et al., 2006).

En conjunto, podemos concluir que el consumo de éxtasis está asociado a alteraciones estables y significativas en distintos componentes ejecutivos, incluyendo fluidez, memoria operativa, inhibición, flexibilidad, impulsividad y toma de decisiones. Asimismo, existe una relación consistente entre el consumo de éxtasis y alteraciones en procesos de memoria, aunque esta relación parece estar modulada por el frecuente consumo de cannabis entre los consumidores de MDMA.

### **3.6. Alcohol**

El alcohol (etanol) ejerce sus efectos psicoactivos en el SNC a través de su interacción con múltiples sistemas de neurotransmisores, incluyendo receptores de GABA, 5HT, opioides y N-Metil-D-Aspartato (NMDA, un subtipo de receptor del glutamato). Adicionalmente, el alcohol incrementa los niveles de dopamina en el estriatum a través de un mecanismo indirecto de activación de los receptores GABA, o inhibición de los receptores NMDA (Camí & Farré, 2003).

Los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de alcohol han sido analizados durante décadas. Las investigaciones iniciales se centraron en la investigación de deterioros vinculados a condiciones extremas de alcoholismo, como el síndrome Wernicke-Korsakoff. Posteriormente, diversos estudios contribuyeron a delimitar las alteraciones neuropsicológicas asociadas con el consumo de alcohol en consumidores no amnésicos (Scheurich, 2005). El consumo de alcohol está asociado a un amplio rango de alteraciones estables que incluyen déficits de velocidad de procesamiento, organización visuo-perceptiva, habilidades psico-motoras, memoria y control ejecutivo (particularmente en flexibilidad) (Gruber & Yurgelun-Todd, 2001).

Sin embargo, en los últimos años, diversos modelos teóricos y estudios empíricos han destacado la prominencia de las alteraciones del control de impulsos y las funciones ejecutivas en el alcoholismo (Lyvers, 2000; Scheurich, 2005). Por tanto, en esta sección nos centraremos en la discusión de estudios recientes centrados en los procesos de impulsividad y control ejecutivo de individuos consumidores de alcohol.

Diversos estudios han demostrado la existencia de alteraciones en distintos componentes ejecutivos en consumidores de alcohol. Por ejemplo, Sullivan Rosenbloom y Pfefferbaum (2000) evaluaron diversos dominios cognitivos en consumidores abstinentes de alcohol y detectaron alteraciones significativas en tareas de memoria operativa y flexibilidad (TCTW), junto con alteraciones en habilidades visuo-espaciales y motoras. En un análisis específico del rendimiento de consumidores de alcohol en pruebas de función ejecutiva, Noel, Van der Linden et al. (2001) detectaron deterioros en los componentes de memoria operativa, planificación, flexibilidad e inhibición. No obstante, estudios posteriores que han utilizado técnicas de análisis de procesos han destacado la existencia de alteraciones en los componentes de inhibición y flexibilidad, pero no en memoria operativa (Brokate et al., 2003; Hildebrandt, Brokate, Eling, & Lanz, 2004). Desde una aproximación más ecológica, Ihara, Berrios y London (2000) también demostraron la existencia de alteraciones globales de la función ejecutiva (incluyendo déficits de planificación y resolución de problemas) en tareas complejas que simulan situaciones de la vida diaria. Al igual que en el caso de otras drogas, los deterioros asociados al consumo de alcohol están directamente relacionados con la severidad y los patrones de uso de la sustancia (como el consumo concentrado o “binge drinking” o la acumulación de experiencias de retirada). Específicamente, varios estudios han demostrado la existencia de correlaciones significativas entre la intensidad, los patrones de consumo y el número de retiradas del alcohol y la gravedad de los

deterioros ejecutivos asociados (Duka, Townhend, Collier, & Stephens, 2003; Errico, King, Lovallo, & Parsons, 2002).

En los últimos años, un número creciente de estudios se ha centrado en la exploración de procesos relacionados con los constructos de impulsividad y toma de decisiones en consumidores de alcohol. En este sentido, diversos estudios han confirmado la asociación entre el consumo de alcohol y el deterioro de los mecanismos inhibitorios a nivel atencional y motor (impulsividad perceptiva y motora) (Fillmore & Weafer, 2004; Marczinsky, Abroms, Van Selst, & Fillmore 2005; Soloff, Lynch, & Moss, 2000). Los consumidores de alcohol también presentan déficits en distintas modalidades de impulsividad, como por ejemplo en tareas de reflexión-impulsividad (Weijers, Wiesbeck, & Boning, 2001) y demora del reforzamiento (delay-discounting) (Dom, D'haene, Hulstijn, & Sabbe, 2006; Petry, 2001; Vuchinich & Simpson, 1998). En un estudio reciente Bjork, Hommer, Grant, y Danube (2004) demostraron en un grupo de consumidores de alcohol la existencia de alteraciones significativas en varias modalidades de impulsividad, incluyendo un mayor número de errores de comisión en una tarea de atención continua, un mayor índice de descuento asociado a la demora, y un incremento del número de respuestas en una tarea de decisión en condiciones de riesgo. En consonancia con los estudios de impulsividad, investigaciones recientes también han observado la existencia de alteraciones en los procesos de toma de decisiones de individuos alcohólicos (Brandt Fujiwara, Borsutzky, Kalbe, & Kessler, 2005) incluso después de periodos de abstinencia superiores a seis meses (Fein, Klein, & Finn, 2004).

#### **4. Impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos de las drogodependencias**

En secciones previas hemos revisado un amplio espectro de alteraciones neuropsicológicas observadas en consumidores de distintas drogas. Estas alteraciones pueden influir de modo significativo en el funcionamiento clínico y la vida cotidiana de los individuos drogodependientes. Específicamente, estas alteraciones pueden comprometer su capacidad para participar en programas de rehabilitación, pueden contribuir al desarrollo de patrones de pensamiento y reacciones emocionales desadaptativas, pueden afectar negativamente su funcionamiento cotidiano, y pueden facilitar la probabilidad de ocurrencia de recaídas.

En primer lugar, diversos estudios han destacado que la existencia de alteraciones neuropsicológicas puede comprometer la capacidad de estos individuos para asimilar los contenidos de programas con un alto componente educativo o cognitivo, y para participar e integrarse en las actividades terapéuticas de estos programas (Rogers & Robbins, 2001; Verdejo-García et al., 2004). Por ejemplo, los déficits en procesos de memoria, atención o flexibilidad mental pueden relacionarse con dificultades para retener instrucciones complejas, para seleccionar información relevante en las sesiones clínicas o interacciones grupales, o para generalizar aprendizajes concretos a otras situaciones de interacción familiar y social. Por otro lado, con frecuencia los programas de intervención requieren que el consumidor sea capaz de motivarse, iniciar y planificar nuevas actividades. Las alteraciones en las habilidades de fluidez, planificación y toma de decisiones pueden comprometer la eficacia de los individuos drogodependientes en este tipo de tareas. En conjunto, estos déficits cognitivos se han asociado a niveles inferiores de progreso clínico (Leber, Parsons, & Nichols, 1985), un menor nivel de participación e implicación en el tratamiento (Fals-



Stewart & Lucente, 1994) y una mayor tasa de abandono de estos programas (Aharonovich et al., 2003, 2006; Teichner et al., 2002).

En segundo lugar, las alteraciones neuropsicológicas pueden relacionarse con el desarrollo de patrones de pensamiento y reacciones emocionales desadaptativas durante el tratamiento (Miller, 1990; Scheurich, 2005). Por ejemplo, un estudio de Lundqvist (1995) describió de manera sistemática las relaciones que se establecen entre las habilidades cognitivas de los consumidores y sus síntomas conductuales, pensamientos y emociones durante el tratamiento. Entre las habilidades revisadas, destaca por ejemplo la relación entre los déficits de flexibilidad y las dificultades para entender el punto de vista de otros o para modificar esquemas de pensamiento para resolver problemas cotidianos. En un estudio reciente, Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar y Pérez-García (2005b) demostraron la existencia de correlaciones significativas entre las alteraciones de los individuos drogodependientes en distintos componentes ejecutivos (inhibición y flexibilidad) y el desarrollo de estilos explicativos desadaptativos, caracterizados por generar atribuciones internas y estables para sus fracasos. Otros estudios también han detectado asociaciones consistentes entre las alteraciones neuropsicológicas y mayores niveles de frustración, impaciencia (Zinn, Stein, & Swartzwelder, 2004) y estrés emocional, incluyendo depresión y ansiedad (Johnson-Greene, Adams, Gilman, & Junck 2002). Asimismo, se ha relacionado la severidad del consumo de drogas con síntomas conductuales y emocionales de apatía, desinhibición y desorganización conductual (Spinella, 2003; Verdejo-García, Rivas Pérez, López-Torrecillas, & Pérez-García, 2006).

Las alteraciones neuropsicológicas pueden también afectar a distintos aspectos del funcionamiento cotidiano de los individuos drogodependientes, incluyendo sus relaciones familiares y sociales o su estatus ocupacional (Bechara et al., 2001). Por

ejemplo, existen estudios que indican que las alteraciones neuropsicológicas de los individuos drogodependientes en tareas con probada validez ecológica están directamente relacionadas con la reincorporación laboral durante la rehabilitación (Bechara et al., 2001; Moriyama et al., 2002).

Finalmente, las alteraciones de determinados procesos cognitivos y ejecutivos pueden facilitar la probabilidad de ocurrencia de recaídas. Por ejemplo, los déficits de inhibición y flexibilidad conllevan dificultades para controlar la emisión de respuestas que fueron reforzadas en el pasado. En este sentido, los consumidores con deterioros en estos procesos ejecutivos pueden tener dificultades para controlar e inhibir la conducta de consumo (una conducta reforzada de manera continuada y potente) incluso después de periodos prolongados de abstinencia. Los déficits de inhibición pueden producirse en múltiples niveles de funcionamiento, desde un nivel conductual, hasta el nivel del pensamiento, donde los consumidores pueden experimentar dificultades para controlar recuerdos e ideas recurrentes relacionadas con el consumo (Franken, 2003). Aunque existen escasos estudios que hayan analizado estas hipótesis en contextos naturalistas durante la rehabilitación, existe evidencia preliminar procedente de estudios conductuales y de imagen cerebral que apoyan la posibilidad de que alteraciones en estas funciones tengan un importante papel en las recaídas (Paulus, Tapert, & Schuckit, 2005; Tapert, Ozyurt, Myers, & Brown 2004). Desde una perspectiva más básica, diversos estudios han demostrado que los individuos drogodependientes presentan importantes sesgos atencionales en relación con estímulos asociados a su droga de consumo (Hester et al., 2005; Noel et al., 2005; Stormark, Laberg, Nordby, & Hugdahl, 2000), y estos sesgos pueden predecir con éxito resultados de tratamiento (Cox, Hogan, Kristian, & Race, 2002).

En conjunto, los estudios revisados apoyan la existencia de una influencia significativa de las alteraciones neuropsicológicas observadas en drogodependientes sobre distintos aspectos de su funcionamiento clínico y su vida cotidiana. Estos aspectos incluyen su participación y evolución dentro de los programas de rehabilitación, el desarrollo de patrones emocionales y de pensamiento desadaptativos, el desempeño en diversos ámbitos de su vida cotidiana, y su capacidad para mantener la abstinencia y evitar episodios de recaída.

## **capítulo 2**

### **EMOCIÓN, TOMA DE DECISIONES Y DROGODEPENDENCIAS: EL MODELO DEL MARCADOR SOMÁTICO**

## **1. Emoción, toma de decisiones y drogodependencias**

Los problemas de toma de decisiones constituyen por sí mismos uno de los aspectos definitorios de los procesos adictivos. Los individuos drogodependientes se caracterizan por el consumo continuado y persistente de las sustancias de abuso, a pesar del incremento de las consecuencias negativas de este consumo para su salud física y psicológica, para su estatus ocupacional y legal, y para sus relaciones familiares y sociales (Bechara et al., 2001). Este patrón de conducta es muy similar al observado en pacientes neurológicos con lesiones del córtex orbitofrontal (Bechara et al., 2000). Específicamente, ambos tipos de pacientes se caracterizan por una tendencia a seleccionar cursos de acción asociados con recompensas inmediatas, incluso cuando éstos conllevan la aparición de importantes consecuencias negativas en el futuro. Esta característica se ha definido de manera intuitiva como un fenómeno de “miopía hacia el futuro”.

Teniendo en cuenta esta característica, una cuestión fundamental que se plantea es: ¿por qué los individuos drogodependientes son tan insensibles a las consecuencias futuras de su conducta de consumo, y por qué tienen tantas dificultades para elegir las opciones correctas?. En los últimos años se han generado diversos modelos neurocientíficos de adicción dirigidos a explicar la conducta de consumo compulsivo de los consumidores de drogas (Everitt & Robbins, 2005; Goldstein & Volkow, 2002; Jentsch & Taylor, 1999). En este capítulo, discutiremos la aplicación del modelo del marcador somático a la explicación del fenómeno de miopía hacia el futuro que se observa en las decisiones cotidianas de los individuos drogodependientes.

La hipótesis del marcador somático (Damasio, 1994) fue inicialmente propuesta para intentar explicar los mecanismos neurales implicados en la miopía hacia el futuro manifestada por los pacientes con lesiones orbitofrontales en su funcionamiento

cotidiano. La noción central de la hipótesis es que los procesos de toma de decisiones dependen de manera fundamental de los mecanismos neurales que regulan la homeostasis, las emociones y los sentimientos. Estudios posteriores han demostrado que este modelo del marcador somático puede ser también útil para explicar los déficits de toma de decisiones que caracterizan a los individuos drogodependientes (Bechara et al., 2001; Bechara & Damasio, 2002; Bechara, Dolan, & Hindes, 2002). En las próximas secciones expondremos (i) las bases teóricas y especificaciones de la aplicación del modelo del marcador somático al ámbito de las drogodependencias, y (ii) la creciente evidencia empírica en apoyo del modelo, procedente de estudios neuropsicológicos, psicofisiológicos y de imagen cerebral.

## **2. El modelo del marcador somático en las drogodependencias**

La hipótesis del marcador somático propone que la toma de decisiones es un proceso guiado por señales emocionales relacionadas con la homeostasis, las emociones y los sentimientos. La hipótesis proporciona asimismo un modelo conceptual en el que se integran procesos cognitivos y emocionales, y sistemas neuroanatómicos, para explicar el vínculo entre el procesamiento de emociones y la capacidad para decidir en función de las potenciales consecuencias futuras de la conducta, en lugar de en función de las consecuencias inmediatas. El modelo atribuye las dificultades de los individuos drogodependientes para tomar decisiones ventajosas en su vida diaria a la existencia de un déficit en los mecanismos emocionales que anticipan los resultados prospectivos de una determinada acción, y orientan en consonancia la selección de la opción de respuesta más ventajosa. Este mecanismo emocional es una señal o marcador somático, un componente específico de los sentimientos que se genera a partir de procesos de autorregulación y homeostasis, provocando modificaciones fisiológicas en el propio

cuerpo (“body loop”) o en regiones cerebrales implicadas en la representación de estados emocionales (“as if body loop”).

### **2.1. Especificaciones del modelo**

De acuerdo con el modelo, los marcadores somáticos pueden generarse a partir de dos tipos de eventos: (i) *inductores primarios*, e (ii) *inductores secundarios*. Los *inductores primarios* son estímulos que de modo innato o a través del aprendizaje han sido asociados con estados placenteros o aversivos. Cuando uno de estos estímulos está presente en el entorno inmediato se genera de manera necesaria y automática una respuesta emocional. Por ejemplo, el encuentro de un drogodependiente con su droga de consumo elicitaba necesariamente una reacción emocional. Por otro lado, los *inductores secundarios* son entidades generadas a partir del recuerdo personal o hipotético de un evento emocional. En el caso de los drogodependientes, el recuerdo o la imaginación de episodios de consumo y experiencias con las drogas sería un ejemplo de un inductor secundario (Bechara, Damasio, & Damasio, 2003).

De acuerdo con el modelo, la amígdala es una región cerebral crucial para la generación de estados somáticos en respuesta a *inductores primarios*. La amígdala actúa como disparador de estas señales emocionales, que son generadas al nivel del hipotálamo y núcleos del tronco cerebral, donde se integran estructuras efectoras implicadas en la regulación de estados corporales (vísceras y órganos internos), y en la producción de respuestas emocionales (como por ejemplo expresiones faciales) y conductas específicas de aproximación y retirada. Una vez que las señales somáticas han sido asociadas a *inductores primarios* y han sido experimentadas al menos una vez, señales de esos estados somáticos son reenviadas al cerebro produciendo la consolidación de un valor afectivo asociado al estímulo. La consolidación de valores afectivos asociados a señales somáticas se produce en áreas del cerebro relacionadas

con la representación de señales corporales, incluyendo las cortezas insulares y las cortezas somato-sensoriales primaria y secundaria (Bechara et al., 2003).

La presentación posterior de estímulos que evoquen recuerdos asociados a un determinado *inductor primario* funcionará como un *inductor secundario*. Estos *inductores secundarios* generan la reactivación de los estados somáticos asociados al *inductor primario*. Por ejemplo, en los drogodependientes, recordar o imaginar experiencias pasadas con las drogas reactivaría las señales somáticas asociadas al encuentro real con esas drogas. El córtex orbitofrontal es una estructura cerebral clave para la generación de marcadores somáticos a partir de *inductores secundarios*. Las lesiones del córtex orbitofrontal producen, por tanto, una incapacidad para generar marcadores somáticos apropiados en respuesta a *inductores secundarios*, explicando la dificultad de los pacientes con lesiones en estas áreas para generar emociones asociadas a eventos relevantes de su vida (Bechara et al., 2000, 2003). Este fenómeno también se observa claramente en los individuos drogodependientes, que con frecuencia muestran dificultades para generar emociones apropiadas asociadas a la imaginación o el recuerdo de eventos importantes de su vida, incluyendo experiencias que ellos mismos definen como muy positivas, a nivel familiar, laboral, de ocio y afectivo (de pareja o de amistad). En contraste, los individuos drogodependientes generan con frecuencia señales emocionales desproporcionadas en relación con el recuerdo o la imaginación de eventos relacionados con el consumo de drogas y las experiencias asociadas a estos consumos (Garavan et al., 2000).

La siguiente cuestión es: ¿cómo intervienen estas señales emocionales en los procesos de toma de decisiones?. Durante la consideración de una decisión, los marcadores somáticos pueden ser elicitados por *inductores primarios* (en nuestro ejemplo el encuentro con la droga), o *secundarios* (el recuerdo o la imaginación de



experiencias con la droga). Una vez generados, los marcadores somáticos intervienen en dos procesos: (i) la inducción de un sentimiento, positivo o negativo, y (ii) la guía del proceso de decisión hacia una de las opciones posibles.

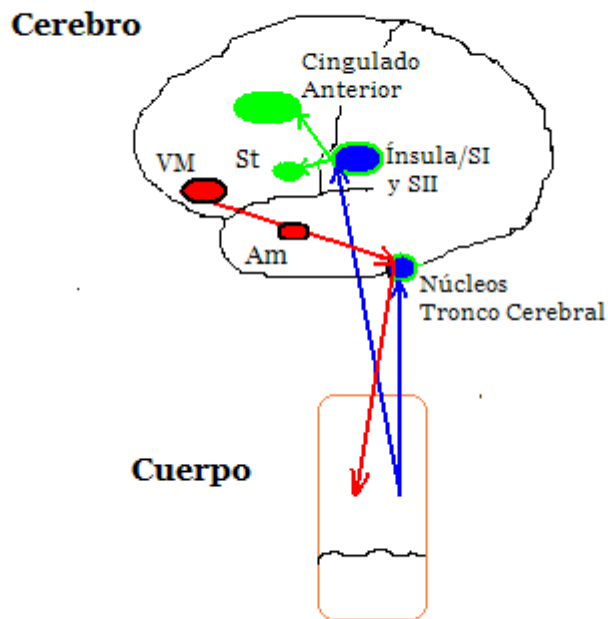
La generación y consolidación de sentimientos ha sido examinada en recientes estudios neurocientíficos que proponen que puede existir un procesamiento dissociado del estado motivacional vs. afectivo del estímulo. Por ejemplo, en el caso del dolor, éste puede ser codificado a un nivel puramente afectivo (la sensación de dolor), y de modo simultáneo a un nivel motivacional (el deseo de evitar el malestar que produce) (Rainville et al., 1997). En el caso de las drogodependencias, recientes modelos de adicción proponen que el estímulo (la sustancia) puede ser procesado por el drogodependiente como emocionalmente desagradable (una vez conocidos sus efectos negativos), pero al mismo tiempo como altamente motivante (se produce un deseo o impulso de consumir la sustancia). Este fenómeno ha sido conceptualizado como una disociación entre los conceptos de “liking” (valoración afectiva) y “wanting” (valor incentivo del estímulo) (Berridge & Robinson, 1995, 1998; Robinson & Berridge, 1993).

Para guiar los procesos de toma de decisiones, los marcadores somáticos intervienen en estructuras cerebrales específicas, como el estriatum o el giro cingulado anterior. El estriatum parece especialmente implicado en la modificación de la conducta a través de la influencia de marcadores somáticos de manera implícita. Es el caso de decisiones que tomamos sin conciencia explícita, como ocurre por ejemplo en fases tempranas de las drogodependencias, donde el individuo no es consciente de que está desarrollando un problema, y decide consumir sin plena conciencia de las implicaciones de ese consumo. Esta noción es consistente con diversas investigaciones que indican que el sistema formado por la amígdala y el estriatum ventral está implicado en

procesos de aprendizaje de incentivos (estímulo-reforzador) (Knowlton, Mangels, & Squire, 1996; White, 1996) y en el sesgo que ejercen estímulos asociados a las drogas sobre la conducta (Cador, Robbins, & Everitt 1989). En cambio, la corteza cingulada anterior y el área suplementaria motora adyacente (relacionadas con la programación de la acción) estarían implicadas en la influencia explícita de estos marcadores. Esta noción es consistente con múltiples estudios que indican que estas áreas están frecuentemente implicadas en la sensación de craving (Childress et al., 1999; Tapert Brown, Baratta, & Brown, 2004).

Asimismo, existen otras regiones neurales donde las señales somáticas ascendentes pueden intervenir en diversos procesos cognitivos. Por ejemplo, al nivel del córtex orbitofrontal lateral y el córtex prefrontal dorsolateral, la influencia de los marcadores somáticos se produce a nivel de “pensamientos” o “recuerdos”, en vez de a nivel conductual. Es decir, que mientras el individuo está ponderando distintas opciones y escenarios “on line” en la memoria operativa, la influencia de los marcadores somáticos consiste en potenciar determinadas opciones y rechazar otras antes de que esas opciones se traduzcan en cursos de acción.

En la Figura 1 presentamos una descripción gráfica de los distintos componentes del modelo, y de la interacción entre distintas estructuras cerebrales y el propio cuerpo en la generación de marcadores somáticos y en su influencia en la toma de decisiones.



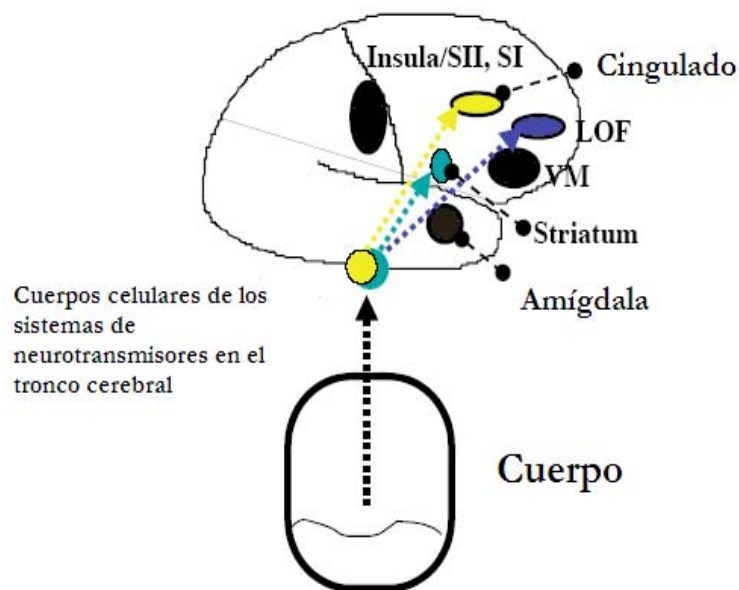
**Figura 1.** Representación esquemática de un modelo de activación de marcadores somáticos y toma de decisiones.

Nota. Am, amígdala; St, estriatum; SI y SII, cortezas somato-sensoriales primaria y secundaria; VM, córtex prefrontal ventromedial/orbitofrontal.

Una vez que los marcadores somáticos son generados en el cuerpo, diversos canales pueden transmitir la información corporal al cerebro, por ejemplo: la médula espinal, el nervio vago o señales humorales. La evidencia disponible indica que la ruta vagal es especialmente relevante en la transmisión de señales somáticas (Martin Denburg, Tranel, Granner, & Bechara 2004). Asimismo, aunque procedentes de investigaciones aún en progreso, existen datos preliminares que sugieren que la influencia de los marcadores somáticos sobre los procesos cognitivos y la conducta está mediada por la producción de determinados neurotransmisores. De hecho, los cuerpos celulares de los neurotransmisores dopamina (DA), serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y acetilcolina (Ach) están ubicados en el tronco cerebral, y sus terminales axonales se proyectan sobre múltiples regiones corticales (Blessing, 1997). Por tanto,

cuando las señales somáticas son transmitidas a los cuerpos celulares de estos neurotransmisores, la transmisión afecta al nivel de producción del neurotransmisor en las terminales. Los cambios en la producción de estos transmisores pueden modular la actividad sináptica de grupos de neuronas implicadas en procesos de control cognitivo y ejecutivo de la conducta. Esta cadena de mecanismos constituye una importante vía a través de la cual los marcadores somáticos pueden modificar cogniciones y conductas.

En la Figura 2 presentamos un diagrama que ilustra los diversos niveles neurales sobre los que los marcadores somáticos pueden modular la conducta a través de la producción de neurotransmisores.



**Figura 2.** Diagrama ilustrativo de los distintos niveles en los que los marcadores somáticos pueden sesgar la toma de decisiones a través de la producción de neurotransmisores.

Nota. LOF, córtex orbitofrontal lateral; SI/SII, cortezas somato-sensoriales primaria y secundaria; VM, córtex prefrontal ventromedial/orbitofrontal.

En resumen, una vez que los marcadores somáticos son generados en el cuerpo y transmitidos al cerebro a través de diversas vías, éstos pueden modular la actividad de:

(i) regiones implicadas en la representación de estados corporales, como las cortezas insulares y somatosensoriales I y II (consolidando patrones de activación somática implicados en la generación de sentimientos); (ii) regiones implicadas en la inducción de estados somáticos, como la amígdala o el córtex orbitofrontal (reduciendo o incrementando el umbral de activación de estados somáticos subsiguientes); (iii) regiones implicadas en la memoria operativa, como el córtex orbitofrontal lateral o el córtex prefrontal dorsolateral (potenciando y debilitando distintas representaciones mentales); y (iv) regiones implicadas en la producción de conductas y secuencias de acción, como el estriatum, el giro cingulado anterior o el área suplementaria motora (potenciando y debilitando diversos cursos de acción).

## **2.2. ¿Cómo probar el modelo?: la Iowa Gambling Task**

Uno de los mayores retos para examinar la validez de la hipótesis del marcador somático era el de conseguir medir en el laboratorio los problemas de toma de decisiones que los pacientes con lesiones orbitofrontales y los individuos drogodependientes presentan en su vida real. Con ese objetivo, Bechara y colaboradores desarrollaron una tarea de toma de decisiones, que ya mencionamos en el capítulo anterior, y que es conocida como “Iowa Gambling Task” (IGT) (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). La IGT es una tarea informatizada que simula en el laboratorio los componentes esenciales de las decisiones que se producen en la vida cotidiana. Estos componentes incluyen la evaluación de eventos recompensantes y castigos en condiciones de incertidumbre y riesgo.

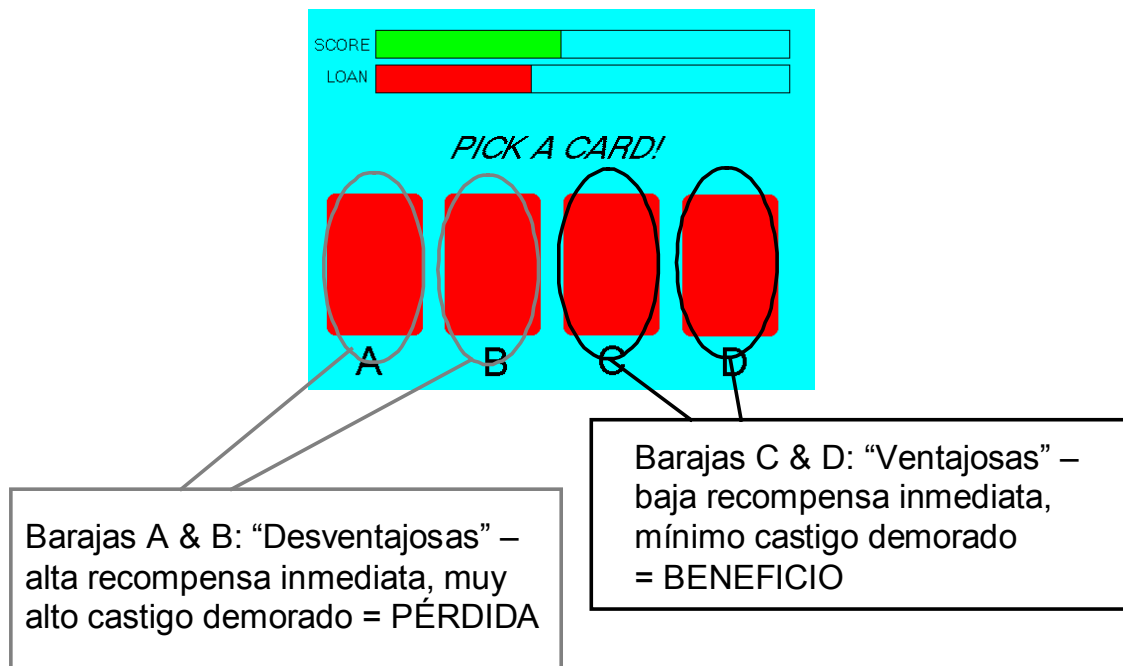
La tarea tiene la forma de un juego de cartas. En la pantalla del ordenador se presentan cuatro barajas de cartas (A, B, C y D), con 60 cartas cada una. El individuo tiene que elegir cartas de estas cuatro barajas durante 100 ensayos. El número de cartas que contiene cada baraja y el número total de ensayos son desconocidos para el

individuo, al que se le pide que decida en cada ensayo hasta que finalice el juego. El objetivo de la tarea es intentar ganar el máximo dinero posible, y en caso de no ser posible ganar, intentar no perder. Cada una de las cartas está asociada a una recompensa monetaria inmediata. Sin embargo, muchas de las cartas también producen castigos (en forma de pérdida monetaria) segundos después de producir la recompensa. Aunque es un factor que el participante desconoce, dos de las barajas (A y B) son desventajosas, ya que aunque generan mayores recompensas inmediatas, también producen pérdidas más severas, y propician un resultado negativo a largo plazo. En cambio, las otras dos barajas (C y D) son ventajosas, en el sentido de que proporcionan recompensas menores, pero también producen castigos menos severos, generando beneficios a largo plazo (ver Figura 3). Por tanto, para conseguir ganar dinero en la tarea, la estrategia apropiada es seleccionar de manera consistente más cartas de las barajas seguras (C y D), que de las desventajosas (A y B).

Además de las características conductuales de la tarea, Bechara y colaboradores incorporaron una medida adicional: el registro psicofisiológico de la respuesta de conductancia de la piel. Mediante el análisis de esta variable consiguieron determinar que los individuos normales, después de unos primeros ensayos de reconocimiento en los que exploraban las distintas barajas, comenzaban a desarrollar señales fisiológicas (incrementos de la conductancia de la piel) en anticipación a cada una de sus decisiones, y en especial en los momentos previos a la selección de cartas de los montones desventajosos (Bechara et al., 1994; Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio 1997). A nivel conductual, estos individuos tendían a decantarse por las barajas seguras, y a evitar los montones desventajosos, desde etapas tempranas de la tarea. En cambio, en estudios con pacientes con lesiones orbitofrontales, éstos eran incapaces de desarrollar señales emocionales en anticipación a la elección de cartas de las barajas desventajosas,

y elegían consistentemente cartas de estas barajas a lo largo de la tarea (Bechara et al., 1994, 1997).

### Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1994): 100 elecciones entre 4 barajas de cartas.



PUNTUACIÓN= Elecciones ventajosas (C/D) menos Elecciones desventajosas (A/B)

**Figura 3.** Representación del interfaz gráfico de la tarea computerizada Iowa Gambling Task (IGT),

En conjunto, estos análisis indican que durante la IGT, los individuos normales modifican el valor afectivo atribuido a las distintas opciones de respuesta en función de sus experiencias previas de recompensa y castigo con esas opciones. Este aprendizaje emocional les permite desarrollar señales emocionales (marcadores somáticos) que anticipan las consecuencias negativas de las opciones desventajosas, guiando su toma de decisiones hacia las opciones más adaptativas. En cambio, los pacientes orbitofrontales tienen dificultades para desarrollar señales emocionales asociadas al valor afectivo de las distintas opciones, y por tanto, son incapaces de anticipar las consecuencias de sus elecciones (Bechara et al., 1997; Bechara, Tranel & Damasio,

2000). Como consecuencia, tienden a elegir consistentemente las opciones desventajosas, tanto en la tarea como en su vida diaria. Estos resultados proporcionaron un importante soporte empírico a las predicciones de la hipótesis del marcador somático, y permitieron contar con una medida sensible a la detección de problemas de decisión en contextos de laboratorio.

### **3. Estudios neuropsicológicos y psicofisiológicos**

De acuerdo con el modelo del marcador somático la toma de decisiones es un proceso guiado por las emociones. Por tanto, en los individuos drogodependientes debería existir un solapamiento entre la existencia de alteraciones en toma de decisiones, por un lado, y de déficits de procesamiento emocional, por otro lado. En esta sección repasaremos la evidencia empírica disponible en apoyo de esta noción.

#### **3.1. Toma de decisiones en individuos drogodependientes**

Como mencionamos previamente, los pacientes orbitofrontales y los individuos drogodependientes comparten una característica fundamental: su incapacidad para tomar decisiones adaptativas en su vida cotidiana. En el caso de los drogodependientes, ésta es una característica determinante en la adicción, definida como un consumo compulsivo de drogas a expensas de otras alternativas más reforzantes a medio y largo plazo. Además de los problemas de toma de decisiones estrictamente asociados al consumo, los individuos drogodependientes suelen presentar decisiones desadaptativas y socialmente inapropiadas en diversos aspectos de su vida: suelen hacer inversiones arriesgadas y a menudo fallidas en sus negocios, tener disputas frecuentes con familiares y amigos, o involucrarse en conductas delictivas que conllevan problemas con la justicia.

Como consecuencia de estas observaciones, distintos grupos de investigación han examinado la presencia de alteraciones en la toma de decisiones de individuos



consumidores de diversas drogas en el marco de la hipótesis del marcador somático. La mayoría de estos estudios han utilizado la IGT para comparar la ejecución en toma de decisiones de individuos drogodependientes y participantes controles. No obstante, algunos estudios han utilizado paradigmas similares pero no idénticos a la IGT, como la Cambridge Gamble Task (Rogers et al., 1999). Como mencionamos en el capítulo anterior, diversos estudios han revelado la existencia de alteraciones significativas de los procesos de toma de decisiones en consumidores de diversas sustancias, incluyendo cocaína y estimulantes (Bartzokis, Lu et al., 2000; Rogers et al., 1999; Stout et al., 2004, 2005), opiáceos (Petry et al., 1998; Rotheram-Fuller et al., 2004), cannabis (Bolla et al., 2005; Whitlow et al., 2004), MDMA (Butler & Montgomery, 2004; Morgan et al., 2005), alcohol (Brandt et al., 2005; Fein et al., 2004), y policonsumo de diversas drogas (Fishbein, Hyde et al., 2005; Grant et al., 2000).

Los déficits de toma de decisiones han sido también observados en poblaciones con alto riesgo de desarrollar trastornos adictivos, como es el caso de adolescentes con trastorno de atención e hiperactividad y trastornos de conducta (Ernst et al., 2003; Toplak, Jain, & Tannock 2005). Igualmente, se han observado deterioros de los procesos de toma de decisiones en individuos con trastorno de personalidad antisocial (Mazas, Finn, & Steinmetz, 2000; Mitchell, Colledge, Leonard, & Blair, 2002; van Honk, Hermans, Putman, Montagne, & Schutter 2003) una patología psiquiátrica fuertemente vinculada al consumo de drogas, y que también está asociada con alteraciones severas del procesamiento de emociones (Blair & Utah, 2000).

Tres de las investigaciones más influyentes en el contexto de la toma de decisiones en drogodependencias fueron llevadas a cabo por Bechara y colaboradores (Bechara et al., 2001; Bechara & Damasio, 2002; Bechara et al., 2002). En esta serie de estudios, los autores compararon la ejecución de individuos drogodependientes,

pacientes con lesiones orbitofrontales y sujetos controles usando la IGT y medidas de registro psicofisiológico.

En un primer estudio (Bechara et al., 2001) estos autores observaron que los individuos drogodependientes (un grupo heterogéneo de consumidores de alcohol y estimulantes) presentaban peor ejecución que los sujetos controles en la IGT a nivel conductual. Esta peor ejecución se reflejaba en una preferencia consistente por los montones desventajosos de la tarea. Sin embargo, los sujetos drogodependientes rendían en la tarea por encima del grupo de pacientes orbitofrontales. Por otro lado, existía una importante variabilidad inter-individual dentro del grupo de drogodependientes, indicando que un subgrupo de ellos se caracterizaba por un patrón de selección similar al de los sujetos normales, mientras que un segundo subgrupo rendía de modo similar a los pacientes orbitofrontales.

En un estudio posterior (Bechara & Damasio, 2002) los autores incorporaron medidas psicofisiológicas similares a las utilizadas en sus investigaciones previas con pacientes neurológicos (Bechara et al., 1997). Se realizaron registros de actividad autonómica (conductancia de la piel) antes y después de cada elección conductual en la IGT. En primer lugar, las respuestas autonómicas generadas después de elegir una opción y ver el resultado (ganancia o pérdida de una cantidad de dinero) se denominaron “respuestas de recompensa/ castigo”. En segundo lugar, las respuestas autonómicas activadas antes de realizar una elección en la IGT se denominaron “respuestas anticipatorias”. Como mencionamos previamente, el rendimiento adaptativo en la IGT ha sido asociado al desarrollo de estas “respuestas anticipatorias” en individuos normales (Bechara et al., 1997; Crone, Somsen, Van Beek, & Van der Molen, 2004). Los análisis de las medidas conductuales y emocionales permitieron caracterizar dos subgrupos diferentes dentro de la muestra de drogodependientes

estudiada (de nuevo un grupo heterogéneo de consumidores de alcohol y anfetaminas). Un primer subgrupo minoritario de drogodependientes mostró un patrón de ejecución conductual muy similar al de los sujetos controles, caracterizado por una preferencia por los montones ventajosos de la IGT. Asimismo, este subgrupo mostró un perfil psicofisiológico muy similar al de los controles, caracterizado por el desarrollo de respuestas autonómicas anticipatorias, especialmente antes de las elecciones de los montones desventajosos. Por el contrario, un segundo subgrupo mayoritario de drogodependientes mostró un patrón de ejecución conductual y respuesta psicofisiológica muy similar al de los pacientes orbitofrontales. Específicamente, los individuos drogodependientes incluidos en este subgrupo mostraron una clara preferencia por los montones desventajosos de la IGT, y no desarrollaron respuestas autonómicas anticipatorias previas a estas elecciones desventajosas.

En un tercer estudio (Bechara et al., 2002) los autores introdujeron una versión modificada de la IGT en la que se invirtió el orden de las contingencias de recompensa y castigo, de modo que (i) las barajas ventajosas proporcionaban un alto castigo inmediato, pero una recompensa mayor segundos después; y (ii) las barajas desventajosas proporcionaban castigos inmediatos más bajos, pero recompensas demoradas aún más bajas. La combinación de los resultados conductuales de las tareas original y modificada, junto con el análisis de las medidas psicofisiológicas, permitió caracterizar hasta tres subgrupos diferentes dentro de esta muestra de individuos drogodependientes (de composición similar a la de estudios previos). Un primer grupo minoritario presentaba una ejecución conductual y un perfil psicofisiológico muy similar al de los individuos controles. Un segundo grupo minoritario presentaba un patrón conductual y psicofisiológico similar al de los pacientes orbitofrontales. Estos individuos rindieron desadaptativamente en las dos versiones (original y modificada) de

la IGT, y fallaron en el desarrollo de respuestas anticipatorias en ambas tareas. En cambio, un tercer grupo mayoritario se caracterizaba por un patrón conductual y psicofisiológico distintivo. Estos individuos presentaban un rendimiento alterado en la IGT original, un rendimiento normal en la IGT modificada, y un incremento significativo de la respuesta autonómica de recompensa (unido a una reducción de la respuesta de castigo) después de las elecciones realizadas en ambas tareas. Por tanto, este subgrupo de drogodependientes se caracterizaba específicamente a nivel conductual y psicofisiológico por una marcada hipersensibilidad a las recompensas, y una hiposensibilidad a los castigos presentados durante las tareas. A pesar de la considerable heterogeneidad de la muestra en cuanto a patrones de consumo y droga de elección, los tres subtipos descritos a partir de la ejecución conductual y psicofisiológica en toma de decisiones no estaban relacionados con las características clínicas de estos consumidores.

Estos resultados han sido recientemente replicados en individuos drogodependientes utilizando diferentes paradigmas de toma de decisiones. Por ejemplo, Fishbein, Hyde et al. (2005) obtuvieron resultados conductuales y perfiles psicofisiológicos similares (una inferior activación de índices autonómicos durante la toma de decisiones) utilizando la Cambridge Gamble Task en otro grupo heterogéneo de individuos drogodependientes, compuesto principalmente por policonsumidores de diversas sustancias.

Otra aportación relevante al estudio de los procesos de toma de decisiones en drogodependientes ha sido la aplicación de modelos computacionales cognitivos a la predicción de patrones de ejecución en la IGT (Stout et al., 2004, 2005). Estos autores observaron que la IGT era una tarea compleja, en la que distintos factores independientes (relacionados y no relacionados con la toma de decisiones) podrían

contribuir potencialmente a explicar su ejecución. En concreto, los autores examinaron la capacidad de predicción de tres modelos explicativos de la ejecución en la IGT: (i) un modelo basado en las demandas de aprendizaje y memoria de la tarea, (ii) un modelo basado en el desarrollo de sesgos de respuesta independientes de las contingencias de la tarea (respuestas erráticas o impulsivas), y (iii) un modelo basado en las características afectivas de la tarea, centrado en el análisis de los valores afectivos desarrollados con respecto a las distintas opciones en función de las contingencias de recompensa y castigo. Los resultados obtenidos, tanto en grupos de policonsumidores recreativos (Stout et al., 2005) como en grupos de consumidores severos de cocaína (Stout et al., 2004) indican que la pobre ejecución de los individuos drogodependientes en la IGT está relacionada con una evaluación alterada de las contingencias emocionales de recompensa y castigo implicadas en la tarea. Estos resultados apoyan las principales nociones teóricas del modelo del marcador somático y los resultados conductuales y emocionales de los estudios previos.

En conjunto, la evidencia empírica disponible indica que el deterioro de los procesos de toma de decisiones en individuos drogodependientes está relacionado con una evaluación inapropiada del valor emocional/ afectivo asociado a los distintos cursos de acción disponibles. En concreto, la toma de decisiones de los individuos drogodependientes parece sesgada por una valoración emocional excesiva de las recompensas asociadas a determinadas alternativas, y por una infraestimación de las potenciales consecuencias negativas asociadas a esas opciones (Bechara et al., 2002; Stout et al., 2004). Asimismo, al menos un subgrupo minoritario de individuos drogodependientes parece presentar déficits generalizados de miopía hacia el futuro, por lo se muestran incapaces de anticipar de modo global las consecuencias prospectivas de su conducta (Bechara & Damasio, 2002; Bechara et al., 2002). Ambos perfiles son

consistentes con las decisiones que los individuos drogodependientes tienden a adoptar en relación con el consumo, así como en otros ámbitos en su vida diaria.

### **3.2. Procesamiento de emociones en individuos drogodependientes**

De acuerdo con el modelo del marcador somático, debe existir un vínculo entre la capacidad para percibir y experimentar emociones y la capacidad para tomar decisiones adaptativas. Asimismo, las habilidades de percepción y experiencia emocional están implicadas de modo relevante en múltiples aspectos del funcionamiento cotidiano, incluyendo el manejo de relaciones interpersonales o la resolución de problemas de naturaleza social en las que los individuos drogodependientes suelen presentar importantes dificultades.

En relación con los procesos de percepción de emociones, diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de importantes alteraciones del reconocimiento de expresiones faciales emocionales en consumidores de distintas sustancias, si bien existe controversia en torno al tipo de emociones más frecuentemente implicadas. Por ejemplo Kornreich et al. (2001) mostraron alteraciones significativas del reconocimiento de expresiones faciales de felicidad e ira en consumidores de alcohol. En un estudio posterior (Kornreich et al., 2003), los autores contrastaron el reconocimiento de expresiones faciales en consumidores abstinentes de alcohol, opiáceos, y en un grupo de consumidores de ambas sustancias. En este caso, demostraron la existencia de un deterioro global más acusado del reconocimiento de emociones en los consumidores de alcohol y en consumidores mixtos de alcohol y opiáceos, mientras que los consumidores de opiáceos presentaron alteraciones más leves. También en consumidores de alcohol, Townshend y Duka (2004) detectaron un perfil diferente de alteraciones del reconocimiento de emociones. En este caso, los consumidores de alcohol presentaban importantes dificultades para identificar expresiones faciales de miedo, y para

discriminar entre expresiones faciales de ira y asco. Las alteraciones de los procesos de percepción emocional han sido también observadas en consumidores de MDMA (Hoshi, Bisla, & Curran, 2004). Estos autores demostraron que el consumo agudo de éxtasis puede favorecer la identificación de expresiones faciales durante el consumo agudo. En cambio, los efectos residuales de la sustancia producen un importante deterioro de la capacidad para reconocer expresiones emocionales, en particular en el caso de expresiones de miedo. Asimismo, se han detectado alteraciones de la percepción emocional asociadas al consumo de ketamina, una sustancia antagonista de los receptores NMDA (Abel et al., 2003).

Estas alteraciones en la identificación de expresiones emocionales han sido consistentemente relacionadas con diversos aspectos del funcionamiento clínico y social de los individuos drogodependientes. Por ejemplo, en el caso del alcohol, Kornreich et al. (2002) demostraron la existencia de relaciones significativas entre las alteraciones de percepción emocional y la presencia de mayores problemas interpersonales. Asimismo, Townshend y Duka (2004) asociaron el deterioro del reconocimiento de expresiones de miedo en alcohólicos con el número de desintoxicaciones previas realizadas por estos consumidores. En el caso del éxtasis, Hoshi et al. (2004) demostraron la asociación entre las alteraciones de la identificación de expresiones emocionales y las puntuaciones en medidas de empatía y agresividad.

Muy pocos estudios han analizado los procesos de experiencia emocional en individuos drogodependientes, a pesar de que en los consumidores de drogas, al igual que en los pacientes orbitofrontales, se observan con frecuencia dificultades para experimentar emociones apropiadas en relación con un amplio espectro de eventos vitales. La metodología utilizada en los estudios realizados se ha basado en la presentación de imágenes afectivas capaces de inducir estados emocionales en la

población normal. Este es el caso del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (International Affective Picture System, IAPS) que consiste en un extenso banco de imágenes afectivas clasificadas de acuerdo con sus valores normativos en relación con tres dimensiones de la emoción: la valencia (que indica si la respuesta emocional inducida es agradable o desagradable), el arousal (que indica si la respuesta inducida es activante o relajante) y el control (que indica si la respuesta emocional inducida puede/no puede ser controlada por el individuo). Utilizando el IAPS en un grupo de pacientes consumidores de opiáceos, Gerra et al. (2003) identificaron una importante reducción de la valoración subjetiva de los individuos drogodependientes en respuesta a un conjunto de imágenes de valencia desagradable. Asimismo, los autores identificaron una activación reducida de diversos marcadores neuroendocrinos (norepinefrina, cortisol y hormona adrenocorticotrópica) en respuesta a las imágenes desagradables en el grupo de individuos consumidores con respecto a los sujetos controles. En un estudio reciente (Aguilar de Arcos, Verdejo-García, Peralta, Sánchez-Barrera, & Pérez-García, 2005) se detectaron resultados similares en la modalidad de respuesta subjetiva en un grupo de policonsumidores de estimulantes y opiáceos. Específicamente, los individuos drogodependientes mostraron un aplanamiento de su respuesta emocional tanto ante imágenes agradables como desagradables. Los drogodependientes evaluaron como menos positivas imágenes consideradas agradables y excitantes por la población normal. Igualmente, los consumidores valoraron como menos negativas imágenes consideradas muy desagradables por la población normal. No obstante, se detectaron diferencias significativas en función de la droga de consumo principal, indicando que los consumidores preferentes de opiáceos presentaban un mayor aplanamiento de la respuesta afectiva, mientras que los consumidores de estimulantes presentaban una sensibilización de esta respuesta. En cambio, ambos grupos consumidores se



caracterizaron por un incremento de la sensación de control en relación con las emociones generadas por las imágenes (tanto agradables como desagradables). Esta sensación de sobre control puede estar relacionada con una mayor tendencia de estos individuos drogodependientes a auto-exponerse a situaciones potenciales de riesgo.

Los resultados de los estudios de experiencia emocional plantean importantes implicaciones sobre diversos aspectos clínicos de las drogodependencias. En concreto, se ha propuesto que el hecho de que los individuos drogodependientes presenten un aplanamiento de su respuesta emocional ante imágenes afectivas agradables y desagradables indica que estos individuos también presentan una respuesta emocional reducida ante estímulos reforzadores naturales ajenos a las drogas (como la comida o el sexo). Por el contrario, las drogas generan en los individuos drogodependientes un incremento exagerado de su respuesta emocional. Esta noción es consistente con la creciente evidencia procedente de estudios de actividad cerebral asociada al craving, que demuestran que los individuos drogodependientes presentan una sobreactivación de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional de recompensas en respuesta a estímulos relacionados con la sustancia de consumo (Childress et al., 1999; Kilts et al., 2001; Kilts, Gross, Ely, & Drexler, 2004; George et al., 2001; Grant et al., 1996; Tapert et al., 2004). En contraste, estos individuos muestran una reducción de la actividad neural en estas mismas regiones en respuesta a estímulos reforzadores naturales, como imágenes de contenido sexual (Garavan et al., 2000).

En conjunto, la evidencia empírica disponible indica que los individuos drogodependientes (consumidores de diversas drogas incluyendo alcohol, estimulantes y opiáceos) presentan importantes alteraciones en la percepción de emociones. Estas alteraciones son especialmente pronunciadas en el reconocimiento de expresiones de miedo, y en menor medida, de ira. Estas alteraciones están significativamente

relacionadas con diversos aspectos del funcionamiento clínico y cotidiano de los consumidores. Asimismo, los individuos drogodependientes presentan importantes alteraciones de experiencia emocional, manifestadas en un aplanamiento de su respuesta emocional ante estímulos agradables y desagradables, y en un sentimiento exagerado de control sobre las emociones generadas en respuesta a estos estímulos. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con importantes déficits motivacionales que hacen que los individuos drogodependientes muestren una preferencia exagerada por los efectos reforzantes de las drogas, en detrimento de otros reforzadores naturales. Ambas dimensiones, la percepción y la experiencia emocional, pueden estar implicadas de modo relevante en la toma de decisiones adaptativa. Sin embargo, la relación entre estos dos constructos permanece aún inexplorada.

### **3.3. Relación entre los procesos de toma de decisiones y otros procesos ejecutivos**

Los procesos de toma de decisiones constituyen mecanismos complejos, por lo que distintos componentes ejecutivos y emocionales pueden estar implicados en la capacidad para tomar decisiones adaptativas (Dunn et al., 2006).

De acuerdo con el modelo del marcador somático, los procesos de decisión implicados en la IGT dependen en gran medida de la formación de representaciones emocionales que anticipan las potenciales recompensas y castigos asociados a cada una de las opciones de respuesta (Bechara et al., 2000). Como hemos discutido previamente, esta noción es consistente con una extensa evidencia procedente de estudios que han aplicado técnicas psicofisiológicas (Bechara et al., 1997, 2002; Crone et al., 2004) y modelos cognitivos (Stout et al., 2004, 2005) al estudio de los patrones de ejecución de individuos normales y drogodependientes en la IGT. Asimismo, tanto los estudios iniciales del grupo de Iowa (Bechara et al., 2000, 2001) como estudios específicos en

individuos drogodependientes (Grant et al., 2000) han demostrado una clara disociación entre los procesos implicados en la ejecución de la IGT y los mecanismos implicados en la ejecución de diversos instrumentos de evaluación de las funciones ejecutivas (Stroop, Torre de Hanoi o TCTW). Por tanto, se ha propuesto que la IGT es una tarea más sensible a la implicación de aspectos motivacionales/ emocionales de la toma de decisiones, vinculados a la actividad del córtex orbitofrontal; mientras que las pruebas “tradicionales” de función ejecutiva se relacionan con aspectos más cognitivos, vinculados a la actividad del córtex prefrontal dorsolateral (Bechara et al., 2000).

Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que, además de los aspectos motivacionales y emocionales, la ejecución en la IGT puede estar relacionada con otros componentes cognitivos y ejecutivos. Por ejemplo, en una reciente crítica al modelo del marcador somático, Maia y McLelland (2004) demostraron que la programación de las recompensas y castigos asociados a las distintas opciones de la IGT es cognitivamente más accesible de lo inicialmente propuesto. Por tanto, la formación de computaciones cognitivas sobre las contingencias de recompensa y castigo asociadas a cada baraja podría ser tan importante como la formación de representaciones emocionales durante la tarea. La formación, el mantenimiento y la aplicación de estas computaciones cognitivas en la toma de decisiones requieren probablemente de la intervención de otros componentes ejecutivos, como la memoria operativa o las habilidades de planificación. Esta noción es consistente con una serie de estudios que han demostrado la implicación de procesos ejecutivos como la memoria operativa en el rendimiento en paradigmas análogos a la IGT (Hinson, Jameson, & Whitney, 2002; Jameson, Hinson, & Whitney 2004). No obstante, la implicación de la memoria operativa ha sido descartada por un reciente estudio que mostró patrones similares de ejecución entre individuos asignados a dos condiciones experimentales con distinta carga de memoria operativa (Turnbull

Evans, Bunce, Carzolio, & O'Connor, 2005). A pesar de la controversia, la potencial implicación de los procesos de memoria operativa y otros componentes ejecutivos (p.e., planificación) en los mecanismos de toma de decisiones es compatible con la acción de los marcadores somáticos (ver sección 2.1. *Especificaciones del modelo*). De hecho, diversos estudios en pacientes neurológicos e individuos drogodependientes sugieren que la memoria operativa y otros componentes asociados al funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral son *necesarios* pero no *suficientes* para la toma de decisiones adaptativa (Bechara & Martin, 2004; Manes et al., 2002; Verdejo-García, Vilar-López, Pérez-García, Podell, & Goldberg, 2006).

Una segunda línea de evidencia indica que las alteraciones de los procesos de toma de decisiones pueden estar asociadas con una incapacidad para actualizar el aprendizaje de las relaciones entre estímulos y reforzadores (Fellows & Farah, 2003, 2005). De acuerdo con esta hipótesis, en la IGT los pacientes orbitofrontales y los individuos drogodependientes tendrían dificultades para invertir aprendizajes previos en los que un determinado estímulo estaba asociado a la obtención de recompensas (como ocurre en las barajas desventajosas de la IGT, que inicialmente producen recompensas pero generan un resultado global negativo conforme la tarea avanza). Este déficit específico se define como una incapacidad para invertir o inhibir aprendizajes (reversal learning/inhibition). Fellows y Farah (2005a) demostraron la relevancia de este componente en un estudio en el que utilizaron una versión análoga de la IGT en la que se modificó el programa de contingencias original para que las barajas desventajosas estuvieran asociadas a importantes castigos desde las primeras elecciones (suprimiendo así las demandas de inversión de aprendizaje). En esta versión modificada, un grupo de pacientes orbitofrontales rindió al mismo nivel que un grupo de individuos controles. Aunque estos resultados no han sido replicados en drogodependientes, existen

similitudes entre los déficits de inversión de aprendizajes y las características clínicas de la adicción. Por ejemplo, en las adicciones el individuo actuaría guiado por hábitos internos y asociaciones previas entre el consumo de drogas y experiencias placenteras, y sería incapaz de invertir esta relación una vez que las relaciones entre el consumo y el refuerzo se han modificado, de modo que el estímulo que antes generaba placer ahora genera importantes consecuencias negativas.

Utilizando un nuevo instrumento diseñado para evaluar de manera específica la capacidad de invertir aprendizajes en contextos no estructurados similares a los de la vida real, Levine et al. (2000) demostraron importantes deterioros en pacientes con traumatismo craneoencefálico frontal. En esta prueba, el Test de Aplicación de Estrategias (Revised Strategy Application Test, R-SAT) los participantes deben invertir un patrón de respuesta que inicialmente produce los beneficios deseados, pero que progresivamente deja de ser beneficioso y conduce a una ejecución desadaptativa. En este sentido, las demandas del R-SAT son muy similares a las de la IGT, y se ha propuesto que la prueba puede ser una medida sensible a las alteraciones vinculadas al córtex orbitofrontal (Levine et al., 2000). En consonancia, un estudio reciente ha demostrado la existencia de alteraciones significativas del rendimiento en esta prueba en un grupo de consumidores de MDMA (Halpern et al., 2004). Sin embargo, hasta el momento no existen exploraciones de la relación entre la IGT (una medida en la que está potencialmente implicado un mecanismo de inversión de aprendizajes) y el R-SAT (una medida específica de este componente).

Por último, otros componentes de carácter motivacional han sido propuestos para explicar la ejecución en la IGT como medida de toma de decisiones adaptativas. Uno de estos componentes es la existencia de apatía. Es decir, puede que los individuos drogodependientes fracasen en la elección de opciones ventajosas simplemente porque

no están preocupados por las consecuencias futuras de esas decisiones (Dunn et al., 2006). En apoyo de esta noción, estudios recientes han detectado relaciones significativas entre medidas de apatía y medidas de orientación al futuro (Fellows & Farah, 2005b). Asimismo, se ha propuesto que variables de personalidad relacionadas con la sensibilidad a la recompensa y el castigo pueden también estar implicadas en el rendimiento en la tarea (Dunn et al., 2006; Verdejo-García, Recknor et al., 2005). Por ejemplo, desde modelos más cognitivos, Monterosso et al. (2001) demostraron que el rendimiento en la IGT estaba correlacionado con el índice de descuento asociado a la demora en la recompensa (en una medida de delay discounting) en un grupo de consumidores de cocaína.

En conjunto, la evidencia disponible indica que los procesos de toma de decisiones medidos por la IGT implican un conjunto de mecanismos integrados, incluyendo el procesamiento emocional de eventos recompensantes y castigos, procesos ejecutivos de memoria operativa o planificación, y aspectos motivacionales. No obstante, la evidencia hasta el momento sugiere que algunos de estos mecanismos (motivación, memoria operativa o planificación) son elementos necesarios pero no suficientes para tomar decisiones adaptativas (Bechara et al., 2000; Turnbull et al., 2005; Verdejo-García, Vilar-López et al., 2006) y que su implicación no es incompatible con la influencia de las representaciones emocionales propuestas por el modelo del marcador somático (Verdejo-García, Pérez-García, & Bechara, 2006; Dunn et al., 2006). También existe evidencia de la implicación de los mecanismos de inhibición/inversión de aprendizajes en la toma de decisiones (Fellows & Farah, 2005a) aunque esta hipótesis aún no ha sido explorada en individuos drogodependientes. Por último, aunque resulta de indudable interés investigar los subcomponentes específicos, cognitivos y emocionales, implicados en la toma de decisiones de la IGT, una de las

principales ventajas de esta tarea es su capacidad de predicción del funcionamiento cotidiano (Bechara et al., 2001; Verdejo-García, Bechara, Recknor, & Pérez-García, 2006). Por tanto, sería igualmente interesante contrastar la validez de esta tarea en relación con otras pruebas que se han mostrado eficaces en la identificación de problemas neuropsicológicos asociados al funcionamiento diario de los pacientes (por ejemplo, la Batería de Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome, BADS).

#### **4. Neurobiología de la toma de decisiones: Relación con los mecanismos neurales de las adicciones**

El desarrollo de avanzadas técnicas de neuroimagen funcional, incluyendo la resonancia magnética funcional (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography, PET), ha permitido investigar en vivo los sustratos neurales asociados al funcionamiento de procesos cognitivos complejos como la toma de decisiones. Estas investigaciones se han centrado en el análisis de la activación de distintos sistemas cerebrales durante la ejecución en tareas específicas de toma de decisiones (como la IGT o la Cambridge Gamble Task) y en la detección de asociaciones entre el funcionamiento basal de diversas regiones cerebrales de interés y el rendimiento en estas tareas. En esta sección discutiremos los principales sustratos neurales implicados en la activación de señales somáticas y en la toma de decisiones, revelados en estudios de neuroimagen realizados en individuos sanos e individuos drogodependientes.

##### **4.1. Mecanismos neurales y toma de decisiones: Hallazgos en individuos sanos**

En un estudio inicial, Ernst et al. (2002) se propusieron investigar los correlatos neurales de la toma de decisiones analizando el patrón de actividad cerebral (mediante

un registro continuo de PET) durante la ejecución de individuos sanos en la IGT. Los autores demostraron que los procesos de toma de decisiones implicados en la tarea activaban una amplia red de estructuras cerebrales, incluyendo diversas áreas del córtex prefrontal (dorsolateral y orbitofrontal), el córtex cingulado anterior, las cortezas insulares y la amígdala. La activación de estas regiones es consistente con las hipótesis neuroanatómicas del modelo del marcador somático (ver Figura 1) y con la noción de que las emociones desempeñan un papel crucial en los procesos de toma de decisiones. Específicamente, la amígdala es un núcleo subcortical que ha sido consistentemente relacionado con la evaluación afectiva de eventos emocionales, incluyendo expresiones faciales, eventos recompensantes y castigos (Bechara et al., 2003). Asimismo, el córtex orbitofrontal ha sido implicado en la valoración de las propiedades motivacionales y afectivas de estímulos relevantes para el organismo, incluyendo alimentos o recompensas monetarias (Arana et al., 2003); en el aprendizaje y la predicción de relaciones entre estímulos y recompensas (Knutson & Cooper, 2005); y en la selección de cursos de acción en función del valor motivacional de los estímulos y las representaciones previas de recompensa y castigo asociadas a estos estímulos (Arana et al., 2003; Bechara, 2002). Como discutimos previamente, se considera que ambas regiones están importantemente implicadas en la inducción de señales emocionales o marcadores somáticos en respuesta a inductores primarios (amígdala) y secundarios (córtex orbitofrontal) (Bechara et al., 2003).

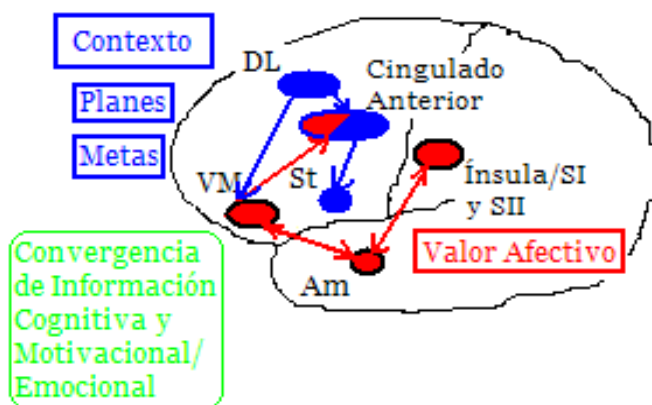
Por tanto, la amígdala y el córtex orbitofrontal parecen desempeñar funciones complementarias pero diferenciadas durante los procesos de toma de decisiones (Bechara et al., 2003). Por ejemplo, en un estudio reciente (Arana et al., 2003) los investigadores diseñaron diversos menús de restaurante adaptados a las preferencias individuales de cada participante, creando diversas opciones de menú máximamente



apetecibles. Posteriormente, analizaron la actividad cerebral de estos participantes mientras valoraban los distintos menús ofrecidos y seleccionaban uno de ellos. Los autores demostraron que la amígdala mostraba una activación selectiva cuando los individuos valoraban los distintos menús. Sin embargo, esta activación era independiente de que se requiriese decidir entre ellos. En cambio, el córtex orbitofrontal mostraba una activación diferencial cuando se requería que el individuo se decidiese por uno de los menús ofrecidos.

Otras estructuras relacionadas con la ejecución de individuos normales en la IGT (Ernst et al., 2002), como las cortezas insulares y el giro cingulado anterior, han sido vinculadas a la representación cerebral de señales autonómicas (pulso, tasa cardiaca, respuesta electrodermal) y estados corporales (Tranel, 2000). Por tanto, estas estructuras están íntimamente relacionadas con la generación de marcadores somáticos y la consolidación de estados afectivos y sentimientos (Bechara, 2003). En cambio, otra serie de estructuras reveladas por el estudio, incluyendo el córtex prefrontal dorsolateral y la porción dorsal del córtex cingulado, parecen más relacionadas con aspectos cognitivos de la toma de decisiones. En concreto, la porción dorsal del córtex cingulado está vinculada a la resolución del conflicto y la selección de cursos de acción específicos, y diversos estudios han demostrado su implicación en la inhibición de respuestas automáticas en favor de la selección de respuestas más adaptadas al contexto (Bolla et al., 2004). Mientras tanto, el córtex prefrontal dorsolateral ha sido consistentemente relacionado con la memoria operativa, y por tanto, con la capacidad para mantener “on line” información relativa a las características actuales del contexto o situación, y su conexión con representaciones de experiencias pasadas, y de planes, objetivos y expectativas futuras (Stuss & Knight, 2002).

En conjunto, los estudios de neuroimagen realizados en individuos sanos han contribuido a dilucidar los sustratos neurales de los mecanismos cognitivos y afectivos implicados en la toma de decisiones. Las funciones de estas regiones cerebrales son consistentes con las propuestas del modelo del marcador somático, enfatizando la relevancia de estructuras implicadas en la evaluación de la relevancia afectiva de eventos recompensantes y castigos, el análisis del contexto cognitivo y su interacción con las expectativas, objetivos y metas del organismo, y la resolución del conflicto mediante la inhibición de respuestas automáticas y la selección de cursos de acción adaptativos. En la Figura 4, presentamos una representación gráfica de los distintos sistemas neurales implicados en la toma de decisiones.



**Figura 4.** Modelo esquemático de las diversas estructuras corticales y subcorticales implicadas en los procesos de toma de decisiones.

Nota. Am, amígdala; DL, córtex prefrontal dorsolateral; St, estriatum; SI/II, cortezas somatosensoriales primaria y secundaria; VM, córtex prefrontal ventromedial/orbitofrontal.

#### 4.2. Mecanismos neurales y toma de decisiones: Hallazgos en individuos drogodependientes.

Diversos estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los individuos drogodependientes presentan alteraciones significativas de los sustratos neurales

implicados en la activación y el procesamiento de señales emocionales, y en los procesos de toma de decisiones.

La mayoría de estos estudios se han centrado en el análisis de los patrones de activación asociados al rendimiento de individuos drogodependientes en la IGT y otros paradigmas similares, como la Cambridge Gamble Task. Por ejemplo, Bolla et al. (2003) utilizaron registros de PET para analizar la actividad cerebral de individuos consumidores de cocaína durante la ejecución en la IGT. Estos autores mostraron que los consumidores de cocaína presentaban una mayor activación del córtex orbitofrontal derecho, y una menor activación del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, con respecto a los individuos controles. La activación del córtex orbitofrontal estaba directamente relacionada con la ejecución conductual de ambos grupos en la IGT. Asimismo, la activación de esta región estaba negativamente correlacionada con la cantidad de consumo de cocaína en los individuos drogodependientes. Estos autores obtuvieron resultados similares en un análisis de la actividad cerebral asociada a la ejecución de un grupo de consumidores de cannabis en la IGT (Bolla et al., 2005). En este estudio, los consumidores de cannabis mostraron una menor activación del córtex orbitofrontal lateral y el córtex prefrontal dorsolateral derechos. Asimismo, cuando se dividió en dos subgrupos a los consumidores de cannabis en función de su nivel de severidad de consumo (consumidores severos vs. consumidores leves) se detectó una menor activación del córtex orbitofrontal medial izquierdo en los consumidores más severos con respecto a los consumidores ligeros.

En un estudio reciente, Ersche et al. (2005) analizaron el patrón de actividad cerebral de individuos consumidores de heroína y anfetaminas en la Cambridge Gamble Task. Con respecto a la IGT, la tarea de Cambridge tiene importantes ventajas para el diseño de estudios de neuroimagen funcional, ya que fue diseñada para aislar la

medición de los procesos de toma de decisiones con respecto a otros mecanismos cognitivos potencialmente implicados en el rendimiento de la IGT. No obstante, los autores obtuvieron resultados similares a los de los estudios previos en la IGT, ya que los individuos drogodependientes mostraron una mayor activación del córtex orbitofrontal izquierdo, y una menor activación del córtex dorsolateral derecho, con respecto a los individuos controles (la localización es idéntica aunque la lateralización está invertida con respecto a los resultados de Bolla et al., 2003 en cocaína). Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre los patrones de activación de los consumidores de heroína vs. anfetaminas, ni entre los de consumidores activos vs. consumidores abstinentes de ambas drogas. Fishbein, Eldreth et al. (2005) también analizaron la actividad cerebral durante la ejecución en la Cambridge Gamble Task en un grupo heterogéneo de consumidores de diversas drogas. En este estudio, los individuos drogodependientes mostraron una menor activación de la porción dorsal del córtex cingulado anterior con respecto a los controles. Asimismo, se detectaron correlaciones significativas entre la elección de opciones de riesgo en la tarea y la actividad del córtex orbitofrontal, el córtex cingulado anterior, el córtex insular/parietal y el hipocampo.

Por otro lado, Paulus y colaboradores (Paulus et al., 2002; Paulus, Hozack, Frank, Brown, & Schuckit 2003) también han analizado los patrones de activación cerebral en individuos consumidores de meta-anfetaminas utilizando un nuevo procedimiento, la tarea de predicción de dos opciones (Two-choice prediction task). Este instrumento también evalúa mecanismos de decisión en condiciones de incertidumbre. Sin embargo, al contrario que en el caso de la IGT o la Cambridge Gamble Task, en esta tarea no está implicada la evaluación de incentivos de recompensa y castigo. No obstante, los resultados de estos estudios (Paulus et al., 2002, 2003) son

similares a los de estudios previos, indicando una reducción de la actividad de diversas regiones durante la ejecución de los individuos consumidores en la tarea, incluyendo el córtex orbitofrontal, el córtex prefrontal dorsolateral y las cortezas insulares y parietales inferiores. Asimismo, la activación del córtex orbitofrontal estaba directamente relacionada con la duración del consumo de meta-anfetamina en los consumidores.

Otro grupo de estudios se ha centrado en el análisis de la relación entre el metabolismo basal de un conjunto de regiones de interés dentro del contexto de la toma de decisiones y el rendimiento conductual de individuos drogodependientes en tareas de decisión (específicamente, en la IGT). Estos estudios también han puesto de manifiesto la existencia de correlaciones directas entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en la IGT y el funcionamiento basal de regiones frontales, como el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex cingulado anterior (Adinoff et al., 2003; Tucker et al., 2004) y los giros frontales medial y superior (Tucker et al., 2004).

Los estudios de neuroimagen y toma de decisiones revisados indican que múltiples áreas cerebrales relacionadas con la toma de decisiones están también implicadas en el procesamiento de las propiedades motivacionales de estímulos relevantes para el organismo. En consonancia, diversos estudios de neuroimagen funcional han demostrado que existe un importante solapamiento entre las áreas cerebrales activadas durante la elicitación de respuestas de “craving” o deseo de consumir la sustancia y las regiones implicadas en la toma de decisiones. Por ejemplo, diversos paradigmas de inducción de “craving” a través de audio, imágenes o vídeos que muestran escenas de consumo de drogas han observado que los individuos drogodependientes presentan un incremento de la activación de regiones como el córtex orbitofrontal, el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex cingulado, las cortezas insulares y la amígdala en respuesta a estas imágenes (Bonson et al., 2002; Childress et al., 1999; Garavan et al.,

2000; George et al., 2001; Grant et al., 1996; Kilts et al., 2001, 2004; Tapert et al., 2004). Por el contrario, estas mismas áreas muestran una actividad reducida en respuesta a la presentación de estímulos motivacionales agradables y desagradables (Garavan et al., 2000; Wexler et al., 2001). Estos estudios sugieren que los mismos mecanismos implicados en la evaluación emocional de reforzadores naturales (alimentos, sexo) y en la toma de decisiones adaptativa, están también implicados en la evaluación del valor motivacional de estímulos asociados al consumo de drogas (Garavan et al., 2000). Por tanto, es razonable sugerir que el consumo de drogas afecta selectivamente los mecanismos implicados en la valoración y selección de opciones de respuesta adaptativas para el organismo. Las alteraciones provocadas por las drogas en estos mecanismos pueden afectar a los procesos de toma de decisiones de los sujetos drogodependientes, sesgándolos hacia el consumo de drogas en perjuicio de otras opciones más adaptativas para el organismo.

En conjunto, la evidencia disponible indica que los deterioros de toma de decisiones de los individuos drogodependientes están relacionados con alteraciones significativas de la actividad de regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de señales emocionales (ínsula, cortezas parietales inferiores, córtex orbitofrontal), la valoración motivacional de reforzadores (córtex orbitofrontal), el procesamiento activo de representaciones cognitivas –memoria operativa y planificación (córtex prefrontal dorsolateral) y la resolución de conflictos y selección de cursos de acción (córtex cingulado anterior). Asimismo, este conjunto de regiones se solapa considerablemente con las áreas neurales implicadas en la activación motivacional y emocional asociada a la respuesta de “craving” en individuos consumidores, y en la valoración de reforzadores naturales en individuos normales. Por tanto, podemos concluir que el consumo de drogas está asociado con alteraciones de las regiones cerebrales encargadas

de evaluar la significación emocional/motivacional de estímulos y eventos relevantes y de tomar decisiones adaptativas. Estas alteraciones neurales son consistentes con las hipótesis anatómicas del modelo del marcador somático, y con la potencial influencia de los marcadores somáticos sobre la toma de decisiones.

### **5. Relevancia de las alteraciones de toma de decisiones sobre aspectos clínicos y sociales de las drogodependencias**

Los problemas de toma de decisiones constituyen por sí mismos uno de los aspectos definitorios de los procesos adictivos. Los consumidores de drogas tienden a elegir el consumo de sustancias, a pesar del incremento de sus consecuencias negativas sobre diversos aspectos vitales, incluyendo su salud física y psicológica, y sus relaciones laborales, familiares y sociales (Bechara et al., 2001). Por tanto, las alteraciones de los procesos de toma de decisiones afectan directamente a un amplio espectro de problemas pertenecientes a las dimensiones sociales y clínicas de las drogodependencias.

En el ámbito social y de funcionamiento diario, diversos estudios han analizado la relación entre el rendimiento en toma de decisiones y la existencia de problemas ocupacionales, sociales y legales. En el estudio inicial de Bechara y colaboradores en individuos drogodependientes (Bechara et al., 2001) se detectó una correlación significativa entre el rendimiento adaptativo en la IGT y la capacidad para mantener un empleo estable. Estos resultados han sido replicados y ampliados en un estudio reciente (Verdejo-García, Bechara et al., 2006) en el que se detectaron relaciones significativas entre las alteraciones de toma de decisiones (medidas por distintas versiones de la IGT) y una mayor incidencia de problemas médicos, de empleo, sociales, familiares y legales. Asimismo, el rendimiento de individuos drogodependientes en toma de decisiones se ha relacionado con una mayor probabilidad de implicación en conductas de riesgo (Gonzalez et al., 2005).

En el ámbito clínico, uno de los principales problemas asociados al tratamiento de las drogodependencias es el alto porcentaje de recaídas. Los problemas de los consumidores de drogas para anticipar las consecuencias negativas de determinadas opciones de respuesta pueden incrementar significativamente el riesgo de que se produzcan estas recaídas. Esta relación ha sido documentada por un reciente estudio de neuroimagen funcional (Paulus et al., 2005). En este estudio, los autores demostraron que la activación anormal del córtex orbitofrontal y el córtex cingulado durante la ejecución en una tarea de toma de decisiones predecía significativamente el índice de recaídas de individuos drogodependientes en tratamiento hasta un año después.

Asimismo, estudios recientes han destacado el papel de los procesos de toma de decisiones en la adherencia a tratamientos farmacológicos, como los tratamientos de mantenimiento de metadona o buprenorfina, o los tratamientos retrovirales (Mintzer & Stitzer, 2002). A nivel de psicopatología, los deterioros de toma de decisiones han sido también relacionados con condiciones psiquiátricas comórbidas, como el trastorno bipolar (Clark, Iversen, & Goodwin, 2001) o el juego patológico (Bechara, 2003), y con una mayor probabilidad de suicidio en poblaciones vulnerables (Jollant et al., 2005).

Por otro lado, a nivel de prevención, la investigación de los procesos de toma de decisiones puede contribuir a planificar estrategias de prevención dirigidas específicamente a modelar la toma de decisiones en poblaciones de alto riesgo, especialmente adolescentes y jóvenes. La adolescencia es un periodo crítico de vulnerabilidad, durante el que se producen importantes procesos de maduración cerebral en distintas regiones implicadas en los procesos de inhibición de respuestas impulsivas y toma de decisiones (Chambers, Taylor, & Potenza, 2003). Por tanto, el hecho de que los procesos de toma de decisiones aún no estén plenamente desarrollados durante este periodo hace que la población adolescente sea especialmente vulnerable al consumo de



drogas, y a otras decisiones impulsivas/ irracionales relacionadas con el consumo, incluyendo las relaciones sexuales de riesgo o la conducción bajo los efectos de las drogas. En este contexto, la intervención primaria sobre los procesos de toma de decisiones puede tener un importante impacto sobre el éxito de los programas de prevención del abuso de drogas.

En conjunto, la evidencia disponible indica que las alteraciones de los procesos de toma de decisiones están íntimamente relacionadas con importantes aspectos sociales y clínicos de las drogodependencias. Asimismo, las alteraciones de toma de decisiones pueden afectar al tratamiento clínico de otros trastornos comórbidos que son frecuentes en población drogodependiente, incluyendo trastornos del estado de ánimo y de la personalidad (Clark et al., 2001; Jollant et al., 2005) o el juego patológico (Bechara, 2003). Esta relación es de extraordinaria relevancia, ya que la comorbilidad psiquiátrica y el juego patológico constituyen fenómenos emergentes entre la población drogodependiente. Los procesos de toma de decisiones también tienen un impacto directo sobre la prevención de recaídas (Paulus et al., 2005), por lo que podrían contribuir a explicar por qué algunos individuos drogodependientes vuelven a tomar drogas incluso mucho tiempo después de haber finalizado con éxito el tratamiento y haber abandonado el consumo. Por último, un área aún inexplorada es la de la aplicación del estudio de los procesos de toma de decisiones al diseño de programas de prevención en poblaciones vulnerables, como es el caso de la población adolescente.

**capítulo 3**

**ALTERACIONES NEURALES ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS**

### **1. Neuroimagen y drogodependencias: Aspectos teóricos y metodológicos**

El consumo de sustancias psicoactivas ha sido relacionado con alteraciones neuropsicológicas vinculadas al funcionamiento de diversas regiones cerebrales corticales, subcorticales y mediales (Verdejo-García et al., 2004). Los sistemas cerebrales afectados por el consumo incluyen áreas directamente implicadas en los efectos agudos reforzantes de las drogas (específicamente, los circuitos de recompensa mesolímbico y mesocortical) pero también regiones implicadas en procesos motivacionales, emocionales, cognitivos y ejecutivos (Volkow et al., 2004). En los últimos años, el extraordinario desarrollo de las técnicas de imagen cerebral (neuroimagen estructural y funcional) ha permitido investigar con mayor precisión la naturaleza, localización y extensión de estas alteraciones cerebrales asociadas al consumo de drogas.

Por un lado, las técnicas de neuroimagen se han aplicado al estudio “en vivo” de los efectos agudos de la administración de distintas sustancias, sus mecanismos de acción, y su relación con el desarrollo de los procesos adictivos (Breiter et al., 1997; Risinger et al., 2005). Por otro lado, estas técnicas se han aplicado al estudio de adaptaciones o alteraciones neurales estables producidas por los efectos crónicos del consumo de drogas sobre diversos sistemas cerebrales implicados en mecanismos cognitivos y emocionales. Estas modificaciones neurales estables asociadas al consumo crónico están relacionadas de un modo más directo con los déficits neuropsicológicos observados en individuos drogodependientes (ver Capítulo 1) por lo que constituyen el principal foco de interés de este Capítulo.

La aplicación de avanzadas técnicas de neuroimagen estructural (como el análisis volumétrico de imágenes de resonancia magnética o el tensor de difusión) y funcional (Tomografía por Emisión de Positrones-PET, Tomografía Computerizada por

Emisión de Fotón Único-SPECT o resonancia magnética funcional-fMRI) ha producido importantes avances en la investigación de las alteraciones neuroanatómicas y neuropsicológicas asociadas al consumo crónico de drogas. Específicamente, estas técnicas de neuroimagen, junto con el desarrollo de estudios animales y neuropatológicos, han contribuido a dilucidar cuestiones como: (i) “por qué” se producen alteraciones neuropsicológicas relativamente estables asociadas al consumo de drogas de abuso (a través de qué mecanismos cerebrales) o (ii) “dónde” se producen estas alteraciones (en qué regiones cerebrales específicas).

En relación con los mecanismos cerebrales implicados en las alteraciones neuropsicológicas, diversos estudios indican que el consumo prolongado de drogas puede producir importantes cambios en la morfología del cerebro. Estos cambios, observados mediante técnicas de neuroimagen estructural (como la resonancia magnética o el tensor de difusión) incluyen atrofia, lesiones y pérdida neuronal o reducciones de la densidad sináptica en la sustancia gris; ensanchamientos del espacio ventricular y pericortical; o alteraciones de las fibras y tractos de la sustancia blanca (Franklin et al., 2002; Liu, Matochick, Cadet, & London 1998; Lim Choi, Pomara, Wolkin, & Rotrosen, 2002; Pascual-Leone, Dhuna, & Anderson, 1991; Robinson & Kolb, 1999). Por otro lado, el consumo de drogas puede producir cambios en el funcionamiento del cerebro, a través de procesos de reorganización metabólica de distintos sistemas de neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina o el GABA. Estas alteraciones, observadas mediante técnicas de neuroimagen funcional (como fMRI, SPECT o PET, incluyendo la administración y visualización de isótopos que se adhieren selectivamente a receptores y transportadores implicados en la producción de neurotransmisores específicos), incluyen reducciones del flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral de regiones específicas, y reducciones de la densidad y

disponibilidad de receptores y transportadores de neurotransmisores en diversos circuitos cerebrales (Volkow et al., 2004). Ambos tipos de alteraciones (morfológicas y funcionales) han sido asociadas al rendimiento de individuos drogodependientes en índices neuropsicológicos específicos (Fein, Di Sclafani, & Meyerhoff, 2002; Goldstein et al., 2004).

En relación con la cuestión de “dónde” se producen estas alteraciones, diversas técnicas de neuroimagen estructural y funcional han contribuido a determinar las regiones cerebrales más afectadas por el consumo crónico de drogas. Aunque la localización y extensión de estas alteraciones dependen en cierta medida del tipo de droga consumida y los patrones de consumo de estas drogas, diversos estudios han puesto de manifiesto la prominencia de estas alteraciones en sistemas corticales frontales y temporales (incluyendo áreas implicadas en los mecanismos de memoria y control ejecutivo) y en un amplio rango de regiones mediales y subcorticales implicadas en mecanismos de recompensa (área tegmental ventral, estriatum, amígdala extendida) y memoria (hipocampo) (Garavan & Stout, 2005; Verdejo-García et al., 2004; Volkow et al., 2004). Asimismo, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen, como el tensor de difusión, ha permitido detectar alteraciones en los tractos de asociación fronto-subcorticales de la sustancia blanca.

Por tanto, la localización de estas áreas afectadas se solapa considerablemente con las regiones potencialmente responsables de los deterioros neuropsicológicos descritos en el Capítulo 1. Una importante contribución a esta cuestión ha sido la aplicación de técnicas de fMRI al estudio de patrones de activación cerebral “en vivo” durante la ejecución en diversas tareas neuropsicológicas dirigidas a la evaluación de procesos específicos (como activación emocional, memoria o control ejecutivo). Esta metodología ha permitido investigar de una manera más directa y precisa la relación

entre los deterioros neuropsicológicos y las alteraciones neurales de individuos drogodependientes. Los resultados de estos estudios de imagen funcional durante la ejecución de tareas cognitivas y ejecutivas han confirmado la relevancia de sistemas neurales fronto-subcorticales en los efectos neurobiológicos del consumo de drogas (Garavan & Stout, 2005; Sullivan & Pfefferbaum, 2005).

## **2. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo de drogas**

En esta sección discutiremos la creciente evidencia disponible en relación con la existencia de alteraciones cerebrales estables (asociadas al consumo crónico de sustancias) en consumidores de distintas drogas de abuso con efectos diferenciados sobre el SNC, incluyendo cocaína, opiáceos, cannabis, éxtasis y alcohol. Para ello, discutiremos los resultados de estudios de neuroimagen estructural y funcional en condiciones basales, y estudios de neuroimagen funcional en condiciones de activación asociada al rendimiento en tareas neuropsicológicas específicas (mediante fMRI o PET trazado con oxígeno). Asimismo, discutiremos las relaciones observadas entre las medidas de neuroimagen y el rendimiento de individuos drogodependientes en diversas pruebas y baterías neuropsicológicas.

### **2.1. Cocaína y estimulantes**

#### *Hallazgos estructurales*

Diversos estudios han analizado la existencia de alteraciones morfológicas en consumidores de cocaína. Los estudios estructurales se han centrado especialmente en el análisis específico de regiones prefrontales (incluyendo sus principales subdivisiones: el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior) y regiones límbico-subcorticales (como la amígdala extendida). No obstante, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis de imágenes (como la Morfometría Basada en análisis de Voxels-MBV) ha permitido un análisis más exhaustivo y detallado del conjunto del

cerebro, sin necesidad de determinar “a priori” regiones de interés. Por ejemplo, Franklin et al. (2002) utilizaron esta técnica de análisis (MBV) en un grupo de consumidores de cocaína en situación de abstinencia (de 3 a 5 días). Los autores detectaron reducciones en la densidad del tejido de la sustancia gris (que oscilaban entre un 5 y un 11%), pero no de la sustancia blanca, en diversas regiones prefrontales (córtex orbitofrontal y cíngulo anterior), las cortezas temporales superiores, y las ínsulas.

Debido a la especial relevancia de las regiones prefrontales sobre los mecanismos de control ejecutivo normalmente afectados en consumidores de cocaína, Matochik et al. (2003) centraron sus análisis de MBV en 13 regiones de interés dentro de estas áreas prefrontales. En su estudio, detectaron reducciones significativas de la concentración de sustancia gris (aunque no de sustancia blanca) en 10 de esas 13 subdivisiones en el grupo de consumidores de cocaína, incluyendo el giro cíngulo anterior ventral y dorsal, el córtex prefrontal lateral y los aspectos laterales y mediales del córtex orbitofrontal. La existencia de reducciones de la concentración de sustancia gris en regiones prefrontales es consistente con los resultados de diversos estudios previos con resonancia magnética en consumidores crónicos de cocaína (Fein et al., 2002; Liu et al., 1998; O’Neill, Cardenas, & Meyerhoff, 2001). No obstante, otros estudios han destacado la existencia de importantes alteraciones estructurales en el córtex temporal, en ausencia de alteraciones prefrontales, en individuos consumidores de cocaína y anfetaminas (Bartzokis, Beckson et al., 2000). Por otro lado, en un estudio específico de la morfología de la amígdala, Makris et al. (2004) mostraron reducciones de hasta un 23% del volumen de esta región en consumidores de cocaína.

En contraste con las investigaciones previas mencionadas, varios estudios recientes han revelado alteraciones de la sustancia blanca en consumidores de cocaína (Bartzokis et al., 1999; Lim et al., 2002; Lyoo et al., 2004; Moeller et al., 2005). Estas

alteraciones han sido específicamente observadas en la microestructura de la sustancia blanca localizada en las regiones prefrontales inferiores y en las cortezas insulares (Bartzokis et al., 1999; Lim et al., 2002; Lyoo et al., 2004) por lo que pueden estar relacionadas con la interrupción de conexiones entre sistemas frontales y límbicos. Asimismo, se han observado reducciones de la integridad de las fibras de sustancia blanca en la sección anterior del cuerpo caloso, que pueden estar también relacionadas con alteraciones prefrontales y deterioros neuropsicológicos de las funciones ejecutivas (Moeller et al., 2005).

#### *Hallazgos funcionales*

Diversos estudios han revelado alteraciones del flujo sanguíneo, la perfusión y el metabolismo regional del cerebro en consumidores de cocaína y otros estimulantes. Estas alteraciones se han observado preferentemente en áreas corticales prefrontales, parietales y temporales, y en estructuras subcorticales como el estriatum. Por ejemplo, Volkow et al. (1993) detectaron reducciones significativas del metabolismo regional del córtex prefrontal (relacionadas con una menor concentración de receptores de dopamina en esta región) en consumidores de cocaína. Asimismo, se han detectado alteraciones estables de la perfusión cerebral (medida con SPECT) de regiones prefrontales, parietales y temporales en consumidores de cocaína, incluso después de periodos prolongados de abstinencia (Gottschalk & Kosten, 2002; Kosten et al., 1998). Estos resultados son consistentes con los hallazgos derivados de estudios de neuroimagen funcional en otras drogas estimulantes, como las anfetaminas. Por ejemplo, Chang et al. (2002) demostraron la existencia de reducciones del flujo sanguíneo en regiones frontales inferiores y en el córtex parietal lateral en consumidores crónicos de meta-anfetaminas. Asimismo, el grupo de Volkow, en dos estudios sucesivos (Volkow Chang, Wang, Fowler, Ding et al., 2001; Volkow Chang, Wang, Fowler, Franceschi et



al., 2001) ha observado incrementos del metabolismo regional del córtex parietal, y reducciones del metabolismo de regiones frontales (córtex orbitofrontal) y subcorticales (tálamo y ganglios basales, incluyendo el estriatum) en grupos de consumidores de anfetaminas.

Por otro lado, los estudios centrados en el funcionamiento de sistemas neuroquímicos específicos se han focalizado especialmente en el estudio de los circuitos dopaminérgicos, ya que se ha propuesto que los deterioros vinculados al consumo de cocaína están asociados a neuroadaptaciones provocadas por la sobre-estimulación de las vías dopaminérgicas y la consecuente hipo-activación o el agotamiento de estas vías una vez abandonado el consumo (Gruber & Yurgelun-Todd, 2001). En este sentido, se han observado reducciones persistentes de la concentración basal de receptores y transportadores dopaminérgicos al nivel del estriatum y el córtex prefrontal/orbitofrontal en consumidores de cocaína y anfetaminas (Sekine et al., 2001; Volkow et al., 1993, 1997). Asimismo, diversos estudios han investigado la disponibilidad de receptores dopaminérgicos a través del análisis de la respuesta “en vivo” a la administración de sustancias competidoras que mimetizan los efectos farmacológicos agudos de la cocaína (como la racloprida). Estos estudios han mostrado niveles inferiores de ocupación de receptores de dopamina en respuesta a la administración de racloprida en consumidores de cocaína y meta-anfetaminas en el córtex orbitofrontal y los ganglios basales (Schlaepfer et al., 1997; Volkow, Chang et al., 2001).

Si bien existe una clara predominancia de estudios de neuroimagen relacionados con la dopamina en consumidores de estimulantes, también existe evidencia de alteraciones de los circuitos de la serotonina (Paine, Dringenberg, & Olmstead, 2003) y el GABA (Ke et al., 2004) en consumidores de cocaína y anfetaminas. Al igual que en

el caso de la dopamina, estas alteraciones consisten en reducciones significativas de la disponibilidad de estos neurotransmisores.

*Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

Diversos estudios de neuroimagen funcional (utilizando técnicas de fMRI y PET con oxígeno) han investigado los patrones de activación cerebral de consumidores de cocaína, en comparación con grupos de individuos sanos, en respuesta a las demandas cognitivas de tareas conductuales específicas. Considerando la existencia de deterioros neuropsicológicos específicos de las funciones ejecutivas en consumidores de cocaína (ver Capítulo 1), y la relevancia de estas alteraciones ejecutivas para el desarrollo de los procesos adictivos (Goldstein & Volkow, 2002), la mayoría de estos estudios de imagen funcional se han centrado en el análisis de procesos de memoria operativa, inhibición de respuesta y toma de decisiones.

Por ejemplo, dos estudios recientes han analizado la activación cerebral asociada a la ejecución en tareas de inhibición atencional (Stroop) y motora (Go/ No Go). Utilizando el Stroop, Bolla et al. (2004) demostraron que los consumidores de cocaína presentaban una menor activación del córtex cingulado anterior izquierdo y el córtex prefrontal lateral derecho durante la condición de interferencia/ inhibición atencional de esta tarea. En contraste, los consumidores presentaban una mayor activación del córtex cingulado anterior derecho. En el caso de la tarea Go/No Go, Kaufman, Ross, Stein, y Garavan (2003) observaron que los consumidores de cocaína presentaban reducciones de la activación del córtex cingulado anterior, el área suplementaria motora adyacente y las cortezas insulares durante los ensayos No Go de la tarea (en los que se requiere inhibir deliberadamente una respuesta automatizada). Asimismo, en una tarea compleja implicando habilidades de inhibición motora y memoria de trabajo, Hester y Garavan (2004) detectaron reducciones de la activación del córtex cingulado anterior y el córtex

prefrontal derecho en consumidores de cocaína. Estas reducciones eran más marcadas conforme incrementaba la dificultad de las demandas de memoria e inhibición. En contraste, los individuos consumidores de cocaína mostraban un incremento de la activación del cerebelo en respuesta a las demandas de la tarea.

En conjunto, estas diferencias de activación en respuesta a las demandas de tareas de inhibición y memoria operativa son consistentes con los resultados obtenidos en tareas de toma de decisiones, que revisamos en el Capítulo 2 (ver sección 4.2. *Mecanismos neurales y toma de decisiones: Hallazgos en individuos drogodependientes*). Al igual que en el caso de otros procesos ejecutivos, el rendimiento de los consumidores de cocaína y anfetaminas en tareas de toma de decisiones ha sido relacionado con una reducción de la activación de diversas regiones prefrontales, como el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior, durante la ejecución en estas tareas (Bolla et al., 2003; Ersche et al., 2005).

*Relación entre el metabolismo cerebral en condiciones basales y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas*

Varios estudios han investigado posibles correlaciones entre medidas de la estructura o el metabolismo cerebral en condiciones basales (con resonancia magnética, PET o SPECT) y el rendimiento en tareas/ baterías neuropsicológicas asociadas al funcionamiento de distintas regiones cerebrales en consumidores de cocaína, o en consumidores mixtos de cocaína y alcohol. En este tipo de diseños, se seleccionaron previamente una serie de regiones cerebrales de interés, en función de su relación propuesta con el rendimiento en funciones neuropsicológicas específicas, y posteriormente se analizaron las correlaciones entre estas regiones de interés y los índices neuropsicológicos seleccionados.

Por ejemplo, Fein et al. (2002) analizaron la relación entre medidas de volumen cerebral en distintas áreas de interés (4 regiones: córtex prefrontal, parietal, temporal y occipital) y la ejecución de individuos consumidores de cocaína abstinentes durante 6 semanas en una amplia batería neuropsicológica (incluyendo pruebas de tiempo de reacción, procesamiento visuo-espacial, memoria, atención y control ejecutivo). Estos autores observaron la existencia de correlaciones directas significativas entre el volumen regional del córtex prefrontal y el rendimiento de los consumidores de cocaína (y cocaína+alcohol) en tareas de funciones ejecutivas, incluyendo tareas de razonamiento. Asimismo, Goldstein et al. (2004) investigaron las correlaciones entre cuatro dominios cognitivos derivados del análisis factorial de una batería de pruebas neuropsicológicas (Conocimiento verbal, Memoria verbal, Memoria visual y Atención/función ejecutiva) y el metabolismo regional de un conjunto de áreas de interés asociadas al sistema de recompensa cerebral (córtex prefrontal dorsolateral, córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior, ganglios de la base, hipocampo y tálamo) en un grupo mixto de consumidores de cocaína y alcohol. Estos autores detectaron correlaciones directas significativas entre el metabolismo regional del córtex cingulado anterior y el rendimiento de los consumidores de cocaína en el dominio de atención/función ejecutiva. Asimismo, se observaron correlaciones significativas entre el metabolismo del córtex prefrontal dorsolateral y la ejecución en los dominios de memoria y atención/función ejecutiva.

Otros estudios han puesto de manifiesto la relación entre el metabolismo regional basal de áreas prefrontales y el rendimiento en otros componentes relacionados con el control ejecutivo en consumidores de cocaína. Por ejemplo, se han detectado correlaciones significativas entre un mayor metabolismo regional del giro orbitofrontal y una peor ejecución en el test de Stroop en consumidores de cocaína (Goldstein

Volkow, Wang, Fowler, & Rajaram, 2001). Asimismo, distintos estudios han puesto de manifiesto la relación entre el metabolismo basal del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior y el rendimiento en tareas de toma de decisiones (Adinoff et al., 2003; Tucker et al., 2004).

#### *Resumen de resultados de estudios de neuroimagen en Cocaína*

En conjunto, la evidencia procedente de estudios de neuroimagen estructurales y funcionales en consumidores de cocaína indica de manera consistente la existencia de alteraciones significativas y estables en diversas regiones dentro del córtex prefrontal (córtex prefrontal dorsolateral, córtex orbitofrontal y córtex cingulado anterior) y la sustancia blanca adyacente, y en determinadas estructuras subcorticales, como las ínsulas, la amígdala extendida y los ganglios basales. Asimismo, estas alteraciones están relacionadas con reducciones significativas del nivel de receptores y transportadores dopaminérgicos en estas áreas. Por otro lado, los estudios de imagen funcional que han analizado la activación cerebral asociada al rendimiento en tareas de función ejecutiva han demostrado que estas mismas regiones (las diversas subdivisiones prefrontales, las ínsulas y los ganglios basales) muestran una actividad reducida en respuesta a las demandas de tareas de memoria operativa, inhibición y toma de decisiones. Finalmente, se han observado correlaciones significativas entre el metabolismo basal de las diversas áreas prefrontales y el rendimiento conductual en tareas de función ejecutiva.

## **2.2. Heroína y opiáceos**

### *Hallazgos estructurales*

En comparación con la abundancia de estudios de neuroimagen estructural realizados en consumidores de cocaína y otros estimulantes, el volumen y la precisión de las investigaciones realizadas en consumidores de opiáceos son sensiblemente inferiores. Este fenómeno puede deberse al hecho de que algunos de los primeros

estudios estructurales conducidos en consumidores de heroína no detectaron alteraciones morfológicas significativas asociadas al consumo de esta droga (Aasly, Storsaeter, Nilsen, Smevik, & Rinck 1993; Amass, Nardin, Mendelson, Teoh, & Woods, 1992). Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones morfológicas corticales y de sustancia blanca en consumidores de heroína, si bien parece que estas alteraciones son más leves que las detectadas en consumidores de cocaína o anfetaminas (Kish et al., 2001; Lyoo et al., 2004). Por ejemplo, Pezawas et al. (1998) revelaron ensanchamientos del espacio ventricular y pericortical en consumidores de heroína en situación de abstinencia, indicando reducciones del volumen cerebral en estos individuos (especialmente en el caso del córtex frontal). Asimismo, el volumen regional del córtex frontal estaba correlacionado con la duración de la abstinencia en los consumidores de heroína, de modo que la pérdida de volumen frontal era significativamente inferior en aquellos individuos con periodos de abstinencia superiores a un año. Por otro lado, Lyoo et al. (2004) han documentado la presencia de hiper-intensidades de la sustancia blanca profunda e insular adyacente al córtex prefrontal en consumidores de heroína con respecto a individuos controles; si bien estas alteraciones fueron más leves que las detectadas en consumidores de cocaína.

#### *Hallazgos funcionales*

Los estudios de flujo sanguíneo y metabolismo cerebral han detectado reducciones significativas del funcionamiento de diversas regiones corticales, con especial implicación del córtex frontal. Por ejemplo, Rose et al. (1996) observaron reducciones de la perfusión del córtex frontal en un 90% de los casos de consumidores de heroína analizados, mientras que un 67% también presentaban reducciones de la perfusión del córtex parietal y temporal. No obstante, los defectos de perfusión

mostraron recuperaciones significativas después de tres semanas de abstinencia. De modo similar, Pezawas et al. (2002) mostraron reducciones del flujo cerebral en diversos aspectos del córtex prefrontal y los ganglios basales en consumidores activos de heroína y metadona. Asimismo, Danos et al. (1998) mostraron reducciones del flujo cerebral del córtex frontal en consumidores de heroína durante el proceso de retirada de la sustancia. En contraste con los indicios de recuperación asociada a la abstinencia, Gerra et al. (1998) mostraron reducciones del metabolismo regional del córtex prefrontal y temporal en consumidores de heroína abstinentes durante al menos cuatro meses, si bien la interpretación de estos resultados está limitada por la presencia de trastornos psicopatológicos co-mórbidos en la muestra. En particular, se observó una relación significativa entre el metabolismo frontal y el diagnóstico co-mórbido de personalidad antisocial, y entre el metabolismo frontal y temporal y el diagnóstico co-mórbido de depresión en los consumidores de opiáceos.

Por otro lado, el análisis de los niveles de disponibilidad de transportadores y receptores de sistemas de neurotransmisores, y de la concentración de metabolitos específicos también ha producido interesantes hallazgos en consumidores de opiáceos. Por ejemplo, Wang et al. (1997) analizaron la ocupación de receptores dopaminérgicos en respuesta a la administración de racloprida en un registro de PET. Estos autores observaron que los consumidores de opiáceos (heroína o metadona) presentaban reducciones significativas de los niveles de receptores dopaminérgicos D2 al nivel del estriatum. Estos resultados son similares a los obtenidos en consumidores de cocaína y anfetaminas (Volkow et al., 1993; Volkow, Chang et al., 2001) y son consistentes con los resultados de estudios fisiopatológicos post-mortem en consumidores de heroína, que han demostrado reducciones modestas de la concentración de dopamina y metabolitos precursores de la producción de serotonina en el estriatum (Kish et al.,

2001). Por otro lado, en un estudio específico de análisis de metabolitos fosfolípidos y bioenergéticos implicados en el funcionamiento de sistemas neuroquímicos cerebrales, Kaufman et al. (1999) observaron reducciones metabólicas significativas relacionadas con índices de perfusión cerebral en consumidores de heroína. No obstante, estas deficiencias neuroquímicas mostraban importantes niveles de recuperación en función de la duración del tratamiento con metadona.

#### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

Al igual que en el caso del consumo de cocaína, la especificidad y relevancia de los déficits de función ejecutiva en consumidores de opiáceos ha provocado que los más recientes estudios de imagen funcional se hayan centrado en los patrones de activación cerebral asociados al rendimiento de estos consumidores en tareas de control ejecutivo.

Específicamente, dos estudios recientes han analizado la actividad neural asociada al rendimiento de consumidores de heroína en tareas de inhibición del paradigma Go/No Go, produciendo resultados muy similares. Forman et al. (2004) analizaron mediante fMRI la activación cerebral durante la ejecución de una tarea Go/No Go en la que los individuos consumidores de opiáceos (un grupo de consumidores de heroína en tratamiento de metadona) y los controles tenían que responder rápidamente a la presentación de cualquier letra del alfabeto excepto la “X”. Sus resultados mostraron que, en comparación con los individuos controles, los consumidores de heroína presentaban peor ejecución conductual, y una reducción significativa de la actividad del sector rostral del córtex cingulado anterior asociada a los errores de comisión cometidos en la tarea (cuando se emite la respuesta ante el estímulo “No Go”, en este caso, la “X”). En términos muy similares, Lee et al. (2005) demostraron que un grupo de consumidores activos de heroína presentaba una menor



activación del córtex cingulado anterior y el giro frontal inferior (con respecto a individuos controles) durante la ejecución en otra versión de la tarea Go/No Go.

En conjunto, los resultados obtenidos en el componente de inhibición son consistentes con los obtenidos en estudios de imagen funcional durante la ejecución de tareas de toma de decisiones. Por ejemplo, Fishbein, Eldreth et al. (2005) mostraron una reducción de la actividad del córtex cingulado anterior durante la ejecución en una tarea de toma de decisiones (Cambridge Gamble Task) en policonsumidores en los que destacaba el consumo preferente de heroína. Asimismo, Ersche et al. (2005) mostraron alteraciones de la respuesta del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex orbitofrontal en consumidores de opiáceos durante la ejecución en la misma tarea (ver Capítulo 2, sección 4.2. *Mecanismos neurales y toma de decisiones: Hallazgos en individuos drogodependientes*).

#### *Resumen de resultados de estudios de neuroimagen en Heroína*

En conjunto, la evidencia disponible indica que los consumidores de heroína presentan ligeras alteraciones morfológicas relacionadas con pérdidas de volumen cortical frontal e hiperintensidades de la sustancia blanca que conecta el sector inferior frontal con las cortezas insulares. Por otro lado, los consumidores de heroína presentan alteraciones metabólicas regionales centradas en el córtex prefrontal, y reducciones modestas de la disponibilidad de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina al nivel del estriatum. No obstante, estas alteraciones estructurales y funcionales son más leves que las detectadas en consumidores de cocaína, y diversos estudios indican que pueden ser parcialmente reversibles en función de la duración de la abstinencia. En condiciones de activación cognitiva asociada a la ejecución de tareas de inhibición y toma de decisiones, los consumidores de heroína presentan una atenuación selectiva de la actividad de diversos aspectos rostrales y dorsales del córtex cingulado anterior,

además de otros sectores prefrontales, como el córtex orbitofrontal, prefrontal dorsolateral y giro frontal.

### **2.3. Cannabis**

#### *Hallazgos estructurales*

Varios estudios durante las pasadas décadas fracasaron en la detección de alteraciones morfológicas en el cerebro de consumidores de cannabis (Co, Goodwin, Gado, Mikhael, & Hill, 1977; Hannerz & Hindmarsh, 1983; Kuehnle, Mendelson, Davis, & New, 1977). Incluso estudios más recientes utilizando técnicas de resonancia magnética (MRI) descartaron la presencia de alteraciones estructurales en estos consumidores (Block et al., 2000).

Sin embargo, el extraordinario desarrollo de las técnicas de análisis de imágenes durante los últimos años, y el estudio de poblaciones de consumidores más específicas, han permitido revelar alteraciones morfológicas leves en poblaciones de adolescentes y adultos jóvenes que presentan un consumo severo de esta droga. Como mencionamos en la sección de alteraciones neuropsicológicas (ver Capítulo 1) el consumo de cannabis ha sido asociado a deterioros más acusados en poblaciones que inician el consumo a edades más tempranas (Pope et al., 2003) y en consumidores más severos de la sustancia (Bolla et al., 2002; Verdejo-García et al., 2005a). En consonancia con la noción de la edad de inicio de consumo, Wilson et al. (2000) detectaron reducciones del volumen global de sustancia gris e incrementos del volumen global de sustancia blanca en consumidores de cannabis que habían iniciado el uso de la droga antes de los 17 años. Por otro lado, un estudio reciente en el que se aplicaron técnicas de análisis de MBV en una población de consumidores severos de cannabis detectó la existencia de alteraciones focales en diversas regiones cerebrales de interés (Matochik, Eldreth, Cadet, & Bolla, 2005). Estas alteraciones incluyen reducciones de la densidad del tejido

de la sustancia gris en el giro hipocampal derecho e izquierdo, e incrementos de la densidad del tejido de la sustancia blanca en el córtex parietal y temporal, el giro fusiforme y el giro parahipocampal. Los análisis correlacionales mostraron relaciones directas significativas entre la duración del consumo de cannabis y la densidad de la sustancia blanca. Asimismo, estas alteraciones estructurales en regiones directamente implicadas en procesos de memoria son consistentes con los hallazgos de los estudios neuropsicológicos en consumidores de cannabis, que muestran un efecto específico residual del consumo de esta sustancia sobre los mecanismos de memoria (Grant et al., 2003).

#### *Hallazgos funcionales*

Diversos estudios que han utilizado técnicas de neuroimagen funcional (PET o SPECT) indican que el consumo agudo de cannabis está asociado a incrementos del flujo o el metabolismo global del cerebro y del flujo/ metabolismo regional de diversas áreas frontales (Loeber & Yurgelun-Todd, 1999; Mathew, Wilson, Coleman, Turkington, & DeGrado 1997; Volkow et al., 1996).

En cambio, durante las horas y días posteriores al abandono del consumo, las alteraciones asociadas con el consumo de cannabis consisten en reducciones significativas del flujo/ metabolismo global y de diversas regiones específicas. Las alteraciones asociadas a los efectos residuales del cannabis se localizan de modo preferente en regiones frontales (Amen & Waugh, 1998; Block et al., 2000; Lundqvist, Jönsson, & Warkentin 2001) y en el cerebelo (Block et al., 2000; Volkow et al., 1996). Por ejemplo, Lundqvist et al. (2001) detectaron reducciones significativas del flujo cerebral en el córtex prefrontal y frontal superior derecho en consumidores abstinentes entre 1 y 3 días. Después de un periodo de abstinencia similar (media de 35 horas) Block et al. (2000) también revelaron reducciones del metabolismo del córtex prefrontal

ventral y el cerebelo. Asimismo, Amen y Waugh (1998) revelaron importantes alteraciones en el córtex frontal y temporal en un conjunto de individuos consumidores de cannabis con diagnóstico co-mórbido de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), si bien la interpretación de estos resultados está limitada por la relación entre el ADHD y el funcionamiento de sistemas frontales.

La relevancia de las alteraciones de los sistemas frontales ha sido también documentada en un estudio en el que se analizaron los niveles de dopamina en consumidores de cannabis después de un periodo de tres días de abstinencia (Markianos & Stefanis, 1982). Estos autores observaron reducciones significativas de los niveles de dopamina en consumidores crónicos de cannabis. Además de intervenir de manera indirecta sobre la producción de dopamina, el cannabis interactúa preferentemente con receptores específicos CB1 que se expresan abundantemente en áreas como el hipocampo o el cerebelo, lo que explica en gran medida la importante implicación de estas áreas en las alteraciones funcionales asociadas al consumo de esta droga (Block et al., 2000; Volkow et al., 1996).

#### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

En consonancia con los principales déficits neuropsicológicos observados en consumidores de cannabis, y con los resultados de los estudios de imagen estructural y funcional en consumidores de esta sustancia, los más recientes estudios de registro cerebral (con fMRI o PET de oxígeno) en condiciones de activación cognitiva se han centrado en el estudio de procesos de memoria y control ejecutivo.

En relación con la memoria operativa, diversos estudios de fMRI han producido resultados contradictorios. Por ejemplo, en un estudio inicial de Yurgelun-Todd et al. (1999) se registró la actividad cerebral asociada a la ejecución de un grupo de consumidores de cannabis en una tarea de memoria de trabajo espacial. Este registro se

realizó en dos momentos temporales diferentes una vez abandonado el consumo: después de 24 h. y después de 28 días de abstinencia. En ambos momentos, el grupo de consumidores de cannabis mostró una reducción de la actividad en la región prefrontal dorsolateral, y un incremento de la actividad del córtex cingulado anterior. Sin embargo, en un estudio posterior en el que también se emplearon registro de fMRI y una tarea de memoria operativa espacial como paradigma de activación cognitiva, estos mismos autores obtuvieron resultados discrepantes (Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2004). En este estudio, los consumidores de cannabis (en situación de abstinencia temprana) mostraron una activación mayor y más extensa de diversas regiones prefrontales relacionadas con la memoria operativa (incluyendo el córtex prefrontal dorsolateral), del córtex cingulado anterior, y de otras regiones normalmente no implicadas en procesos de memoria operativa, como los ganglios basales. En este caso, los autores hipotetizaron que los consumidores de cannabis podían haber compensado las alteraciones en las regiones normalmente implicadas en la memoria operativa recurriendo a la hiperactivación de estas regiones y a la implicación de otras regiones normalmente no relacionadas con estos procesos. En otras palabras, los autores propusieron que es posible que los consumidores de cannabis puedan compensar los déficits ejecutivos haciendo trabajar más duramente a un amplio rango de regiones cerebrales no directamente implicadas en esos procesos. En contraste, otros estudios han demostrado la existencia de reducciones significativas de la activación de áreas frontales y temporales (incluyendo el hipocampo) en respuesta a las demandas de tareas de otras modalidades de memoria, como la memoria episódica (Block, Erwin, & Ghoneim, 2002), y la atención (O'Leary et al., 2002).

Al igual que en el caso del consumo de otras drogas, como la cocaína o los opiáceos, diversos estudios se han centrado en el análisis de la activación cerebral

asociada a procesos específicos de control ejecutivo (inhibición y toma de decisiones) en consumidores de cannabis. Específicamente, dos estudios han analizado los patrones de actividad neural asociados al rendimiento en la tarea de Stroop en consumidores de cannabis. Eldreth, Matochik, Cadet, y Bolla (2004) registraron mediante PET (trazado con oxígeno) la actividad cerebral de un grupo de consumidores crónicos de cannabis en situación de abstinencia controlada durante 25 días. Sus resultados mostraron que los consumidores de cannabis presentaban una menor activación del sector perigenual del córtex cingulado anterior y del córtex prefrontal dorsolateral durante la condición de interferencia del Stroop. En cambio, los consumidores de cannabis mostraron una mayor activación bilateral del hipocampo en esta condición. De modo similar, Gruber y Yurgelun-Todd (2005) co-registraron imágenes de fMRI y tensor de difusión durante la ejecución de consumidores crónicos de cannabis en el Stroop. La superposición de técnicas de imagen estaba dirigida a analizar de manera simultánea alteraciones de los niveles metabólicos y de la organización de la sustancia blanca durante las demandas de inhibición de la tarea (condiciones de conflicto/ interferencia). Los resultados del registro metabólico (fMRI) mostraron que los consumidores de cannabis presentaban reducciones de la actividad del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral, que se relacionaban con un incremento de los errores de comisión en la condición de interferencia. Por otro lado, los resultados del registro del tensor de difusión mostraron incrementos de la difusividad de los tractos de sustancia blanca en áreas adyacentes al córtex frontal y cingulado.

Los resultados de los estudios de inhibición son consistentes con los resultados obtenidos en un estudio de toma de decisiones que mencionamos en el Capítulo anterior (Bolla et al., 2005). En este estudio, los consumidores de cannabis mostraron una activación inferior del córtex orbitofrontal y el córtex prefrontal dorsolateral, unida a un

incremento de la activación del cerebelo, durante su ejecución en la tarea de toma de decisiones (IGT). Estos datos confirman la implicación de distintas subdivisiones del córtex prefrontal y el cerebelo en las alteraciones cerebrales vinculadas al consumo de cannabis.

#### *Resumen de resultados de estudios de neuroimagen en Cannabis*

En contraste con los resultados de estudios previos, investigaciones recientes han demostrado la existencia de alteraciones morfológicas leves en consumidores severos de cannabis, y en consumidores que inician el uso de la sustancia a edades más tempranas. Estas alteraciones se han observado preferentemente al nivel del hipocampo y la sustancia blanca de regiones adyacentes. Por otro lado, los consumidores de cannabis presentan importantes alteraciones funcionales en diversas áreas prefrontales, temporales (incluyendo el hipocampo) y en el cerebelo, y también presentan reducciones significativas de los niveles de dopamina en los sistemas frontales. En condiciones de activación cognitiva asociada a la ejecución de distintas tareas de funciones ejecutivas, los consumidores de cannabis tienden a presentar una reducción de la actividad de regiones prefrontales específicas como el córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral, y un incremento de la activación de regiones normalmente no implicadas en estos procesos, como el cerebelo o el hipocampo.

#### **2.4. Éxtasis (MDMA)**

##### *Hallazgos estructurales*

La existencia de alteraciones morfológicas en consumidores de éxtasis ha sido revelada por dos estudios recientes (Cowan et al., 2003; Daumann et al., 2004). En el estudio de Cowan et al. se aplicaron técnicas de análisis de MBV sobre imágenes de resonancia magnética en un grupo de policonsumidores de éxtasis en situación de abstinencia, con respecto a un grupo de individuos controles. Los resultados mostraron

reducciones significativas de la sustancia gris en áreas del córtex frontal (área 45) y temporal (áreas 18 y 21), el córtex cingulado anterior, el tronco cerebral y el cerebelo. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos en la composición de la sustancia blanca. Por otro lado, Daumann et al. (2004) en un estudio reciente usando resonancia magnética de espectroscopia de protones, revelaron alteraciones morfológicas significativas al nivel del hipocampo, pero no en el neocórtex. Estas alteraciones morfológicas son consistentes con los principales déficits neuropsicológicos asociados al consumo de éxtasis en procesos de memoria y funciones ejecutivas.

#### *Hallazgos funcionales*

Diversos estudios han observado alteraciones significativas del flujo y el metabolismo cerebral (medidos con PET y SPECT) en consumidores de éxtasis. Por ejemplo, en un estudio en el que se combinaron registros de SPECT y MRI, con el objetivo de precisar la localización anatómica de los defectos de perfusión, Chang et al. (2000) observaron reducciones de la perfusión global y del flujo regional del córtex frontal dorsolateral, parietal superior y núcleo caudado. Dos estudios posteriores en los que se registró el metabolismo regional mediante PET en consumidores de éxtasis en situación de abstinencia obtuvieron resultados similares, observando reducciones significativas del metabolismo en regiones frontales (córtex orbitofrontal y cingulado), ganglios basales (caudado y putamen), hipocampo y amígdala (Buchert et al., 2001; Obrocky et al., 2002). Asimismo, se observaron reducciones más acusadas en los consumidores de éxtasis que habían iniciado el uso de la sustancia antes de los 18 años, indicando un efecto específico de vulnerabilidad a la neurotoxicidad de la sustancia en edades tempranas.



Otro conjunto de estudios de neuroimagen funcional se ha centrado específicamente en el estudio de alteraciones relacionadas con la disponibilidad de serotonina, un neurotransmisor que ha sido consistentemente relacionado con los efectos neurotóxicos del MDMA en animales y humanos (McCann, Szabo, Scheffel, Dannals, & Ricaurte 1998; Taffe et al., 2002). Para ello, se han utilizado diversos trazadores específicos de la serotonina en registros de PET y SPECT. Estos trazadores son isótopos de corta vida capaces de adherirse y detectar “en vivo” la disponibilidad de receptores y transportadores (marcadores indirectos de pérdida neuronal) de este neurotransmisor. Utilizando estas técnicas, diversos estudios han documentado la presencia de reducciones significativas de los niveles corticales de transportadores de serotonina en consumidores de éxtasis (McCann et al., 1998; Reneman, Booij et al., 2001; Thomasius et al., 2003). Dos estudios recientes han contribuido a precisar la localización de las regiones cerebrales asociadas a la reducción de la disponibilidad de transportadores serotoninérgicos. Buchert et al. (2004), que utilizaron técnicas de MBV, detectaron reducciones significativas de la disponibilidad de transportadores de serotonina en el córtex cingulado posterior, córtex temporal medial (incluyendo el hipocampo), córtex occipital, núcleo caudado, tálamo y tronco cerebral en consumidores abstinentes de MDMA. Asimismo, McCann et al. (2005) observaron reducciones globales de los niveles de transportadores de serotonina en consumidores de éxtasis en situación de abstinencia. Estas reducciones fueron detectadas de modo consistente a través del uso de dos trazadores independientes. Las mayores reducciones se observaron en áreas corticales: regiones frontales (córtex prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y cingulado), cortezas parietales, temporales y occipitales; y en el hipocampo.

En conjunto, los estudios centrados en el análisis de los niveles de serotonina en consumidores de éxtasis indican de modo consistente la presencia de reducciones significativas de los transportadores serotoninérgicos, indicando efectos neurotóxicos del MDMA sobre los axones y terminales axonales del neurotransmisor. No obstante, es conveniente tener en cuenta que diversos estudios indican que estas alteraciones pueden recuperarse en función de la duración de la abstinencia (Buchert et al., 2004; McCann et al., 2005; Reneman, Lavalaye et al., 2001; Thomasius et al., 2003).

#### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

De acuerdo con los resultados de los estudios neuropsicológicos, que indican que los consumidores de éxtasis presentan deterioros selectivos en procesos de memoria y control ejecutivo, las investigaciones de neuroimagen funcional en condiciones de activación se han centrado en el análisis de la actividad neural asociada a la ejecución de estos consumidores en tareas de memoria episódica y memoria operativa.

En relación con la memoria episódica, Daumann et al. (2005) analizaron la actividad cerebral relacionada con las demandas de codificación y recuperación de una tarea específica (asociación de caras con profesiones) en un grupo de consumidores de éxtasis en situación de abstinencia. Sus resultados mostraron que los consumidores de éxtasis, con respecto a los controles, presentaban reducciones significativas de la activación del hipocampo izquierdo durante la fase de recuperación de la tarea.

En relación con la memoria operativa, Daumann y colaboradores han realizado una serie de estudios centrados en los correlatos neurales de la ejecución de consumidores de éxtasis en tareas tipo “n-back”. Por ejemplo, Daumann, Fimm, Willmes, Thron, y Gouzoulis-Mayfrank (2003) documentaron reducciones moderadas de la activación de regiones frontales y temporales, e incrementos de la activación de regiones parietales, durante la ejecución de una tarea n-back en policonsumidores de

éxtasis. En un intento de aislar los efectos asociados al consumo de éxtasis de los efectos del co-abuso de otras sustancias (cannabis, anfetaminas) Daumann, Schnitker et al. (2003) analizaron la actividad neural asociada a la tarea n-back en grupos de consumidores relativamente puros de éxtasis, con respecto a grupos de policonsumidores y sujetos controles. Sus resultados demostraron que el consumo de éxtasis estaba específicamente relacionado con reducciones significativas de la activación de regiones frontales y estriatales, y con incrementos de la activación de áreas parietales, durante la ejecución en la n-back. En un estudio posterior (Daumann Fischermann, Heekeren, Thron, & Gouzoulis-Mayfrank, 2004) estos autores también demostraron mediante un diseño longitudinal (con seguimiento de 18 meses), que los consumidores de éxtasis que continúan usando la sustancia (frente a los que abandonan el consumo) presentan incrementos significativos de la activación de extensas áreas parietales en las condiciones de mayor dificultad de la n-back. Asimismo, Jacobsen Menci, Pugh, Skudlarski, y Krystal (2004) también han revelado incrementos significativos de la activación del hipocampo izquierdo durante las condiciones de mayor dificultad de una n-back auditiva en un grupo de adolescentes policonsumidores de éxtasis. Estos autores, en consonancia con Daumann, Fischermann et al. (2004), también observaron correlaciones negativas entre las medidas de activación del hipocampo y la duración de la abstinencia, indicando una recuperación de funciones en consumidores con mayor tiempo de abstinencia. Utilizando un paradigma distinto de evaluación de la memoria operativa, que demanda el uso simultáneo de otras habilidades ejecutivas (p. ej: inhibición), Moeller et al. (2004) observaron un patrón de alteraciones similares en un grupo de consumidores abstinentes de éxtasis. Específicamente, sus resultados mostraron una mayor activación de regiones del córtex

prefrontal (córtex cingulado y giro frontal superior), el hipocampo, los ganglios basales y el tálamo.

*Correlaciones entre medidas de funcionamiento cerebral y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas*

Aunque en consumidores de éxtasis no se han llevado a cabo estudios que relacionen el rendimiento en pruebas neuropsicológicas con alteraciones funcionales en regiones cerebrales específicas, es importante destacar que distintos estudios han correlacionado los índices neuropsicológicos con índices de disponibilidad de serotonina. En este sentido, existe creciente evidencia de la relación entre alteraciones de memoria episódica y operativa, y reducciones significativas de los niveles de transportadores de serotonina, un índice indirecto de la densidad de neuronas del neurotransmisor (Reneman, Booij, Schmand, Van der Brink, & Gunning 2000; Semple Ebmeier, Glubus, O'Carroll, & Johnstone 1999).

*Resumen de resultados de estudios de neuroimagen en Éxtasis (MDMA)*

En conjunto, la evidencia disponible indica que los consumidores de éxtasis presentan alteraciones morfológicas localizadas en diversas regiones corticales frontales y temporales, y en el hipocampo. Por otro lado, los consumidores de éxtasis presentan alteraciones del flujo/ metabolismo cerebral a nivel del córtex frontal, parietal, hipocampo y ganglios basales. Estas alteraciones son consistentes con reducciones significativas de la disponibilidad de transportadores serotoninérgicos en diversas regiones frontales, temporales mediales y basales. Asimismo, las reducciones del nivel de transportadores de serotonina están significativamente correlacionadas con el deterioro neuropsicológico de procesos de memoria y control ejecutivo. En condiciones de activación, durante la ejecución de pruebas de memoria episódica y memoria

operativa, los consumidores de éxtasis demuestran alteraciones de los patrones de activación del hipocampo, el estriatum y las cortezas frontales y parietales.

## **2.5. Alcohol**

### *Hallazgos estructurales*

Múltiples estudios de neuroimagen estructural han documentado la existencia de importantes alteraciones morfológicas en el cerebro de individuos consumidores de alcohol. Se ha demostrado que estas alteraciones afectan de modo generalizado a diversos aspectos de la sustancia gris y la sustancia blanca, produciendo atrofia cortical y reducciones globales del volumen cerebral (Bjork, Grant, & Hommer, 2003; Gazdzinsky, Durazzo, & Meyerhoff, 2005; Sullivan & Pfefferbaum, 2005). No obstante, estas alteraciones morfológicas son especialmente pronunciadas en los lóbulos frontales (Lyvers, 2000; Moselhy, Georgiou, & Kahn, 2001).

Por ejemplo, diversos estudios recientes han detectado alteraciones significativas de la sustancia gris y la sustancia blanca adyacente en el córtex prefrontal de distintas poblaciones de consumidores de alcohol (DeBellis et al., 2005; Fein et al., 2002; Gazdzinsky, Durazzo, & Meyerhoff, 2005; Kubota et al., 2001). Asimismo, varios estudios de resonancia magnética (MRI) han observado alteraciones morfológicas en el córtex parietal y temporal, y la sustancia blanca adyacente a estas regiones (Gazdzinsky, Durazzo, Studholme et al., 2005; Sullivan, Marsh, Mathalon, Lim, & Pfefferbaum, 1995, 1996). Otras regiones que habitualmente presentan alteraciones estructurales asociadas al consumo de alcohol son el hipocampo, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo (DeBellis et al., 2005; Sullivan et al., 1995; Sullivan et al., 2005). Por otro lado, se han observado alteraciones significativas de los tractos de sustancia blanca localizados en diversos sectores (preferentemente anteriores) del cuerpo caloso (Pfefferbaum & Sullivan, 2006; Schulte et al., 2005).

Estas alteraciones, en especial las detectadas en la sustancia blanca y gris frontales, están directamente asociadas con la severidad del consumo de alcohol, como se ha puesto de manifiesto en estudios correlacionales (De Bruin et al., 2005; Cardenas Studholme, Meyerhoff, Song, & Weiner, 2005; De Bellis et al., 2005; Gazdzinsky, Durazzo, Studholme et al., 2005) y longitudinales (Pfefferbaum, Sullivan, Rosenbloom, Mathalon, & Lim, 1998). Por otro lado, también se han descrito importantes recuperaciones del volumen cerebral asociadas a la duración de la abstinencia en consumidores de alcohol, especialmente durante los primeros meses después de abandonar el consumo (Gazdzinsky, Durazzo, & Meyerhoff, 2005; Pfefferbaum et al., 1995).

#### *Hallazgos funcionales*

Al igual que en el caso de las alteraciones estructurales, la investigación del metabolismo cerebral en consumidores de alcohol se ha centrado en el análisis de regiones frontales y sus conexiones con otras áreas corticales y estructuras como el cerebelo. Múltiples estudios han detectado alteraciones significativas del flujo/metabolismo cerebral del córtex prefrontal mediante el uso de PET o SPECT (Adams et al., 1993, 1995; Gansler et al., 2000; Gilman et al., 1990; Tutus et al., 1998; Volkow et al., 1997). Estudios posteriores que han utilizado nuevas técnicas de análisis de imágenes han demostrado resultados consistentes con esta noción. Por ejemplo, en un estudio en el que se combinaron técnicas de PET y MRI con el objetivo de mejorar la precisión anatómica de las regiones de interés, Dao-Castellana et al. (1998) detectaron alteraciones del metabolismo regional en el córtex medial frontal y el córtex prefrontal dorsolateral de consumidores de alcohol. Más recientemente, en un estudio de espectroscopía de protones, Ende et al. (2005) observaron reducciones del metabolismo

regional del córtex prefrontal dorsolateral, el giro frontal superior y el cerebelo en un grupo de consumidores abstinentes de alcohol.

Por otro lado, también se han desarrollado estudios dirigidos a la evaluación de la disponibilidad de neurotransmisores específicos. En primer lugar, diversos estudios han detectado reducciones de los niveles de receptores D2 del neurotransmisor dopamina en consumidores abstinentes de alcohol al nivel del estriatum y el córtex prefrontal (Heinz et al., 2004; Volkow et al., 1996, 2002). Estos resultados han sido confirmados por un estudio reciente en el que la administración de racloprida (un fármaco competidor de los receptores de dopamina) generó una reducción de la producción de dopamina en diversos sectores del estriatum (Martínez et al., 2005). Un segundo neurotransmisor implicado directamente en los efectos farmacológicos del alcohol es el GABA. En este sentido, un estudio reciente de PET en el que se utilizaron isótopos específicos de adhesión a receptores GABA demostró que los niveles del neurotransmisor presentaban importantes reducciones en un grupo de individuos con dependencia al alcohol (Lingford-Hughes et al., 2005).

#### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

Ya que el consumo de alcohol ha sido asociado a deterioros neuropsicológicos de las funciones ejecutivas, y a alteraciones cerebrales en áreas frontales (córtex prefrontal dorsolateral y frontal medial) y el cerebelo, los más recientes estudios de imagen funcional en condiciones de activación se han centrado en el estudio de procesos ejecutivos.

Específicamente, diversos estudios han investigado los patrones de activación cerebral asociados al rendimiento de consumidores de alcohol en tareas de memoria operativa, utilizando fMRI. Por ejemplo, Pfefferbaum et al. (2001) analizaron la activación neural asociada a la ejecución de consumidores de alcohol e individuos

controles en una tarea n-back espacial. Sus resultados demostraron que los consumidores de alcohol presentaban una menor activación del giro frontal inferior y el córtex prefrontal dorsolateral durante las fases más demandantes de la tarea (2-back), en comparación con los individuos controles. Usando un paradigma diferente de activación de la memoria operativa espacial, Tapert et al. (2001) obtuvieron resultados similares en un grupo de mujeres jóvenes consumidoras de alcohol en situación de abstinencia. Estos autores observaron reducciones significativas de la activación cerebral de los consumidores de alcohol en regiones frontales (giro frontal), parietales superiores, cerebelo y tálamo. Recientemente, estos autores han replicado estos resultados en adolescentes con problemas de consumo de alcohol, describiendo reducciones significativas de la actividad del giro frontal medio e inferior y el cerebelo, e incrementos de la actividad del giro frontal superior y las cortezas parietales y temporales (Schweinsburg et al., 2005). En conjunto, los estudios de memoria operativa espacial demuestran una marcada reorganización de los circuitos cerebrales normalmente implicados en este proceso ejecutivo en los individuos consumidores de alcohol.

Adicionalmente, un reciente estudio ha analizado la actividad cerebral asociada al rendimiento en una tarea de memoria operativa verbal en consumidores de alcohol e individuos controles (Desmond et al., 2003). En consonancia con los estudios previos en la modalidad visual, estos autores observaron que los consumidores de alcohol mostraban un incremento de la activación de diversas regiones del córtex frontal y el cerebelo durante la ejecución en la tarea, en comparación con los individuos controles. Asimismo, los consumidores de alcohol generaban un patrón de activación más extenso, implicando regiones frontales adicionales a las utilizadas por los individuos controles. Estos datos también parecen indicar que en los consumidores de alcohol se produce una



reorganización de los sistemas cerebrales necesarios para satisfacer las demandas ejecutivas de estas tareas, con modificaciones significativas al nivel del córtex prefrontal y el cerebelo.

*Relación entre el metabolismo cerebral en condiciones basales y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas*

Algunos estudios han investigado posibles correlaciones entre medidas del metabolismo cortical en condiciones basales (con PET o SPECT) y el rendimiento en tareas neuropsicológicas vinculadas al funcionamiento de distintas regiones cerebrales en consumidores de alcohol. Con este objetivo, estos estudios preestablecen un conjunto de regiones cerebrales de interés, en función de la relación propuesta con el funcionamiento de los procesos cognitivos seleccionados, y analizan las correlaciones entre estas regiones de interés y los índices neuropsicológicos estudiados. En el caso de consumidores de alcohol, estos estudios correlacionales se han centrado en el análisis de las relaciones entre el metabolismo regional de áreas prefrontales y el rendimiento en tareas de funciones ejecutivas.

Por ejemplo, Adams et al. (1995) analizaron la relación entre la ejecución de un grupo de consumidores abstinentes de alcohol en dos tareas de funcionamiento ejecutivo, y el metabolismo regional de estos consumidores en tres regiones de interés dentro del córtex prefrontal: dorsolateral, orbitomedial y cingulado. Las pruebas ejecutivas administradas fueron el TCTW y la Prueba de Categorías, dos tareas que evalúan procesos de flexibilidad o cambio. El metabolismo regional se registró con PET. Los resultados demostraron que el índice de errores de la Prueba de Categorías correlacionaba de manera inversa y significativa con el metabolismo regional de las tres áreas de interés: córtex prefrontal dorsolateral, orbitomedial y cingulado. Por otro lado, el índice de número de categorías del TCTW correlacionaba significativamente con el

metabolismo regional del córtex cingulado. Más recientemente, Noel, Paternot et al. (2001) estudiaron la relación entre el rendimiento de consumidores de alcohol en tareas de memoria operativa (Alpha Task) e inhibición (Hayling Task) y la perfusión regional (medida con SPECT) de diversas áreas de interés dentro del córtex prefrontal y parietal: giro frontal medio e inferior y córtex parietal superior e inferior. Estas regiones han sido tradicionalmente asociadas a los procesos de inhibición y memoria operativa. En este estudio, también se obtuvieron correlaciones significativas entre la ejecución de los consumidores de alcohol en la “Alpha Task” y las medidas de perfusión regional del giro frontal medial, y entre la ejecución de la “Hayling Task” y la perfusión del giro frontal inferior.

*Resumen de resultados de estudios de neuroimagen en Alcohol*

En conjunto, la evidencia disponible indica que los consumidores de alcohol presentan importantes alteraciones morfológicas de la sustancia gris cerebral en áreas frontales, temporales, los ganglios de la base y el cerebelo. Asimismo, presentan alteraciones de la organización de los tractos de sustancia blanca al nivel del córtex prefrontal y sectores anteriores del cuerpo calloso. En términos funcionales, los consumidores de alcohol presentan alteraciones del flujo/ metabolismo regional de áreas frontales (preferentemente dorsolaterales y mediales) y del cerebelo. Asimismo, el consumo de alcohol está asociado a reducciones significativas de la disponibilidad de receptores D2 del neurotransmisor dopamina, y de receptores específicos del neurotransmisor GABA. En conjunto, estas alteraciones están moduladas por la severidad del consumo de la sustancia y la duración del tiempo de abstinencia.

Por otro lado, en condiciones de activación cognitiva asociada a la ejecución en tareas de memoria operativa, los consumidores de alcohol presentan patrones anormales de actividad de los circuitos frontales y sus conexiones con estructuras distales como el

cerebelo. En conjunto, los consumidores de alcohol muestran incrementos o reducciones de la actividad metabólica de regiones cerebrales directamente implicadas en la ejecución de esas tareas, y además requieren de la participación de regiones adicionales para satisfacer las demandas de ejecución. Finalmente, se han observado correlaciones significativas entre el rendimiento en tareas ejecutivas de memoria operativa, inhibición y flexibilidad, y las medidas de metabolismo regional de diversas áreas frontales.

**capítulo 4**

**OBJETIVOS GENERALES**

El objetivo general de esta tesis es investigar las alteraciones de las funciones ejecutivas y la toma de decisiones de individuos drogodependientes, utilizando una batería exhaustiva de pruebas neuropsicológicas y técnicas de neuroimagen. Para desarrollar este objetivo general se planificaron varios estudios.

En el primer estudio se investigará si los individuos drogodependientes presentan alteraciones de las funciones ejecutivas, y cuál es la naturaleza y extensión de estas alteraciones. Para tener una mejor comprensión de estas alteraciones, previamente examinaremos la posible estructura de dichas funciones. Concretamente, los objetivos de este primer estudio serán:

1. Analizar la organización funcional de las funciones ejecutivas a partir de la ejecución de individuos drogodependientes y participantes controles en pruebas neuropsicológicas dirigidas a evaluar los distintos mecanismos implicados en estas funciones.
2. Examinar de manera exhaustiva la presencia, naturaleza y extensión de alteraciones de las funciones ejecutivas en individuos drogodependientes en situación de abstinencia.
3. Examinar posibles alteraciones diferenciales en las funciones ejecutivas de individuos drogodependientes con consumo preferente de diversas sustancias con efectos diferenciados sobre el Sistema Nervioso Central.
4. Examinar el impacto de la severidad del consumo de distintas sustancias sobre las funciones ejecutivas.

Una vez que conozcamos las posibles alteraciones de los procesos de control ejecutivo, en el estudio 2 investigaremos si dichas alteraciones producen también manifestaciones conductuales que han sido asociadas al funcionamiento ejecutivo y a la actividad de los circuitos cerebrales prefrontales. Asimismo, estudiaremos cómo se

relacionan estas manifestaciones conductuales con diversos aspectos problemáticos relacionados con las drogodependencias. Concretamente, los objetivos del estudio 2 serán:

5. Determinar la presencia, naturaleza y extensión de problemas conductuales relacionados con alteraciones de los sistemas neurales frontales-subcorticales en individuos drogodependientes durante el periodo de consumo y durante la abstinencia.
6. Examinar el impacto de distintos índices de funcionamiento cotidiano relacionados con la severidad de las adicciones sobre los problemas conductuales de los individuos drogodependientes.
7. Analizar la relación entre los índices de problemas conductuales y diversas medidas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo y procesamiento emocional.

En el tercer estudio, teniendo en cuenta la relevancia de los procesos de toma de decisiones en las drogodependencias, examinaremos de modo más detallado la relación entre la toma de decisiones y otros procesos relacionados (autorregulación y emoción) en el contexto del modelo del marcador somático. Concretamente, los objetivos del estudio 3 serán:

8. Determinar la presencia, naturaleza y extensión de alteraciones específicas en procesos de toma de decisiones, procesamiento emocional y autorregulación, en individuos drogodependientes en situación de abstinencia.
9. Examinar las relaciones de interdependencia entre los procesos de autorregulación, emoción y toma de decisiones, y la relación de estos procesos con otros mecanismos ejecutivos, en el marco del modelo del marcador somático.

Por último, en el cuarto estudio se examinarán los posibles correlatos neuroanatómicos de los hallazgos previos. Concretamente, los objetivos del estudio 4 serán:

10. Examinar las relaciones entre el rendimiento neuropsicológico en distintas pruebas de funcionamiento ejecutivo e índices del funcionamiento de distintas regiones cerebrales del córtex prefrontal.
11. Examinar las relaciones del rendimiento neuropsicológico en distintas pruebas de toma de decisiones y procesamiento emocional con índices del funcionamiento de distintas regiones cerebrales del córtex prefrontal.

## **capítulo 5**

### **ESTUDIO 1: FUNCIONES EJECUTIVAS EN INDIVIDUOS**

### **DROGODEPENDIENTES**



## 1. Fundamentación

Como discutimos en el Capítulo 1, existe una amplia evidencia que indica que los individuos drogodependientes presentan alteraciones en diversos procesos neuropsicológicos (Rogers & Robbins, 2001; Verdejo-García et al., 2004). Específicamente, en los últimos años, diversos estudios han destacado la presencia de deterioros significativos de los procesos de control ejecutivo (funciones ejecutivas) en consumidores de distintas drogas (Bechara, 2005; Fillmore, 2003; Lubman et al., 2004; Verdejo-García et al., 2004).

Las funciones ejecutivas pueden definirse como un conjunto integrado de habilidades implicadas en la generación, supervisión y control de conductas dirigidas a objetivos (Stuss & Knight, 2002; Roberts et al., 1998). Estas habilidades han sido vinculadas al funcionamiento de diversos circuitos frontales-subcorticales (Tekin & Cummings, 2002).

Como revisamos previamente (ver Capítulo 1), en los últimos años, la aplicación de modelos estadísticos de ecuación estructural y análisis factorial ha permitido determinar la existencia de al menos tres componentes diferenciados (aunque no totalmente independientes) dentro de las funciones ejecutivas (Fisk & Sharp, 2004; Miyake et al., 2000). Estos componentes han sido definidos como: (i) *actualización*: monitorización y manipulación de información “on line” en la memoria operativa, (ii) *inhibición*: capacidad para inhibir de manera controlada la producción de respuestas automáticas o impulsivas cuando es necesario, y (iii) *cambio*: habilidad para cambiar de modo flexible hacia atrás y hacia delante en relación con distintas tareas, operaciones mentales o esquemas (Miyake et al.).

Además de estos tres componentes, diversos estudios recientes discutidos previamente han destacado la existencia de alteraciones de los procesos de toma de

decisiones en individuos drogodependientes (Grant et al., 2000; Bechara et al., 2001). Asimismo, se ha demostrado que el rendimiento de individuos controles y drogodependientes en tareas de toma de decisiones no está correlacionado con su rendimiento en otras tareas de función ejecutiva (Bechara et al., 2000, 2001; Grant et al., 2000; Verdejo-García, Vilar-López et al., 2006). Por tanto, es posible que los procesos de toma de decisiones formen un componente independiente dentro de la organización de los procesos ejecutivos.

A pesar de la consistente asociación entre el consumo de drogas y la presencia de alteraciones de los procesos de control ejecutivo, hasta el momento no existen estudios que hayan analizado de manera exhaustiva la existencia de deterioros específicos del funcionamiento de distintos componentes ejecutivos en individuos drogodependientes. Asimismo, tampoco existe evidencia concluyente sobre la relación entre el consumo de distintas drogas con efectos diferenciados sobre el SNC y el deterioro selectivo de estos componentes. No obstante, estudios recientes han puesto de manifiesto que diversos procesos ejecutivos están más dañados en consumidores de estimulantes, con respecto a consumidores de opiáceos (Ersche et al., 2006; Ornstein et al., 2000). Específicamente, existe evidencia de que los procesos de inhibición (Fillmore & Rush, 2002; Verdejo-García et al., 2005a) y flexibilidad (Ersche et al., 2006; Ornstein et al., 2000) están especialmente afectados en consumidores de estimulantes (ver Capítulo 1 para una descripción detallada de estos estudios).

En este estudio se administraron pruebas neuropsicológicas sensibles a la evaluación de los diversos componentes ejecutivos descritos en una muestra heterogénea de consumidores preferentes de alcohol, cocaína y opiáceos, y en un grupo de participantes controles. Además de pruebas relacionadas con los componentes de actualización, inhibición y cambio, se introdujeron pruebas de evaluación de otros

procesos que han sido relacionados con el funcionamiento ejecutivo, como la fluidez, el razonamiento analógico y la toma de decisiones.

De acuerdo con estudios previos que han detectado la existencia de diversos componentes dentro de las funciones ejecutivas (Fisk & Sharp, 2004; Miyake et al., 2000) nuestro primer objetivo era investigar la organización funcional de las distintas pruebas de funcionamiento ejecutivo administradas en individuos drogodependientes y controles, su consistencia con modelos previos, y la clasificación de los nuevos mecanismos incluidos (especialmente, los procesos de toma de decisiones). Como segundo objetivo, en función de los resultados de diversos estudios previos que han destacado la existencia de alteraciones específicas de las funciones ejecutivas en individuos drogodependientes (consumidores de diversas sustancias), nos propusimos comparar la ejecución de un grupo de individuos drogodependientes, con respecto a un grupo de individuos controles, en un protocolo exhaustivo de evaluación de funciones ejecutivas que incluye la medición de diversos componentes. Como tercer objetivo, de acuerdo con evidencia reciente que indica que existen efectos diferenciales de la sustancia de consumo sobre el rendimiento en distintos componentes ejecutivos, nos propusimos comparar la ejecución de individuos consumidores preferentes de distintas sustancias e individuos controles en las distintas pruebas de funcionamiento ejecutivo. Específicamente, se analizaron las diferencias de rendimiento entre consumidores de cocaína y consumidores de opiáceos. Por último, un objetivo adicional fue el de determinar si los patrones de severidad de consumo de las distintas sustancias estaban relacionados con la ejecución de los individuos drogodependientes en diversos componentes ejecutivos.

## **2. Hipótesis específicas**

- (i) Las distintas pruebas de funcionamiento ejecutivo se agruparán en cuatro componentes relativamente independientes: tres de ellos consistentes con los componentes de “actualización”, “inhibición” y “cambio” previamente descritos (Miyake et al., 2000), y un cuarto componente de “toma de decisiones” diferenciado de los anteriores (Bechara et al., 2000, 2001).
- (ii) Los individuos drogodependientes presentarán alteraciones significativas de su ejecución en pruebas que evalúan distintos componentes ejecutivos, en comparación con los individuos controles.
- (iii) Los individuos drogodependientes consumidores preferentes de cocaína presentarán deterioros más acusados que los consumidores preferentes de heroína en diversas pruebas de función ejecutiva, especialmente en las relacionadas con los componentes de inhibición y flexibilidad.
- (iv) El nivel de severidad de consumo de drogas estará asociado al rendimiento de los individuos drogodependientes en las tareas de funcionamiento ejecutivo. Por tanto, las alteraciones neuropsicológicas serán más acusadas en individuos que presentan mayor cantidad, frecuencia y duración de consumo de drogas.

## **3. Participantes**

En este estudio participaron 81 individuos drogodependientes (cinco mujeres) y 37 individuos controles (dos mujeres) igualados en las variables de edad, años de educación y nivel intelectual premórbido, medido por el Test de Acentuación de Palabras (TAP, Del Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos, & Bermejo, 1997). En la Tabla 1 presentamos las principales características socio-demográficas de ambos grupos.

**Tabla 1.** Puntuaciones descriptivas y comparaciones (pruebas t) de las principales características socio-demográficas de individuos drogodependientes y controles.

	Drogodependientes, n=81	Controles, n=37	<i>t</i>	<i>p</i>
	Media (DT)	Media (DT)		
Edad	30.91 (7.44)	33.13 (7.68)	-1.49	.14
Años Educación	9.81 (2.72)	10.64 (2.40)	-1.60	.11
Puntuación TAP	20.87 (5.03)	22.74 (4.32)	-1.91	.06

Nota. DT, desviación típica; TAP, Test de Acentuación de Palabras

Los individuos drogodependientes fueron seleccionados durante su tratamiento en los centros de rehabilitación “Cortijo Buenos Aires” y “Proyecto Hombre” en Granada (España). Estos individuos estaban en fase de deshabitación del consumo de sustancias, por lo que se encontraban en situación de abstinencia controlada. Para ser incluidos en el estudio, los individuos drogodependientes debían presentar un periodo de abstinencia mínimo de 15 días, si bien la media de duración de abstinencia en el grupo es de 5 meses, por lo que es posible descartar la presencia de síntomas de retirada o alteraciones asociadas a los efectos agudos o a corto plazo de las sustancias de consumo. Los centros de rehabilitación realizaron controles rutinarios de orina en estos individuos durante la realización del estudio para certificar esta situación de abstinencia. Ninguno de los individuos consumidores estaba participando simultáneamente en tratamientos sustitutivos farmacológicos con metadona, naltrexona o buprenorfina. Asimismo, se excluyeron aquellos individuos drogodependientes que habían sido previamente diagnosticados con trastornos de la personalidad (Eje II del DSM-IV) y aquellos que presentaban alteraciones neurológicas documentadas con pruebas de imagen cerebral en su historia clínica.

La muestra de drogodependientes estaba compuesta principalmente por policonsumidores de distintas sustancias, incluyendo cocaína, heroína, alcohol,

cannabis, anfetaminas y éxtasis (MDMA). Sin embargo, estos individuos fueron clasificados en función de su droga principal de consumo. En función de esta clasificación, 45 individuos eran consumidores preferentes de cocaína, 28 eran consumidores preferentes de heroína, y 8 eran consumidores preferentes de alcohol. En la Tabla 2 presentamos las características de severidad de consumo de los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia principal de consumo. La severidad de consumo fue definida como el producto de la cantidad por la frecuencia mensual por la duración (en años) del uso de cada una de las sustancias consumidas en la muestra (Verdejo-García et al., 2005a, ver fórmula 1).

*Fórmula 1:* Índice de severidad de consumo = dosis media x frecuencia mensual x duración del consumo (en años).

En la Tabla 2 se presentan las puntuaciones estandarizadas de estos índices de severidad para cada una de las sustancias consumidas en cada uno de los subgrupos. Para estandarizar las puntuaciones se utilizó la media y la desviación típica de la distribución de cada una de las sustancias consumidas en la muestra de drogodependientes.

**Tabla 2.** Descriptivos de los índices de severidad de consumo de diversas drogas (puntuaciones Z) en los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia preferente de consumo (cocaína, heroína y alcohol).

	Cocaína, n=45	Heroína, n=28	Alcohol, n=8
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)
Cocaína	<b>0.11 (0.94)</b>	0.02 (1.18)	-0.64 (0.15)
Heroína	-0.36 (0.11)	<b>0.71 (1.49)</b>	-0.37 (0.06)
Alcohol	-0.17 (0.85)	-0.19 (0.69)	<b>1.54 (1.39)</b>
Cannabis	-0.16 (0.72)	0.43 (1.32)	-0.43 (0.65)
MDMA	0.06 (1.13)	0.02 (0.96)	-0.34 (0.08)
Anfetaminas	-0.002 (0.9)	-0.09 (0.77)	0.39 (2.01)

Nota. DT, desviación típica

Los participantes controles fueron seleccionados a través de carteles publicitarios situados en cabinas telefónicas, centros de ocio, escuelas de mayores y dos parques de bomberos en Granada. Además, se seleccionaron nuevos participantes a través del “boca a boca” generado por individuos que habían participado previamente en el estudio. Los criterios de inclusión para la participación de controles en el estudio fueron: (i) no presentar consumo de drogas en el pasado o en la actualidad (excluyendo el consumo social de alcohol), (ii) no presentar alteraciones neurológicas o psiquiátricas.

Todos los participantes del estudio fueron informados de los objetivos, beneficios y posibles molestias asociadas al protocolo de investigación. Asimismo, todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado certificando su participación voluntaria. Los individuos drogodependientes y los participantes controles que lo solicitaron recibieron un informe neuropsicológico relativo a su ejecución en las pruebas. Asimismo, los participantes controles fueron compensados con 18 Euros por su colaboración.

#### **4. Instrumentos**

Se administró una batería de pruebas dirigidas a la evaluación de diversos dominios relacionados con los mecanismos de función ejecutiva, incluyendo fluidez, memoria operativa, razonamiento, inhibición, flexibilidad y toma de decisiones. A continuación se describen las distintas pruebas administradas.

**4.1. Pruebas de fluidez:** Estas pruebas proporcionan información relativa a la capacidad del individuo para iniciar su conducta de manera fluida en respuesta a una orden novedosa.

*Fluidez verbal, FAS:* esta prueba implica la capacidad para acceder o activar de modo temporal la memoria a largo plazo. La tarea requiere que el participante produzca

en un intervalo predeterminado de tiempo el mayor número de palabras que comiencen por una letra establecida. En este caso se pide a los participantes que en un minuto produzcan el mayor número posible de palabras que empiecen: primero por la letra “F”, a continuación por la “A”, y por último por la “S”. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue la suma de las palabras producidas para estas tres letras.

*Fluidez de diseños, Test de Fluidez de Figuras de Ruff (TFFR):* esta prueba mide la capacidad para producir secuencias gráficas de manera fluida, y para planificar, desarrollar y aplicar estrategias de manera coordinada y flexible. Consta de cinco partes que presentan una estructura similar, formada por 35 casillas con cinco puntos cada una. Se requiere que el participante dibuje tantas figuras diferentes como pueda uniendo con líneas rectas al menos dos de los cinco puntos que contiene cada casilla. Cada una de las cinco partes tiene una duración de un minuto. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número de figuras originales producidas.

**4.2. Pruebas de memoria operativa:** En estas pruebas están implicadas habilidades de almacenamiento, manipulación y actualización de diversas modalidades de información.

*Letras y Números:* en esta prueba se lee al participante una secuencia en la que se combinan letras y números, y se le pide que reproduzca la secuencia enunciada, colocando primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. La prueba contiene siete elementos y cada elemento consta de tres intentos. En cada elemento, se lee la secuencia a razón de una letra o número por segundo y se deja un tiempo amplio para contestar. Se interrumpe la administración cuando el sujeto falla los tres intentos de un mismo elemento. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número de aciertos.



*Aritmética:* el individuo debe resolver mentalmente (sin ayuda de papel ni lápiz) una serie de problemas aritméticos, y producir una respuesta dentro de un tiempo límite determinado. La prueba consta de veinte elementos, si bien la administración comienza en el elemento cinco, y sólo si el participante falla este elemento cinco o el seis, se le aplican en orden inverso los cuatro anteriores. Se detiene la aplicación cuando el sujeto falla cuatro elementos consecutivos. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número de aciertos.

*Dígitos:* consta de dos partes de aplicación independiente: “Dígitos en orden directo” y “Dígitos en orden inverso”. En ambos casos, se lee en voz alta al sujeto una serie de números. En “Dígitos en orden directo” se pide al sujeto que repita la secuencia en el mismo orden en que se ha presentado y en “Dígitos en orden inverso” deberá repetirla en orden inverso. La primera prueba consta de ocho elementos, que contienen dos intentos cada uno, la segunda consta de siete elementos también con dos intentos cada uno. Las secuencias se leen a razón de un número por segundo. La aplicación se interrumpe cuando el sujeto falla los dos intentos de un mismo elemento. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue la suma del número de aciertos obtenidos en ambas partes.

*Span Visual:* la tarea consiste en una plataforma sobre la que se ubican una serie de 10 cubos tridimensionales organizados en función de un patrón espacial predeterminado. La prueba consta de dos partes: Span Directo e Inverso. En ambos casos el evaluador toca con el dedo series de cubos (cuyo número se va incrementando en ensayos sucesivos) y el participante debe tocar los mismos cubos que el evaluador (i) en el mismo orden (Span directo) o (ii) en orden inverso (Span inverso). La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue la suma del número de aciertos obtenidos en ambas partes.

**4.3. Pruebas de Razonamiento Analógico, *Semejanzas*:** se enuncian parejas de palabras que representan objetos o conceptos comunes y se requiere que el individuo indique en qué se parecen esos objetos/ conceptos, qué tienen en común o qué son. La prueba consta de diecinueve elementos, cada uno de ellos formado por dos palabras. La aplicación se inicia en el elemento seis, y sólo si el sujeto falla en este elemento seis o en el siete, se le aplican en orden inverso los previos. Se interrumpe la administración cuando el sujeto comete cuatro errores consecutivos. La principal variable dependiente analizada en esta prueba fue el número de aciertos.

**4.4. Pruebas de interferencia atencional y control inhibitorio:** Estas pruebas requieren habilidades de inhibición de respuestas automatizadas o aprendidas.

*Stroop*: consta de tres láminas, y cada una de ellas contiene 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. La primera lámina está formada por las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” ordenadas al azar e impresas en tinta negra. En esta condición se pide al individuo que lea en voz alta, lo más rápido posible, las palabras escritas en esa página en un tiempo determinado de 45 segundos. La segunda lámina consiste en 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta azul, verde o roja. En esta condición se pide al individuo que nombre en voz alta y lo más rápido posible el color de estos elementos en un tiempo de 45 segundos. La tercera lámina introduce la condición de interferencia, y consiste en las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda. En esta condición se pide al sujeto que nombre el color de la tinta en la que está escrita la palabra, sin tener en cuenta el significado de ésta, también en un tiempo de 45 segundos. La principal variable dependiente utilizada en esta prueba es la puntuación de interferencia (Golden, 1978).

*Test de las Cinco Cifras* (Sedó, 2005): consta de cuatro partes de aplicación independiente, en las que se presentan series de 50 casillas que contienen de 1 a 5

dígitos (partes 1, 3 y 4) o estrellas (parte 2) cada una, organizados en patrones similares a los de las figuras de dominó o las cartas de juego. En la parte 1 (lectura) se pide al individuo que lea lo más rápido posible, en filas, el dígito que contiene cada casilla. En la parte 2 (contado) se le pide que cuente, también en filas y tan rápido como pueda, cuántas estrellas contiene cada casilla. En la parte 3 (interferencia) se le pide que cuente el número de dígitos que contiene cada casilla, produciendo un efecto de interferencia, ya que las casillas presentan grupos de dígitos que no se corresponden con su valor aritmético (p. ej., en una casilla con cinco doses, la respuesta correcta sería cinco y no dos). Esta sección equivale a la condición de interferencia del test de Stroop. Por último, en la parte 4 (cambio) se le pide que cuente, tal y como hizo en la parte 3, o lea, tal y como hizo en la parte 1, en función de que el recuadro de la casilla sea normal (contar, 80% de los estímulos), o de doble grosor (leer, 20% de los estímulos). Las partes 1 y 2 (lectura y contado) de la prueba constituyen medidas básicas de atención y velocidad de procesamiento. En cambio, las partes 3 y 4 (interferencia y cambio) son sensibles al funcionamiento de procesos ejecutivos de atención selectiva y supresión de respuestas automáticas. Por tanto, las principales variables dependientes utilizadas en esta prueba son la diferencia entre el tiempo de ejecución de la parte 3 y la media de las partes 1 y 2 (puntuación diferencial “interferencia”), y la diferencia entre el tiempo de ejecución de la parte 4 y la media de las partes 1 y 2 (puntuación diferencial “cambio”).

*Tarea Go/No Go:* esta es una tarea informatizada que requiere la inhibición de respuestas automáticas de carácter motor. Se presenta en la pantalla del ordenador uno de dos posibles dibujos que difieren en identidad (un pato o un ratón) y color (un pájaro rojo o un pájaro azul). Se requiere que los participantes presionen un botón del teclado, tan rápida y adecuadamente como puedan, cuando aparezca uno de los dibujos (estímulo objetivo-ensayos Go) pero que inhiban la respuesta motora de presión del

botón cuando aparezca el otro dibujo (estímulo distractor-ensayos No Go). Cada participante realiza 100 ensayos de decisión que consisten en 20 ensayos de práctica y cuatro bloques de 20 ensayos. En los bloques impares (primero y tercero) los participantes deben responder a uno de los dos dibujos (estímulo objetivo) creando una predisposición motora de respuesta automática hacia este dibujo objetivo. En cambio, en los bloques pares (segundo y cuarto) los participantes deben responder al dibujo que antes ejercía como distractor, e intentar inhibir la respuesta al dibujo que antes ejercía como objetivo, por lo que tienen que intentar controlar o inhibir cualquier tendencia de acción adquirida en los ensayos previos. En esta tarea pueden producirse dos tipos de errores: errores de omisión (cuando aparece el estímulo objetivo pero el individuo no responde) y errores de comisión (cuando aparece el estímulo distractor y el individuo responde). La principal variable dependiente utilizada en esta prueba fue el número total de errores cometidos (errores de omisión + errores de comisión).

**4.5. Pruebas de flexibilidad cognitiva:** Estas pruebas requieren la capacidad para inferir reglas implícitas, y para modificar activamente patrones de respuesta previamente reforzados cuando estas reglas cambian.

*Prueba de Categorías:* se administró una versión informatizada de esta prueba. La tarea consta de 208 estímulos que consisten en distintos tipos de diseños (cuadrados, círculos, letras, etc) agrupados en siete subtests con diferentes reglas. A todos los estímulos incluidos en un mismo subtest subyace siempre una misma regla o concepto que determina la adecuación de las respuestas a lo largo de todo ese subtest. No obstante, esta regla o concepto cambia en el siguiente subtest, de modo que la ejecución en la prueba depende de la capacidad del participante para inferir estas reglas, aplicar estrategias apropiadas y modificarlas cuando dejan de ser válidas. Sin embargo, las instrucciones de la prueba son pretendidamente ambiguas: se explica al participante que

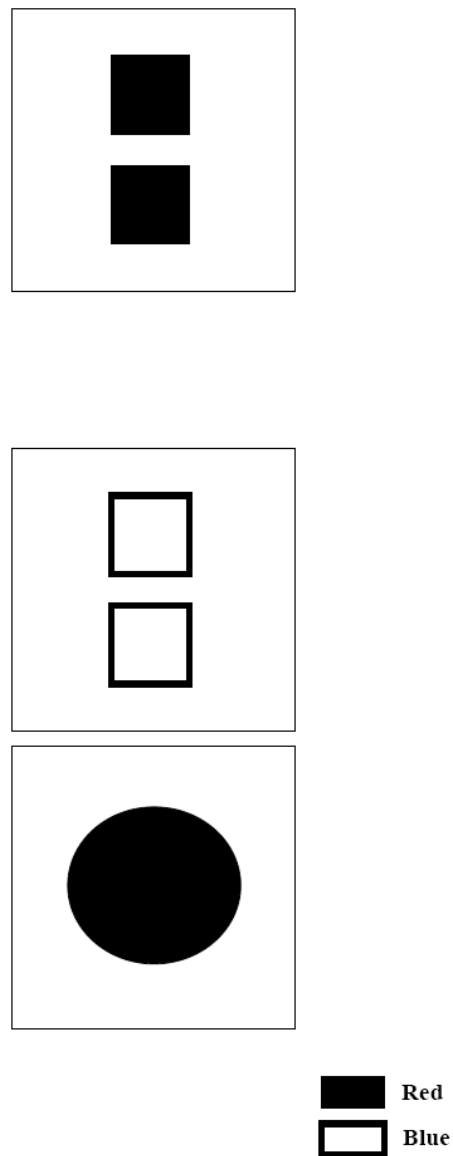
en la pantalla aparecerán de modo consecutivo distintas clases de diseños, y que cada uno de estos diseños está asociado a uno de los cuatro primeros números: 1, 2, 3 ó 4. El participante debe presionar, en cada estímulo, la tecla del número que considera que está asociada a ese diseño, y el ordenador proporciona feedback auditivo en relación con la adecuación o no de la respuesta proporcionada. El principal índice de ejecución del test es el número total de errores de los siete subtests.

*Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (TCTW)*: en esta prueba el participante debe emparejar una serie de tarjetas que contienen estímulos simples caracterizados por tres dimensiones relevantes (color, forma y número de estímulos) con cuatro tarjetas de referencia. El participante debe emparejar estas tarjetas en función de unas reglas que son conocidas por el evaluador (que proporciona feedback sobre la corrección o incorrección de cada ensayo) pero no por el participante. Asimismo, las reglas para emparejar correctamente las tarjetas, basadas en las tres dimensiones mencionadas, se modifican durante la ejecución en la tarea (cada vez que el participante alcanza diez aciertos consecutivos en una determinada dimensión: color, forma o número) por lo que el participante debe detectar la modificación de las contingencias y cambiar su estrategia de manera flexible. La principal variable dependiente analizada en esta tarea fue el porcentaje de errores perseverativos (respuestas realizadas en función de una dimensión que ha dejado de ser la dimensión relevante).

**4.6. Pruebas de toma de decisiones:** Estas pruebas evalúan la capacidad del individuo para seleccionar entre diversas alternativas de acción simultáneas en condiciones de incertidumbre y riesgo.

*Tarea de Preferencia Cognitiva (Cognitive Bias Task, CBT)* (Goldberg & Podell, 2000): esta tarea fue específicamente diseñada para evaluar procesos de decisión adaptativos (generados por el propio organismo) frente a los procesos de decisión

verídicos (que se basan en las características objetivas de la situación de decisión). Es una tarea informatizada en la que se presentan estímulos (tarjetas con distintos diseños) que difieren en cinco dimensiones perceptivas: color, forma, contorno, número y tamaño. En cada ensayo se presenta un estímulo objetivo (target) y dos estímulos alineados verticalmente debajo de éste. El estímulo objetivo se presenta en solitario durante dos segundos, seguido de la presentación simultánea de los otros dos estímulos (ver figura 1). El participante debe observar atentamente el estímulo objetivo, y luego seleccionar una de las dos opciones en función de su propia preferencia (“la que más le guste”). La disposición de los estímulos en la tarea está organizada de modo que uno de los dos estímulos de elección es siempre más similar al estímulo objetivo que el otro. El principal índice de ejecución en el test es la puntuación CBT, un índice del porcentaje de similitud entre la elección del participante y el estímulo objetivo ponderado a lo largo de los ensayos. En función de este índice de similitud se han descrito dos tipos de patrones de decisión característicos: una toma de decisiones independiente de contexto (caracterizada por un bajo índice de similitud) y una toma de decisiones dependiente de contexto (caracterizada por un alto índice de similitud).



**Figura 1.** Ejemplo de un ensayo de la Tarea de Preferencia Cognitiva (TPC). La tarjeta en la parte superior aparece en primer lugar e introduce el contexto de decisión. A continuación, aparecen las otras dos tarjetas (central e inferior), y el participante debe elegir entre estas dos “la que prefiera”, teniendo en cuenta que no existen respuestas correctas o incorrectas.

*Iowa Gambling Task (IGT)* (Bechara et al., 1994): esta tarea ha sido extensamente descrita en el Capítulo 2 del marco teórico (2.2. *¿Cómo probar el modelo?: La Iowa Gambling Task*). Brevemente, la tarea consta de una serie continua de 100 ensayos de decisión en los que el participante debe seleccionar entre cuatro barajas de cartas asociadas con distintas contingencias de reforzamientos y castigos

económicos. Dos de esas barajas son desventajosas (A y B: producen pérdidas económicas a largo plazo), mientras que las otras dos son ventajosas (C y D: producen ganancias económicas a largo plazo). La principal variable dependiente utilizada en esta tarea fue la diferencia entre el número de elecciones ventajosas y desventajosas  $[(C+D)-(A+B)]$  en cada uno de cinco bloques de 20 ensayos de la tarea.

### **5. Análisis estadísticos**

Los datos procedentes de las diversas pruebas neuropsicológicas administradas se introdujeron en una hoja de cálculo del programa SPSS 13, donde se realizaron todos los análisis estadísticos. Las principales variables dependientes utilizadas en estos análisis, agrupadas por funciones, se enumeran a continuación:

- Fluidez: número total de palabras producidas en el FAS (FAS palabras) y número total de diseños originales del TFFR (TFFR diseños originales).
- Memoria operativa: número de aciertos de los tests de Letras y Números (LyN aciertos), Aritmética (Aritmética aciertos), Dígitos (Dígitos Aciertos) y Span Visual (Span aciertos).
- Razonamiento analógico: número de aciertos del test de Semejanzas (Semejanzas Aciertos).
- Inhibición de respuesta: puntuación de interferencia del Stroop (Stroop interferencia), puntuaciones diferenciales del test de las Cinco Cifras (5 cifras “interferencia” y 5 cifras “cambio”), y número total de errores (omisión + comisión) de la Go/No Go (Go/No Go errores).
- Flexibilidad cognitiva: número total de errores de la Prueba de Categorías (Categorías errores) y porcentaje de errores perseverativos del TCTW (TCTW errores perseverativos).



- Toma de decisiones: puntuación CBT de la tarea de preferencia cognitiva (puntuación CBT) y puntuación global de la IGT de acuerdo con la fórmula  $[(C+D)-(A+B)]$  aplicada a cada bloque de 20 ensayos y a los 100 ensayos de la tarea (IGT puntuación global).

Para comprobar la hipótesis 1, se realizó un análisis de componentes principales (con rotación varimax) incluyendo las puntuaciones obtenidas por el total de los participantes (drogodependientes y controles,  $n=118$ ) en las distintas pruebas de función ejecutiva. Se seleccionaron aquellos factores con autovalor  $>1$ .

Para comprobar la hipótesis 2, se realizaron análisis de varianza de diseño mixto y multivariados (MANOVAs) sobre las puntuaciones de los individuos drogodependientes ( $n=81$ ) y los individuos controles ( $n=37$ ) en las distintas pruebas de función ejecutiva, agrupadas en función de los componentes previamente obtenidos.

Para comprobar la hipótesis 3, se realizaron análisis de varianza de diseño mixto y multivariados (MANOVAs) sobre las puntuaciones de los individuos consumidores principales de cocaína ( $n=45$ ), los individuos consumidores principales de heroína ( $n=28$ ) y los individuos controles ( $n=37$ ) en las distintas pruebas de función ejecutiva, agrupadas en función de los componentes previamente obtenidos. Asimismo, se realizaron pruebas post-hoc aplicando el test de Bonferroni para estudiar la existencia de diferencias significativas entre la ejecución de estos tres grupos. Se excluyó de estos análisis al grupo de consumidores principales de alcohol ( $n=8$ ) debido a su reducido número.

Para comprobar la hipótesis 4, se realizaron cuatro análisis de regresión múltiple. En estos análisis se incluyeron como variables independientes las puntuaciones de severidad de consumo de los individuos drogodependientes en relación con las distintas sustancias consumidas: cocaína, heroína, cannabis, anfetaminas, éxtasis y alcohol.

Como variables dependientes se incluyeron las puntuaciones obtenidas para los factores derivados del análisis de componentes principales mediante el método de regresión. En este caso, utilizamos las puntuaciones obtenidas para los componentes resultantes (en lugar de las puntuaciones independientes de cada una de las pruebas) con el objetivo de reducir significativamente el número de regresiones realizadas.

En todas las comparaciones, se estableció un nivel de significación de alfa  $<.05$ .

## **6. Resultados**

### **6.1. Hipótesis 1. Estructura factorial de la función ejecutiva**

El patrón de factores obtenidos tras el análisis de componentes principales, la carga de cada uno de estos factores, los valores de las comunalidades y los porcentajes de varianza explicada se presentan en la Tabla 3. Las variables están ordenadas y agrupadas en función del tamaño de la carga en el factor, con el objetivo de facilitar su interpretación.

**Tabla 3.** Cargas de los factores, comunalidades ( $h^2$ ) y porcentajes de varianza para la extracción de factores principales con rotación varimax en individuos drogodependientes y controles (n=118).

	Factores Funciones Ejecutivas				$h^2$
	F1	F2	F3	F4	
Aritmética aciertos	0.78				0.73
Letras y Números aciertos	0.74				0.66
CBT Puntuación	0.73				0.56
Semejanzas aciertos	0.66				0.57
Dígitos aciertos	0.63				0.57
Span Visual aciertos	0.59				0.57
FAS número de palabras	0.59				0.53
TFFR número de diseños	0.50				0.59
5 Cifras Interferencia		0.75			0.63
5 Cifras Cambio		0.75			0.61
Stroop Interferencia		0.67			0.51
TCTW Errores Perseverativos			0.85		0.74
Go/No Go Errores			0.56		0.45
Prueba Categorías Errores			0.53		0.51
IGT Puntuación Global				0.89	0.83
% Varianza	37.82	8.47	7.69	6.73	

Nota. CBT, Cognitive Bias Task o Tarea de Preferencia Cognitiva; TFFR, Test de Fluidez Figurativa de Ruff; TCTW, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; IGT, Iowa Gambling Task.

Se obtuvieron cuatro factores independientes. Estos cuatro factores agrupaban un 61% de la varianza total explicada. Todos los factores presentaban una alta consistencia interna, con cargas en el factor superiores a 0.5. El Factor 1 estaba

compuesto por medidas de procesos de fluidez (FAS palabras y TFFR diseños originales), memoria operativa (LyN, Aritmética, Dígitos y Span visual) y razonamiento (Semejanzas y puntuación CBT de la Tarea de Preferencia Cognitiva). Por tanto, este factor se corresponde principalmente con el componente ejecutivo de *actualización* definido por Miyake et al. (2000), aunque en este caso se incorporan medidas de fluidez (Fisk & Sharp, 2004) y razonamiento, además de las medidas de memoria operativa. El Factor 2 estaba compuesto por tres medidas de interferencia y control atencional: el Stroop interferencia y las puntuaciones diferenciales del Test de las Cinco Cifras (5 Cifras interferencia y cambio). Por tanto, este segundo factor se corresponde con el componente de *inhibición* descrito por Miyake et al. El Factor 3 estaba compuesto por medidas de flexibilidad cognitiva (errores en la Prueba de Categorías y errores perseverativos del TCTW) y por una medida de inversión/ inhibición del aprendizaje de respuestas motoras (errores Go/No Go). Por tanto, este componente se asemeja al componente de *cambio* descrito por Miyake et al. Por último, el cuarto factor incluyó una única medida de toma de decisiones: la IGT. Por tanto, este cuarto factor independiente se correspondería con un cuarto componente de la función ejecutiva, no descrito en estudios anteriores, relacionado con los procesos de toma de decisiones. En la Tabla 4 presentamos una representación descriptiva de los distintos componentes ejecutivos derivados del análisis factorial.

**Tabla 4.** Tabla resumen de los cuatro componentes ejecutivos obtenidos mediante el análisis factorial, incluyendo su definición, procesos implicados y pruebas que los componen.

Componente	Definición	Procesos	Pruebas
Actualización	Acceso, monitorización, actualización y manipulación “on line” de diversas modalidades de información	Fluidez Memoria operativa Razonamiento	FAS TFFR LyN Aritmética Dígitos Span Visual Semejanzas CBT
Inhibición	Capacidad para inhibir de manera controlada la producción de respuestas predominantes, automáticas o impulsivas	Interferencia atencional	Stroop, Test de las 5 Cifras
Cambio	Habilidad para cambiar de modo flexible hacia atrás y hacia delante en relación con distintas tareas, operaciones mentales o esquemas	Flexibilidad Set-shifting	TCTW Prueba de Categorías Go/No Go
Toma de decisiones	Habilidad para seleccionar el curso de acción más adaptativo para el organismo entre un conjunto de posibles alternativas conductuales	Toma de decisiones	Iowa Gambling Task

Nota. CBT, Cognitive Bias Task o Tarea de Preferencia Cognitiva; LyN, Letras y Números; TFFR, Test de Fluidez Figurativa de Ruff; TCTW, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

## **6.2. Hipótesis 2. Diferencias entre la ejecución de individuos drogodependientes y controles en las distintas pruebas de funciones ejecutivas.**

Las variables dependientes procedentes de las distintas pruebas de función ejecutiva se agruparon en función de la estructura de cuatro factores derivada del análisis de componentes principales (ver Tabla 4). Por tanto, se analizaron las diferencias entre drogodependientes y controles en los componentes de (i) actualización (medidas de fluidez, memoria operativa y razonamiento: FAS, TFFR, LyN, Aritmética, Dígitos, Span visual, Semejanzas y CBT), (ii) inhibición (medidas de interferencia y

control atencional: Stroop y 5 Cifras), (iii) cambio (medidas de flexibilidad: Prueba de Categorías, TCTW y Go/No Go), y (iv) toma de decisiones (IGT). Para ello, se realizaron 3 análisis de varianza multivariados (MANOVAs) sobre las puntuaciones de individuos drogodependientes y controles (grupo: drogodependientes vs. controles) en las medidas correspondientes a los tres primeros componentes (actualización, inhibición y cambio) y un ANOVA mixto para analizar las diferencias entre grupos (drogodependientes vs. controles) en su ejecución por bloques en la IGT.

*Actualización (Fluidez, Memoria operativa y Razonamiento)*

En primer lugar, se realizó un MANOVA entre grupos (drogodependientes vs. controles) incluyendo como variables dependientes las medidas clasificadas en el componente de actualización. Debido a errores experimentales de administración/corrección de algunas de estas pruebas, en este análisis se incluyeron 71 individuos drogodependientes y 36 controles. Los resultados mostraron un efecto significativo global del consumo de drogas (drogodependientes vs. controles), *Wilks Lambda* (8,98) = 13.24,  $p < .001$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo en todas las variables: FAS [ $F(1,105) = 15.29, p < .001$ ], TFFR [ $F(1,105) = 29.12, p < .001$ ], LyN [ $F(1,105) = 37.72, p < .001$ ], Aritmética [ $F(1,105) = 58.25, p < .001$ ], Dígitos [ $F(1,105) = 15.25, p < .001$ ], Span visual [ $F(1,105) = 11.32, p < .01$ ], Semejanzas [ $F(1,105) = 87.51, p < .001$ ], y CBT [ $F(1,105) = 15.93, p < .001$ ]. En la Tabla 5 presentamos las puntuaciones descriptivas de ambos grupos en cada una de las medidas incluidas en este componente, y los tamaños del efecto de las diferencias entre grupos en estas pruebas. En todas las medidas, los individuos drogodependientes rindieron significativamente por debajo de los individuos controles (ver Tabla 5). En el caso de la CBT, los individuos

drogodependientes mostraron una estrategia de decisión independiente de contexto, con respecto a los individuos controles.

### *Inhibición*

En segundo lugar, se realizó un MANOVA entre grupos (drogodependientes vs. controles) incluyendo como variables dependientes las medidas clasificadas en el componente de inhibición. Debido a errores experimentales de administración/ corrección de algunas de estas pruebas, en este análisis se incluyeron 79 individuos drogodependientes y 37 controles. Los resultados mostraron un efecto significativo global del consumo de drogas (drogodependientes vs. controles), *Wilks Lambda* (3,112) = 3.81,  $p < .001$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo en la variable Stroop Interferencia [ $F(1,114) = 11.34, p < .001$ ], y efectos marginalmente significativos en la variable “5 Cifras Cambio” [ $F(1,114) = 3.04, p = .08$ ]. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la variable “5 Cifras Interferencia”. En la Tabla 5 presentamos las puntuaciones descriptivas de ambos grupos en cada una de las medidas incluidas, y los tamaños del efecto de las diferencias significativas (o marginalmente significativas) entre grupos en estas pruebas. En todas las medidas, los individuos drogodependientes rindieron por debajo de los individuos controles (ver Tabla 5).

### *Cambio*

En tercer lugar, se realizó un MANOVA entre grupos (drogodependientes vs. controles) incluyendo como variables dependientes las medidas agrupadas en el componente de cambio. Debido a errores experimentales de administración/ corrección de algunas de estas pruebas, en este análisis se incluyeron 71 individuos drogodependientes y 37 controles. Los resultados mostraron un efecto significativo del

consumo de drogas (drogodependientes vs. controles), *Wilks Lambda* (3,104) = 7.39,  $p < .001$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo en la medida de errores de la Prueba de Categorías [ $F(1,106) = 18.62, p < .001$ ], y en el número de errores de la Go/No Go [ $F(1,106) = 8.59, p < .01$ ]. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la variable de errores perseverativos del TCTW [ $F(1,106) = 2.12, p = .15$ ]. En la Tabla 5 presentamos las puntuaciones descriptivas de ambos grupos en cada una de las medidas incluidas, y los tamaños del efecto de las diferencias significativas entre grupos en estas pruebas. En todas las medidas, los individuos drogodependientes rindieron por debajo de los individuos controles (ver Tabla 5).

#### *Toma de decisiones*

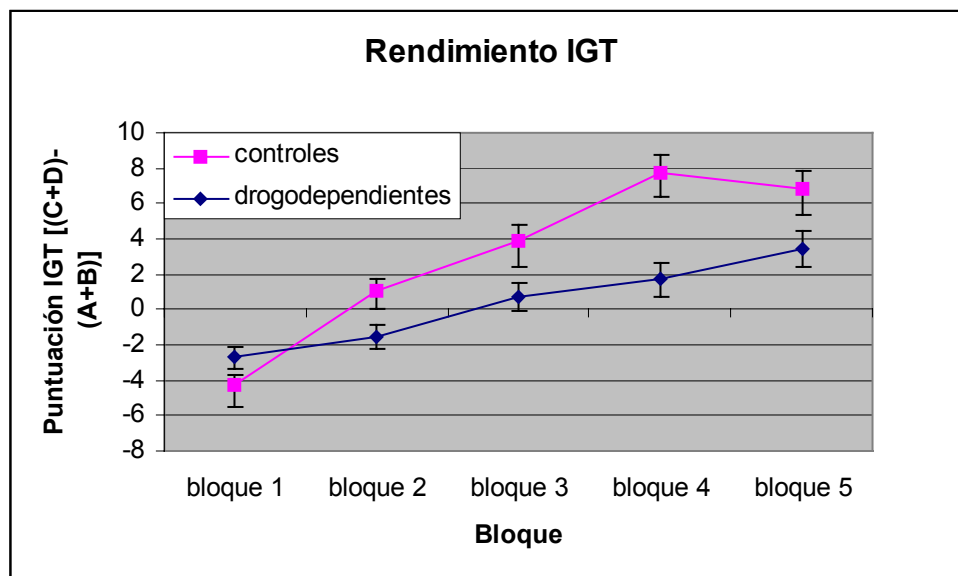
Finalmente, se llevó a cabo un análisis de varianza mixto (2-Grupo x 5-Bloque) para analizar las diferencias entre individuos drogodependientes ( $n=78$ ) y controles ( $n=36$ ) en su ejecución por bloques en la IGT, la única medida incluida en el componente de toma de decisiones. Los resultados mostraron un efecto significativo de la interacción de “Bloque x Grupo”, [ $F(4,109) = 4.92, p < .01$ ]. En la Figura 2, presentamos gráficamente la ejecución por bloques de ambos grupos. Como se aprecia en la Figura, los individuos drogodependientes rindieron por debajo de los controles en los bloques 2 al 5 de la IGT. Las pruebas post-hoc  $t$  para muestras independientes mostraron que estas diferencias alcanzaban significación estadística en los bloques 2 [ $t(112) = -2.15, p < .05$ ], y 4 [ $t(112) = -3.41, p < .01$ ], y diferencias marginalmente significativas en el bloque 3 [ $t(112) = -1.90, p = .06$ ]. Asimismo, en la Tabla 5 se presentan las puntuaciones medias globales de la tarea para ambos grupos, y el tamaño del efecto de esas diferencias.



**Tabla 5.** Puntuaciones descriptivas de individuos drogodependientes y controles en los distintos índices de funcionamiento ejecutivo (clasificados en función de los componentes obtenidos); niveles de significación de alfa y tamaños del efecto (delta de Cohen) de las comparaciones entre ambos grupos.

Factor	Pruebas FE	Drogodependientes Media (DT)	Controles Media (DT)	<i>p</i>	Tamaño efecto
<i>Actualización</i> (Fluidez, Memoria Operativa y Razonamiento)	FAS	31.04 (7.92)	38.50 (11.63)	.000	0.82
	TFFR	76.68 (20.88)	101.72 (25.92)	.000	1.10
	LyN	8.52 (1.90)	11.08 (2.29)	.000	1.83
	Aritmética	9.76 (2.34)	14.22 (3.68)	.000	2.18
	Dígitos	13.60 (3.49)	16.44 (3.68)	.000	0.80
	Span Visual	15.67 (2.99)	17.86 (3.49)	.001	0.69
	Semejanzas	16.38 (3.39)	23.55 (4.38)	.000	1.91
	CBT	32.04 (23.29)	51.16 (23.69)	.000	0.81
<i>Inhibición</i>	Stroop Interferencia	-1.61 (7.61)	3.81 (9.01)	.001	0.67
	5 Cifras Interferencia	14.16 (6.59)	12.58 (7.34)	.249	
	5 Cifras Cambio	24.32 (11.09)	20.77 (8.08)	.084	0.34
<i>Cambio</i>	Categorías Errores	62.31 (27.11)	39 (25.71)	.000	0.59
	Go/No Go Errores	6.76 (5.01)	4.05 (3.53)	.004	0.87
	TCTW Errores	15.41 (7.74)	13.09 (8.02)	.149	
	Perseverativos				
<i>Toma de</i> <i>Decisiones</i>	IGT Puntuación Global	1.31 (25.04)	15.36 (27.35)		0.54

Nota. CBT, Cognitive Bias Task o Tarea de Preferencia Cognitiva; IGT, Iowa Gambling Task; LyN, Letras y Números; TFFR, Test de Fluidez Figurativa de Ruff; TCTW, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. DT, desviación típica; FE, funciones ejecutivas.



**Figura 2.** Ejecución de individuos drogodependientes y participantes controles a lo largo de los cinco bloques de 20 ensayos de la Iowa Gambling Task (IGT).

### 6.3. Hipótesis 3. Diferencias entre la ejecución de consumidores preferentes de distintas sustancias e individuos controles en las distintas pruebas de funciones ejecutivas

En estos análisis también se agruparon las variables dependientes procedentes de las distintas pruebas de función ejecutiva en función de la estructura de cuatro factores derivada del análisis de componentes principales: actualización, inhibición, cambio y toma de decisiones (ver Tabla 4). Para comprobar esta hipótesis, también se realizaron 3 análisis de varianza multivariados (MANOVAs) sobre las puntuaciones de individuos consumidores preferentes de cocaína, individuos consumidores preferentes de heroína e individuos controles (grupo: cocaína vs. heroína vs. controles) en las medidas correspondientes a los tres primeros componentes (actualización, inhibición y cambio) y un ANOVA mixto para analizar las diferencias entre grupos (cocaína vs. heroína vs. controles) en su ejecución por bloques en la IGT. Asimismo, para explorar los perfiles

distintivos de ejecución de estos tres grupos en las distintas medidas de función ejecutiva se realizaron pruebas post-hoc utilizando el test de Bonferroni.

*Actualización (Fluidez, Memoria operativa y Razonamiento)*

En primer lugar, se realizó un MANOVA entre grupos (cocaína vs. heroína vs. controles) incluyendo como variables dependientes las medidas clasificadas en el componente de actualización. Debido a errores experimentales de administración/corrección de algunas de estas pruebas, en este análisis se incluyeron 39 consumidores preferentes de cocaína, 25 consumidores preferentes de heroína y 36 controles. Los resultados mostraron un efecto significativo del consumo de sustancias (cocaína vs. heroína vs. controles), *Wilks Lambda* (8,90) = 5.89,  $p < .001$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos de grupo en todas las variables: FAS [ $F(2,97) = 7.26, p < .01$ ], TFFR [ $F(2,97) = 16.73, p < .001$ ], LyN [ $F(2,97) = 21.23, p < .001$ ], Aritmética [ $F(2,97) = 28.57, p < .001$ ], Dígitos [ $F(2,97) = 7.64, p < .01$ ], Span visual [ $F(2,97) = 5.71, p < .01$ ], Semejanzas [ $F(2,97) = 39.83, p < .001$ ], y CBT [ $F(2,97) = 10.93, p < .001$ ]. En la Tabla 6 presentamos las puntuaciones descriptivas de los tres grupos en cada una de las medidas clasificadas en este componente. Los resultados de las pruebas post-hoc (utilizando el test de Bonferroni) mostraron que, en todas las medidas, los individuos consumidores preferentes de cocaína y heroína rindieron significativamente por debajo de los individuos controles (ver Tabla 6). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los consumidores de ambas drogas.

*Inhibición*

En segundo lugar, se realizó un MANOVA entre grupos (cocaína vs. heroína vs. controles) incluyendo como variables dependientes las medidas clasificadas en el componente de inhibición. Debido a errores experimentales de administración/

corrección de algunas de estas pruebas, en este análisis se incluyeron 44 consumidores preferentes de cocaína, 28 consumidores preferentes de heroína y 37 controles. Los resultados mostraron un efecto significativo del consumo de sustancias (cocaína vs. heroína vs. controles), *Wilks Lambda* (3,104) = 2.16,  $p < .05$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo en la variable Stroop Interferencia [ $F(2,106) = 4.63$ ,  $p < .05$ ], pero no se encontraron diferencias significativas en las medidas de interferencia y cambio del test de las 5 Cifras. En la Tabla 6 presentamos las puntuaciones descriptivas de los tres grupos en cada una de las medidas incluidas en este componente. Los resultados de las pruebas post-hoc (utilizando el test de Bonferroni) mostraron que en la medida de Stroop Interferencia, los individuos consumidores preferentes de cocaína rindieron significativamente por debajo de los individuos controles ( $p = .018$ ). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los consumidores de cocaína y heroína, o entre los consumidores de heroína y los controles (ver Tabla 6).

#### *Cambio*

En tercer lugar, se realizó un MANOVA entre grupos (cocaína vs. heroína vs. controles) incluyendo como variables dependientes las medidas clasificadas en el componente de cambio. Debido a errores experimentales de administración/ corrección de algunas de estas pruebas, en este análisis se incluyeron 41 consumidores preferentes de cocaína, 22 consumidores preferentes de heroína y 37 controles. Los resultados mostraron un efecto significativo del consumo de sustancias (cocaína vs. heroína vs. controles), *Wilks Lambda* (3,95) = 3.91,  $p < .01$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo en las variables: errores Categorías [ $F(2,97) = 9.20$ ,  $p < .01$ ], y errores Go/No Go [ $F(2,97) = 5.47$ ,  $p < .01$ ]. Sin embargo, no se encontraron diferencias

significativas en la medida de errores perseverativos del TCTW. En la Tabla 6 presentamos las puntuaciones descriptivas de los tres grupos en cada una de las medidas incluidas en este componente. Los resultados de las pruebas post-hoc (utilizando el test de Bonferroni) mostraron que los individuos consumidores preferentes de cocaína presentaron significativamente más errores que los individuos controles en las medidas de errores Categorías ( $p<001$ ) y errores Go/No Go ( $p<.01$ ). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los consumidores de cocaína y heroína, o entre los consumidores de heroína y los controles en estas medidas (ver Tabla 6).

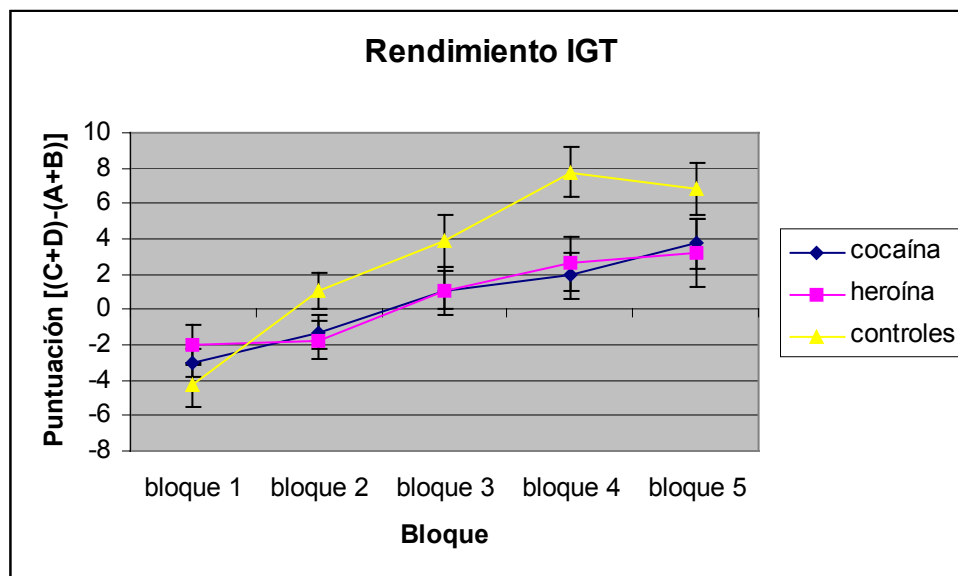
#### *Toma de decisiones*

Por último, se llevó a cabo un análisis de varianza mixto (3-Grupo x 5-Bloque) para analizar las diferencias entre individuos consumidores preferentes de cocaína ( $n=45$ ), heroína ( $n=27$ ) y controles ( $n=36$ ) en su ejecución por bloques en la IGT. Los resultados mostraron un efecto significativo de la interacción de “Bloque x Grupo”, [ $F(8,102) = 2.34, p<.05$ ]. En la Figura 3 presentamos gráficamente la ejecución por bloques de los tres grupos. Como se aprecia en la Figura, los individuos consumidores de cocaína y heroína rindieron por debajo de los controles en los bloques 2 al 5 de la IGT. Análisis post-hoc de varianza univariados mostraron que estas diferencias alcanzaban significación estadística en el bloque 4. En este bloque, ambos grupos consumidores estaban igualados y el grupo de cocaína rendía significativamente por debajo de los controles ( $p=.008$ ), mientras que el grupo de heroína rendía marginalmente por debajo de los controles ( $p=.058$ ). Asimismo, en la Tabla 6 se presentan las puntuaciones medias globales de la tarea para los tres grupos, que indican que los grupos de cocaína y heroína presentaban niveles de ejecución similar, pero puntuaciones inferiores con respecto a los controles.

**Tabla 6.** Puntuaciones descriptivas de individuos consumidores preferentes de cocaína y heroína, y participantes controles, en los distintos índices de funcionamiento ejecutivo; niveles de significación de alfa y pruebas post-hoc (Bonferroni) de las comparaciones entre ambos grupos.

Factor	Pruebas FE	Cocaína Media (DT)	Heroína Media (DT)	Controles Media (DT)	<i>p</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>Actualización</i> (Fluidez, Memoria Operativa y Razonamiento)	FAS	30.69 (7.88)	31.96 (7.37)	38.50 (11.63)	.001	COC&HER <CON
	TFFR	80.05 (24.25)	68.88 (14.34)	101.72 (25.92)	.000	COC&HER <CON
	LyN	8.46 (1.70)	8.32 (1.89)	11.08 (2.29)	.000	COC&HER <CON
	Aritmética	9.64 (2.36)	9.64 (2.37)	14.22 (3.68)	.000	COC&HER <CON
	Dígitos	13.58 (3.61)	13.52 (3.19)	16.44 (3.68)	.001	COC&HER <CON
	Span Visual	15.74 (2.63)	15.56 (3.23)	17.86 (3.49)	.005	COC&HER <CON
	Semejanzas	16.48 (3.53)	16.24 (3.50)	23.55 (4.38)	.000	COC&HER <CON
	CBT	34.87 (22.93)	24.04 (21.78)	51.16 (23.69)	.000	COC&HER <CON
	Stroop	-1.23 (7.91)	-1.02 (6.88)	3.81 (9.01)	.012	COC<CON
<i>Inhibición</i>	Interferencia 5 Cifras	15.18 (7.42)	12.37 (5.33)	12.58 (7.34)	.142	
	Interferencia 5 Cifras	23.93 (10.74)	24.48 (12.60)	20.77 (8.08)	.278	
	Cambio Categorías	64.97 (27.62)	55.14 (27.08)	39 (25.71)	.000	COC>CON
	Cambio Errores Go/No Go	7.48 (5.55)	5.41 (4.25)	4.05 (3.53)	.006	COC>CON
<i>Cambio</i>	Errores TCTW Errores	15.47 (8.66)	16.34 (6.95)	13.09 (8.02)	.26	
	Perseverativos					
	Toma de Decisiones IGT Puntuación Global	2.64 (26.41)	1.96 (23.14)	15.36 (27.35)	.035	COC&HER <CON

Nota. CBT, Cognitive Bias Task o Tarea de Preferencia Cognitiva; IGT, Iowa Gambling Task; LyN, Letras y Números; TFFR, Test de Fluidez Figurativa de Ruff; TCTW, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; DT, desviación típica; FE, funciones ejecutivas; COC, consumidores de cocaína; HER, consumidores de heroína; CON, participantes controles.



**Figura 3.** Ejecución de los grupos de consumidores preferentes de cocaína y heroína, y los participantes controles, a lo largo de los cinco bloques de 20 ensayos de la Iowa Gambling Task.

#### 6.4. Hipótesis 4. Relación entre la severidad de consumo y el rendimiento en los distintos componentes ejecutivos

Se realizaron cuatro análisis de regresión múltiple, incluyendo como variables independientes los índices estandarizados de severidad de consumo de cocaína, heroína, cannabis, éxtasis y alcohol. Como variables dependientes, se incluyeron las puntuaciones de los cuatro componentes, obtenidas a partir del análisis de componentes principales, mediante el método de regresión.

##### *Actualización (Fluidez, Memoria operativa y Razonamiento)*

Los resultados mostraron que el modelo de regresión, incluyendo las variables de severidad de consumo de las distintas drogas usadas predecía significativamente el rendimiento neuropsicológico en el componente de actualización,  $R^2$  ajustada = .097,  $F(6,117) = 3.08$ ,  $p < .01$ . Los índices de severidad de consumo de cocaína, heroína y éxtasis fueron los mejores predictores de la ejecución en este componente, aunque ninguno de ellos alcanzó significación estadística.

### *Inhibición*

Los resultados mostraron que el modelo de regresión, incluyendo las variables de severidad de consumo de las distintas drogas usadas no predecía significativamente el rendimiento neuropsicológico en el componente de inhibición,  $R^2$  ajustada = .001,  $F(6,117) = 0.98, p=.44$ .

### *Cambio*

Los resultados mostraron que el modelo de regresión, incluyendo las variables de severidad de consumo de las distintas drogas usadas no predecía significativamente el rendimiento neuropsicológico en el componente de cambio,  $R^2$  ajustada = .001,  $F(6,117) = 1.02, p=.42$ .

### *Toma de decisiones*

Los resultados mostraron que el modelo de regresión, incluyendo las variables de severidad de consumo de las distintas drogas usadas no predecía significativamente el rendimiento neuropsicológico en el componente de toma de decisiones,  $R^2$  ajustada = .012,  $F(6,117) = 1.24, p=.29$ . No obstante, el análisis detallado de los coeficientes *Beta* asociados a los índices de severidad de cada una de las sustancias, indicó un efecto marginalmente significativo de la severidad de consumo de heroína sobre el rendimiento en toma de decisiones ( $\beta=-.181, p=.07$ ).

## **6.5. Resumen de resultados**

En esta muestra de individuos drogodependientes e individuos controles, las pruebas de función ejecutiva administradas se clasificaron en cuatro factores independientes que agrupaban un 61% de la varianza total explicada. Estos cuatro factores incluyen tres componentes consistentes con los componentes de actualización, inhibición y cambio descritos por Miyake et al. (2000) y un cuarto factor de toma de decisiones. Los análisis del rendimiento de individuos drogodependientes y controles en



las pruebas de control ejecutivo clasificadas en función de estos cuatro componentes mostraron que el consumo de drogas estaba relacionado con alteraciones significativas de estos componentes. Específicamente, se detectaron alteraciones de los componentes de (i) actualización: pruebas de fluidez (FAS y TFFR), razonamiento (Semejanzas y CBT) y memoria operativa verbal y visual (LyN, Aritmética, Dígitos y Span visual); (ii) inhibición: Stroop Interferencia; (iii) cambio: Prueba de Categorías y Go/No Go; y (iv) toma de decisiones: IGT. Asimismo, se detectaron alteraciones específicas de los componentes de inhibición (Stroop) y cambio (Prueba de Categorías y Go/No Go) en consumidores preferentes de cocaína, con respecto a consumidores preferentes de heroína e individuos controles. Por otro lado, se observó la existencia de relaciones significativas entre la severidad del consumo de cocaína, heroína y éxtasis y el rendimiento en el componente de actualización, y entre la severidad de consumo de heroína y el rendimiento en toma de decisiones.

## **7. Discusión**

En este estudio, se administraron pruebas neuropsicológicas dirigidas a evaluar de manera exhaustiva un conjunto de procesos relacionados con el funcionamiento ejecutivo en un grupo heterogéneo de individuos drogodependientes (policonsumidores con uso preferente de alcohol, cocaína o heroína) y un grupo de participantes controles igualados en edad, años de educación y funcionamiento intelectual premórbido.

Nuestro primer objetivo era investigar la organización funcional de los procesos ejecutivos evaluados por las distintas pruebas, para comprobar si estos procesos se organizaban en un único constructo, o si por el contrario existía una estructura fraccionada con distintos componentes relativamente independientes. De acuerdo con las hipótesis iniciales, y con los resultados de estudios previos en población normal (Fisk & Sharp, 2004; Miyake et al., 2000), los índices de funcionamiento ejecutivo se

organizaron en función de cuatro componentes independientes. Tres de estos componentes son consistentes con los obtenidos por modelos previos (Fisk & Sharp; Miyake et al.). Estos componentes han sido definidos como: (i) actualización: monitorización y manipulación activa de diversas modalidades de información, (ii) inhibición: capacidad para inhibir respuestas predominantes, automáticas o impulsivas, y (iii) cambio: habilidad para cambiar de modo flexible en relación con distintas tareas u operaciones mentales.

Adicionalmente, nuestros análisis revelaron un cuarto componente independiente dentro de la estructura de las funciones ejecutivas, integrado por una única tarea de toma de decisiones (la Iowa Gambling Task -IGT). La existencia de un componente independiente de toma de decisiones, caracterizado por el rendimiento en la IGT, es consistente con los resultados de diversos estudios que indican que la ejecución en esta tarea no está correlacionada con el rendimiento en otras tareas ejecutivas que evalúan componentes de actualización, inhibición o cambio (Bechara et al., 2000, 2001; Grant et al., 2000). Por tanto, con respecto a la organización de las funciones ejecutivas descrita en estudios previos, nuestros análisis añadieron un nuevo componente de toma de decisiones, definido como la habilidad para seleccionar el curso de acción más adaptativo para el organismo entre un conjunto de posibles alternativas conductuales (Bechara et al., 2000).

Nuestros resultados mostraron que el componente de actualización estaba principalmente integrado por índices de memoria operativa, fluidez y razonamiento. La importante contribución de los índices de memoria operativa (en este caso Letras y Números, Aritmética, Dígitos y Span visual) es consistente con los resultados de modelos previos. Por ejemplo, Miyake et al. (2000) obtuvieron inicialmente este componente de actualización a partir de las puntuaciones de dos tareas específicas que

requerían el mantenimiento y la manipulación activa de información en la memoria de trabajo. Asimismo, estos autores demostraron que el rendimiento en tareas complejas de memoria operativa (específicamente, en la Tarea de Generación Aleatoria de Números) estaba directamente relacionado con este componente. Asimismo, Fisk & Sharp (2004) observaron que diversas tareas de memoria operativa, incluyendo tareas de amplitud de memoria (memory span) y manipulación activa de información, se encuadraban en este componente de actualización.

No obstante, nuestros resultados también demostraron que las pruebas de razonamiento y fluidez (fonológica y de diseños) contribuían de manera significativa al componente de actualización. Fisk & Sharp (2004) también utilizaron pruebas de fluidez fonológica (aunque no fluidez de diseños) en su estudio, pero sus análisis indicaron que estas pruebas constituían un componente diferenciado dentro de la estructura de la función ejecutiva (componente de “acceso”) relacionado con el acceso a la memoria a largo plazo. Sin embargo, los autores reconocieron que la activación temporal de la memoria a largo plazo es una de las funciones propuestas de la memoria operativa (Baddeley, 1996). Asimismo, la ejecución en pruebas de fluidez requiere del mantenimiento y la supervisión activa de la información generada, con el objetivo de producir nuevas palabras o diseños, y evitar posibles perseveraciones. En consonancia con la noción del solapamiento entre los procesos de fluidez y memoria operativa, Fisk & Sharp observaron que el rendimiento en uno de los índices de memoria operativa (la redundancia en la generación aleatoria de números) cargaba específicamente en el componente de acceso, y no en el de actualización. De modo similar, los procesos de razonamiento están directamente relacionados con la habilidad para mantener y actualizar de modo activo distintas modalidades de información. Esta habilidad constituye un importante pre-requisito en la generación de inferencias sobre la relación

entre conceptos complejos (que se requiere en pruebas como Semejanzas o la Tarea de Preferencia Cognitiva). La interdependencia entre estos procesos ejecutivos ha sido también apoyada por los resultados de estudios de neuroimagen, que han demostrado la existencia de sustratos neurales comunes a los procesos de memoria operativa, fluidez y razonamiento, principalmente al nivel del córtex prefrontal dorsolateral (Collette & Van der Linden, 2002; Ruff, Knauff, Fangmeier, & Spreer, 2003; Wendt & Risberg, 2001).

Un hallazgo inesperado fue el de la inclusión de una tarea de toma de decisiones (la Tarea de Preferencia Cognitiva, CBT) en el componente de actualización, en lugar de contribuir al componente de toma de decisiones (integrado únicamente por la IGT). No obstante, diversos estudios recientes indican que el rendimiento en la CBT está especialmente relacionado con habilidades de razonamiento y planificación, y con el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral (Shimoyama et al., 2004; Stratta et al., 1999), mientras que la ejecución en la IGT está más relacionada con aspectos motivacionales y emocionales de la toma de decisiones, y está vinculada al funcionamiento del córtex orbitofrontal/ ventromedial (Bechara et al., 2000; Ernst et al., 2002). En consonancia con esta idea, los resultados de un estudio reciente demostraron que estas dos tareas (IGT y CBT) no estaban correlacionadas en individuos drogodependientes, y sólo presentaban correlaciones moderadas en individuos sanos (Verdejo-García, Vilar-López et al., 2006).

Por otro lado, el componente de inhibición estaba integrado específicamente por tareas de interferencia atencional e inhibición de respuesta (Stroop y 5 Cifras). Esta composición es consistente con los resultados de modelos previos. Por ejemplo, Miyake et al. (2000) obtuvieron inicialmente este componente de inhibición utilizando también el test de Stroop junto a otras dos pruebas de inhibición motora (la tarea Stop-Signal y una tarea antisacádica). En contraste con nuestras expectativas iniciales, la tarea Go/No

Go se incluyó en el componente de cambio, en lugar de en el de inhibición. Sin embargo, las características específicas de la tarea Go/No Go administrada, que requerían que el participante modificara continuamente su patrón de respuesta de activación/ inhibición a través de diversas condiciones (por ejemplo: cambiar entre i) responder al pato y no al ratón, y ii) responder al ratón pero no al pato), son consistentes con la definición del componente de cambio entre distintas tareas u operaciones mentales. Las otras pruebas integradas en el componente de cambio fueron el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (TCTW), que estaba incluida en este componente en los modelos de Miyake et al. y Fisk & Sharp (2004), y la Prueba de Categorías. En conjunto, estas pruebas han sido relacionadas con el funcionamiento de regiones del córtex prefrontal dorsolateral, el córtex cingulado anterior y el córtex orbitofrontal lateral (Adams et al., 1995; Bechara, 2005; Bolla et al., 2004; Swick & Jovanovic, 2002).

En conjunto, la organización factorial obtenida es consistente con las propuestas de recientes modelos teóricos que sugieren que las funciones ejecutivas están integradas por diversos componentes relativamente independientes que pueden actuar de manera coordinada y flexible en un conjunto de procesos de control ejecutivo (Miyake et al., 2000; Stuss & Alexander, 2000; Stuss et al., 2005).

Un segundo objetivo de este estudio era investigar los efectos del consumo de drogas sobre los distintos componentes que integran las funciones ejecutivas. Diversos estudios recientes han examinado procesos ejecutivos específicos en individuos drogodependientes vs. controles. Sin embargo, apenas existen estudios que hayan contrastado la ejecución de estos grupos en una batería exhaustiva de evaluación de los distintos procesos implicados en las funciones ejecutivas.

En las comparaciones globales entre el grupo de individuos drogodependientes y el grupo de participantes controles se observaron alteraciones significativas en procesos ejecutivos relacionados con los cuatro componentes previamente descritos. Específicamente, los individuos policonsumidores mostraron deterioros generalizados en tareas de actualización (fluidez verbal y de diseños, memoria operativa verbal y visual, y razonamiento), inhibición, flexibilidad y toma de decisiones. Los tamaños del efecto de estas comparaciones indicaron que los individuos drogodependientes, a pesar de la duración de la abstinencia (media de 5 meses), presentaban alteraciones acusadas en procesos de fluidez (FAS y TFFR), memoria operativa verbal (LyN y Aritmética), razonamiento (Semejanzas y CBT) e inhibición motora (Go/No Go) (alcanzando tamaños del efecto altos  $>0.8$ ). Asimismo, se observaron tamaños del efecto medios ( $>0.5$ ) en los procesos de inhibición atencional (Stroop), flexibilidad (Prueba de Categorías) y toma de decisiones (IGT). Estos deterioros son consistentes con los resultados de diversos estudios previos que han observado alteraciones específicas de diversos procesos de control ejecutivo en consumidores de distintas sustancias con efectos diferenciados sobre el SNC, incluyendo consumidores de alcohol, cocaína y opiáceos (ver revisiones en Rogers & Robbins, 2001; Verdejo-García et al., 2004). Asimismo, son resultados consistentes con estudios previos que han demostrado la estabilidad de estas alteraciones ejecutivas, incluso después de periodos de abstinencia superiores a seis meses (Di Sclafani et al., 2002; Fein et al., 2004).

Específicamente, los resultados de las pruebas incluidas en el componente de actualización son consistentes con los de estudios previos que han examinado procesos de fluidez, memoria operativa y razonamiento en consumidores de distintas drogas. Por ejemplo, diversos estudios han observado alteraciones de los procesos de fluidez verbal en consumidores de alcohol (Noel, Van der Linden et al., 2001), cannabis (Croft et al.,

2001; Pope et al., 2003) y éxtasis (Bhattachari & Powell, 2001; Fox et al., 2001). Asimismo, se han observado déficits de las habilidades de fluidez de diseños en consumidores de cocaína, y especialmente, opiáceos (Ornstein et al., 2000; Rapeli et al., 2006). En este sentido, se han detectado correlaciones significativas entre la severidad del consumo de heroína y el rendimiento en el TFFR (Verdejo, Orozco, Meersmans, Aguilar, & Pérez-García, 2004). También se han observado deterioros de la ejecución en pruebas de fluidez verbal provocados por los efectos de la administración aguda de alcohol sobre el metabolismo del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (Wendt & Risberg, 2001). En consonancia con la evidencia procedente de distintas investigaciones, en nuestro estudio se observaron alteraciones simultáneas de los procesos de fluidez verbal y no verbal en individuos policonsumidores.

Por otro lado, existe una amplia evidencia de la existencia de alteraciones significativas de los procesos de memoria operativa en consumidores de alcohol (Sullivan et al., 2000), cocaína (Goldstein et al., 2004), opiáceos (Mintzer & Stitzer, 2002) y éxtasis (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2003; Wareing et al., 2000). Estos hallazgos fueron confirmados por nuestros resultados, que mostraron alteraciones en los mecanismos de almacenamiento (Dígitos, Span Visual) y manipulación activa de información (Letras y Números, Aritmética) de la memoria de trabajo en los individuos drogodependientes. También existe abundante evidencia sobre la existencia de déficits de razonamiento (especialmente en consumidores de cocaína) en tareas similares al subtest de Semejanzas utilizado en este estudio (Easton & Bauer, 1996; Di Sclafani et al., 2002; Gillen et al., 1998). Ambos deterioros (en memoria de trabajo y razonamiento) han sido correlacionados con el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado en consumidores de alcohol y cocaína (Dao-

Castellana et al., 1998; Fein et al., 2002; Goldstein et al., 2004; Hester & Garavan, 2004).

Por otro lado, también se enmarcaron dentro del componente de actualización los resultados de la Tarea de Preferencia Cognitiva (CBT, Goldberg & Podell, 2000). La principal peculiaridad de esta tarea es que permite a los individuos seleccionar la opción de respuesta que prefieren (de acuerdo con sus propias necesidades o expectativas, y no con las contingencias externas de la prueba) dentro de un contexto de decisión. Por tanto, esta tarea permite elicitar en el sujeto un patrón de respuesta que puede ser dependiente o independiente del contexto de decisión. Los resultados de la CBT en este estudio replicaron los de un estudio reciente de nuestro laboratorio (Verdejo-García, Vilar-López et al., 2006), mostrando que los individuos drogodependientes muestran una estrategia de razonamiento marcadamente independiente de contexto en la tarea. Este patrón de razonamiento independiente de contexto ha sido también observado en pacientes con lesiones del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (Goldberg & Podell), y correlaciona con la hipoactivación de esta región en estudios de neuroimagen funcional (Shimoyama et al., 2004). El razonamiento independiente de contexto puede relacionarse con una excesiva rigidez conductual, una preferencia prefijada por un estrecho rango de reforzadores y una menor flexibilidad en respuesta a las demandas cambiantes del entorno en los individuos drogodependientes.

En segundo lugar, los resultados obtenidos en las pruebas enmarcadas en el componente de inhibición son también consistentes con múltiples estudios previos que han detectado alteraciones significativas del rendimiento de individuos drogodependientes en tareas de inhibición atencional (Stroop) y motora (Stop-Signal, Go/No Go). Estos déficits de inhibición se han observado en consumidores de distintas drogas, incluyendo alcohol (Bjork et al., 2004), estimulantes (Fillmore & Rush, 2002;



Monterosso et al., 2005; Salo et al., 2002), cannabis (Bolla et al., 2002), éxtasis (Halpern et al., 2004) y opiáceos, especialmente en condiciones de consumo agudo de metadona (Mintzer & Stitzer, 2002; Verdejo et al., 2005). En nuestro estudio se detectaron alteraciones significativas de los individuos drogodependientes en el test de Stroop, en consonancia con estudios previos (Bolla et al.; Halpern et al. Mintzer & Stitzer). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la condición de interferencia del test de las 5 Cifras. La discrepancia entre estos resultados puede deberse al procedimiento de corrección de los índices de ejecución del test de las 5 Cifras, en el que se restó el nivel basal de velocidad de procesamiento (reflejado en las condiciones 1 y 2 del test, de lectura y contado). Es posible que el enlentecimiento manifestado por los individuos drogodependientes en estas condiciones basales propiciara la ausencia de diferencias en la puntuación corregida de interferencia. En estudios previos, el tiempo de ejecución (no corregido) de la condición de interferencia del 5 Cifras se ha mostrado sensible a la detección de alteraciones de inhibición en consumidores activos de opiáceos (Verdejo et al., 2005). En cualquier caso, las dificultades mostradas por los drogodependientes en la condición 4 (“cambio”) en la que se producen demandas de interferencia proactiva durante la tarea, demuestran que los déficits de inhibición son también observables en esta prueba. Diversos estudios de neuroimagen han vinculado los déficits de inhibición con alteraciones de la actividad del córtex cingulado anterior y el giro orbitofrontal (Goldstein et al., 2001; Kaufman et al., 2003; Lee et al., 2005).

En tercer lugar, los déficits en procesos de flexibilidad o cambio también extienden los hallazgos de estudios previos en consumidores de alcohol (Ericco et al., 2002), estimulantes (Ersche et al., 2006; Ornstein et al., 2000) y opiáceos (Lyvers & Yakimoff, 2003). No obstante, en nuestro estudio, al igual que en algunos estudios

previos, los individuos drogodependientes no mostraron alteraciones de ejecución en el TCTW (Grant et al., 2000; Hoff et al., 1996). Los niveles de ejecución de los individuos drogodependientes en esta prueba parecen fluctuar en función de la situación de abstinencia y los índices de ejecución seleccionados. Por ejemplo, diversos estudios han detectado alteraciones en esta prueba en grupos de consumidores activos de anfetaminas y opiáceos (Lyvers & Yakimoff; Simon et al., 2002), mientras que los resultados en consumidores abstinentes son más variables. Por otro lado, diversos estudios han detectado déficits de ejecución de los individuos drogodependientes en el índice de errores perseverativos, pero no en el número de categorías alcanzadas (Bechara et al., 2001; Ericco et al., 2002). En cambio, diversos estudios han observado deterioros neuropsicológicos más estables y significativos de individuos consumidores de drogas en la Prueba de Categorías (ver revisión en Jovanovski et al., 2005) y en la tarea Go/No Go (Bolla et al., 2002), en las que los drogodependientes de nuestro estudio presentaron alteraciones clínicamente significativas.

Por último, la detección en nuestro estudio de alteraciones significativas en los procesos de decisión medidos por la IGT se añade a la creciente evidencia sobre la existencia de deterioros en la capacidad para tomar decisiones adaptativas, basadas en las potenciales consecuencias prospectivas de esas decisiones, en consumidores de distintos tipos de drogas (ver revisiones en Dom, Sabbe, Hulstijn, & Van den Brink, 2005; Verdejo-García, Pérez-García et al., 2006).

En conjunto, estos marcados deterioros del rendimiento neuropsicológico pueden tener importantes repercusiones sobre el funcionamiento clínico y la rehabilitación de los individuos drogodependientes. Se ha propuesto que las alteraciones neuropsicológicas pueden contribuir al consumo de drogas y afectar negativamente a la rehabilitación de los consumidores a través de dos vías (Rogers & Robbins, 2001). En

primer lugar, pueden afectar la capacidad de los individuos drogodependientes para asimilar los contenidos y participar en las actividades de los programas de rehabilitación. En este sentido, las alteraciones de los procesos de memoria operativa y razonamiento pueden dificultar significativamente la comprensión de los contenidos de programas cognitivos y educativos, y pueden contribuir al desarrollo de patrones de pensamiento y estados emocionales desadaptativos (Johnson-Greene et al., 2002; Lundqvist, 1995; Verdejo-García et al., 2005b; Zinn et al., 2004). Asimismo, las alteraciones de las habilidades de fluidez y flexibilidad pueden comprometer su capacidad para planificar, iniciar y desarrollar actividades dirigidas a organizar su tiempo libre y obtener nuevas fuentes de reforzamiento (Verdejo-García et al., 2004). Por otro lado, estas alteraciones ejecutivas pueden incrementar la probabilidad de ocurrencia de conductas de búsqueda y consumo de drogas, y aumentar la vulnerabilidad de los drogodependientes a episodios de recaídas, incluso después de periodos prolongados de abstinencia. En este sentido, se ha demostrado que los déficits de inhibición de respuesta están relacionados con dificultades para controlar sesgos atencionales y respuestas impulsivas referentes a estímulos de consumo (Franken, 2003; Hester et al., 2005; Noel et al., 2005). Asimismo, las alteraciones de toma de decisiones pueden contribuir significativamente a las recaídas influyendo en la selección de cursos de acción que implican recompensas inmediatas a expensas de importantes consecuencias negativas a largo plazo (Bechara et al., 2001; Paulus et al., 2005).

En función de estudios recientes que indican que la naturaleza y extensión de las alteraciones ejecutivas en individuos drogodependientes pueden estar asociadas a los efectos diferenciales de las sustancias principales de consumo, un tercer objetivo de este estudio fue el de contrastar los patrones de ejecución de consumidores preferentes de cocaína y heroína en los distintos índices de funcionamiento ejecutivo.

Los resultados mostraron que los consumidores preferentes de cocaína presentaban alteraciones más acusadas, con respecto a los consumidores principales de heroína, en procesos de inhibición de respuesta a nivel atencional y motor (Stroop, Go/No Go) y de flexibilidad cognitiva (Prueba de Categorías). Los déficits de inhibición observados en los consumidores principales de cocaína de esta muestra son consistentes con los resultados de estudios previos que han demostrado que los individuos consumidores de estimulantes (cocaína y anfetaminas) presentan deterioros específicos de la habilidad para inhibir respuestas predominantes o impulsivas, y requieren más tiempo para controlar estas respuestas, en diversos paradigmas de inhibición, como la tarea Stop-Signal o la Go/No Go (Bolla et al., 2002; Fillmore & Rush, 2002; Monterosso et al., 2005; Salo et al., 2002). Asimismo, diversos estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los consumidores de cocaína presentan reducciones significativas de la actividad del córtex cingulado anterior durante la ejecución de tareas de control inhibitorio, como el Stroop o la Go/No Go (Bolla et al., 2004; Kaufman et al., 2003).

Por otro lado, las alteraciones específicas de los consumidores de cocaína en procesos de flexibilidad cognitiva son consistentes con los resultados de dos estudios recientes que llevaron a cabo comparaciones directas entre la ejecución de consumidores de estimulantes y opiáceos en diversas tareas de funcionamiento ejecutivo (Ersche et al., 2006; Ornstein et al., 2000). En ambos estudios, los consumidores de estimulantes mostraron alteraciones específicas, en relación con los consumidores de opiáceos, en una prueba de flexibilidad cognitiva (ID/ ED) que requiere la modificación del patrón de respuesta en función de cambios implícitos en las reglas de la tarea (de modo similar al TCTW y la Prueba de Categorías). Los consumidores de estimulantes presentaban un deterioro específico de su ejecución asociado al cambio de las reglas de

la tarea, indicando dificultades para modificar su conducta de manera flexible en respuesta a los cambios en las contingencias de reforzamiento.

Asimismo, la existencia de déficits específicos de inhibición y flexibilidad en los consumidores preferentes de cocaína es consistente con los resultados de un reciente meta-análisis en el que se examinaron los tamaños del efecto obtenidos por distintas pruebas que han detectado deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de cocaína (Jovanovski et al., 2005). Los autores demostraron que el test de Stroop y la Prueba de Categorías eran los índices de funcionamiento ejecutivo que obtenían mayores niveles de discriminación entre consumidores de cocaína y grupos de control.

Por el contrario, la evidencia de alteraciones específicas de inhibición y flexibilidad en consumidores abstinentes de heroína es más escasa, y se ha centrado en procesos de planificación-inhibición, medidos con pruebas como los laberintos de Porteus (Lee & Pau, 2002; Pau et al., 2002). No obstante, diversos estudios han detectado déficits de inhibición (en el Stroop y el Test de las 5 Cifras) y flexibilidad (en el TCTW) en consumidores activos de metadona (Lyvers & Yakimoff, 2003; Mintzer & Stitzer, 2002; Verdejo et al., 2005). Por tanto, es posible que estos déficits estén presentes en consumidores agudos de opiáceos, pero puedan experimentar importantes niveles de recuperación en función de la duración de la abstinencia, por lo que son difícilmente detectables en individuos con periodos de abstinencia prolongados, como es el caso de los participantes de esta muestra.

Es importante mencionar que, al igual que en la mayoría de los estudios realizados en individuos consumidores de drogas, la interpretación de nuestros resultados sobre los efectos diferenciales de sustancias específicas está limitada por el hecho de que la mayoría de los drogodependientes incluidos en la muestra son policonsumidores de varias sustancias. No obstante, es improbable que el nivel de

policonsumo de los consumidores preferentes de cocaína pueda explicar los deterioros diferenciales en esta muestra, ya que el grupo menos deteriorado (en este caso, el de heroína) presentaba mayores niveles de policonsumo que el grupo más deteriorado (el grupo de cocaína).

Otra importante limitación inherente a la investigación neuropsicológica en drogodependencias es la determinación de la dirección de causalidad de estos déficits. En este sentido, existe la posibilidad de que las alteraciones ejecutivas puedan preceder el inicio del consumo y contribuir como factores de vulnerabilidad al desarrollo de los procesos adictivos (Perry et al., 2005; Vanyukov et al., 2003). Por otro lado, es posible que las alteraciones ejecutivas estén provocadas por el consumo continuo de sustancias psicoactivas con efectos perdurables sobre el SNC. Para investigar esta segunda posibilidad, un cuarto objetivo del estudio fue analizar la capacidad predictiva de la severidad de consumo de distintas drogas sobre el rendimiento en las pruebas de funciones ejecutivas. Nuestros resultados mostraron que la severidad del consumo de distintas drogas (especialmente de cocaína, heroína y éxtasis) estaba negativamente relacionada con la ejecución en las tareas del componente de actualización (incluyendo habilidades de fluidez, memoria operativa y razonamiento). Estos resultados confirman hallazgos previos de nuestro grupo de investigación y de otros laboratorios, que han demostrado relaciones significativas entre la gravedad del consumo de cocaína, heroína y MDMA, y la existencia de deterioros específicos de procesos ejecutivos relacionados con el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral (Bolla et al., 1998, 1999, 2001; Verdejo et al., 2004; Verdejo-García et al., 2005a).

En cambio, la severidad del consumo de drogas no predijo de manera significativa la ejecución en las pruebas de los componentes de inhibición, cambio y toma de decisiones. Una posible explicación para la ausencia de relaciones

significativas es que los efectos de las drogas produzcan deterioros dicotómicos, en lugar de alteraciones acumulativas, por lo que el deterioro permanecería estable a partir de un determinado umbral de consumo. Asimismo, es posible que estas alteraciones sean previas al inicio del consumo. Específicamente, los procesos de inhibición y toma de decisiones han sido asociados con alteraciones neurobiológicas relacionadas con la maduración del córtex prefrontal que preceden el inicio del uso de drogas y pueden predisponer al consumo (Chambers et al., 2003; Tarter et al., 2003). Por otro lado, es posible que estos dos factores (la vulnerabilidad y la exposición a los efectos de las drogas) interactúen de manera compleja en el desarrollo de estas alteraciones ejecutivas. Por ejemplo, nuestros resultados detectaron que la severidad del consumo de heroína predecía de modo marginalmente significativo el rendimiento en toma de decisiones medida por la IGT, mostrando efectos específicos de la exposición al consumo. En cambio, otros estudios han puesto de manifiesto que diversas variables de personalidad y características de reactividad emocional y valoración de eventos recompensantes y castigos que preceden al inicio del consumo pueden contribuir de modo significativo al rendimiento en esta tarea en adolescentes consumidores de drogas (Stout et al., 2005). Por tanto, futuros estudios con diseños longitudinales en poblaciones con alto riesgo de consumo y consumidores crónicos son necesarios para dilucidar estas complejas interacciones.

## **capítulo 6**

### **ESTUDIO 2<sup>i</sup>: PROBLEMAS CONDUCTUALES FRONTALES EN INDIVIDUOS**

#### **DROGODEPENDIENTES**

<sup>i</sup>Este estudio es una adaptación al castellano del artículo “Executive Dysfunction Deficits in Substance Dependent Individuals During Drug Use and Abstinence: An Examination of the Behavioural, Cognitive and Emotional Correlates of Addiction”, de los autores Verdejo-García, Bechara, Recknor & Pérez-García, que ha sido aceptado para su publicación en el Journal of the International Neuropsychological Society (2006, en prensa).



## **1. Fundamentación**

Los individuos drogodependientes presentan un amplio espectro de problemas conductuales que son similares a los observados en pacientes neurológicos con daños en diversos componentes funcionales del córtex prefrontal. Estos problemas son especialmente evidentes en diversas situaciones del funcionamiento cotidiano (ver Capítulo 1). Los problemas conductuales de los individuos drogodependientes incluyen (i) apatía, falta de iniciativa y escasa motivación por reforzadores naturales (que han sido relacionados con el funcionamiento del córtex cingulado anterior) (Kalechstein Newton, & Leavengood, 2002); (ii) defectos de la regulación emocional, alteraciones del juicio y la toma de decisiones y problemas de impulsividad (asociados al funcionamiento del córtex orbitofrontal) (Bechara et al., 2001); y (iii) conductas erráticas, desorganizadas y carentes de objetivos (asociadas al funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral) (Verdejo-García et al., 2004). No obstante, estas alteraciones conductuales han sido descritas principalmente a partir de observaciones clínicas, y en cambio, no existe evidencia empírica basada en pruebas específicas capaces de detectar y medir de modo objetivo estos problemas conductuales vinculados al funcionamiento de los circuitos prefrontales.

Por tanto, el principal objetivo de este estudio era examinar los problemas conductuales asociados con la disfunción de distintos componentes del córtex prefrontal, medidos con la Escala de Evaluación Conductual de los Sistemas Frontales (Frontal Systems Behavioural Scale-FrSBe, Grace & Malloy, 2001), en una muestra clínica de individuos drogodependientes. Como segundo objetivo, de acuerdo con la evidencia que indica que existe una recuperación parcial de los déficits cognitivos y ejecutivos en función de la duración de la abstinencia (ver Capítulo 1), nos propusimos contrastar los problemas conductuales manifestados por los individuos

drogodependientes durante el periodo de consumo de drogas, con respecto a las alteraciones exhibidas durante la abstinencia. Para analizar el impacto del funcionamiento de distintos sistemas prefrontales sobre diversos aspectos relevantes de la rehabilitación de los individuos drogodependientes, un tercer objetivo fue examinar la relación entre las puntuaciones de la escala de alteraciones conductuales de los sistemas frontales (FrSBe) y los índices de severidad de distintos aspectos relacionados con el consumo y la adicción a drogas. Por último, un cuarto objetivo fue examinar la relación entre las alteraciones conductuales asociadas a los sistemas frontales y el rendimiento en medidas de funcionamiento ejecutivo y procesamiento emocional en individuos drogodependientes.

## **2. Hipótesis específicas**

- (i) Los individuos drogodependientes, a pesar de la recuperación parcial asociada a la abstinencia, presentarán mayores problemas conductuales que los individuos controles en diversos dominios, incluyendo apatía, desinhibición y funcionamiento ejecutivo.
- (ii) En individuos drogodependientes, los problemas conductuales asociados al funcionamiento del córtex prefrontal estarán significativamente relacionados con alteraciones en diversos aspectos relevantes del funcionamiento clínico y cotidiano dentro del ámbito de las adicciones. Específicamente, los problemas conductuales frontales estarán relacionados con índices de funcionamiento médico, de empleo, de consumo de alcohol y drogas, familiar-social, legal y psiquiátrico.
- (iii) En individuos drogodependientes, los problemas conductuales asociados al funcionamiento del córtex prefrontal estarán significativamente relacionados con medidas específicas de funcionamiento ejecutivo y procesamiento

emocional. En concreto, modelos neurológicos y estudios empíricos indican que un correlato neuropsicológico de los problemas de apatía es el deterioro de procesos de inhibición (Castellon, Hinkin, & Myers 2000; Tekin & Cummings, 2002). Asimismo, la apatía se ha relacionado con alteraciones de la expresión y la experiencia de emociones. Por tanto: (iiia) hipotetizamos que las puntuaciones de apatía estarán relacionadas con peor rendimiento en medidas de inhibición, y con una respuesta reducida en medidas de procesamiento emocional. Por otro lado, existe evidencia de que los problemas conductuales de desinhibición se relacionan con déficits de la habilidad para controlar/ inhibir respuestas predominantes (Fillmore & Weafer, 2004) y con anomalías en la regulación del arousal (Graham, 2004). Por tanto: (iiib) hipotetizamos que las puntuaciones de desinhibición estarán relacionadas con medidas cognitivas de inhibición y con medidas emocionales de regulación del arousal. Por último, los síntomas de disfunción ejecutiva, que incluyen problemas de planificación, resolución de problemas y perseveraciones, han sido consistentemente relacionados con medidas ejecutivas de memoria operativa y flexibilidad (Stuss & Knight, 2002). Por tanto: (iiic) hipotetizamos que las puntuaciones de disfunción ejecutiva correlacionarán con peor rendimiento en pruebas que miden habilidades de memoria operativa y flexibilidad mental.

### **3. Participantes**

En este estudio participaron 35 individuos drogodependientes y 36 individuos controles. Todos los participantes (drogodependientes y controles) eran de nacionalidad norteamericana, y fueron seleccionados y evaluados en el estado de Iowa (EEUU). Los datos descriptivos de las principales variables demográficas y de severidad de la

adicción se presentan en la Tabla 1. Los individuos controles fueron reclutados a través de anuncios en periódicos locales y fueron compensados económicamente por su participación. Los criterios de selección de los individuos controles incluyeron la ausencia de historia de retraso del desarrollo, trastornos del aprendizaje, trastornos psiquiátricos, abuso de sustancias, trastornos neurológicos o enfermedades sistémicas que afecten al Sistema Nervioso Central (SNC).

**Tabla 1.** Puntuaciones descriptivas de las características demográficas y de severidad de diversos aspectos relacionados con la adicción (medidas por el ASI) en individuos drogodependientes y participantes controles.

Variable	Media (DT)		<i>p</i>
	Drogodependientes (n=35)	Controles (n=36)	
Género	Hombres (n=14), Mujeres (n=21)	Hombres (n=14), Mujeres (n=22)	Ns
Edad	35.82 (10.78)	38.08 (15.77)	Ns
Años de Educación	12.50 (1.78)	15.94 (1.84)	.000
CI Verbal (NART)	101.28 (10.62)	109.89 (7.50)	.000
ASI PC Médica	.25 (.27)	.18 (.26)	Ns
ASI PC Empleo	.71 (.23)	.18 (.17)	.000
ASI PC Alcohol	.42 (1.52)	.07 (.06)	Ns
ASI PC Drogas	.12 (.01)	.01 (.01)	.000
ASI PC Legal	.21 (.22)	.01 (.05)	.000
ASI PC Familiar/Social	.26 (.23)	.06 (.11)	.000
ASI PC Psiquiátrico	.35 (.22)	.04 (.09)	.000

Nota. ASI, Addiction Severity Index; DT, desviación típica; NART, National Adult Reading Test; Ns, No significativo; PC, Puntuación Compuesta.

Los individuos drogodependientes fueron reclutados en un centro de desintoxicación y rehabilitación local, el Mid-Eastern Center for Chemical Abuse (MECCA), y fueron compensados por su participación en forma de cheques de regalo por un valor idéntico al proporcionado a los individuos controles. Los criterios de selección para los individuos drogodependientes fueron (i) cumplir los criterios de dependencia a sustancias del DSM-IV, (ii) ausencia de psicosis, (iii) ausencia de daño cerebral o epilepsia, y (iv) ausencia de un diagnóstico actual o una historia de déficit de atención e hiperactividad (ADHD). La dependencia a sustancias se evaluó mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el Diagnóstico DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-IV). Los procedimientos completos de cribado y diagnóstico psicológico están descritos con más detalle en publicaciones previas (Bechara et al., 2001). Los individuos drogodependientes fueron evaluados al final de su estancia en el centro de rehabilitación, poco antes de recibir el alta terapéutica. La duración de la abstinencia de los participantes se documentó a través de la duración de su estancia en el centro MECCA. La duración era variable entre los participantes drogodependientes, pero el periodo mínimo de abstinencia para cualquier sustancia era de 15 días. Por tanto, en el momento de la evaluación, los individuos drogodependientes no se encontraban en situación aguda de retirada o tomando ningún tipo de medicación para controlar síntomas de retirada. En estos individuos se realizaron análisis toxicológicos de orina (para opiáceos, estimulantes y marihuana) y tests de niveles de alcohol en sangre (breathalyzer) de manera rutinaria a lo largo de todo el periodo de abstinencia, por lo que no sólo podemos descartar el uso reciente de sustancias, sino también el uso de sustancias durante la duración completa del periodo de abstinencia.

Se pidió a los individuos drogodependientes que informaran sobre su droga preferente de consumo, teniendo en cuenta que podían elegir una o más sustancias. En

aquellos casos en los que los individuos drogodependientes seleccionaron más de una sustancia, la droga preferente se definió como la sustancia que había sido utilizada un mínimo del 80% del tiempo de consumo durante el año previo a la admisión a tratamiento. En función de estos criterios, la droga preferente de consumo fue el alcohol en 15, las meta-anfetaminas en 13 y la cocaína en 7 de los participantes drogodependientes. Ya que la práctica totalidad de los individuos drogodependientes incluidos en la muestra eran policonsumidores de distintas sustancias (incluyendo alcohol, anfetaminas, cocaína, heroína y marihuana) se evaluaron las sustancias co-abusadas junto a la droga preferente de consumo, así como la duración del abuso de cada una de estas sustancias co-abusadas (ver Tabla 2).

Todos los participantes (drogodependientes y controles) firmaron un documento de consentimiento informado que fue aprobado por los comités éticos correspondientes de investigación en humanos de la Universidad de Iowa.

**Tabla 2.** Puntuaciones descriptivas del co-abuso de diversas sustancias en los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia de consumo preferente (alcohol, cocaína y meta-anfetaminas). Las N's (en paréntesis) indican el número de participantes de cada subgrupo que co-abusan cada una de las drogas. Los otros números representan medias y desviaciones típicas (en paréntesis) de la duración en meses del abuso de cada una de las drogas.

Sustancias Co-abusadas	Droga Preferente de Consumo			<i>p</i>
	Alcohol (n=15)	Meta-anfetamina (n=13)	Cocaína (n=7)	
Alcohol	(n=15) 17.80 (10.01)	(n=12) 11.58 (9.47)	(n=6) 15.42 (13.72)	Ns
Cocaína	(n=12) 5 (7.47)	(n=12) 3.67 (5.37)	(n= 7) 8.71 (5.78)	Ns
Heroína	(n=2) 1.40 (5.15)	(n=2) 0.17 (0.39)	(n=2) 0.29 (0.49)	Ns
Cannabis	(n=13) 11.46 (10.97)	(n=12) 8.31 (2.39)	(n=6) 10.53 (3.98)	Ns
Meta-anfetamina	(n=10) 2.93 (4.68)	(n=13) 7.58 (8.16)	(n=3) 4.71 (7.67)	Ns
Policonsumo*	(n=13) 10.13 (9.23)	(n=11) 11.33 (9.17)	(n=6) 11 (8.35)	Ns

Nota. Ns, No significativo; \*Policonsumo tal y como es definido y recogido en el ASI: consumo de más de una sustancia por día.

## **4. Instrumentos**

### **4.1. Severidad del consumo de drogas y aspectos relevantes de la adicción**

*Índice de Severidad de la Adicción (Addiction Severity Index -ASI)*: este instrumento estaba dirigido a la evaluación de un conjunto de aspectos del funcionamiento cotidiano en los que los individuos drogodependientes suelen presentar problemas de manera frecuente. Se compone de siete subescalas que evalúan la severidad de problemas médicos, de empleo, consumo de alcohol y drogas, legales, familiares-sociales y psiquiátricos. Estas medidas de funcionamiento cotidiano fueron utilizadas como variables predictoras de la ejecución conductual de los individuos drogodependientes.

### **4.2. Medidas conductuales y cognitivas**

*Escala de Evaluación Conductual de los Sistemas Frontales (FrSBe)* (Grace & Malloy, 2001): se trata de una escala de autoinforme dirigida a evaluar diversos problemas conductuales asociados al daño de los distintos sistemas frontales del cerebro. La FrSBe se compone de tres subescalas independientes que evalúan apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva. Cada subescala está diseñada para medir problemas conductuales asociados con el funcionamiento de tres circuitos frontales: el circuito cingulado anterior (subescala de apatía), el circuito orbitofrontal (subescala de desinhibición) y el circuito prefrontal dorsolateral (subescala de disfunción ejecutiva). Análisis factoriales de la FrSBe en diversas poblaciones neurológicas han apoyado la validez de estas tres subescalas (Stout, Ready, Grace, Malloy, & Paulsen 2003). Por tanto, la FrSBe ha demostrado tener una buena validez de constructo en relación con la evaluación de estos síntomas clínicos diferenciales. Asimismo, existe evidencia que apoya la fiabilidad y utilidad de la FrSBe en la detección de síntomas conductuales asociados al córtex frontal en diversas poblaciones neuropsiquiátricas como la

esquizofrenia (Velligan, Ritch, Sui, DiCocco, & Huntzinger, 2002) o el abuso de sustancias (Spinella, 2003).

La FrSBe se ha mostrado asimismo sensible a la evaluación del grado de cambio conductual asociado a la existencia de lesiones frontales (Grace & Malloy, 2001). En el caso de individuos drogodependientes, estábamos especialmente interesados en cuantificar y contrastar los problemas conductuales existentes durante el periodo de consumo de drogas, con respecto a los problemas que se producen una vez abandonado el consumo de estas drogas. Por tanto, se obtuvieron auto-evaluaciones de los individuos drogodependientes con respecto a ambas situaciones: (i) durante el consumo de drogas, y (ii) durante la abstinencia (en el momento actual). En el caso de los individuos controles, sólo se obtuvieron auto-evaluaciones del momento presente. Para ambos grupos se administró solamente la versión auto-informada de la escala.

*Tarea Go/No Go:* esta tarea ha sido descrita detalladamente en la sección de “Instrumentos” del estudio 1, por lo que remitimos al lector a esta descripción. En este estudio, los principales índices de ejecución de esta tarea fueron el número de aciertos (respuestas al estímulo objetivo), falsas alarmas o errores de comisión (respuestas al estímulo distractor) y rechazos correctos (ausencia de respuesta ante el estímulo distractor). El número de aciertos puede considerarse una medida de iniciación conductual, mientras que las falsas alarmas y los rechazos correctos son medidas de control inhibitorio.

*Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (TCTW):* se utilizó una versión informatizada de esta prueba, que también está extensamente descrita en el estudio 1. La prueba estaba dirigida a evaluar procesos de flexibilidad cognitiva y set-shifting. Se incluyeron el número de categorías alcanzadas y el porcentaje de errores perseverativos como principales índices de ejecución de esta tarea.



*Tarea N-Back:* esta tarea está dirigida a la evaluación de procesos de memoria operativa. Se trata de una prueba informatizada en la que se presenta en la pantalla del ordenador una serie continua de letras, de una en una. Se requiere que los participantes presionen distintas teclas del teclado para indicar de manera continua si la letra presentada en cada caso es igual (Y) o no (N) a la letra precedente (bloque 1-back), a la letra presentada dos ensayos atrás (bloque 2-back) o a la letra presentada tres ensayos atrás (3-back). Cada bloque (1, 2, y 3-back) comienza con una serie de práctica de 10 letras, seguida por una serie experimental continua de 100 letras. En intervalo entre estímulos de la tarea (ISI) fue de 2 s. Cada letra se presenta en pantalla durante 1 s. Esta tarea requiere que los participantes mantengan temporalmente en la memoria y manipulen continuamente la información sobre la identidad y el orden de las letras que aparecen en pantalla, proporcionando una medida de memoria operativa. En este caso, se usó como principal índice de ejecución en la tarea el índice de adecuación de cada bloque (Número de Aciertos – Falsas Alarmas).

### **4.3. Medidas emocionales**

Se utilizaron dos series de imágenes afectivas procedentes del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (International Affective Picture System -IAPS, Lang, Bradley, & Cuthbert, 2001). Estas imágenes fueron utilizadas para evaluar el procesamiento emocional en respuesta a estímulos afectivos en dos dimensiones relevantes de la emoción: valencia y arousal. Las imágenes fueron clasificadas en función de sus valores normativos en valencia (agradables vs. desagradables) y fueron igualadas con respecto a sus valores normativos en arousal (todas altamente activantes). Se utilizó la escala analógica visual Self-Assessment Manikin (SAM) para registrar la evaluación subjetiva de los participantes en las dimensiones de valencia y arousal. Estas evaluaciones subjetivas constituyeron el principal índice de ejecución de esta prueba.

## 5. Análisis estadísticos

Se realizaron análisis de varianza univariados (one-way ANOVAs) para explorar posibles diferencias entre los grupos en las variables de edad, años de educación y CI verbal premórbido. Los individuos controles tenían una mayor media de años de educación y CI verbal premórbido. Por tanto, se incluyeron estas variables como covariables (siempre que fuera apropiado) en análisis sucesivos. Las diferencias entre grupos en la variable “género” se examinaron usando un test de  $Chi^2$ .

Se realizaron análisis de varianza (ANOVAs) de medidas repetidas para examinar posibles diferencias entre las puntuaciones de los individuos drogodependientes en las distintas subescalas de la FrSBe durante el consumo vs. durante la abstinencia. Las diferencias entre drogodependientes y controles en las distintas subescalas de la FrSBe se examinaron mediante un análisis de varianza multivariado (MANCOVA) incluyendo los años de educación y el CI verbal premórbido como covariables. Las diferencias entre drogodependientes y controles en el TCTW y el IAPS fueron analizadas mediante ANOVAs univariados. Las puntuaciones de la tarea Go/No Go no estaban distribuidas normalmente (en función de los resultados de los tests de Kolgomorov-Smirnoff) y fueron analizadas utilizando pruebas no-paramétricas de Mann-Whitney. Para analizar diferencias entre grupos en los distintos bloques de la tarea N-Back se llevó a cabo un análisis de varianza de diseño mixto (2: Grupo: drogodependientes vs. controles x 3: Bloque: 1, 2, y 3-back) y se realizaron análisis post-hoc, pruebas  $t$  planeadas para muestras independientes, para analizar las diferencias entre grupos en cada uno de los tres bloques de la prueba.

En todas estas comparaciones, se llevaron a cabo análisis post-hoc (ANOVAs univariados o pruebas Mann-Whitney) para examinar posibles diferencias entre subgrupos de individuos drogodependientes clasificados (i) en función de la droga

preferente de consumo (3 factores: alcohol vs. cocaína vs. meta-anfetaminas), y (ii) en función del efecto principal de la droga preferente de consumo sobre el SNC (2 factores: alcohol vs. estimulantes).

Asimismo, se realizaron tres análisis de regresión múltiple para analizar los efectos predictivos de los distintos índices de severidad de la adicción (medidos por las subescalas del ASI) sobre las puntuaciones de las subescalas de la FrSBe. La relación entre las puntuaciones de la FrSBe y las medidas cognitivas y emocionales seleccionadas se examinaron mediante correlaciones bivariadas planeadas (Spearman). Específicamente, hipotetizamos: (i) que las puntuaciones de apatía se relacionarían con el número de aciertos de la Go/No Go y las evaluaciones subjetivas de la dimensión valencia de las imágenes positivas del IAPS, (ii) que las puntuaciones de desinhibición se relacionarían con el índice de falsas alarmas de la Go/No Go y las evaluaciones subjetivas de la dimensión de arousal de las imágenes positivas del IAPS, y (iii) que las puntuaciones de disfunción ejecutiva se relacionarían con el índice de errores perseverativos del TCTW y con el índice de adecuación de respuesta de la N-Back.

Se establecieron niveles de alfa inferiores a .05 para la significación estadística en todas las comparaciones. Las correlaciones planeadas entre las puntuaciones de la FrSBe y las medidas cognitivas-ejecutivas y emocionales estaban guiadas por hipótesis específicas. Por tanto, el nivel de alfa no se corrigió en función de las comparaciones múltiples.

## **6. Resultados**

### **6.1. Medidas conductuales**

#### *Consistencia interna de la FrSBe*

El coeficiente *alfa* (Cronbach) de la escala FrSBe era 0.92. Las subescalas de la FrSBe también exhibieron niveles adecuados de consistencia interna: los coeficientes

alfa fueron 0.84, 0.81 y 0.80 para Apatía, Desinhibición y Disfunción ejecutiva respectivamente.

*Problemas conductuales frontales en individuos drogodependientes durante el consumo vs. durante la abstinencia:* se realizaron tres ANOVAs de medidas repetidas sobre las puntuaciones de las tres subescalas (Apatía, Desinhibición y Disfunción ejecutiva) durante el consumo y durante la abstinencia. Se incluyeron en estos análisis 35 individuos drogodependientes. Los resultados mostraron diferencias significativas entre las puntuaciones durante el consumo y durante la abstinencia en Apatía [ $F(1,34)=52.18, p<.001$ ], Desinhibición [ $F(1,34)=121.97, p<.001$ ] y Disfunción ejecutiva [ $F(1,34)=150.58, p<.001$ ]. Las puntuaciones de los drogodependientes eran significativamente inferiores en la condición de abstinencia de las tres subescalas (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación entre las puntuaciones de las distintas subescalas de la FrSBe en individuos drogodependientes durante el periodo de consumo y durante la abstinencia.

FrSBe Subescalas	Drogodependientes: Media (DT)		F	p
	Durante el consumo	Durante la abstinencia		
Apatía	41.34 (8.06)	28.49 (7.33)	52.18	.000
Desinhibición	49.43 (10.35)	31.91 (8.04)	121.97	.000
Ejecutiva	59.45 (9.02)	36.26 (7.80)	150.58	.000

Nota, FrSBe: DT, desviación típica; FrSBe, Frontal Systems Behavioural Scale

*Comparación de los problemas conductuales de individuos drogodependientes y controles:* 35 individuos drogodependientes y 35 individuos controles completaron la escala y fueron incluidos en estos análisis. Se realizó un MANCOVA sobre las puntuaciones de las tres subescalas (3 variables dependientes: Apatía, Desinhibición y

Disfunción ejecutiva), utilizando el grupo de consumo como factor (drogodependientes vs. controles). Se incluyeron los años de educación y el CI verbal premórbido como covariables en este análisis. Los resultados mostraron un efecto principal del grupo de consumo sobre las puntuaciones de la FrSBe [*Wilks-Lambda* (3,64)=5.30,  $p<.001$ ]. Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANCOVA mostraron efectos significativos del consumo en las subescalas de Desinhibición [ $F(3,66)=11.83$ ,  $p<.001$ ] y Disfunción ejecutiva [ $F(3,66)=4.49$ ,  $p<.01$ ] y efectos marginalmente significativos en la subescala de Apatía [ $F(3,66)=2.71$ ,  $p=.05$ ]. Las puntuaciones de los individuos drogodependientes (durante la abstinencia o en el momento presente) fueron superiores a las de los individuos controles en las tres subescalas (ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Puntuaciones descriptivas y comparaciones entre los individuos drogodependientes y los participantes controles en las distintas subescalas de la FrSBe.

Covariables	Subescalas	Media (DT)		<i>F</i>	<i>p</i>
		Drogodependientes	Controles		
Educación	Apatía	28.49 (7.33)	24.05 (7.01)	2.71	.05
CI Verbal	Desinhibición	31.91 (8.04)	25.48 (4.87)	11.83	.000
	Ejecutiva	36.26 (7.80)	30.97 (6.84)	4.49	.006

Nota, DT, desviación típica; FrSBe, Frontal Systems Behavioural Scale

*Relación entre la severidad de los índices de funcionamiento del ASI y las subescalas de la FrSBe:* para examinar el impacto de la severidad de un conjunto de aspectos problemáticos asociados al consumo y la adicción a drogas sobre los problemas conductuales frontales se realizaron tres análisis de regresión múltiple. Como variables predictoras se incluyeron las puntuaciones de los participantes en las siete subescalas del ASI. Como variables dependientes se incluyeron las puntuaciones de los

participantes en las tres subescalas de la FrSBe. Los resultados demostraron que los índices de severidad del ASI predecían significativamente las puntuaciones de Apatía ( $R^2=.274$ ,  $n= 70$ ,  $p<.01$ ), Desinhibición ( $R^2=.400$ ,  $n= 70$ ,  $p<.001$ ) y Disfunción ejecutiva ( $R^2=.306$ ,  $n= 70$ ,  $p<.001$ ). La severidad de problemas médicos fue el mejor predictor de las puntuaciones de Apatía. La severidad de problemas de consumo de drogas y psiquiátricos fueron los mejores predictores de las puntuaciones de Desinhibición. Finalmente, la severidad de problemas de empleo, psiquiátricos, legales y médicos fueron los mejores predictores de las puntuaciones de Disfunción ejecutiva, aunque ninguno de ellos alcanzó significación estadística. Todas las variables de funcionamiento cotidiano y de problemas conductuales estaban directamente correlacionadas (ver Tabla 5).

**Tabla 5.** Análisis de regresión múltiple del impacto de las puntuaciones de severidad del ASI sobre las puntuaciones de las distintas subescalas de la FrSBe.

FrSBe Subescalas	Variables Predictoras: ASI Puntuaciones Compuestas: Coeficientes $\beta$ (nivel p) [Intervalos de Confianza]							$R^2$ modelo	$F$ modelo	$p$
	Médica	Empleo	Alcohol	Drogas	Legal	Fam/Social	Psiquiátrica			
Apatía	.241 (.06) [-.34-13.85]	.100 (.49) [-4.27-8.73]	.100 (.41) [-.97-2.36]	-.082 (.58) [-31.22-17.81]	.185 (.17) [-3.30-18.06]	-.067 (.63) [-12.54-7.69]	.270 (.13) [-2.96-20.92]	.274	3.185	.006
Desinhibición	.005 (.96) [-6.18-6.48]	.043 (.75) [-4.86-6.75]	-.039 (.73) [-1.75-1.23]	.296 (.03) [1.78-45.54]	-.095 (.43) [-13.26-5.80]	-.022 (.86) [-9.81-8.23]	.449 (.008) [4-25.31]	.400	5.610	.000
Ejecutiva	.132 (.29) [-3.38-11.11]	.182 (.20) [-2.39-10.88]	.073 (.54) [-1.18-2.23]	.037 (.80) [-21.91-28.17]	.154 (.24) [-4.49-17.33]	.031 (.82) [-9.14-11.51]	.212 (.23) [-4.81-19.58]	.306	3.717	.002

Nota. ASI, Addiction Severity Index; FrSBe, Frontal Systems Behavioural Scale

## 6.2. Medidas cognitivas

*N-Back*: 30 individuos drogodependientes y 30 individuos controles completaron las condiciones 1-back y 2-back de la tarea. En cambio, sólo 27 de los 30 individuos drogodependientes pudieron completar la condición 3-back. Se realizó un ANOVA de diseño mixto: 2 (grupo: drogodependientes vs. controles) x 3 (bloque o carga de memoria: 1, 2, y 3-back) sobre los “índices de adecuación” de la tarea. Los resultados mostraron efectos principales del grupo de consumo [ $F(1,55)=4.52, p<.05$ ] y la carga de memoria [ $F(2,54)=95.94, p<.001$ ], pero no se encontraron efectos de la interacción “grupo x carga de memoria” [ $F(2,54)=0.37, p=.69$ ] (ver Tabla 6). Los análisis post-hoc sobre las puntuaciones de ambos grupos en los tres bloques de la tarea, pruebas *t* planeadas para muestras independientes, mostraron que los individuos drogodependientes presentaban puntuaciones significativamente inferiores en el bloque 2-back ( $t=-2.12, n=60, p<.05$ ), pero no se encontraron diferencias entre grupos en los bloques 1-back y 3-back.

*Tarea Go/No Go*: 35 individuos drogodependientes y 35 individuos controles completaron esta prueba. Se realizaron análisis Mann-Whitney sobre los distintos índices de ejecución de la tarea en función del grupo de consumo (drogodependientes vs. controles). Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos en los índices de número de aciertos y falsas alarmas. Se observaron diferencias significativas entre los grupos en el índice de rechazos correctos ( $U=.445, p<.05$ ), en el que los individuos drogodependientes rindieron por debajo de los individuos controles (ver Tabla 6).

*TCTW*: 35 individuos drogodependientes y 36 individuos controles completaron esta tarea. Se realizaron ANOVAs univariados sobre los índices de número de categorías y porcentaje de errores perseverativos en función del grupo de consumo



(drogodependientes vs. controles). Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos en el índice de número de categorías. Se observaron diferencias marginalmente significativas entre los grupos en el índice de porcentaje de errores perseverativos [ $F(1,67)=3.848$ ,  $p=.05$ ], en el que los individuos drogodependientes mostraron un mayor porcentaje de errores perseverativos (ver Tabla 6).

### **6.3. Medidas emocionales**

*IAPS Imágenes agradables:* 24 individuos drogodependientes y 24 individuos controles completaron esta tarea. Se realizaron ANOVAs univariados sobre las puntuaciones del SAM en valencia y arousal en función del grupo de consumo (drogodependientes vs. controles). Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos en estas medidas (ver Tabla 6).

*IAPS Imágenes desagradables:* Se realizaron ANOVAs univariados sobre las puntuaciones del SAM en valencia y arousal en función del grupo de consumo (drogodependientes vs. controles). Los resultados mostraron que existían diferencias significativas entre los grupos en la dimensión de arousal [ $F(1,46)=3.572$ ,  $p<.05$ ], en la que los individuos drogodependientes presentaban una valoración más extrema de estas imágenes (ver Tabla 6).

**Tabla 6.** Puntuaciones descriptivas y comparaciones entre individuos drogodependientes y participantes controles en las distintas medidas cognitivas-ejecutivas y de experiencia emocional.

Dominio	Tarea	Variables	Condición	Grupo: Media (DT)		<i>F/U</i>	<i>p</i>
				Drogodependientes	Controles		
Cognitivo	N-Back (Memoria operativa)	Adecuación	1-back	85.56 (15.13)	91.21 (13.01)	Carga =95.94	.000
			2-back	70.12 (21.54)	80.33 (17.63)	Grupo=4.52	.03
			3-back	44.28 (20.37)	52.78 (22.22)	Carga x Grupo=0.38	.68
	Go/No Go (Inhibición)	Falsas Alarmas Rechazos correctos TCTW # Categorías		3.77 (2.85)	2.83 (2.76)	-1.54	.12
				36.20 (2.91)	37.49 (2.73)	-1.98	.04
				5.57 (1.27)	5.94 (.23)	2.91	.09
				10.16 (7.77)	7.45 (2.71)	3.85	.05
Emocional	IAPS (Procesamiento Emocional)	Valencia Agradables Arousal Agradables Valencia Desagradables Arousal Desagradables		7.07 (1.37)	6.30 (1.34)	3.85	.05
				5.52 (2.13)	4.68 (2.36)	1.67	.20
				1.94 (.78)	2.51 (1.29)	3.50	.06
				7.14 (1.49)	5.93 (1.97)	3.57	.03

Nota. DT, desviación típica; IAPS, International Affective Picture System; TCTW, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

#### 6.4. Correlaciones entre medidas conductuales, cognitivas y emocionales

Se analizó en los individuos drogodependientes (n=35) la relación entre las distintas subescalas de la FrSBe y las medidas cognitivas y emocionales seleccionadas de acuerdo con nuestras hipótesis iniciales. De acuerdo con estas hipótesis, las puntuaciones de apatía correlacionaron significativamente de modo inverso con el número de aciertos de la Go/ No Go y las evaluaciones de imágenes positivas en la dimensión de valencia. Las puntuaciones de Desinhibición correlacionaron significativamente de modo directo con las evaluaciones de imágenes positivas en la dimensión de arousal. Finalmente, las puntuaciones de Disfunción ejecutiva correlacionaban significativamente de modo inverso con el índice de adecuación de la tarea 3-back (ver Tabla 7). Como se muestra en la Tabla 7, sólo las correlaciones inicialmente propuestas en las hipótesis resultaron significativas.

**Tabla 7.** Correlaciones entre las puntuaciones de las subescalas de la FrSBe y los correlatos cognitivo-ejecutivos y emocionales propuestos.

Medidas Cognitivas/ Emocionales	FrSBe Apatía	FrSBe Desinhibición	FrsBe Disfunción Ejecutiva
3-back Adecuación	-0.21 (0.31)	-0.03 (0.89)	-0.45 (0.01)*
Go-No Go Aciertos	-0.36 (0.03)*	-0.05 (0.78)	-0.29 (0.09)
Go-No Go Falsas Alarmas	0.21 (0.21)	0.13 (0.44)	0.18 (0.28)
TCTW % Errores	0.29 (0.10)	0.25 (0.16)	0.07 (0.69)
Perseverativos			
IAPS Valencia Agradable	-0.53 (0.008)**	0.21 (0.34)	-0.31 (0.14)
IAPS Arousal Agradable	-0.14 (0.53)	0.47 (0.02)*	-0.04 (0.84)

Nota. FrSBe, Frontal Systems Behavioural Scale; IAPS, International Affective Picture System; TCTW, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

\*p<.05, \*\*p<.01

### **6.5. Análisis post-hoc en función de la droga principal de consumo**

Se realizaron dos series de análisis post-hoc para examinar los efectos (i) de la droga preferente de consumo (alcohol, n=15 vs. anfetamina, n=13 vs. cocaína, n=7) y (ii) el efecto principal de la sustancia preferente de consumo en el SNC (alcohol, n=15 vs. estimulantes, n=20) en las distintas variables dependientes estudiadas. Ninguna de estas comparaciones produjo resultados estadísticamente significativos, con la excepción de un efecto de la acción principal de la sustancia preferente de consumo en el SNC sobre la evaluación de la dimensión de valencia en las imágenes positivas del IAPS. Específicamente, los consumidores preferentes de psicoestimulantes mostraron una mayor valoración de las imágenes agradables que los consumidores preferentes de alcohol [ $F(1,22)=4.46, p<.05$ ].

### **6.6. Resumen de resultados**

Los individuos drogodependientes incluidos en la muestra (policonsumidores de alcohol y estimulantes) presentaban alteraciones conductuales significativas en los dominios de apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva. A pesar de demostrar reducciones significativas de estas alteraciones durante la abstinencia, los problemas conductuales de los individuos drogodependientes eran aún significativamente superiores a los de los individuos controles en el momento actual de abstinencia. Por otro lado, diversos índices de funcionamiento cotidiano asociados a aspectos problemáticos del consumo de drogas predijeron la ocurrencia de estos problemas conductuales frontales. Específicamente, la severidad de problemas médicos fue el mejor predictor de conductas de apatía, la severidad de problemas de consumo de drogas y psiquiátricos fueron los mejores predictores de conductas de desinhibición, y la severidad de problemas de empleo, psiquiátricos, legales y médicos fueron los mejores predictores de problemas de disfunción ejecutiva.

Los individuos drogodependientes también presentaron alteraciones en diversas tareas de control ejecutivo y procesamiento emocional, incluyendo déficits de memoria operativa, inhibición motora, flexibilidad cognitiva, y experiencia emocional en respuesta a imágenes afectivas. Asimismo, se detectaron correlaciones significativas entre los índices de conductas frontales y las medidas cognitivas y emocionales. Específicamente, se observaron correlaciones entre las conductas de apatía y el número de aciertos de la Go/No Go (inicio de respuesta) y la respuesta afectiva de valencia; entre las conductas de desinhibición y la respuesta afectiva de arousal; y entre los problemas de disfunción ejecutiva y el índice de adecuación de la tarea N-back (memoria operativa).

## **7. Discusión**

En este estudio se administraron pruebas de evaluación de problemas conductuales asociados a alteraciones de los sistemas frontales en un grupo de individuos drogodependientes (policonsumidores con uso preferente de alcohol, cocaína y meta-anfetaminas) y un grupo de participantes controles. Estos problemas conductuales fueron auto-evaluados por los individuos drogodependientes teniendo en cuenta su comportamiento en dos momentos diferentes: (i) durante el periodo de consumo de drogas; y (ii) durante la abstinencia. Asimismo, se administraron medidas de funcionamiento de diversos aspectos cotidianos relacionados con los procesos adictivos, y medidas de funcionamiento ejecutivo y emocional. Se examinaron las diferencias entre individuos drogodependientes y controles en los problemas conductuales durante el periodo de consumo y abstinencia, y la relación entre estos problemas conductuales y las medidas de funcionamiento cotidiano y de procesos ejecutivos y emocionales.

En la evaluación de problemas conductuales, los individuos drogodependientes puntuaron por encima de los controles en las subescalas de apatía (mostrando una

tendencia marginalmente significativa), desinhibición y disfunción ejecutiva de la FrSBe. A pesar de que las puntuaciones de los individuos drogodependientes en las tres subescalas se reducían considerablemente durante la abstinencia, en relación con el periodo de consumo, estas puntuaciones eran aún significativamente superiores a las de los individuos controles. Por otro lado, las puntuaciones de severidad de distintos índices de funcionamiento cotidiano asociados con la dependencia a sustancias predijeron significativamente las puntuaciones de las subescalas de la FrSBe.

Las diferencias en la ejecución de individuos drogodependientes y controles en las medidas cognitivas fueron consistentes con los resultados de estudios previos que han demostrado déficits del rendimiento de consumidores de distintas drogas en pruebas de memoria operativa, inhibición de respuesta y flexibilidad mental. En las medidas de procesamiento emocional, los individuos drogodependientes mostraron una mayor sensibilidad a imágenes afectivas de contenido desagradable.

De acuerdo con las hipótesis iniciales, observamos correlaciones modestas pero significativas entre las puntuaciones de la FrSBe y las medidas de funcionamiento ejecutivo y procesamiento emocional seleccionadas. Estas medidas estaban asociadas de manera predecible, y sólo aquellas correlaciones inicialmente propuestas resultaron estadísticamente significativas. Específicamente, un menor número de aciertos en la tarea Go/No Go y una evaluación afectiva aplanada de las imágenes agradables en la dimensión de valencia correlacionaron con la puntuación de apatía de la FrSBe. Asimismo, una mayor evaluación afectiva de las imágenes positivas en la dimensión de arousal correlacionó con las puntuaciones de desinhibición. Por último, los déficits de eficiencia de la tarea n-back correlacionaron con las puntuaciones de disfunción ejecutiva.

En consonancia con las hipótesis iniciales, los resultados mostraron un patrón generalizado de alteraciones en las puntuaciones de los drogodependientes en los tres dominios conductuales evaluados por la FrSBe. Las diferencias entre los grupos fueron más acusadas en los dominios de desinhibición y disfunción ejecutiva, aunque también existían diferencias marginalmente significativas en la dimensión de apatía. Por tanto, los resultados conductuales son consistentes con los de diversos estudios neuropsicológicos que indican que las alteraciones de los individuos drogodependientes se extienden a múltiples procesos de control ejecutivo y procesamiento emocional vinculados al funcionamiento de distintos circuitos prefrontales, incluyendo el circuito prefrontal dorsolateral, el circuito orbitofrontal y el circuito cingulado anterior (ver revisiones en Rogers & Robbins, 2001 y Verdejo-García et al., 2004). Asimismo, diversos estudios de neuroimagen apoyan la noción de este patrón generalizado de problemas conductuales en individuos drogodependientes, que está vinculado a anomalías de distintos sistemas funcionales que convergen en el córtex prefrontal (ver revisión en Garavan & Stout, 2005).

En conjunto, la evidencia procedente de estudios neuropsicológicos y de neuroimagen contribuye de manera significativa a explicar el amplio rango de problemas conductuales observado en estos individuos drogodependientes. Sin embargo, la interpretación de nuestros resultados está parcialmente limitada por el hecho de que los individuos drogodependientes incluidos en la muestra no presentaban características clínicas homogéneas en relación con la droga preferente de consumo y otras sustancias co-abusadas de manera simultánea. Las diferentes drogas consumidas por los individuos incluidos en la muestra pueden tener un impacto diferencial sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y distintos dominios conductuales asociados con los circuitos prefrontales, como indican estudios animales (Robinson & Kolb, 2004) y

estudios neuropsicológicos en humanos (Bolla et al., 2000). Esta limitación metodológica se debe al hecho de que es extremadamente difícil encontrar individuos drogodependientes que hayan consumido una única sustancia, especialmente en el contexto de poblaciones en tratamiento, en las que el policonsumo de sustancias es muy frecuente. Una inspección detallada de las características de los individuos drogodependientes incluidos en nuestro estudio demuestra que la práctica totalidad de los mismos eran policonsumidores, incluyendo el uso de alcohol, marihuana, estimulantes y opiáceos. Los análisis de varianza demostraron que no existían diferencias en la duración del uso de distintas drogas entre los subgrupos de consumidores clasificados en función de su droga preferente de consumo. Adicionalmente, los análisis post-hoc de las medidas conductuales demostraron que no existían diferencias significativas entre consumidores principales de distintas sustancias en estos índices. Por tanto, nuestros resultados deberían ser considerados como más relacionados con los efectos del policonsumo de drogas que con los efectos específicos de cualquier sustancia en particular.

Aunque este hecho se mantiene como una potencial limitación del estudio, es necesario destacar que diversos estudios conductuales y de neuroimagen han demostrado alteraciones comunes de los circuitos prefrontales en consumidores principales de distintas sustancias. Asimismo, se han descrito déficits neuropsicológicos similares, relacionados con el funcionamiento del córtex prefrontal, tanto en consumidores puros como en policonsumidores de distintas sustancias (Bechara et al., 2001; Di Sclafani et al., 2002; Gonzalez et al., 2004; Grant et al., 2000). También es importante destacar que los circuitos prefrontales-basales forman un sistema neural general que puede verse afectado por los efectos de una gran variedad de sustancias diferentes, en lugar de por efectos selectivos de sustancias específicas (Bechara, 2005).



La mayoría de los neurotransmisores afectados por el consumo de drogas ejercen sus efectos a través de patrones de enervación de estructuras corticales y subcorticales relativamente difusos. Por tanto, no es sorprendente que hasta el momento no existan demasiadas demostraciones concluyentes de diferencias de rendimiento neurocognitivo entre consumidores de distintas clases de drogas (Rogers & Robbins, 2001).

Nuestros resultados fueron obtenidos en el contexto de una muestra clínica de individuos drogodependientes que habían experimentado problemas severos asociados con su adicción, y que constituyen una muestra representativa de las poblaciones de consumidores integrados en programas de tratamiento. El impacto significativo de diversos aspectos del funcionamiento cotidiano asociados con la dependencia a las drogas sobre las medidas conductuales de la FrSBe, y las diferencias entre individuos drogodependientes y controles en los distintos dominios conductuales, resaltan claramente la utilidad y relevancia de evaluar problemas conductuales asociados a los sistemas frontales en poblaciones clínicas de drogodependientes, y la validez del uso de la FrSBe en este contexto. Sólo un estudio previo había examinado los problemas conductuales frontales en drogodependientes, demostrando una asociación entre el policonsumo y el incremento de las puntuaciones de la FrSBe únicamente en la subescala de desinhibición. Este resultado es consistente con la relación significativa observada entre las puntuaciones de severidad de consumo del ASI y las puntuaciones de desinhibición de la FrSBe en nuestra muestra. Sin embargo, el estudio de Spinella evaluó una muestra comunitaria en la que se producía el consumo recreativo ocasional de distintas drogas, mientras que en el presente estudio hemos examinado una muestra clínica de drogodependientes durante su rehabilitación. Como tal, los drogodependientes en nuestra muestra presentaban una mayor exposición al consumo y el policonsumo de drogas, lo que podría explicar la mayor magnitud de los deterioros

detectados. No obstante, también es posible que otros factores co-mórbidos médicos o psiquiátricos asociados con el consumo crónico de drogas puedan contribuir a las anomalías detectadas en los distintos sistemas prefrontales. Por ejemplo, los problemas médicos predijeron significativamente conductas de apatía, y la gravedad de los problemas psiquiátricos predijo las puntuaciones de desinhibición. Estos resultados son consistentes con los de estudios previos que han mostrado un impacto significativo de condiciones médicas, como el estatus serológico de la hepatitis C y el VIH (Castellon et al., 2000 en apatía; Martin, Novak et al., 2004; Martin, Pitrak et al., 2004 en desinhibición y toma de decisiones), y trastornos psiquiátricos (Morgan & Lilienfeld, 2000) sobre dominios conductuales asociados con los sistemas frontales.

Una posible limitación del estudio se relaciona con la noción de que los individuos drogodependientes suelen presentar falta de conciencia sobre la verdadera dimensión de sus problemas (Bechara et al., 2001). Esta posibilidad pone de manifiesto la conveniencia de incluir una versión de la FrSBe evaluada por familiares o personas de referencia del consumidor en estudios futuros. Aunque en este estudio no obtuvimos las evaluaciones de familiares, ya que no fue posible contactar con ellos e implicarles, el patrón consistente de incrementos en las puntuaciones de los individuos drogodependientes en los distintos dominios indica que la versión autoinformada de la FrSBe constituye aún un instrumento válido y capaz de detectar deterioros a pesar de la posible falta de conciencia sobre esos problemas.

Estudios previos neuropsicológicos y de neuroimagen han propuesto que los déficits asociados al funcionamiento del córtex prefrontal tienden a recuperarse durante el periodo de abstinencia (Selby & Azrin, 1998; Wang et al., 2004), aunque existe también evidencia que apunta en la dirección opuesta (Fein et al., 2002; Morgan et al., 2001). Los resultados de nuestro estudio mostraron una discrepancia significativa entre

la gravedad de los problemas conductuales informados durante el periodo de consumo de drogas y los informados durante el periodo de abstinencia, revelando una reducción significativa de estos problemas durante la abstinencia. Esta reducción de las puntuaciones se produjo de manera homogénea en los distintos subgrupos de individuos drogodependientes, con independencia de su droga preferente de consumo. Por tanto, nuestros resultados apoyan la noción de la recuperación parcial de los problemas conductuales asociados al córtex prefrontal durante la abstinencia. Sin embargo, estos resultados también ponen de manifiesto que la recuperación funcional es incompleta, ya que las puntuaciones de los individuos drogodependientes en los índices frontales durante la abstinencia eran aún superiores a las de los individuos controles. Por un lado, las puntuaciones patológicas mostradas por los individuos drogodependientes durante el periodo de consumo pueden contribuir a explicar por qué estos individuos se ven frecuentemente implicados en problemas sociales y legales durante el uso agudo y la intoxicación producida por las drogas, mostrando incluso conductas agresivas y violentas que tienden a remitir durante la abstinencia (Gerra et al., 2000; Graham, West, & Wells, 2000). Por otro lado, la persistencia de los problemas conductuales durante la abstinencia sugiere que las alteraciones de los sistemas frontales permanecen, y pueden contribuir a que los individuos drogodependientes sigan siendo vulnerables al consumo y las recaídas. En consonancia con esta idea, dos estudios recientes han demostrado que el incremento de la activación de los sistemas prefrontales-basales en respuesta a estímulos asociados con las drogas y contingencias de toma de decisiones de riesgo está asociada con la ocurrencia prospectiva de recaídas en individuos consumidores (Grüsser et al., 2004; Paulus et al., 2005).

Una explicación alternativa de los datos presentados es que el tiempo de abstinencia de nuestro estudio fuera demasiado breve, y que la recuperación hubiera

sido más completa en caso de que hubiéramos permitido un mayor periodo de abstinencia. Aunque este hecho se mantiene como una posible limitación, es importante destacar que diversos estudios indican que los signos de alteraciones frontales pueden persistir incluso en individuos drogodependientes que han permanecido abstinentes durante más de seis meses (Di Sclafani et al., 2002; Fein et al., 2004). Otra posible explicación es que las puntuaciones de los drogodependientes durante la abstinencia estuvieran influidas por sesgos de deseabilidad social, en un intento de sobreestimar las mejoras alcanzadas durante el tratamiento. Sin embargo, consideramos que esta posibilidad es improbable, ya que los individuos drogodependientes fueron evaluados en una institución diferente al centro de tratamiento, y firmaron un certificado de confidencialidad que aseguraba la privacidad de la información obtenida, y eximía a los participantes de entregar esa información a terceras partes.

En relación con las medidas cognitivas, los resultados fueron consistentes con los resultados conductuales y con estudios previos en individuos drogodependientes. Los niveles inferiores de adecuación o eficacia en la tarea 2-back, en relación con los participantes controles, son indicativos de alteraciones de memoria operativa en los individuos drogodependientes. No obstante, es sorprendente que los drogodependientes no rindieran por debajo de los controles en la condición 3-back. Sin embargo, es importante destacar que tres individuos drogodependientes fueron incapaces de realizar esta última condición de la tarea, lo que puede haber contribuido a la ausencia de diferencias en esta condición de máxima demanda o carga de memoria de trabajo. Mintzer y Stitzer (2002) obtuvieron resultados similares en pacientes consumidores de opiáceos en tratamiento de mantenimiento con metadona usando la tarea 2-back. Sin embargo, estos autores no administraron la condición 3-back, por lo que estos resultados no pueden ser contrastados. En conjunto, los individuos drogodependientes

tienden a ser menos eficaces en la actualización y la manipulación de información durante tareas de memoria operativa, un mecanismo que se ha vinculado a la actividad del córtex prefrontal dorsolateral. Esta noción es consistente con diversos estudios previos que han revelado alteraciones de memoria operativa en consumidores de drogas (Bechara & Martin, 2004; Martin et al., 2003).

Los resultados de la tarea Go/No Go revelaron déficits sutiles en la habilidad de los drogodependientes, con respecto a los controles, para controlar e inhibir respuestas motoras predominantes. Estos déficits han sido previamente observados bajo condiciones de exposición aguda a dosis de alcohol o cocaína (Finn, Justus, Mazas, & Steimetz, 1999; Fillmore, Rush, & Hays, 2002), así como en consumidores crónicos de distintas drogas (Bolla et al., 2000; Fillmore & Rush, 2002; Verdejo-García et al., 2005a).

Los resultados del TCTW revelaron diferencias marginalmente significativas entre los grupos de drogodependientes y controles en el porcentaje de errores perseverativos, pero no en el número de categorías alcanzadas. Aunque la interpretación de estos resultados puede estar limitada por el bajo techo de las puntuaciones de los participantes controles, las diferencias observadas son consistentes con resultados previos que han mostrado diferencias en el índice de errores perseverativos, pero no en el número de categorías, entre grupos de drogodependientes y controles (Bechara et al., 2001; Errico et al., 2002). El TCTW es una tarea compleja que requiere la activación de diversos mecanismos cognitivos, incluyendo habilidades de abstracción, memoria operativa, control inhibitorio y flexibilidad. Sin embargo, se ha propuesto que la principal causa que subyace al deterioro de la ejecución en la prueba de individuos drogodependientes está vinculada al componente de flexibilidad (que requiere asimismo procesos de inhibición), y no a los componentes de formación de conceptos o memoria

operativa. Específicamente, esta función de flexibilidad puede estar asociada a la integridad del sector orbitofrontal lateral y el giro frontal inferior del córtex prefrontal (Bechara, 2005). En cualquier caso, estos resultados indican que los individuos drogodependientes pueden presentar dificultades para modificar de manera flexible sus pensamientos y conductas en respuesta a las condiciones cambiantes del entorno, resultando en patrones de comportamiento excesivamente automatizados, frecuentes perseveraciones, y un razonamiento independiente del contexto.

Otro aspecto interesante de este estudio fue la evaluación de la experiencia emocional mediante el uso de imágenes afectivas positivas y negativas extraídas del IAPS. Las imágenes agradables estaban relacionadas con deportes de riesgo y material erótico, mientras que las imágenes desagradables incluían mutilaciones. Los resultados mostraron que los drogodependientes incluidos en nuestra muestra tendían a evaluar las imágenes negativas como significativamente más activantes, con respecto a los individuos controles. También observamos una tendencia marginalmente significativa de los drogodependientes a evaluar las imágenes positivas como más agradables. Esta tendencia alcanzó significación estadística en los análisis post-hoc dirigidos a discriminar entre distintos subgrupos con diferentes sustancias de consumo principal. En estos análisis, los consumidores de estimulantes presentaron incrementos significativos de la valoración de estas imágenes con respecto a los consumidores de alcohol y a los controles. Estos resultados sugieren que los individuos drogodependientes en situación de abstinencia (especialmente, los consumidores preferentes de cocaína y meta-anfetaminas) presentan una sensibilización de su experiencia emocional, y son consistentes con investigaciones previas que han demostrado que los individuos policonsumidores de estimulantes evalúan de modo más extremo tanto imágenes positivas como negativas (Aguilar de Arcos et al., 2005).

Un hallazgo final de este estudio fue la detección de correlaciones modestas pero significativas entre las medidas conductuales, cognitivas y emocionales administradas. Las puntuaciones de apatía correlacionaron con un menor número de aciertos en la medida de inhibición de respuesta (Go/No Go), un resultado consistente con modelos neurológicos y estudios empíricos previos (Castellon et al., 2000; Tekin & Cummings, 2002). De modo destacable, las puntuaciones de apatía también correlacionaron con las evaluaciones afectivas de los individuos drogodependientes sobre las imágenes agradables de la dimensión de valencia. Esta correlación sugiere la existencia de una relación entre la asignación del valor emocional de estímulos reforzadores naturales y las manifestaciones conductuales de falta de motivación y pobre iniciativa en los individuos consumidores. El rendimiento en memoria operativa estaba significativamente correlacionado con las puntuaciones de disfunción ejecutiva, en consonancia con múltiples investigaciones previas en animales y humanos que han destacado el importante papel del circuito prefrontal dorsolateral en los mecanismos de memoria operativa (Roberts et al., 1998; Stuss & Knight, 2002), y con la evidencia clínica que ha revelado el importante impacto de los déficits de memoria de trabajo sobre las conductas erráticas, desorganizadas y perseverativas de pacientes con lesiones frontales focales. Por último, las puntuaciones de desinhibición no estaban correlacionadas con ninguna de las medidas cognitivas. En cambio, sí mostraron una correlación significativa con las evaluaciones de imágenes positivas en la dimensión de arousal, lo que indica una importante influencia de la desregulación de la experiencia emocional en los signos conductuales de desinhibición (Graham, 2004).

En conclusión, los individuos drogodependientes presentaron un amplio rango de problemas conductuales asociados con anomalías en distintos sistemas funcionales que convergen en el córtex prefrontal. Aunque estos déficits no pueden ser

atribuidos al consumo de una única sustancia específica, pueden considerarse una manifestación del abuso de múltiples sustancias. No obstante, estos déficits no sólo están asociados con el abuso y la dependencia de estas sustancias, sino también con la gravedad de diversos problemas de su funcionamiento cotidiano. La investigación disponible hasta el momento aún no ha aclarado si estos déficits son el producto del consumo crónico de drogas, o si diferencias premórbidas en variables como el nivel de educación, el CI, el estatus socio-económico o factores relacionados con el temperamento, la personalidad y la psicopatología pueden explicar las diferencias observadas. Específicamente, los individuos controles incluidos en nuestro estudio tenían más años de educación y un CI premórbido más alto que los individuos drogodependientes. Aunque hemos controlado estadísticamente la influencia de estas variables en los análisis entre-grupos subsecuentes, estos análisis de covarianza no abordan la totalidad del problema (Adams, Brown, & Grant, 1985), teniendo en cuenta que la dependencia a sustancias constituye un importante marcador de un conjunto de factores educacionales, ocupacionales y de salud que pueden afectar negativamente al rendimiento neuropsicológico.





**capítulo 7**

**ESTUDIO 3: AUTORREGULACIÓN, EMOCIÓN Y TOMA DE DECISIONES  
EN INDIVIDUOS DROGODEPENDIENTES**

## **1. Fundamentación**

Los procesos de toma de decisiones tienen un papel crucial en el inicio y el mantenimiento de los trastornos adictivos. Los consumidores de drogas tienden a seleccionar de manera consistente la búsqueda y el consumo de sustancias a pesar del incremento de las consecuencias negativas asociadas al consumo a nivel personal y social (Bechara et al., 2001).

De acuerdo con el modelo del marcador somático, existe un vínculo entre los procesos de decisión y la capacidad para desarrollar señales emocionales asociadas a las consecuencias prospectivas de distintas alternativas de acción (Bechara et al., 2000). En consonancia, los individuos drogodependientes (al igual que los pacientes con lesiones orbitofrontales) presentan alteraciones en la generación de representaciones emocionales asociadas a las distintas alternativas de respuesta de la Iowa Gambling Task (IGT) y otras tareas de toma de decisiones (Bechara & Damasio, 2002; Bechara et al., 2002; Fishbein, Hyde et al., 2005; Stout et al., 2004, 2005). Asimismo, los individuos drogodependientes presentan un nivel de ejecución inferior al de individuos controles en estas tareas (Bechara et al., 2001; Grant et al., 2000).

Por otro lado, diversos estudios en individuos drogodependientes (Bechara et al., 2001; Grant et al., 2000) y los resultados del estudio 1 indican que el rendimiento en tareas de toma de decisiones (específicamente en la IGT) está relativamente dissociado del rendimiento en otras tareas “tradicionales” de función ejecutiva, incluyendo medidas de memoria operativa, inhibición o flexibilidad. Específicamente, se ha propuesto que la IGT es una tarea más sensible a la implicación de aspectos motivacionales/ emocionales de la toma de decisiones, vinculados a la actividad del córtex orbitofrontal; mientras que las pruebas “tradicionales” de función ejecutiva se relacionan con aspectos más

cognitivos, vinculados a la actividad del córtex prefrontal dorsolateral (Bechara et al., 2000).

El córtex orbitofrontal está directamente implicado en la valoración de asociaciones entre estímulos y reforzadores, el procesamiento de emociones, la autorregulación de la conducta social y la toma de decisiones (Bechara, 2004; Clark Cools, & Robbins, 2004). Por tanto, los individuos drogodependientes deben presentar alteraciones neuropsicológicas relacionadas con este conjunto de procesos (autorregulación, procesamiento emocional y toma de decisiones). Asimismo, debe existir un vínculo entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en la IGT y su rendimiento en tareas relacionadas con estos mecanismos motivacionales/emocionales. Por ejemplo, debe existir un vínculo entre el rendimiento en la IGT y el rendimiento en medidas de percepción emocional (p. ej: reconocimiento de expresiones faciales) y autorregulación e inversión de aprendizajes entre estímulos y reforzadores (p. ej: el Test de Aplicación de Estrategias, R-SAT).

Otro aspecto relevante es que el rendimiento en este conjunto de medidas motivacionales/emocionales (percepción emocional, autorregulación y toma de decisiones) ha sido relacionado con diversos aspectos del funcionamiento clínico y social de los individuos drogodependientes, como la gravedad de sus problemas interpersonales, ocupacionales y legales (Bechara et al., 2001; Kornreich et al., 2002; Verdejo-García, Bechara et al., 2006) o el incremento de la probabilidad de recaídas incluso después de un año de abstinencia (Paulus et al., 2005). Por tanto, sería interesante evaluar la relación entre estas medidas y otras medidas de función ejecutiva diseñadas para evaluar deterioros asociados al funcionamiento cotidiano, como la BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome, Wilson Alderman, Burgess, Ernslye, & Evans, 1996).

Por otro lado, a pesar de la clara relevancia de los mecanismos motivacionales/emocionales en la toma de decisiones (Bechara et al., 2000; Crone et al., 2004; Stout et al., 2004), existe evidencia que apoya la implicación de otros mecanismos ejecutivos en los procesos de decisión (Dunn et al., 2006). Por tanto, es interesante explorar la contribución de distintos mecanismos ejecutivos (medidos por una batería específica de función ejecutiva, la BADS) sobre el rendimiento en las tareas de toma de decisiones y otros procesos asociados (autorregulación e inversión de aprendizajes y percepción emocional).

Por tanto, el primer objetivo de este estudio era investigar la existencia de alteraciones en un conjunto de procesos relacionados con el funcionamiento del córtex orbitofrontal, incluyendo mecanismos de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones, en individuos drogodependientes. En segundo lugar, nos propusimos examinar la presencia de deterioros en una serie de procesos ejecutivos habitualmente asociados con las demandas de situaciones del funcionamiento cotidiano en individuos drogodependientes. Un tercer objetivo fue examinar las posibles relaciones de interdependencia entre los distintos procesos vinculados al córtex orbitofrontal: percepción emocional, autorregulación y toma de decisiones. Por último, estábamos interesados en investigar la aportación de diversos procesos ejecutivos relacionados con el funcionamiento cotidiano a la ejecución en las tareas de percepción emocional, autorregulación y toma de decisiones.

## **2. Hipótesis específicas**

- (i) Los individuos drogodependientes presentarán alteraciones significativas del rendimiento en medidas de procesamiento emocional (test de reconocimiento de expresiones faciales de Ekman), autorregulación (R-SAT) y toma de decisiones (IGT), relacionadas con el funcionamiento

del córtex orbitofrontal. Estas alteraciones estarán presentes incluso después de periodos prolongados de abstinencia.

- (ii) Los individuos drogodependientes presentarán alteraciones significativas del rendimiento en medidas de función ejecutiva relacionadas con la predicción del funcionamiento cotidiano (BADS). Estas alteraciones estarán presentes incluso después de periodos prolongados de abstinencia.
- (iii) Existirán relaciones significativas entre el rendimiento de los participantes (drogodependientes y controles) en pruebas de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones, y pruebas ejecutivas capaces de predecir el funcionamiento cotidiano (BADS).
- (iv) Distintos componentes de las funciones ejecutivas (medidos por una batería que evalúa de modo integrado diversos procesos) estarán implicados en la ejecución en medidas de emoción, autorregulación y toma de decisiones. En función de estudios previos (revisados por Dunn et al., 2006) proponemos que las habilidades de memoria operativa y planificación contribuirán de modo significativo al rendimiento en tareas de autorregulación y toma de decisiones.

### **3. Participantes**

En este estudio participaron 36 individuos drogodependientes (cinco mujeres) y 37 individuos controles (dos mujeres) igualados en las variables de edad, años de educación y nivel intelectual premórbido (ver Tabla 1). Los individuos controles incluidos en este estudio son los mismos que se incluyeron en el grupo de comparación del estudio 1, por lo que los procedimientos de reclutamiento e incentivos, y los

criterios de inclusión/ exclusión aplicados han sido descritos previamente (ver sección 3. *Participantes* del estudio 1). Asimismo, los individuos drogodependientes incluidos en este estudio conforman un subgrupo de los incluidos en el estudio previo, por lo que también se mantienen en este caso los procedimientos metodológicos (ver sección 3. *Participantes* del estudio 1).

**Tabla 1.** Puntuaciones descriptivas y comparaciones (pruebas t) de las principales características socio-demográficas de individuos drogodependientes y controles.

	Drogodependientes, n=37	Controles, n=37	<i>t</i>	<i>p</i>
	Media (DT)	Media (DT)		
Edad	32.21 (8.54)	33.13 (7.68)	-0.49	.63
Años Educación	9.94 (2.79)	10.64 (2.40)	-1.15	.25
Puntuación TAP	21.74 (5.18)	22.74 (4.32)	-0.82	.41

Nota. DT, desviación típica; TAP, Test de Acentuación de Palabras

No obstante, con respecto a la muestra descrita en el estudio 1, la muestra analizada en este estudio presenta características diferenciales. En primer lugar, todos los individuos que participaron en este estudio estaban integrados en programas de rehabilitación dentro de Comunidades Terapéuticas (Proyecto Hombre y Cortijo Buenos Aires, en Granada-España) por lo que la duración del tiempo de abstinencia controlada es superior a la del estudio previo. Específicamente, la duración media de la abstinencia de la muestra era de 24.82 semanas, oscilando entre un mínimo de 3 semanas y un máximo de 60. En cualquier caso, considerando la duración de este periodo podemos excluir la presencia de alteraciones asociadas a los efectos agudos y a corto plazo de las sustancias de consumo. En segundo lugar, la composición de esta muestra en relación con las sustancias preferentes de consumo es mucho más homogénea que la del estudio

1. Una vez más, la muestra estaba compuesta principalmente por policonsumidores de distintas sustancias, incluyendo cocaína, heroína, alcohol, cannabis, anfetaminas y éxtasis (MDMA). Sin embargo, un 54% de los individuos drogodependientes eran consumidores preferentes de cocaína, mientras que un 10.8% más consumían cocaína en combinación con heroína (si bien estos casos fueron clasificados como consumidores de heroína, ya que ésta era la sustancia más consumida y la que había generado más problemas subjetivos). Por tanto, más del 60% de los individuos drogodependientes de la muestra eran consumidores habituales de cocaína o mezcla de cocaína y heroína. Debido al reducido número de individuos clasificados como consumidores preferentes de heroína (13.5% + 10.8% de heroína-cocaína) y alcohol (21.6%), y al patrón mixto de consumo de heroína y cocaína entre el grupo preferente de heroína, en este estudio no se realizaron análisis de los efectos específicos de distintas sustancias, por considerarlos no significativos para la comprensión de los resultados, que serán discutidos en función del policonsumo.

En la Tabla 2 presentamos las características de severidad de consumo de los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia principal de consumo (cocaína, heroína y alcohol). La severidad de consumo fue definida como el producto de la cantidad por la frecuencia mensual por la duración (en años) del uso de cada una de las sustancias consumidas en la muestra (Verdejo-García et al., 2005a, ver fórmula de severidad en Estudio 1). En la Tabla 2 se presentan puntuaciones estandarizadas de estos índices de severidad para cada una de las sustancias consumidas en cada uno de los subgrupos.



**Tabla 2.** Descriptivos de los índices de severidad de consumo de diversas drogas (puntuaciones Z) en los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia preferente de consumo (cocaína, heroína y alcohol).

	Cocaína, n=20	Heroína, n=10	Alcohol, n=7
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)
Cocaína	<b>0.58 (0.31)</b>	0.57 (2.27)	0.09 (1.25)
Heroína	-0.24 (0.007)	<b>1.49 (2.27)</b>	-0.14 (0.27)
Alcohol	-0.05 (0.59)	0.09 (1.01)	<b>2.03 (1.80)</b>
Cannabis	0.31 (1.21)	0.72 (1.53)	0.09 (1.25)
MDMA	0.66 (1.58)	0.17 (1.07)	-0.25 (0.23)
Anfetaminas	0.23 (1.28)	-0.15 (0.14)	0.69 (2.41)

Nota. DT, desviación típica.

#### 4. Instrumentos

Se administraron a ambos grupos pruebas neuropsicológicas dirigidas a la medición de procesos de toma de decisiones (IGT), autorregulación e inversión de aprendizajes (Test de Aplicación de Estrategias, R-SAT) y percepción emocional (Test de Expresiones Faciales de Ekman). Asimismo, se administró una batería de evaluación conductual de las funciones ejecutivas (BADS) que ha demostrado su capacidad para predecir el funcionamiento cotidiano en pacientes neurológicos e individuos drogodependientes (Ihara, Berrios, & London, 2000; Wilson et al., 1996). A continuación describimos brevemente cada uno de estos instrumentos.

*Iowa Gambling Task (IGT)*: esta tarea ha sido extensamente descrita en el Capítulo 2 del marco teórico y en la sección de Instrumentos del estudio 1. La principal variable dependiente utilizada en esta tarea fue la diferencia entre el número de elecciones ventajosas y desventajosas [(C+D)-(A+B)] en cada uno de cinco bloques de 20 ensayos de la tarea y en el global de los 100 ensayos.

*Test de Aplicación de Estrategias (Revised Strategy Application Test, R-SAT)* (Levine et al., 2000): fue administrado para medir habilidades de autorregulación e inversión de aprendizajes. Ésta es una tarea de papel y lápiz que fue específicamente diseñada para evaluar estas habilidades en condiciones de ambigüedad e incertidumbre similares a las que se dan en situaciones de la vida real. El R-SAT se compone de tres subtareas simples que consisten en (i) trazar figuras, (ii) copiar frases, y (iii) numerar series de objetos. Cada una de estas tres subtareas está repartida en dos montones (A y B) que contienen 10 hojas cada uno. Cada una de estas hojas contiene 12 elementos de la subtarea correspondiente (trazo, copia o numeración). Por tanto, cada uno de los 6 montones (trazo A, trazo B, copia A, copia B, numeración A y numeración B) contienen 120 elementos. Estos ítems fueron estandarizados en función del tiempo necesario para completar cada uno de ellos de manera individual, por lo que se dividen en breves, medios, y largos. Los ítems breves se completan en un periodo de entre 1 y 5 s., los medios en un periodo entre 7 y 15 s., y los largos en un periodo entre 20 y 30 s. (Levine et al., 2000). Aunque los ítems medios y largos llevan más tiempo, no requieren recursos o habilidades superiores con respecto a los elementos breves. Por otro lado, en cada una de las subtareas algunos de los elementos (un 7.3% del total) presentan un incremento del 250% mayor en su tamaño con respecto al normal. Uno o dos de estos elementos “grandes” se presentan en el 80% de las páginas.

Por tanto, los elementos del R-SAT difieren en dos características principales: (i) tamaño (grandes/pequeños), y (ii) tiempo necesario para completarlos. En las instrucciones se explica que cada uno de los elementos pequeños completados es recompensado con 100 puntos, mientras que los elementos grandes valen 0 puntos. Adicionalmente, la realización de determinados elementos, definidos como aquellos que se presentan en páginas que contienen caras dibujadas a mano, conlleva la sustracción

de todos los puntos acumulados hasta ese momento. Tanto los elementos de tamaño grande como los dibujos de las caras que señalan la pérdida de puntos son fácilmente discriminables (ver Figura 1).



Figura 1. Representación de los distintos montones presentando las diversas subtarefas del R-SAT.

Los participantes son instruidos para realizar las tres subtarefas descritas durante un periodo de 10 minutos. Se indica claramente que el principal objetivo de la prueba es intentar conseguir el máximo de puntos posibles, intentando trabajar en todos los montones. Debido a la limitación temporal (10 minutos) la mejor estrategia para realizar la prueba (no revelada a los participantes) es completar los ítems breves, excluyendo los elementos medios y largos. Esta estrategia requiere la autorregulación e inversión de un patrón de respuesta basado en la realización secuencial de los elementos. Este patrón de respuesta está presumiblemente internalizado (es el que normalmente usamos para completar tareas) y además ha sido previamente reforzado durante las primeras páginas de cada subtarea, en las que todos los elementos son breves. Sin embargo, conforme los participantes avanzan en la prueba y van completando páginas este patrón secuencial es contrario al objetivo de la prueba, ya que conlleva la realización de elementos medios y

largos que consumen demasiado tiempo. Por tanto, la estrategia más adaptativa es saltar esos elementos largos, y centrarse únicamente en los breves. Esta estrategia, que como tal es implícita y nunca es sugerida ni revelada al participante, constituye el principal índice del rendimiento en la prueba.

Para medir esta estrategia, se calcula la proporción de elementos breves realizados por el individuo, con respecto al número total de elementos completados. Esta medida de ejecución es independiente de la velocidad de ejecución, ya que se corrige en función del número total de elementos. De hecho, los individuos más rápidos (y no los más lentos) estarán más expuestos a las páginas en las que abundan los elementos medios y largos. La proporción de elementos breves constituye la principal variable dependiente en esta prueba.

Además de esta variable, otras variables se derivan de la ejecución en el R-SAT. Una de ellas es el nivel de conciencia acerca de la estrategia apropiada. Al final de la prueba se cuestiona a los participantes sobre su aproximación a la tarea. Los individuos que son capaces de reconocer la estrategia apropiada sin que el investigador ofrezca clave alguna son puntuados con 1, mientras que los individuos que no reconocen la estrategia son puntuados con 0. Una tercera variable es el número de *deslices* cometidos por los participantes, definidos como el número de elementos irrelevantes (de tamaño grande, o ubicados en páginas de caras) total o parcialmente completados. Esta medida está más directamente relacionada con errores de monitorización de la respuesta durante la tarea, ya que son explícitamente incorrectos. Estos errores, por tanto, están asociados a una incapacidad para inhibir respuestas automáticas o impulsivas.

En conjunto, los principales índices de ejecución del R-SAT fueron: (i) la proporción de ítems breves completados, con respecto al número total de ítems, (ii) la

puntuación de reconocimiento de la estrategia más apropiada (con puntuaciones de 0 ó 1) y (iii) el número de *deslices* o errores de la acción.

A pesar de que el tiempo anunciado es de 10 minutos, para terminar el test los participantes tenían que completar un mínimo de 50 elementos, excluyendo aquellos elementos presentados en la primera página de cada subtarea (donde todos los elementos son breves y no existe posibilidad de aplicar estrategia alguna). Este criterio de realización de un mínimo de 50 ítems permite igualar de modo aproximado el nivel de exposición a los ítems medios y largos alcanzado por individuos más rápidos y más lentos. La mayoría de los individuos controles fueron capaces de finalizar los 50 elementos dentro del tiempo previsto (10'). En cambio, algunos individuos drogodependientes requirieron hasta 15 minutos para completar la prueba.

Para minimizar los efectos de posibles problemas de memoria sobre la ejecución en la prueba, se examinó el aprendizaje de las instrucciones antes y después de completar la prueba, y una hoja con las instrucciones permaneció visible y accesible para los participantes durante la ejecución. No obstante, ninguno de los individuos participantes (drogodependientes o controles) presentaron problemas para aprender y recordar las instrucciones.

*Test de Reconocimiento de Expresiones Faciales de Ekman:* esta es una tarea informatizada que mide la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales. La tarea emplea los estímulos procedentes del banco de “Expresiones Faciales Emocionales: Estímulos y Tests” (Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests-FEEST, Young, Perrett, Calder, Sprengelmeyer, & Ekman 2002). Se presentan una serie de 60 estímulos que muestran fotografías de caras en blanco y negro. Estas caras expresan 6 emociones básicas: asco, ira, felicidad, miedo, tristeza y sorpresa. El test se compone de 10 estímulos (caras) de cada una de esas 6 emociones. Cada cara

aparece en pantalla durante seis segundos. Debajo de cada imagen se presentan seis etiquetas alineadas horizontalmente que contienen los nombres de las seis emociones posibles. La posición de las etiquetas en el eje horizontal fue contrabalanceada para evitar sesgos de respuesta asociados con la posición. Se requiere que los participantes juzguen y seleccionen la emoción que corresponde a cada cara cliqueando con el ratón en la etiqueta correspondiente tan rápido y adecuadamente como puedan. Las principales variables de ejecución en esta prueba fueron el número de aciertos (identificaciones correctas) de cada una de las emociones incluidas, y el número total de aciertos en el global de la tarea.

*Batería de Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo (BADs)* (Wilson et al., 1996): Esta batería fue diseñada con el objetivo de evaluar las funciones ejecutivas desde una perspectiva ecológica, capaz de simular de manera realista las características y demandas de situaciones de la vida cotidiana. Por tanto, la batería incluye pruebas complejas que requieren habilidades de planificación, resolución de problemas y organización de conducta, normalmente asociadas al desempeño de actividades del funcionamiento diario. La batería se compone de seis subtests específicos, que describimos a continuación:

1. *Cambio de Regla en las Cartas (Rule Shift Cards)*: esta prueba evalúa la capacidad para cambiar un patrón preestablecido de respuesta después de una modificación en las reglas de la tarea. Para ello se utilizan estímulos familiares: cartas de póker con figuras rojas y negras. En la primera parte se establece el patrón de respuesta mediante una regla simple (“decir sí cuando la carta sea roja, no cuando la carta sea “negra”). En la segunda parte se modifica la regla (decir sí cuando la carta sea del mismo color que la anterior, no en caso contrario) y los participantes tienen que adaptar sus respuestas, inhibiendo el esquema de respuesta original. El principal índice

de ejecución de esta tarea fue la puntuación de perfil de la prueba, basado en el número de errores cometidos (con un rango entre 0 y 4).

2. *Juicio Temporal (Temporal Judgement)*: esta prueba formula cuatro preguntas que evalúan la capacidad del individuo para estimar cuánto duran una serie de eventos y situaciones de la vida real (p. ej.: “¿Cuánto tiempo dura un chequeo dental?”). El principal índice de ejecución de esta tarea fue el número de aciertos en la prueba (con un rango entre 0 y 4).

3. *Programa de Acción (Action Program)*: es una prueba de resolución de problemas prácticos. Se requiere que el participante extraiga un trozo de corcho del fondo de una probeta, utilizando una serie de materiales manipulables y siguiendo determinadas reglas (p. ej.: no tocar la probeta con las manos). Para sacar el corcho, el individuo debe generar un programa o secuencia de acciones complejo. El principal índice de ejecución de esta tarea fue la puntuación de perfil de la prueba, correspondiente al número de pasos correctos para la resolución del problema (con un rango entre 0 y 4).

4. *Búsqueda de Llaves (Key Search)*: es una prueba de generación y aplicación de estrategias para conseguir resolver un problema en una situación abierta (sin estructura o limitaciones). Los participantes deben indicar cómo buscarían unas llaves que han perdido dentro de una parcela grande de terreno para asegurarse al 100% de posibilidades de que las encontrarían. El principal índice de ejecución de esta tarea fue la puntuación directa de la prueba, que se obtiene en función de la adecuación y eficacia de la estrategia desarrollada (con un rango entre 0 y 16).

5. *Mapa del Zoo (Zoo Map)*: es un test de planificación. Proporciona información sobre la habilidad del participante para planificar una ruta que le permita visitar 6 de 12 posibles localizaciones en una estancia en el Zoo. La prueba consta de

dos partes. La primera parte plantea una situación abierta y demandante, en la que se proporciona muy poca información que ayude a generar un plan apropiado. Esta condición puede resolverse de varias formas igualmente correctas. En cambio, en la segunda parte se presenta una situación en la que sólo se requiere seguir una estrategia proporcionada externamente. En ambas condiciones el participante debe seguir una serie de reglas de funcionamiento del Zoo, que limitan las posibilidades de planificación de la ruta. Los principales índices de ejecución de la prueba fueron la puntuación directa (suma de las puntuaciones de las partes 1 y 2, basadas en la eficacia del plan diseñado), el tiempo de planificación de la primera parte, y el tiempo total de la primera parte.

6. *Test de los 6 Elementos (6 Elements Test)*: es una prueba de planificación de conducta, programación de tareas y supervisión de la acción. La prueba consta de tres subtareas simples (narrar sucesos, nombrar dibujos, y resolver operaciones aritméticas) y cada subtarea tiene a su vez dos partes (“A” y “B”). Los participantes tienen que programar su tiempo de trabajo para conseguir rendir en estas 6 tareas durante un periodo de 10 minutos. Asimismo, deben seguir una regla que consiste en no pasar nunca de la parte “A” a la parte “B” de la misma tarea de manera consecutiva. El principal índice de ejecución de esta prueba fue la puntuación directa, obtenida a partir del número de tareas intentadas menos el número de violaciones de la regla cometidas.

## **5. Análisis estadísticos**

Los datos procedentes de las diversas pruebas administradas se introdujeron en una hoja de cálculo del programa SPSS 13, donde se realizaron todos los análisis estadísticos. Las principales variables dependientes utilizadas en estos análisis, agrupadas por funciones, se enumeran a continuación:



- Toma de de decisiones, Iowa Gambling Task (IGT): puntuación global de la IGT de acuerdo con la fórmula  $[(C+D)-(A+B)]$  aplicada a cada bloque de 20 ensayos y a los 100 ensayos de la tarea (IGT puntuación global).
- Autorregulación/ Inversión de aprendizajes, Test de Aplicación de estrategias (R-SAT): proporción de ítems breves, puntuación de reconocimiento de estrategia, y número de deslices o errores de la acción (ítems grandes + ítems en páginas de caras).
- Percepción emocional, Test de Ekman: número de aciertos en cada una de las 6 emociones discretas: asco, ira, felicidad, miedo, tristeza y sorpresa, y número de aciertos totales.
- Funciones ejecutivas, BADS: puntuación directa de las pruebas: Juicio Temporal, Búsqueda de llaves, 6 Elementos y Mapa del Zoo; tiempo de planificación y tiempo total de la primera parte del Mapa del Zoo; puntuación de perfil de las pruebas: Cambio de regla en las cartas y Programa de acción; y puntuación global de la batería (BADS total).

Para comprobar la hipótesis 1: (i) en la IGT se realizó un análisis de varianza de diseño mixto para estudiar el rendimiento de drogodependientes (n=36) y controles (n=36) en función de los 5 bloques de la tarea; (ii) en el R-SAT se realizaron pruebas *t* para muestras independientes para examinar diferencias entre drogodependientes (n=25) y controles (n=37) en la proporción de ítems breves y el número de *deslices*. Asimismo, se realizó un análisis de *chi*<sup>2</sup> para examinar posibles diferencias entre grupos en el reconocimiento de la estrategia apropiada; (iii) en el test de Ekman se realizó un análisis de varianza multivariado (MANOVA) sobre las puntuaciones de ambos grupos (drogodependientes, n=30 vs. controles, n=37) en las seis emociones presentadas.

Para comprobar la hipótesis 2 se realizó un análisis de varianza multivariado (MANOVA) sobre las puntuaciones de drogodependientes (n=36) y controles (n=37) en los seis subtests de la batería BADS.

Para comprobar la hipótesis 3 se realizaron análisis de correlaciones bivariadas (Pearson) para explorar la relación entre la ejecución de individuos drogodependientes y controles (n=61) en los índices de toma de decisiones (puntuación global IGT), procesamiento emocional (puntuación total Ekman), autorregulación (proporción de ítems breves R-SAT) y funciones ejecutivas (BADS total).

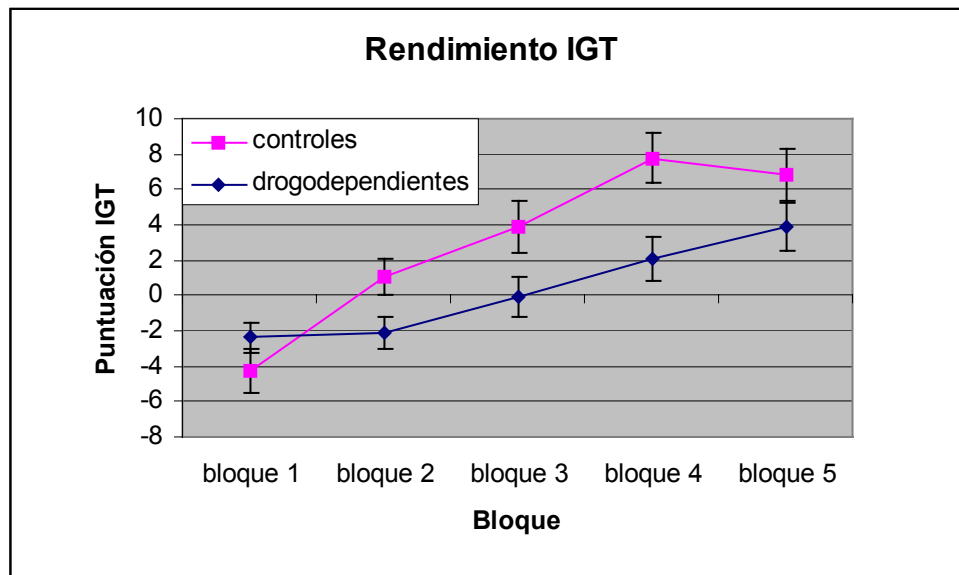
Para comprobar la hipótesis 4 se realizaron análisis de regresión múltiple utilizando el método de inclusión por pasos para analizar la contribución de distintas pruebas de función ejecutiva sobre las habilidades de toma de decisiones, autorregulación y percepción emocional en individuos drogodependientes y controles. Como variables independientes, se incluyeron las puntuaciones de los distintos subtests de la BADS. Como variables dependientes, se incluyeron (i) la puntuación global de la IGT, (ii) la proporción de ítems breves (R-SAT) y (iii) la puntuación total del test de Ekman.

## **6. Resultados**

### **6.1. Hipótesis 1. Diferencias entre la ejecución de individuos drogodependientes y controles en pruebas asociadas al córtex orbitofrontal: Toma de decisiones, autorregulación y percepción emocional**

*Toma de decisiones (IGT):* los resultados de la IGT replicaron el patrón detectado en el estudio 1. En la Figura 2 presentamos gráficamente la ejecución de ambos grupos (drogodependientes vs. controles) a lo largo de los 5 bloques de la tarea. Se produjo un efecto de la interacción de “bloque x grupo” [ $F(4, 67) = 3.96, p < .01$ ]. Las pruebas post-hoc *t* para muestras independientes mostraron diferencias significativas

entre los grupos en los bloques dos, [ $t(70)=-2.30, p<.05$ ]; tres, [ $t(70)=-2.15, p<.05$ ]; y cuatro, [ $t(70)=-3.05, p<.05$ ]. En los tres bloques, los individuos drogodependientes rindieron significativamente por debajo de los controles (ver Figura 2). En la Tabla 3 mostramos las medias de ambos grupos en la puntuación global de la IGT, y el tamaño del efecto de las diferencias entre estos grupos (drogodependientes vs. controles).



**Figura 2.** Ejecución de individuos drogodependientes y participantes controles a lo largo de los cinco bloques de 20 ensayos de la Iowa Gambling Task (IGT).

*Autorregulación/ Inversión de aprendizajes (R-SAT):* en la Tabla 3 se presentan los resultados descriptivos de la ejecución de ambos grupos en los principales índices de ejecución de la prueba: proporción de ítems breves, número de deslices y reconocimiento de estrategia. Los resultados de las pruebas  $t$  para muestras independientes mostraron la existencia de diferencias significativas entre los grupos (drogodependientes vs. controles) en la proporción de ítems breves completados [ $t(60)=-3.79, p<.001$ ]. Los individuos drogodependientes completaban una proporción significativamente menor de ítems breves en la prueba. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en el índice de número de *deslices* (o errores de la acción). En el índice de reconocimiento de estrategia, el análisis de  $\chi^2$  mostró la existencia de

diferencias significativas entre los grupos,  $\chi^2(62)=7.24$ ,  $p<.01$ . Los resultados descriptivos mostraron que el 86.5% de los individuos controles identificaron la estrategia correcta de aproximación al test, mientras que sólo un 56% de los individuos drogodependientes consiguieron identificar esta estrategia. Para analizar si los individuos drogodependientes que identificaron correctamente la estrategia rendían al nivel de los controles en el índice principal de la prueba, realizamos una prueba  $t$  adicional sobre las puntuaciones de “proporción de ítems breves” incluyendo a los individuos controles ( $n=37$ ) y al subgrupo de individuos drogodependientes que habían identificado correctamente la estrategia ( $n=14$ ). Los resultados de este análisis mostraron también diferencias significativas entre drogodependientes y controles, [ $t(44)=-2.84$ ,  $p<.01$ ], indicando que los drogodependientes presentan peor ejecución en este índice con independencia de la identificación de la estrategia apropiada.

*Percepción emocional (Test de Ekman):* Los resultados del MANOVA mostraron un efecto global del consumo de drogas (drogodependientes vs. controles) sobre el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, *Wilks Lambda* (6,60) = 3.88,  $p<.01$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo sobre el reconocimiento de emociones de ira [ $F(1,65) = 8.48$ ,  $p<.01$ ], miedo [ $F(1,65) = 7.44$ ,  $p<.01$ ], felicidad [ $F(1,65) = 5.70$ ,  $p<.01$ ] y tristeza [ $F(1,65) = 3.98$ ,  $p=.05$ ]. En todos los casos, los individuos drogodependientes mostraron índices de reconocimiento inferiores a los de los individuos controles. En la Tabla 3 presentamos los resultados descriptivos de ambos grupos, y los tamaños del efecto de las comparaciones significativas entre drogodependientes y controles.

**Tabla 3.** Puntuaciones descriptivas de individuos drogodependientes y controles en los distintos índices de toma de decisiones, autorregulación, y percepción emocional; niveles de significación de alfa y tamaños del efecto (delta de Cohen) de las comparaciones entre ambos grupos.

Proceso	Índice Ejecución	Drogodependientes Media (DT)	Controles Media (DT)	<i>p</i>	Tamaño efecto
<i>Toma de Decisiones</i>	IGT Total	1.54 (22.68)	15.36 (27.35)	.021	0.55
	R-SAT	75.57 (16.92)	89.39 (8.19)	.001	1.11
<i>Autorregulación/ Inversión Aprendizajes</i>	Proporción ítems breves				
	R-SAT Número deslices	2.08 (3.66)	1.18 (2.55)	.285	-
	R-SAT Reconocimiento	14 SÍ/ 11 NO	32 SÍ/ 5 NO	.009	-
	Estrategia Ekman Asco	8.13 (1.61)	8.62 (1.08)	.145	-
	Ekman Ira	7.03 (2.25)	8.27 (1.14)	.005	0.71
<i>Percepción Emocional</i>	Ekman Felicidad	9.73 (0.58)	9.97 (0.16)	.020	0.58
	Ekman Miedo	6.50 (1.87)	7.73 (1.81)	.008	0.68
	Ekman Tristeza	7.63 (1.42)	8.35 (1.49)	.050	0.49
	Ekman Sorpresa	8.53 (1.63)	9.13 (1.18)	.085	-

Nota. DT, desviación típica; IGT, Iowa Gambling Task; R-SAT, Revised Strategy Application Test (Test de Aplicación de Estrategias).

*Relación entre la duración de la abstinencia y el rendimiento en las pruebas:*

Debido a la gran variabilidad de la duración de la abstinencia en la muestra de individuos drogodependientes, se realizaron análisis de correlación bivariados para explorar la relación entre la abstinencia y el rendimiento en los tests. Los resultados mostraron que no existían relaciones significativas entre la duración del periodo de abstinencia y el rendimiento en la IGT ( $r=-.15$ ,  $p=.39$ ), el R-SAT ( $r=-.08$ ,  $p=.72$ ) o el test de Ekman ( $r=.08$ ,  $p=.68$ ).

## **6.2. Hipótesis 2. Diferencias entre la ejecución de individuos drogodependientes y controles en pruebas ecológicas de funcionamiento ejecutivo**

### *Evaluación conductual de las funciones ejecutivas, BADS*

Los resultados del MANOVA mostraron un efecto global del consumo de drogas (drogodependientes vs. controles) sobre el rendimiento en las pruebas de la batería de función ejecutiva (BADS), *Wilks Lambda* (6,66) = 8.24,  $p < .01$ . Los resultados de las pruebas univariadas para cada una de las medidas incluidas en el MANOVA mostraron efectos significativos del consumo sobre cinco de los seis subtests de la BADS: Cambio de regla en las cartas [ $F(1,71) = 11.23, p < .01$ ], Juicio temporal [ $F(1,71) = 15.47, p < .001$ ], Búsqueda de llaves [ $F(1,71) = 30.75, p < .001$ ], 6 elementos [ $F(1,71) = 7.95, p < .01$ ] y Mapa del Zoo [ $F(1,71) = 10.01, p < .01$ ]. Los individuos drogodependientes rindieron significativamente por debajo de los individuos controles en estas cinco pruebas. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en el índice de Programa de Acción. Para estudiar posibles diferencias durante la planificación de la estrategia en el Mapa del Zoo, comparamos el tiempo de planificación y ejecución de ambos grupos (drogodependientes vs. controles) en la primera parte de la prueba. Los resultados mostraron que los individuos drogodependientes utilizaban significativamente menos tiempo de planificación que los individuos controles [ $t(70) = -2.18, p < .05$ ], si bien ambos grupos estaban igualados en el tiempo total de ejecución en la prueba [ $t(70) = 0.21, p = .83$ ].

En la Tabla 4 se presentan las puntuaciones descriptivas de ambos grupos (drogodependientes vs. controles) en los distintos subtests, y los tamaños del efecto de las diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

**Tabla 4.** Puntuaciones descriptivas de individuos drogodependientes y controles en los distintos subtests de funcionamiento ejecutivo de la batería BADS; niveles de significación de alfa y tamaños del efecto (delta de Cohen) de las comparaciones entre ambos grupos.

Índice Ejecución (BADS)	Drogodependientes Media (DT)	Controles Media (DT)	<i>p</i>	Tamaño efecto
Cambio Regla Cartas	2.97 (1.18)	3.75 (0.68)	.001	0.57
Juicio Temporal	1.36 (0.76)	2.05 (0.74)	.000	0.92
Programa de Acción	3.83 (0.37)	3.89 (0.39)	.519	-
Búsqueda de Llaves	8.58 (4.75)	13.62 (2.79)	.000	1.30
Mapa del Zoo	9.31 (5.73)	12.75 (3.29)	.000	0.74
6 Elementos	4.94 (1.14)	5.59 (0.79)	.002	0.66

Nota. BADS, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; DT, desviación típica;

*Relación entre la duración de la abstinencia y el rendimiento en las pruebas:*

Sólo se obtuvieron correlaciones marginalmente significativas entre la duración de la abstinencia y el rendimiento en el subtest de Búsqueda de Llaves, ( $r=.32$ ,  $p=.06$ ).

**6.3. Hipótesis 3. Relación entre las pruebas de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones, y las pruebas de funcionamiento ejecutivo**

Se incluyeron en los análisis de correlación bivariada la puntuación global de la IGT, la proporción de ítems breves del R-SAT, la puntuación total del test de Ekman, y la puntuación total de la BADS. Además de estas medidas, también incluimos la puntuación de reconocimiento de expresiones de miedo. Ya que el procesamiento del miedo se ha asociado al funcionamiento de la amígdala y el córtex orbitofrontal, también implicados en la toma de decisiones (Ernst et al., 2002), hipotetizamos que el índice de reconocimiento de esta expresión estaría relacionado con el rendimiento en la IGT. En la Tabla 5 presentamos la matriz de correlaciones entre los distintos índices. De acuerdo con las hipótesis iniciales, la ejecución en toma de decisiones (IGT) estaba

significativamente correlacionada con los índices de autorregulación e inversión de aprendizajes (R-SAT) y con el índice global de funcionamiento ejecutivo (BADS) (ver Tabla 5). La IGT no estaba significativamente correlacionada con la puntuación total del test de Ekman (con el que mostraba una tendencia marginal,  $p=.06$ ), pero sí con el índice de reconocimiento de expresiones de miedo,  $r(66)=.30$ ,  $p<.05$ . Por otro lado, el test de Ekman estaba significativamente correlacionado con el R-SAT, y la BADS correlacionaba significativamente con todas las medidas.

**Tabla 5.** Correlaciones bivariadas (Pearson) entre las medidas de toma de decisiones, autorregulación, percepción emocional y funcionamiento ejecutivo en individuos drogodependientes y controles.

	IGT Global	BADS Total	Ekman Total
R-SAT Proporción Items Breves	.260 (.04)*	.451 (.000)**	.257 (.04)*
Ekman Total	.236 (.056)	.396 (.001)**	
BADS Total	.281 (.02)*		

Nota. BADS, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; IGT, Iowa Gambling Task; R-SAT, Revised Strategy Application Test (Test de Aplicación de Estrategias).

\* $p<.05$ , \*\* $p<.01$

#### **6.4. Hipótesis 4. Contribución de distintos procesos ejecutivos al rendimiento en pruebas de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones**

Se realizaron tres análisis de regresión múltiple (siguiendo el método de inclusión por pasos -stepwise) sobre las variables dependientes: puntuación global IGT, proporción de ítems breves (R-SAT) y puntuación total del test de Ekman. En los tres análisis se incluyeron como variables independientes los seis subtests de la BADS. En el método de inclusión por pasos (stepwise) se estableció un criterio de entrada en el modelo de regresión (probabilidad de  $F$  de entrada  $\leq 0.05$ , probabilidad de  $F$  de salida



$\geq 0.1$ ) para cada una de las variables independientes/ predictoras. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Los resultados mostraron que el subtest del Mapa del zoo (planificación) era el índice ejecutivo que mejor predecía el rendimiento en la IGT ( $R^2$  ajustada=.042,  $F=4.10$ ,  $p<.05$ ), explicando un 4.2% de la varianza en la prueba. En cambio, el subtest de Búsqueda de llaves (formación de estrategias) era la tarea ejecutiva que mejor predecía el rendimiento en el R-SAT ( $R^2$  ajustada=.183,  $F=14.46$ ,  $p<.001$ ) con un 18.3% de varianza explicada, y en la tarea de Ekman ( $R^2$  ajustada=.091,  $F=7.59$ ,  $p<.01$ ) con un 9% de varianza explicada. En los tres casos, la capacidad predictiva de los subtests de funcionamiento ejecutivo era estadísticamente significativa.

**Tabla 6.** Análisis de regresión (inclusión por pasos) de los distintos índices de funcionamiento ejecutivo de la BADS sobre las medidas de toma de decisiones, autorregulación y percepción emocional en individuos drogodependientes y controles.

Índice Predictor	Variable Dependiente	$\beta$	$R^2$ Aj.	$F$	$p$
Mapa del zoo	IGT Total	.235	.042	4.10	.047
Búsqueda de llaves	R-SAT Proporción Breves	.444	.183	14.46	.000
Búsqueda de llaves	Ekman Total	.323	.091	7.59	.008

Nota. BADS, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; IGT, Iowa Gambling Task.

### 6.5. Resumen de resultados

Los individuos drogodependientes (consumidores de diversas sustancias en situación de abstinencia prolongada -media de seis meses) presentaron un rendimiento significativamente inferior al de individuos controles en diversas pruebas asociadas al funcionamiento del córtex orbitofrontal, incluyendo tareas de toma de decisiones (IGT), autorregulación (R-SAT) y percepción emocional (Test de Ekman). Estas alteraciones no estaban asociadas con la duración del tiempo de abstinencia, por lo que se mantienen

estables en los individuos drogodependientes incluso meses después de haber abandonado el consumo. Asimismo, los individuos drogodependientes mostraron alteraciones significativas en diversas pruebas de función ejecutiva especialmente diseñadas para predecir problemas de funcionamiento cotidiano. En líneas generales, estas alteraciones tampoco se relacionaban con la duración de la abstinencia, por lo que también pueden considerarse relativamente perdurables.

Las pruebas de autorregulación (R-SAT) y toma de decisiones (IGT) fueron inicialmente diseñadas con el objetivo de evaluar estos procesos en situaciones complejas y poco estructuradas, similares a las que normalmente se producen en la vida cotidiana. Los resultados apoyan esta idea, ya que se detectaron correlaciones significativas entre el rendimiento en estas pruebas (IGT y R-SAT) y la ejecución en las pruebas de función ejecutiva adaptadas a las demandas del funcionamiento cotidiano. Asimismo, se detectaron correlaciones significativas entre los procesos de toma de decisiones y la habilidad de autorregulación e inversión de aprendizajes, y entre la toma de decisiones y el procesamiento de emociones (específicamente en el caso de expresiones emocionales de miedo).

Diversos mecanismos ejecutivos se relacionaron con la ejecución de las tareas de toma de decisiones, autorregulación y percepción emocional. Específicamente, de acuerdo con las hipótesis iniciales, se detectó que las habilidades de planificación están implicadas en la ejecución de la IGT. Asimismo, se detectó una importante capacidad predictiva de las habilidades de generación de estrategias en el rendimiento del R-SAT (18.3% de varianza explicada). Por último, las habilidades de generación de estrategias también predijeron la capacidad para identificar expresiones emocionales.

## 7. Discusión

En este estudio se administraron pruebas neuropsicológicas dirigidas a evaluar habilidades de procesamiento emocional, autorregulación y toma de decisiones (que han sido vinculadas al funcionamiento del córtex orbitofrontal) en un grupo heterogéneo de policonsumidores de cocaína, heroína y alcohol durante el primer año de abstinencia (media de seis meses) y un grupo de participantes controles igualados en edad, años de escolaridad y funcionamiento intelectual premórbido. Por otro lado, se administró a ambos grupos una batería de pruebas neuropsicológicas dirigida a evaluar diversos procesos ejecutivos desde una perspectiva ecológica, capaz de predecir el funcionamiento de los participantes en situaciones realistas de su vida cotidiana.

En primer lugar, el patrón de ejecución del grupo de individuos policonsumidores en las pruebas relacionadas con el funcionamiento del córtex orbitofrontal indicó la existencia de importantes alteraciones en las habilidades de procesamiento emocional, autorregulación estratégica y toma de decisiones. Los individuos drogodependientes mostraron deterioros de la habilidad para identificar expresiones faciales emocionales (en el test de Ekman), y para tomar decisiones adaptativas basadas en el procesamiento de señales emocionales (en la Iowa Gambling Task -IGT). Asimismo, los individuos drogodependientes mostraron dificultades para inhibir un patrón de respuesta previamente reforzado con el objetivo de desarrollar una estrategia de respuesta más adaptativa (en el R-SAT). Diversos estudios de neuroimagen funcional y estudios en pacientes con lesiones cerebrales focales han demostrado la implicación del córtex orbitofrontal en este espectro de funciones (Bechara et al., 2000; Berlin, Rolls, & Kischka, 2004; Fellows & Farah, 2003, 2005ab; Hornak, Rolls, & Wade 1996; Remijnse, Nielen, Uylings, & Veltman 2005).

Específicamente, el córtex orbitofrontal está implicado de manera crítica en la evaluación e inhibición de asociaciones entre estímulos y reforzadores, la toma de decisiones y la regulación de la conducta social (Bechara, 2004; Clark et al., 2004; Fellows & Farah, 2003; Rolls, 2004; Schore, 1994). Todos estos son aspectos característicos de los déficits que manifiestan los individuos drogodependientes en situaciones de su vida cotidiana. Al igual que los pacientes con lesiones focales del córtex orbitofrontal, los individuos drogodependientes tienen dificultades para establecer relaciones sociales y emocionales significativas, para inhibir patrones de conducta previamente recompensados, y para tomar decisiones adaptativas en diversos ámbitos de su vida real (laboral, familiar o legal). Estos déficits conductuales son evidentes incluso después de periodos prolongados de abstinencia. Por tanto, este espectro de alteraciones neuropsicológicas puede tener importantes repercusiones sobre diversos aspectos del funcionamiento cotidiano de los individuos drogodependientes (Bechara et al., 2001; Kornreich et al., 2002).

En la IGT, los individuos drogodependientes mostraron un rendimiento global inferior al de los participantes controles en el total de los ensayos de la tarea. Las diferencias entre los grupos mostraron tamaños del efecto de nivel medio ( $d=0.55$ ). El análisis de la ejecución de ambos grupos en los distintos bloques de la tarea (cinco bloques de 20 ensayos) mostró que los individuos drogodependientes rendían significativamente por debajo de los controles en los bloques 2, 3, y 4. Estos resultados son muy similares a los obtenidos por diversos estudios que han observado alteraciones de los procesos de toma de decisiones medidos por la IGT en consumidores de cannabis (Bolla et al., 2005; Whitlow et al., 2004), cocaína y estimulantes (Bartzokis, Lu et al., 2000; Stout et al., 2004, 2005), opiáceos (Petry et al., 1998; Rotheram-Fuller et al., 2004) y alcohol (Brandt et al., 2005; Fein et al., 2004).

Diversas líneas de evidencia procedentes de estudios psicofisiológicos y modelos cognitivos indican que los déficits de ejecución de los individuos drogodependientes en la IGT, al igual que en el caso de los pacientes con lesiones orbitofrontales, están asociados con alteraciones del procesamiento emocional de las recompensas y castigos implicados en la tarea (Bechara & Damasio, 2002; Bechara et al., 2002; Stout et al., 2004, 2005). No obstante, existen importantes diferencias entre la ejecución de los individuos drogodependientes y los pacientes orbitofrontales a nivel fisiológico y conductual. A nivel fisiológico, los individuos drogodependientes pueden presentar dos posibles patrones, caracterizados por (i) dificultades para generar señales emocionales anticipatorias previas a la decisión (miopía hacia el futuro) o (ii) una hiperreactividad emocional asociada a las recompensas posteriores a la decisión (hipersensibilidad a la recompensa). Este segundo patrón es el más frecuente en consumidores de drogas (Bechara et al., 2002; Stout et al., 2004). En cambio, la ausencia de respuesta emocional anticipatoria (miopía hacia el futuro) es la característica fisiológica predominante en los pacientes orbitofrontales. A nivel conductual, nuestros resultados indican que los individuos drogodependientes muestran cierto nivel de aprendizaje en la tarea, y que incluso muestran un incremento más marcado del nivel de ejecución en el bloque 5, en el que no se observaron diferencias significativas con respecto a los controles. Estos resultados, que son congruentes con los de estudios previos (Bechara et al., 2001; Ernst et al., 2003), sugieren que los déficits de toma de decisiones de los individuos drogodependientes son más leves que los detectados en pacientes orbitofrontales (que nunca llegan a presentar un balance de elecciones positivo), y se caracterizan por un retraso en la adquisición de la estrategia más adaptativa. No obstante, diversos estudios han demostrado la existencia de una fuerte variabilidad inter-individual en la ejecución de subgrupos de drogodependientes

en la tarea, y nuestros propios análisis descriptivos indican que al menos un subgrupo de los drogodependientes incluidos rindieron al nivel de los pacientes orbitofrontales descritos en los estudios del grupo de Iowa (Bechara et al., 1994, 1997, 2001).

A pesar de la creciente evidencia sobre la existencia de alteraciones en los procesos de toma de decisiones de individuos drogodependientes, son escasos los estudios que han analizado la estabilidad de estos déficits en función de la duración de la abstinencia. Bartzokis, Lu et al. (2000) demostraron que el rendimiento de individuos consumidores de cocaína en la IGT mejoraba significativamente durante los primeros días de abstinencia. Sin embargo, recientemente, Fein et al. (2004) demostraron que las alteraciones de toma de decisiones en consumidores de alcohol eran evidentes incluso seis meses después de abandonar el consumo. En este sentido, nuestros resultados confirman y amplían los del estudio de Fein et al., ya que los policonsumidores incluidos en nuestra muestra presentaban alteraciones significativas en la toma de decisiones a pesar de presentar una abstinencia media de seis meses. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas, ya que a pesar de que los individuos drogodependientes experimentan importantes mejorías físicas, cognitivas y emocionales durante este periodo de abstinencia, el riesgo de recaídas permanece alto durante el primer año de abstinencia, y el deterioro de los procesos de toma de decisiones puede influir negativamente en la ocurrencia de estas recaídas (Paulus et al., 2005).

En el R-SAT, los individuos drogodependientes mostraron deterioros significativos en las dos medidas principales de autorregulación estratégica: la proporción de ítems breves y la puntuación de reconocimiento de la estrategia más adaptativa. Estos datos constituyen los primeros hallazgos relacionados con los procesos de autorregulación y aplicación de estrategias medidos por el R-SAT en población drogodependiente. Existe un estudio previo que utilizó el R-SAT en individuos

consumidores de éxtasis (Halpern et al., 2004). En este estudio, los consumidores de éxtasis completaron un número menor de ítems total en la prueba, indicando una selección inapropiada de los ítems. Sin embargo, estos autores no obtuvieron índices directos de aplicación de estrategias en la prueba (como la proporción de ítems breves).

El R-SAT está específicamente diseñado para promover un patrón de respuesta inicial (el de completar todos los ítems) que se hace progresivamente inapropiado conforme los participantes avanzan en la tarea, cuando la mayoría de los ítems pasan a consumir excesivo tiempo. Esta disposición es similar a las demandas generadas por diversas situaciones de la vida real, en las que se requieren autorregular la conducta para contrarrestar respuestas internamente habituadas o asociadas al contexto que ya han dejado de ser adaptativas (Levine et al., 2000). Sin embargo, estos procesos de autorregulación están dañados en los procesos adictivos, que se caracterizan por una persistencia en el consumo de drogas a pesar del incremento de las consecuencias negativas del consumo, que convierten esta conducta en claramente desadaptativa. De modo similar, la ejecución adaptativa en el R-SAT requiere que el participante contrarreste el patrón de respuesta previamente habituado y reforzado, y desarrolle una estrategia interna (no proporcionada por las instrucciones de la tarea o el feedback del evaluador) para conseguir el objetivo principal de la prueba. Los individuos drogodependientes fracasaron en la inhibición de este patrón de respuesta inicial con el objeto de desarrollar una estrategia más apropiada (la de completar sólo los ítems más breves). En consecuencia, completaron significativamente menos ítems breves y más ítems largos que los participantes controles, y mostraron una puntuación proporcional inferior.

Por otro lado, el análisis del índice de reconocimiento de la estrategia apropiada indicó que los individuos drogodependientes presentaban un menor nivel de conciencia

sobre cuál era la mejor estrategia para abordar la tarea. Estos resultados contrastan con los de Levine et al. (2000), que demostraron que existía una disociación entre la conciencia de la estrategia y la ejecución en la prueba en pacientes con lesiones frontales. Específicamente, estos pacientes informaban correctamente de la estrategia adecuada, pero se mostraban incapaces de aplicarla durante la tarea. No obstante, para explorar esta posible disociación en nuestro grupo de individuos drogodependientes, llevamos a cabo análisis adicionales de la proporción de ítems breves incluyendo únicamente al subgrupo de consumidores que habían identificado correctamente la estrategia apropiada. Los resultados mostraron que este subgrupo de individuos drogodependientes también presentaba niveles de ejecución inferiores a los de los participantes controles (en la proporción de ítems breves), a pesar de ser conscientes de la estrategia más adaptativa para abordar la tarea. Estos resultados indican que, al menos en un subgrupo de individuos drogodependientes, también se produce una clara disociación entre intención y acción, que ha sido previamente observada en pacientes con lesiones frontales (Kimberg & Farah, 1993; Levine et al., 2000). Por tanto, estos individuos drogodependientes son capaces de reconocer y verbalizar la estrategia más adaptativa, pero incapaces de aplicarla durante la ejecución de la prueba. Estos resultados son también consistentes con hallazgos previos del grupo de Iowa en toma de decisiones, que indican que el nivel de conciencia cognitiva sobre las contingencias de decisión de la IGT es independiente de la ejecución en la tarea, por lo que incluso aquellos individuos que reconocen cuáles son las barajas ventajosas y desventajosas en estadios tempranos de la tarea continúan decantándose por las barajas desventajosas a lo largo de la misma (Bechara et al., 1997; Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 2005). Este fenómeno de disociación entre el nivel intencional y la acción podría contribuir a explicar por qué los drogodependientes persisten en el consumo a pesar de que en



ocasiones tienen conciencia de las consecuencias negativas que conlleva, presentan una alta motivación por mantener la abstinencia, y tienen un buen nivel de conocimiento de diversas estrategias para mantenerla.

En contraste con los índices principales de ejecución del R-SAT, los individuos drogodependientes no presentaron alteraciones en el índice de deslices o errores de la acción. Aunque éste es un índice de inhibición de respuestas impulsivas, y diversos estudios han demostrado la existencia de alteraciones del control inhibitorio en consumidores de distintas sustancias (Bolla et al., 2000; Halpern et al., 2004; Fillmore & Rush, 2002; Mintzer & Stitzer, 2002), es posible que el control de las respuestas a estímulos grandes y estímulos de caras del R-SAT sea una tarea demasiado sencilla para detectar este tipo de alteraciones. Por ejemplo, otras tareas de inhibición (como la Stop-Signal o la Go/No Go) se basan en la inducción de una tendencia de respuesta predominante que debe ser posteriormente inhibida en condiciones de presión temporal. En cambio, en el subíndice de deslices del R-SAT no existe una tendencia de respuesta claramente predominante, ni tampoco presión temporal por controlar esa respuesta.

En la prueba de reconocimiento de expresiones faciales emocionales de Ekman, los resultados mostraron que los individuos drogodependientes mostraban niveles significativamente inferiores de reconocimiento de diversas emociones, incluyendo ira, miedo y felicidad. También se detectaron diferencias marginalmente significativas en el reconocimiento de expresiones de tristeza. Estos resultados son consistentes con los de estudios previos que habían detectado alteraciones específicas del reconocimiento de expresiones de miedo, ira, asco y felicidad en consumidores de alcohol, opiáceos y MDMA (Hoshi et al., 2004; Kornreich et al., 2001, 2003; Townshend & Duka, 2004). En cambio, no existían resultados previos en policonsumidores con uso preferente de cocaína, que constituyen la mayoría de los individuos drogodependientes incluidos en

esta muestra. En nuestro estudio, las discrepancias entre los grupos de drogodependientes y controles fueron especialmente acusadas en el reconocimiento de expresiones de ira y miedo (con tamaños del efecto de nivel alto  $>0.65$ ). Es importante destacar que el procesamiento de estas dos emociones ha sido asociado al funcionamiento del córtex orbitofrontal y la amígdala (Blair, Morris, Frith, Pret, & Dolan, 1999; Sato et al., 2002; Whalen et al., 2004), dos áreas cerebrales también implicadas en los procesos de toma de decisiones (Arana et al., 2003; Bechara et al., 2003; Ernst et al., 2002). Asimismo, la amígdala está implicada en el reconocimiento de emociones de tristeza (Adolphs & Tranel, 2004; Wang, McCarthy, Song, & Labar, 2005), donde también se observaron diferencias entre drogodependientes y controles.

El reconocimiento de expresiones faciales emocionales es un elemento crucial de las interacciones sociales. Los déficits de identificación de expresiones faciales se han relacionado con la habilidad de los individuos drogodependientes para interpretar señales sociales, para manejar y regular sus propias emociones, para entender y compartir las emociones de otros (empatía), para establecer relaciones personales significativas, y para tomar decisiones y resolver problemas de carácter interpersonal y social (Hoshi et al., 2004; Kornreich et al., 2002). Asimismo, se han relacionado con índices de aspectos clínicos de las drogodependencias, como el número de desintoxicaciones en consumidores de alcohol (Townshend & Duka, 2004). En este sentido, los déficits de identificación de expresiones de miedo podrían estar asociados con alteraciones del condicionamiento de respuestas de miedo en situaciones de riesgo de consumo, incrementando la probabilidad de recaídas. Esta noción es consistente con los resultados de un estudio reciente de imagen estructural que demostró que los individuos consumidores de cocaína presentan reducciones significativas del volumen

de la amígdala (Makris et al., 2004), un área específicamente vinculada al condicionamiento de reacciones emocionales de miedo.

Uno de los aspectos más relevantes de este estudio es el hecho de que las medidas utilizadas han sido validadas en relación con diversos aspectos del funcionamiento cotidiano. En este sentido, tanto la IGT como la tarea de reconocimiento de emociones de Ekman han demostrado su validez ecológica en población drogodependiente (Verdejo-García, Bechara et al., 2006; Kornreich et al., 2002). Asimismo, el R-SAT demostró correlaciones significativas con medidas de calidad de vida física y psicosocial en una muestra de pacientes con lesiones frontales (Levine et al., 2000).

No obstante, un segundo objetivo del estudio era examinar el rendimiento de los individuos drogodependientes en una batería de pruebas de funcionamiento ejecutivo específicamente diseñada para evaluar procesos ejecutivos complejos desde una perspectiva ecológica, utilizando la Batería de Evaluación del Síndrome Disejecutivo (BADS). Nuestros resultados mostraron que los individuos policonsumidores mostraban alteraciones significativas en cinco de los seis subtests de la BADS, incluyendo tareas de estimación temporal (Juicio Temporal), flexibilidad cognitiva (Cambio de Regla en las Cartas), planificación (Mapa del Zoo) y aplicación de estrategias (Búsqueda de Llaves y 6 Elementos). Estos resultados son consistentes con los de estudios previos en consumidores de alcohol, que detectaron alteraciones en los subtests de Cambio de Regla en las Cartas, Juicio Temporal, Mapa del Zoo y 6 Elementos (Ihara et al., 2000; Moriyama et al., 2002), y en policonsumidores de MDMA, en los que se observaron alteraciones en los subtests de Juicio Temporal y 6 Elementos (Zakzanis & Young, 2001). Nuestros resultados constituyen los primeros hallazgos en policonsumidores de cocaína y opiáceos, así como en individuos drogodependientes en situación de

abstinencia prolongada. Con respecto a los estudios previos, los drogodependientes incluidos en nuestra muestra presentaron alteraciones más generalizadas (incluyendo deterioros en un mayor número de subtests), destacando los déficits de ejecución en las tareas de Juicio Temporal, Búsqueda de Llaves y Mapa del Zoo, con tamaños del efecto de nivel alto ( $>0.7$ ). Las razones de la mayor magnitud y extensión de los déficits pueden relacionarse con factores como el tipo de sustancia consumida o los patrones de severidad de uso y policonsumo de las distintas drogas. En este sentido, los drogodependientes incluidos en nuestra muestra presentan características clínicas considerablemente más severas que las de los consumidores incluidos en estudios previos.

En el caso de las alteraciones de estimación del tiempo, estos resultados son consistentes con estudios previos que han mostrado déficits de orientación al futuro y una menor capacidad para predecir y organizar secuencialmente eventos futuros en consumidores de opiáceos (Petry et al., 1998). En pacientes con lesiones orbitofrontales también se han observado alteraciones de estimación del tiempo, caracterizadas por una sobreestimación del tiempo transcurrido (Berlin et al., 2004), y déficits de orientación al futuro (Fellows & Farah, 2005b). Los déficits de estimación temporal pueden estar directamente implicados en diversos problemas característicos de la conducta de los individuos drogodependientes, como la impulsividad, los problemas de planificación de eventos futuros, o la fuerte orientación hacia los refuerzos inmediatos en la toma de decisiones.

En el caso del Mapa del Zoo, nuestros análisis indicaron que los individuos drogodependientes empleaban significativamente menos tiempo en planificar la secuencia de acción, pero consumían más tiempo que los participantes controles para finalizar la tarea, mostrando además un mayor número de errores y un nivel de eficacia

inferior. Estos resultados indican que uno de los componentes implicados en los problemas de planificación de los individuos drogodependientes es su incapacidad para reflexionar suficientemente sobre la secuencia de acción más apropiada para conseguir el objetivo final de la tarea. En contraste, estos individuos inician la secuencia de acción de manera precipitada e impulsiva, sin haberla planificado correctamente, por lo que cometen errores con mucha más frecuencia, y tienen una menor probabilidad de alcanzar el objetivo final de la tarea. Estos resultados son consistentes con los de un estudio reciente en el que se demostró que un grupo de individuos drogodependientes (consumidores de anfetaminas y opiáceos) presentaba un menor tiempo de reflexión y una mayor probabilidad de cometer errores en una nueva tarea de reflexión-impulsividad, diseñada específicamente para evaluar la cantidad de información recopilada con anterioridad a la adopción de una respuesta o decisión (Clark et al., 2006). Estos resultados son también consistentes con los de múltiples estudios previos que han demostrado la existencia de alteraciones de los procesos de planificación en individuos consumidores de distintas sustancias utilizando pruebas como la Torre de Londres/Hanoi o los laberintos de Porteus (Ersche et al., 2006; Lee & Pau, 2002; Morgan, 1998; Ornstein et al., 2000; Pau et al., 2002).

Por otro lado, los deterioros detectados en las pruebas de Búsqueda de Llaves y 6 Elementos son consistentes con las alteraciones detectadas en este mismo grupo de individuos drogodependientes en el R-SAT. El subtest de Búsqueda de Llaves tiene un importante componente de planificación y generación de estrategias, mientras que el 6 Elementos comparte diversas características comunes con el R-SAT. En primer lugar, ambas han sido definidas como pruebas neuropsicológicas “multi-tarea” (“multitasking”, Burgess, 2000; Burgess, Veitch, Costello, & Shallice, 2000), ya que el participante debe organizar y monitorizar la ejecución de diversas subtareas en un

continuo temporal, simulando las condiciones que se producen en la mayoría de las situaciones cotidianas (p. ej.: cocinar u organizar las distintas actividades de una jornada laboral). En segundo lugar, ambas tareas implican habilidades de planificación y memoria prospectiva (incluyendo la monitorización de las contingencias de cambio de reglas y de tareas) relacionadas con áreas prefrontales dorsolaterales, mediales frontales y cinguladas posteriores (Burgess et al., 2000). La principal diferencia entre ambas tareas es que en el R-SAT las instrucciones para optimizar el nivel de ejecución no son explícitas, y el participante debe desarrollar y escoger por sí mismo la estrategia más adecuada para obtener el máximo beneficio, por lo que la ejecución en esta prueba se ha vinculado también al funcionamiento del córtex orbitofrontal (Levine et al., 2000).

Por último, las alteraciones en el subtest de Cambio de Regla en las Cartas son consistentes con múltiples estudios en los que se han observado déficits de inhibición y flexibilidad en individuos consumidores de distintas drogas (ver revisión en Verdejo-García et al., 2004).

Un tercer objetivo de este estudio era examinar las relaciones de interdependencia entre las distintas tareas administradas en esta muestra. De acuerdo con nuestras hipótesis iniciales en relación con las pruebas vinculadas al funcionamiento del córtex orbitofrontal, el rendimiento de los participantes en la IGT correlacionaba de manera directa y significativa con la proporción de items breves del R-SAT, y de manera marginalmente significativa con el índice global de reconocimiento de emociones del test de Ekman. En el primer caso, estos resultados confirman el papel de las habilidades de autorregulación e inversión de aprendizajes en los procesos de toma de decisiones, que ha sido puesto de manifiesto por recientes estudios en pacientes con lesiones focales del córtex prefrontal (Fellows & Farah, 2005a). En el segundo caso, los resultados apoyan las predicciones del modelo del

marcador somático, que propone que debe existir un vínculo entre alteraciones del procesamiento emocional y la incapacidad para tomar decisiones adaptativas. En este caso, es conveniente destacar la correlación directa significativa entre el rendimiento en la IGT y el reconocimiento de expresiones faciales de miedo. Como mencionamos previamente, la ausencia de señales emocionales de miedo ante estímulos potencialmente peligrosos o de riesgo en individuos drogodependientes puede favorecer una toma de decisiones basada en las consecuencias inmediatas de la conducta de consumo, en lugar de en las consecuencias negativas a largo plazo de este consumo, favoreciendo la probabilidad de ocurrencia de recaídas. Las alteraciones de estos tres procesos co-ocurren de manera frecuente en los individuos drogodependientes, y pueden tener un importante impacto clínico y social.

Por otro lado, se obtuvieron correlaciones entre las pruebas de autorregulación, percepción emocional y toma de decisiones y la puntuación global de la BADS. Estas correlaciones ponen de manifiesto dos aspectos. Por un lado, la BADS y las tareas citadas comparten su capacidad de predicción de diversos aspectos del funcionamiento cotidiano de los individuos drogodependientes. Por ejemplo, el rendimiento en la IGT y la BADS se ha asociado al funcionamiento laboral y social de individuos consumidores de drogas (Bechara et al., 2001; Moriyama et al., 2002; Verdejo-García, Bechara et al., 2006). Por otro lado, como repasamos en el capítulo 2, diversos procesos ejecutivos medidos por la BADS (como las habilidades de memoria operativa o planificación) intervienen en el rendimiento en la IGT (Dunn et al., 2006), y pueden intervenir en otras tareas que miden constructos relacionados. En este sentido, nuestros resultados mostraron que las habilidades de planificación medidas por el Mapa del Zoo eran el componente ejecutivo que mejor predecía el rendimiento en la IGT, si bien el nivel de predicción era muy modesto (4% de la varianza explicada). Este resultado apoya la

noción de que la IGT es una tarea multicomponente, en la que además de factores motivacionales y emocionales, intervienen factores de carácter cognitivo-ejecutivo (Dunn et al.; Maia & McLelland, 2004). Por otro lado, el test de la Búsqueda de Llaves fue el mejor predictor del rendimiento en el R-SAT (con un nivel de predicción del 18% de la varianza explicada) y el test de Ekman (7.6% de la varianza explicada). En el caso del R-SAT, ambas pruebas comparten un importante componente de planificación y diseño de estrategias dirigidas a la consecución de objetivos adaptativos. En cambio, resulta más sorprendente la capacidad de predicción de la Búsqueda de Llaves sobre el índice global de reconocimiento de emociones. No obstante, se han observado correlaciones entre pruebas de percepción emocional y pruebas de teoría de la mente, que pueden tener elementos comunes con la planificación de estrategias y otros procesos ejecutivos complejos (Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991).

En conjunto, las correlaciones entre la BADS y las pruebas de autorregulación y toma de decisiones son congruentes con los resultados de diversos estudios previos. Por ejemplo, Burgess et al., (2000) observaron correlaciones significativas entre el rendimiento en el test de los 6 Elementos (de la BADS) y los autoinformes subjetivos sobre problemas conductuales de planificación y toma de decisiones en pacientes frontales. Por otro lado, Norris y Tate (2000) observaron correlaciones significativas de algunos subtests de la BADS con pruebas tradicionales de evaluación de funciones ejecutivas (como el FAS o el TCTW). En cambio, no obtuvieron correlaciones de los subtests del Mapa del Zoo, Búsqueda de Llaves y Juicio Temporal con ninguna de estas pruebas. Estos datos indican que determinados subtests de la BADS, como los tres citados o el 6 elementos (que comparte importantes similitudes formales y demandas cognitivas con el R-SAT) estén específicamente correlacionadas con pruebas asociadas al funcionamiento del circuito orbitofrontal.



Finalmente, es importante destacar que las alteraciones observadas en este espectro de funciones no estaban correlacionadas con la duración de la abstinencia en los individuos drogodependientes. Por tanto, estas alteraciones son relativamente perdurables y resistentes, y pueden afectar significativamente al funcionamiento clínico y social de los individuos drogodependientes durante periodos prolongados de tiempo (al menos superiores a 6 meses, teniendo en cuenta la media de abstinencia de este grupo). Una vez más, los datos observados no nos permiten determinar si estas alteraciones son previas al inicio del consumo, o se producen como consecuencia de los efectos del uso continuado de sustancias. En el caso específico de las alteraciones de autorregulación, procesamiento emocional y toma de decisiones, existe una amplia evidencia de que estos déficits están presentes durante la infancia y la adolescencia en diversas poblaciones de riesgo, como hijos de consumidores de alcohol y drogas (Dawes et al., 1997; Tarter et al., 2003) o individuos con trastornos del espectro exteriorizante, como el trastorno de conducta o el trastorno de atención e hiperactividad (Ernst et al., 2003). No obstante, es probable que estas alteraciones premórbidas interaccionen con los efectos neurobiológicos del consumo de drogas en la generación de alteraciones neuropsicológicas estables.

## **capítulo 8**

### **ESTUDIO 4: RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO Y FUNCIONAMIENTO CEREBRAL EN INDIVIDUOS DROGODEPENDIENTES**

## **1. Fundamentación**

Como discutimos en el Capítulo 3, el consumo de drogas ha sido consistentemente relacionado con la existencia de adaptaciones y alteraciones neurales de carácter estructural (cambios de la morfología del cerebro) y funcional (alteraciones del metabolismo, el flujo sanguíneo o la perfusión cerebral) (ver Volkow et al., 2004 para una revisión). Estas alteraciones se han observado principalmente en las regiones prefrontales del cerebro de individuos consumidores de distintas drogas, incluyendo cocaína y otros estimulantes, opiáceos y alcohol (Lyvers, 2000; Matochik et al., 2003; Pezawas et al., 2002; Sullivan & Pfefferbaum, 2005). Específicamente, se han detectado alteraciones en diversas regiones prefrontales, como el córtex prefrontal dorsolateral, el giro frontal superior, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior (Matochik et al., 2003), así como en otras regiones corticales y paralímbicas adyacentes, como el córtex parietal/ insular (Franklin et al., 2002; Lim et al., 2002). Aunque las alteraciones cerebrales vinculadas al consumo de drogas pueden presentar ciertos niveles de recuperación asociados a la duración de la abstinencia (Gazdzinsky, Durazzo, & Meyerhoff 2005) existe evidencia que indica que estas alteraciones son especialmente estables al nivel del córtex prefrontal (Fein et al., 2002).

La existencia de alteraciones estructurales y funcionales en diversas regiones del córtex prefrontal es consistente con la presencia de deterioros neuropsicológicos estables y específicos de diversos componentes de las funciones ejecutivas en consumidores abstinentes de distintas drogas (Verdejo-García et al., 2004; Robbins, 2000). Por tanto, como revisamos en el Capítulo 3, varios estudios han analizado la relación entre la ejecución de individuos drogodependientes en tareas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo y la estructura o el metabolismo basal de diversas áreas cerebrales de interés, localizadas principalmente en el córtex prefrontal.

Específicamente, se han observado correlaciones significativas entre el rendimiento en pruebas individuales específicas dirigidas a la medición de distintos componentes ejecutivos (incluyendo pruebas de memoria operativa, inhibición, flexibilidad, razonamiento o toma de decisiones) y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y cíngulo anterior en consumidores de cocaína (Adinoff et al., 2003; Fein et al., 2002; Goldstein et al., 2004; Tucker et al., 2004) y alcohol (Adams et al., 1995; Noel, Paternot et al., 2001). Sin embargo, no existen estudios que hayan examinado de manera exhaustiva la relación entre la ejecución de individuos drogodependientes en un protocolo de pruebas neuropsicológicas relacionadas con los distintos componentes ejecutivos y su metabolismo regional en las diversas áreas funcionales del córtex prefrontal. Asimismo, no existen estudios que hayan relacionado el funcionamiento del córtex prefrontal con el rendimiento de individuos drogodependientes en tareas que miden procesos vinculados con la toma de decisiones (como la autorregulación o el procesamiento emocional) ni en pruebas que miden déficits ejecutivos con repercusiones directas sobre el funcionamiento cotidiano (como la batería BADS).

En este estudio se administró un protocolo exhaustivo de pruebas neuropsicológicas sensibles a la evaluación de cuatro componentes ejecutivos: actualización (incluyendo tareas de fluidez, memoria operativa y razonamiento), inhibición, cambio, y toma de decisiones (incluyendo pruebas que miden procesos asociados, como planificación compleja, autorregulación y procesamiento emocional) para explorar su relación con medidas del metabolismo regional de diversas regiones prefrontales. El principal objetivo de este estudio es explorar la relación entre el rendimiento de individuos drogodependientes (consumidores preferentes de cocaína,

heroína y alcohol) en las pruebas de los distintos componentes del funcionamiento ejecutivo y el metabolismo regional basal de las distintas áreas prefrontales de interés.

## **2. Hipótesis específicas**

- (i) En los individuos drogodependientes, se observarán correlaciones significativas entre la ejecución en pruebas neuropsicológicas que miden el componente ejecutivo de actualización, y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior (Goldstein et al., 2004; Fein et al., 2002; Noel, Paternot et al., 2001). También existirán correlaciones significativas entre las pruebas neuropsicológicas que miden este componente y el metabolismo regional del córtex parietal (Collette & Van der Linden, 2002; Noel, Paternot et al., 2001).
- (ii) En los individuos drogodependientes, se observarán correlaciones significativas entre el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que miden el componente ejecutivo de flexibilidad o cambio, y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior (Adams et al., 1995; Bechara et al., 2000; Fein et al., 2002; Goldstein et al., 2004).
- (iii) En los individuos drogodependientes, se observarán correlaciones significativas entre la ejecución en pruebas neuropsicológicas que miden el componente de inhibición y el metabolismo regional del córtex cingulado anterior y el córtex orbitofrontal (Bolla et al., 2004; Goldstein et al., 2001).
- (iv) En los individuos drogodependientes, se observarán correlaciones significativas entre el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que miden el componente de toma de decisiones (y mecanismos relacionados) y el metabolismo regional del el córtex orbitofrontal, el córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral (Adinoff et al., 2003; Bolla et al., 2003,

2005; Ernst et al., 2002; Ersche et al., 2005; Levine et al., 2000; Tucker et al., 2004)

- (v) En los individuos drogodependientes, se observarán correlaciones significativas entre el rendimiento en la batería de evaluación de procesos ejecutivos relacionados con el funcionamiento cotidiano y el metabolismo regional de las diversas regiones del córtex prefrontal (incluyendo el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior).

### 3. Participantes

En este estudio participaron 20 individuos drogodependientes (tres mujeres). En la Tabla 1 presentamos los datos descriptivos correspondientes a las principales variables demográficas de esta muestra: edad, años de educación y nivel intelectual premórbido (medido por el Test de Acentuación de Palabras -TAP). Los individuos drogodependientes incluidos en este estudio conforman un subgrupo de los incluidos en los estudios 1 y 3, por lo que en este caso se mantienen los procedimientos metodológicos descritos en los estudios previos (reclutamiento, criterios de inclusión/exclusión y situación clínica de los individuos drogodependientes).

**Tabla 1.** Puntuaciones descriptivas de las principales características socio-demográficas de los individuos drogodependientes.

Participantes drogodependientes, n=20	Media	DT
Edad	30.85	6.79
Años Educación	9.65	2.11
Puntuación TAP	22.81	4.09

Nota. DT, desviación típica; TAP, test de acentuación de palabras.

Al igual que los participantes del estudio 3, todos los individuos drogodependientes que participaron en este estudio estaban integrados en programas de

rehabilitación dentro de Comunidades Terapéuticas (Proyecto Hombre y Cortijo Buenos Aires, en Granada-España) por lo que la duración del tiempo de abstinencia controlada era en todos los casos superior a 4 meses, con una duración media de 35.26 semanas. Una vez más, la muestra estaba compuesta principalmente por policonsumidores de distintas sustancias, incluyendo cocaína, heroína, alcohol, cannabis, éxtasis (MDMA) y anfetaminas. Sin embargo, en función de la sustancia principal de consumo, los participantes se clasificaban en tres subgrupos: consumidores preferentes de cocaína (n=11), heroína (n=5) y alcohol (n=4). En la Tabla 2 presentamos las características de severidad de consumo de los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia principal de consumo (cocaína, heroína y alcohol). La severidad de consumo fue definida como el producto de la cantidad por la frecuencia mensual por la duración (en años) del uso de cada una de las sustancias consumidas en la muestra (ver fórmula en la descripción del estudio 1). En la Tabla 2 se presentan puntuaciones estandarizadas de estos índices de severidad para cada una de las sustancias consumidas en cada uno de los subgrupos.

**Tabla 2.** Descriptivos de los índices de severidad de consumo de diversas drogas (puntuaciones Z) en los tres subgrupos de individuos drogodependientes clasificados en función de la sustancia preferente de consumo (cocaína, heroína y alcohol).

	Cocaína, n=11	Heroína, n=5	Alcohol, n=4
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)
Cocaína	<b>0.38 (1.03)</b>	-0.36 (1.02)	-0.59 (0.41)
Heroína	-0.57 (0.02)	<b>1.43 (0.95)</b>	-0.23 (0.68)
Alcohol	-0.29 (0.44)	-0.46 (0.66)	<b>1.37 (1.38)</b>
Cannabis	0.08 (0.99)	0.31 (1.33)	-0.59 (0.07)
MDMA	0.30 (1.17)	-0.22 (0.85)	-0.54 (0.18)
Anfetaminas	0.27 (1.31)	-0.31 (0.09)	-0.35 (0)

Nota. DT, desviación típica

## 4. Instrumentos

### 4.1. Evaluación de las funciones ejecutivas

Para evaluar de manera exhaustiva los distintos componentes que integran los procesos de control ejecutivo (actualización, inhibición, cambio y toma de decisiones) se administraron todas las pruebas neuropsicológicas previamente utilizadas en los estudios 1 y 3. A continuación se enumeran estas pruebas, clasificadas en función de los componentes ejecutivos específicos que evalúan de acuerdo con la organización factorial obtenida en el estudio 1. En el caso de los procesos relacionados con la toma de decisiones (autorregulación, procesamiento emocional y procesos ejecutivos complejos asociados al funcionamiento cotidiano), estos se clasificaron en el componente de “toma de decisiones” de acuerdo con las correlaciones obtenidas en el estudio 3. A continuación también se mencionan los principales índices de ejecución derivados de las distintas pruebas para el presente estudio. Para una descripción más detallada de estas pruebas remitimos al lector a la descripción de “Instrumentos” de los estudios previos.

#### *Actualización*

- *FAS*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue la suma de las palabras producidas para las tres letras (F, A, y S).

- *Test de Fluidez de Figuras de Ruff (TFFR)*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue el número de figuras originales producidas.

- *Subtests de Letras y Números, Aritmética, Dígitos y Span Visual de las Escalas Wechsler de Inteligencia y Memoria*: el principal índice de ejecución de cada una de estas pruebas fue la suma total del número de aciertos obtenidos.

- *Semejanzas*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue la suma del número de aciertos obtenidos.



- *Tarea de Preferencia Cognitiva (Cognitive Bias Task, CBT)*: el principal índice de ejecución de la prueba es la puntuación CBT, un índice del porcentaje de similitud entre la elección del participante y el estímulo objetivo ponderado a lo largo de los ensayos.

#### *Inhibición*

- *Stroop*: el principal índice de ejecución de esta prueba es la puntuación de interferencia.

- *Test de las Cinco Cifras*: los principales índices de ejecución de esta prueba son (i) la diferencia entre el tiempo de ejecución de la parte 3 y la media de las partes 1 y 2 (puntuación diferencial “interferencia”), y (ii) la diferencia entre el tiempo de ejecución de la parte 4 y la media de las partes 1 y 2 (puntuación diferencial “cambio”).

#### *Cambio*

- *Go/No Go*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue el número total de errores cometidos (errores de omisión + errores de comisión).

- *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (TCTW)*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue el porcentaje de errores perseverativos.

- *Prueba de Categorías*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue el número total de errores en los siete subtests.

#### *Toma de decisiones (y procesos relacionados)*

- *Iowa Gambling Task (IGT)*: la principal variable dependiente utilizada en esta tarea fue la diferencia entre el número de elecciones ventajosas y desventajosas [(C+D)-(A+B)] en el total de los 100 ensayos.

- *Test de Aplicación de Estrategias (Revised Strategy Application Test, R-SAT)*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue la la proporción de elementos breves, con respecto al número total de elementos completados.

- *Test de Reconocimiento de Expresiones Faciales de Ekman*: el principal índice de ejecución de esta prueba fue el número total de aciertos (reconocimientos correctos).

- *Batería de Evaluación Conductual de las Funciones Ejecutivas (BADS)*: el principal índice de ejecución de esta batería fue la suma de las puntuaciones obtenidas en cada una de los seis subtests incluidos.

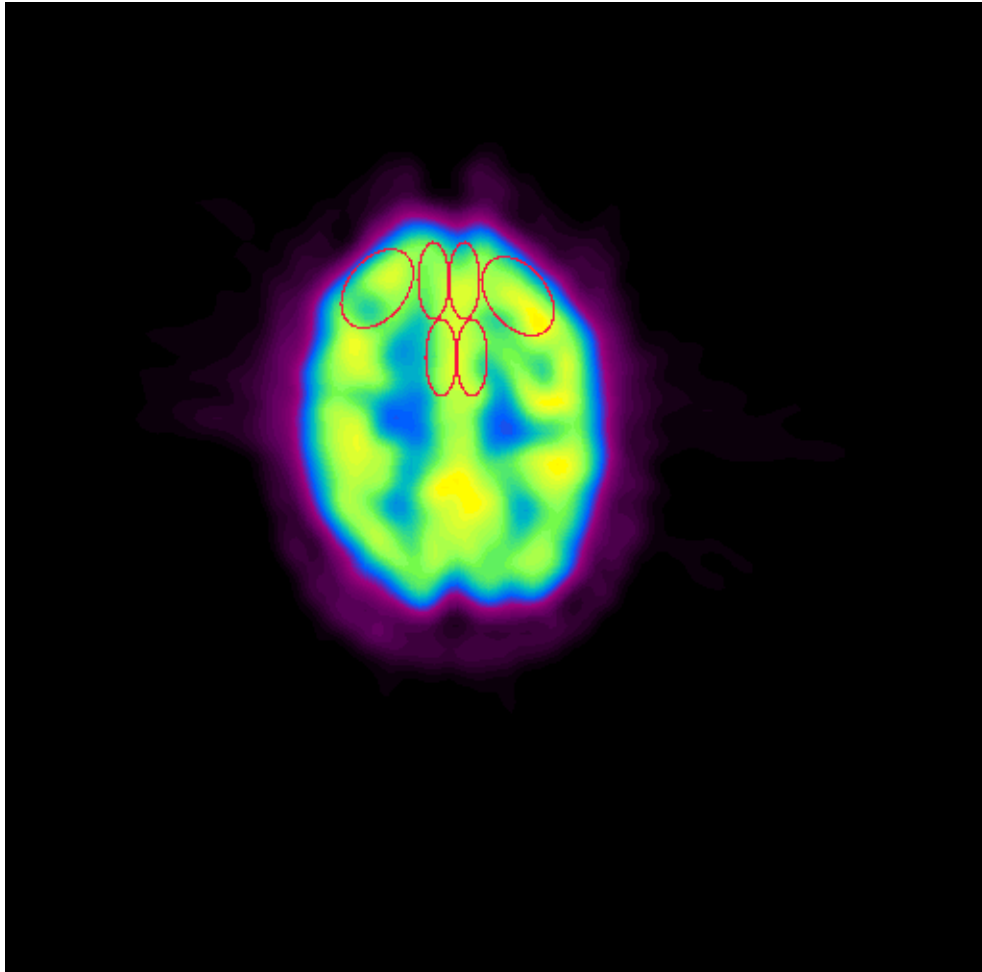
#### **4.2. Evaluación del metabolismo regional de las áreas de interés: Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**

Para evaluar el metabolismo regional de las áreas cerebrales de interés se realizó un registro de tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro de los individuos drogodependientes. Para este registro, se utilizó un Tomógrafo PET dedicado SIEMENS ECAT EXACT perteneciente al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves de Granada-España. Como radiofármaco, se utilizaron dosis de 200 MBq de  $^{18}\text{F}$ -flúor-deoxi-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) administradas a través de vía intravenosa, previa determinación de los niveles de glucemia, los cuales debían estar por debajo de los 120 mg/dl. El registro de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET se realizó en condiciones basales, después de 30 minutos de reposo en una sala aislada acústicamente y ligeramente iluminada. El registro tuvo una duración aproximada de 40 minutos, durante los cuales los individuos drogodependientes se mantuvieron tumbados, inmóviles y con los ojos abiertos en el interior de la cámara del PET.

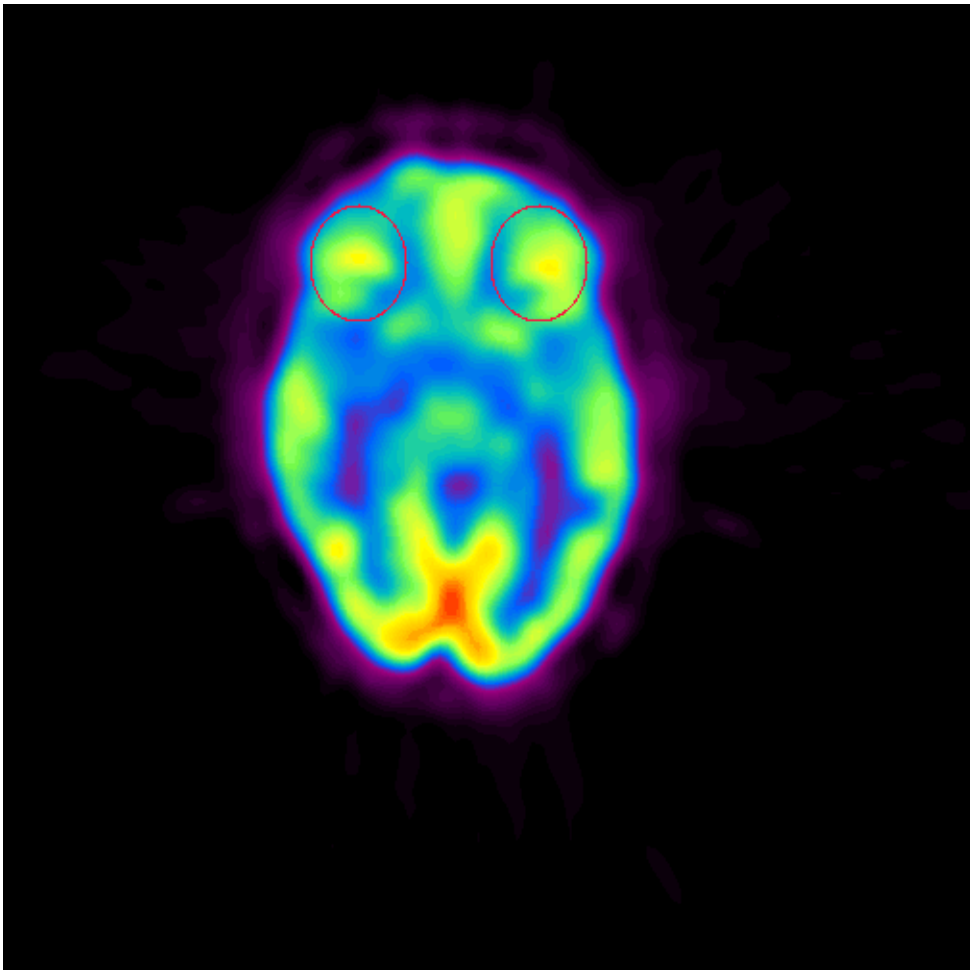
Para realizar los análisis del metabolismo regional a partir de las imágenes obtenidas del PET se seleccionaron diversas regiones de interés (RDI), en los cortes axiales, dentro del córtex prefrontal y otras regiones funcionalmente asociadas (córtex insular/ parietal). Como referencia para la selección y el trazado de las RDI se utilizaron las descripciones, ilustraciones y plantillas previamente publicadas por Fishbein, Eldreth et al. (2005) y Wang et al. (1993), así como atlas específicos del cerebro

humano a partir de imágenes de PET (Damasio, 1995). Las RDI seleccionadas fueron trazadas por un experto en medicina nuclear (A.R.) utilizando un software específico de análisis computacional de imágenes. En las figuras 1, 2 y 3 presentamos la localización y extensión de las RDI trazadas para cada una de las áreas seleccionadas a priori. Con posterioridad se sumaron dos cortes por encima y otros dos por debajo del corte utilizado como referencia, para de esta forma abarcar toda el área de interés en las tres dimensiones del espacio, por tanto, todas las RDI trazadas tenían un grosor uniforme de 8 mm. El metabolismo regional de estas áreas se midió en Bq/Cc.

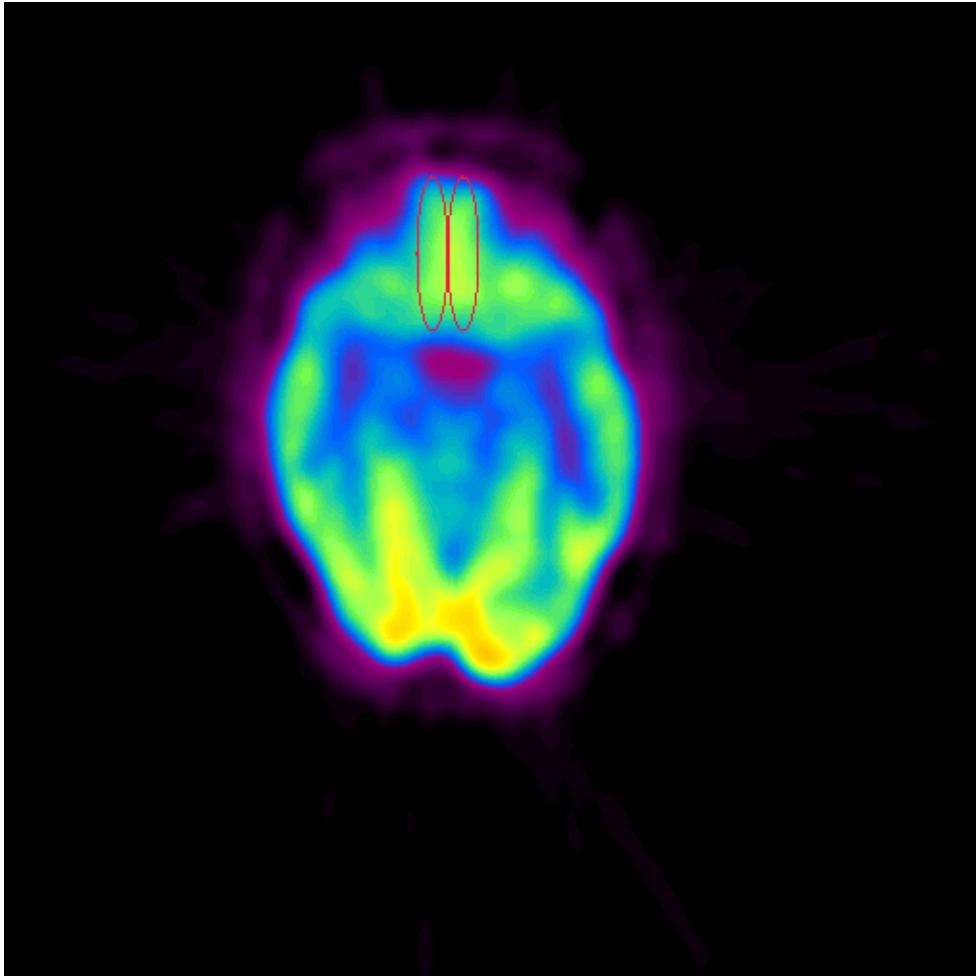
Las RDI seleccionadas en este estudio fueron: el córtex prefrontal dorsolateral, el giro frontal superior, el córtex cingulado anterior, el córtex orbitofrontal lateral, el córtex orbitofrontal medial y el córtex insular/ parietal (todas ellas bilateralmente). Como área de referencia se utilizó el cerebelo. Por tanto, en todos los casos se dividió el metabolismo regional (en Bq/Cc) de cada una de las RDI seleccionadas entre el metabolismo regional (en Bq/Cc) del cerebelo. Los ratios del metabolismo regional de cada una de las RDI y el metabolismo regional del cerebelo fueron las principales variables dependientes derivadas del análisis de los registros de PET.



**Figura 1.** Delimitación de las Regiones de Interés (RDIs) correspondientes al córtex prefrontal dorsolateral, el giro frontal y el córtex cingulado anterior.



**Figura 2.** Delimitación de las Regiones de Interés (RDIs) correspondientes al córtex orbitofrontal lateral.



**Figura 3.** Delimitación de las Regiones de Interés (RDIs) correspondientes al córtex orbitofrontal medial.

## 5. Análisis estadísticos

Los datos procedentes de las diversas pruebas neuropsicológicas administradas y los datos numéricos del metabolismo regional de las distintas RDI procedentes del PET se introdujeron en una hoja de cálculo del programa SPSS 13, donde se realizaron todos los análisis estadísticos. Las principales variables dependientes utilizadas en estos análisis fueron:

- Los índices de ejecución de las distintas pruebas neuropsicológicas administradas.
- Los ratios del metabolismo regional de cada una de las RDI seleccionadas entre el metabolismo regional del cerebelo (ratio RDI/cerebelo): ratios del metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral, giro frontal superior, córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal lateral, córtex orbitofrontal medial y córtex insular/ parietal, todos ellos bilateralmente.

Para analizar las distintas hipótesis sobre la relación entre la ejecución neuropsicológica y el metabolismo cerebral de los individuos drogodependientes se realizaron cuatro series de análisis de correlaciones bivariadas (Pearson) de carácter exploratorio. Cada serie de correlaciones se corresponde con uno de los cuatro componentes de las funciones ejecutivas obtenidos en el estudio 1. Por tanto, se realizaron correlaciones bivariadas entre (i) las pruebas del componente de *actualización* y las RDI de interés, (ii) las pruebas del componente de *inhibición* y las RDI de interés, (iii) las pruebas del componente de *cambio* y las RDI de interés, y (iv) las pruebas del componente de *toma de decisiones* y las RDI de interés. Las pruebas que miden procesos relacionados con la toma de decisiones (incluyendo la batería BADS) fueron incluidas en los análisis de esta cuarta serie.

Por otro lado, se analizaron las correlaciones entre el metabolismo regional de las RDI y dos variables clínicas de interés: la severidad del consumo de las distintas sustancias usadas por los participantes drogodependientes, y la duración del tiempo de abstinencia.

El nivel de significación de alfa para todas las correlaciones se estableció en  $p < .05$ . Por tratarse de análisis exploratorios, este nivel de significación no fue corregido en función del número de análisis.

## **6. Resultados**

### **6.1. Actualización (Hipótesis 1)**

Los resultados de los análisis correlacionales bivariados (Pearson) mostraron correlaciones inversas significativas entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en la prueba “Letras y Números” y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral derecho y el córtex cingulado anterior (bilateralmente). Asimismo, se obtuvieron correlaciones inversas significativas entre el rendimiento en “Aritmética” y el metabolismo regional del córtex cingulado anterior bilateralmente. Por último, se obtuvieron correlaciones inversas significativas entre el rendimiento en “Span Visual” y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral derecho y el córtex insular/ parietal (bilateralmente). En la Tabla 3 presentamos los valores de  $r$  (Pearson) y los niveles de significación de las distintas correlaciones obtenidas en el componente de *actualización*.



**Tabla 3.** Correlaciones bivariadas (Pearson) entre los índices de ejecución de las pruebas incluidas en el componente de actualización y el metabolismo regional de las RDI seleccionadas.

	DL	DL	CG	CG	OF Lat	OF Lat	Giro	Giro	Ínsula/	Ínsula/	OF Med	OF Med
	Izq	Dcho	Izq	Dcho	Izq	Dcho	Fr Izq	Fr Dcho	Par Izq	Par Dcho	Izq	Dcho
LyN	-.196	-.443	-.568	-.567	.033	-.239	-.331	-.355	-.200	-.418	-.221	-.289
	(.407)	(.051)*	(.009)**	(.009)**	(.889)	(.311)	(.153)	(.125)	(.397)	(.066)	(.350)	(.217)
Aritmética	-.150	-.342	-.464	-.457	.092	-.228	-.240	-.355	-.121	-.328	-.047	-.185
	(.528)	(.140)	(.039)*	(.043)*	(.699)	(.333)	(.308)	(.125)	(.611)	(.158)	(.845)	(.434)
Span Visual	-.389	-.479	-.331	-.323	-.123	-.272	-.300	-.446	-.467	-.490	-.185	-.346
	(.111)	(.045)*	(.180)	(.191)	(.627)	(.275)	(.226)	(.063)	(.051)*	(.039)*	(.463)	(.160)

Nota. LyN; Letras y Números; CG, córtex cingulado anterior; DL, córtex prefrontal dorsolateral; OF, córtex orbitofrontal; Par, córtex parietal; Izq, izquierdo; Dcho, derecho; Med, medial.

\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

## 6.2. Cambio (Hipótesis 2)

En este componente, los resultados de los análisis correlacionales bivariados (Pearson) mostraron correlaciones directas significativas entre el porcentaje de errores perseverativos del “TCTW” y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral derecho. Asimismo, se observaron correlaciones directas significativas entre el número de errores totales de la “Go/No Go” y el metabolismo regional del córtex cingulado anterior derecho. Finalmente, se observaron correlaciones inversas marginalmente significativas ( $p=.07$ ) entre el número de errores totales de la “Prueba de Categorías” y el metabolismo regional del giro frontal izquierdo. En la Tabla 4 presentamos los valores de  $r$  (Pearson) y los niveles de significación de las distintas correlaciones obtenidas en el componente de *cambio*.

**Tabla 4.** Correlaciones bivariadas (Pearson) entre los índices de ejecución de las pruebas incluidas en el componente de cambio y el metabolismo regional de las RDI seleccionadas.

	DL	DL	CG	CG	OF Lat	OF Lat	Giro	Giro Fr	Ínsula/	Ínsula/	OF Med	OF Med
	Izq	Dcho	Izq	Dcho	Izq	Dcho	Fr Izq	Dcho	Par Izq	Par Dcho	Izq	Dcho
TCTW (Err. Pers)	.382	.496	.286	.128	.177	.264	.242	.395	.143	.382	.372	.339
	(.097)	(.026)*	(.221)	(.591)	(.455)	(.260)	(.304)	(.085)	(.548)	(.096)	(.107)	(.144)
Categorías Errores	-.335	-.157	-.142	-.112	-.217	-.142	-.403	-.143	-.188	-.105	-.083	.084
	(.149)	(.509)	(.550)	(.637)	(.357)	(.551)	(.078)	(.547)	(.428)	(.661)	(.729)	(.726)
Go/ No Go Errores	.038	.185	.376	.461	.006	.089	.224	.146	.175	.183	-.001	.024
	(.876)	(.449)	(.112)	(.047)*	(.980)	(.717)	(.356)	(.552)	(.474)	(.454)	(.997)	(.922)

Nota. TCTW (Err. Pers), Errores perseverativos del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; CG, córtex cingulado anterior; DL, córtex prefrontal dorsolateral; OF, córtex orbitofrontal; Par, córtex parietal; Izq, izquierdo; Dcho, derecho; Med, medial.

\*p<.05; \*\*p<.01.

### **6.3. Inhibición (Hipótesis 3)**

En este componente, no se obtuvieron correlaciones significativas entre el rendimiento en las pruebas (Stroop y Test de las 5 Cifras) y el metabolismo regional de las RDI.

### **6.4. Toma de decisiones y procesos relacionados: Autorregulación, procesamiento emocional y procesos ejecutivos asociados al funcionamiento cotidiano (Hipótesis 4 y 5)**

No se obtuvieron correlaciones significativas entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en las tareas de toma de decisiones (IGT) y autorregulación (R-SAT) y el metabolismo regional de las RDI seleccionadas. En cambio, se obtuvieron correlaciones directas significativas entre el rendimiento en la tarea de percepción emocional (Test de Ekman) y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y el córtex cingulado anterior derecho. Por otro lado, se obtuvieron correlaciones inversas significativas entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en la batería “BADS” y el metabolismo regional del córtex cingulado anterior, el córtex orbitofrontal lateral, el córtex orbitofrontal medial y el córtex insular/ parietal (todos ellos bilateralmente). En la Tabla 5 presentamos los valores de  $r$  (Pearson) y los niveles de significación de las distintas correlaciones obtenidas en el componente de *toma de decisiones y procesos relacionados*.

**Tabla 5.** Correlaciones bivariadas (Pearson) entre los índices de ejecución de las pruebas asociados al componente de toma de decisiones y el metabolismo regional de las RDI seleccionadas.

	DL	DL	CG	CG	OF Lat	OF Lat	Giro	Giro Fr	Ínsula/	Ínsula/	OF Med	OF Med
	Izq	Dcho	Izq	Dcho	Izq	Dcho	Fr Izq	Dcho	Par Izq	Par Dcho	Izq	Dcho
BADS Total	-.328	-.092	-.470	-.588	-.525	-.525	-.312	-.185	-.547	-.453	-.471	-.497
	(.171)	(.707)	(.042)*	(.008)**	(.021)*	(.021)*	(.194)	(.448)	(.015)*	(.051)*	(.042)*	(.030)*
Ekman total	.461	.422	.401	.474	.195	.377	.531	.328	.411	.436	.330	.249
	(.042)*	(.072)	(.089)	(.040)*	(.424)	(.112)	(.019)	(.171)	(.080)	(.062)	(.168)	(.304)

Nota. BADS, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Function; CG, córtex cingulado anterior; DL, córtex prefrontal dorsolateral; OF, córtex orbitofrontal; Par, córtex parietal; Izq, izquierdo; Dcho, derecho; Med, medial.

\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

### **6.5. Relación entre el metabolismo cerebral y variables clínicas de las drogodependencias**

Se obtuvieron correlaciones inversas significativas entre la severidad del consumo de heroína y el metabolismo regional del córtex orbitofrontal lateral ( $p=.019$ ) y orbitofrontal medial ( $p=.013$ ) izquierdos. Por otro lado, no se obtuvieron correlaciones significativas entre la duración del tiempo de abstinencia y las medidas del metabolismo regional de las RDI seleccionadas.

### **6.6. Resumen de resultados**

De acuerdo con las hipótesis iniciales, se observaron correlaciones significativas entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en pruebas de memoria operativa verbal y visual (*actualización*) y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral, el córtex cingulado anterior y el córtex insular/ parietal. Asimismo, se obtuvieron correlaciones significativas entre el rendimiento de los drogodependientes en índices de flexibilidad cognitiva (*cambio*) y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior. Sin embargo, no se observaron correlaciones significativas entre la ejecución de los individuos consumidores en pruebas de inhibición, autorregulación y toma de decisiones y el metabolismo regional de las RDI seleccionadas. Entre los componentes relacionados con la toma de decisiones en el estudio 3, obtuvimos correlaciones significativas entre el rendimiento en la prueba de percepción emocional y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y cingulado anterior.

Por otro lado, de acuerdo con las hipótesis iniciales, la ejecución de los drogodependientes en una batería que evalúa de modo global diversos procesos ejecutivos complejos (BADS) estaba significativamente correlacionada con un amplio

espectro de regiones prefrontales, incluyendo el córtex cingulado anterior, el córtex orbitofrontal lateral y medial, y el córtex insular/ parietal.

Finalmente, las medidas del metabolismo regional de las RDI no correlacionaron significativamente con la duración del tiempo de abstinencia en los individuos drogodependientes. En cambio, se detectaron correlaciones inversas significativas entre la severidad del consumo de heroína y el metabolismo regional del córtex orbitofrontal lateral y medial de los individuos drogodependientes.

## **7. Discusión**

En este estudio se realizaron registros de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en un subgrupo de los individuos drogodependientes (policonsumidores con uso preferente de cocaína, heroína o alcohol) incluidos en los estudios 1 y 3. El objetivo principal de este estudio era explorar la relación entre el metabolismo regional de diversas regiones de interés dentro del córtex prefrontal y parietal, y el rendimiento neuropsicológico en pruebas que miden procesos relacionados con los cuatro componentes ejecutivos obtenidos en el estudio 1: actualización, inhibición, cambio y toma de decisiones (y procesos relacionados). Se considera que el metabolismo regional de la glucosa es un indicador de la actividad funcional de los sistemas neurales implicados en estos procesos ejecutivos.

En primer lugar, nuestros resultados mostraron correlaciones significativas entre el rendimiento de los individuos drogodependientes en pruebas de memoria operativa verbal y visual (relacionadas con el componente de actualización) y el metabolismo regional de regiones prefrontales dorsolaterales, cinguladas y parietales. Las tres pruebas (Letras y Números, Aritmética y Span Visual) requieren demandas cognitivas similares, que incluyen habilidades de atención, y de almacenamiento, actualización y manipulación activa de información en la memoria de trabajo. Por tanto, no es

sorprendente que las tres pruebas correlacionaran con regiones cerebrales comunes. Estas correlaciones son consistentes con los resultados obtenidos por diversos estudios en pacientes neurológicos con lesiones focales, y por estudios de neuroimagen en población normal e individuos drogodependientes.

Múltiples estudios de neuroimagen funcional en individuos sanos han demostrado que las regiones prefrontales dorsolaterales, el córtex cingulado y el córtex parietal están críticamente implicados en la representación, manipulación y mantenimiento activo de las demandas atencionales de este tipo de tareas (Cabeza & Nyberg, 2000; Collette & Van der Linden, 2002; Fletcher & Henson, 2001; MacDonald Cohen, Stenger, & Carter, 2000). La implicación de estas áreas prefrontales y parietales en los procesos de memoria operativa ha sido también revelada por diversos estudios neuropsicológicos en pacientes con lesiones focales de estas regiones (Stuss & Knight, 2002; Stuss & Levine, 2002).

Por otro lado, diversos estudios de neuroimagen funcional en consumidores de distintas sustancias han demostrado que los individuos drogodependientes presentan alteraciones de la actividad de estas regiones durante la ejecución de tareas de memoria operativa o actualización. Por ejemplo, Yurgelun-Todd et al. (1999) mostraron reducciones de la actividad del córtex prefrontal dorsolateral e incrementos de la actividad del córtex cingulado anterior en consumidores de cannabis durante la realización de una tarea de memoria operativa espacial. Asimismo, Daumann et al. (2004) mostraron una hiperactivación de diversas regiones parietales durante la ejecución de consumidores de éxtasis en una tarea “n-back” visual. En consumidores de cocaína, Hester y Garavan (2004) observaron reducciones significativas de la actividad del córtex cingulado anterior, e hiperactivación del córtex prefrontal dorsolateral derecho y el cerebelo durante la ejecución de una tarea de memoria operativa con



demandas simultáneas de inhibición de respuesta. Asimismo, en consumidores de alcohol, diversos estudios han detectado anormalidades en la activación del córtex prefrontal dorsolateral, el córtex parietal y el cerebelo durante la ejecución de tareas de memoria operativa verbal y visual (Desmond et al., 2003; Pfefferbaum et al., 2001; Tapert et al., 2003).

Adicionalmente, dos estudios correlacionales, en los que se examinó la relación entre el rendimiento de individuos drogodependientes en tareas de memoria operativa y el metabolismo basal de diversas regiones de interés, han demostrado resultados consistentes con la implicación de áreas prefrontales dorsolaterales en los mecanismos de memoria operativa. Noel, Paternot et al. (2001) observaron correlaciones inversas entre el metabolismo regional del giro frontal medial y la ejecución de individuos consumidores de alcohol en la Alpha Task. Asimismo, Goldstein et al. (2004) detectaron correlaciones significativas entre el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y el rendimiento de individuos consumidores de cocaína y alcohol en dos tareas con importantes demandas de memoria operativa.

En segundo lugar, nuestros resultados mostraron correlaciones significativas entre la ejecución de los individuos drogodependientes en pruebas de flexibilidad cognitiva (cambio) y el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y cingulado. El índice de errores perseverativos del TCTW correlacionaba significativamente con el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral derecho. En un estudio correlacional previo, Adams et al. (1995) detectaron correlaciones entre otro índice de ejecución del TCTW (el número de categorías alcanzadas) y el metabolismo regional del córtex cingulado anterior en consumidores de alcohol. Asimismo, Goldstein et al. (2004) observaron correlaciones entre el rendimiento en el factor de funcionamiento ejecutivo (una puntuación compuesta de

diversas pruebas incluyendo el TCTW) y el metabolismo regional del córtex cingulado y el córtex prefrontal dorsolateral. Las discrepancias entre los resultados de distintos estudios pueden explicarse por el hecho de que el TCTW es una tarea compleja en la que están implicados diversos mecanismos cognitivos, incluyendo habilidades de inhibición (relacionadas con la actividad del córtex cingulado) y flexibilidad (asociadas al funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral). En este sentido, los resultados del estudio son consistentes con los de estudios en pacientes neurológicos con lesiones prefrontales dorsolaterales, que han demostrado la implicación de esta región en las habilidades de flexibilidad cognitiva y el rendimiento en el TCTW (Bechara et al., 2000).

Por otro lado, el número de errores cometidos en la Go/No Go correlacionaba significativamente con el metabolismo regional del córtex cingulado anterior derecho. Este resultado es consistente con múltiples hallazgos de neuroimagen funcional en condiciones de activación, que han demostrado la existencia de alteraciones de la actividad del córtex cingulado durante la ejecución de tareas Go/No Go, que demandan habilidades de inhibición y cambio. En consumidores de heroína, Forman et al. (2004) y Lee et al. (2005) han demostrado reducciones de la actividad del córtex cingulado durante la ejecución de esta tarea. Asimismo, se han observado decrementos de la activación del córtex cingulado asociados al rendimiento en tareas Go/No Go en consumidores de cocaína (Hester & Garavan, 2004; Kaufman et al., 2003). Estos resultados son asimismo consistentes con la noción de que el córtex cingulado está implicado en la monitorización del conflicto, la supresión de tendencias de respuesta predominantes y la detección de errores, demandas cognitivas implicadas en este tipo de tareas (Carter et al., 1998, 2000; Elliot, Rubinsztein, Sahakian & Dolan, 2000; Garavan, Ross, Murphy, Roche, & Stein, 2002).

Dentro del componente de cambio, no se observaron correlaciones significativas entre el número total de errores de la Prueba de Categorías y el metabolismo regional de las áreas de interés seleccionadas. No obstante, existía una tendencia a la significación en relación con el metabolismo regional del giro frontal inferior. En el estudio de Adams et al. (1995) se detectaron correlaciones entre la Prueba de Categorías y diversas regiones prefrontales, incluyendo los sectores dorsolateral, cingulado y orbitomedial, en consumidores de alcohol. Sin embargo, estos autores utilizaron como índice de ejecución de la tarea el número de errores del subtest VII, ya que consideraron que ésta era una medida más específica de evaluación de las habilidades de cambio conceptual. Para comparar directamente nuestros resultados con los de este estudio llevamos a cabo análisis de correlación adicionales incluyendo esta variable dependiente (errores subtest VII). Estos resultados mostraron que este índice de la Prueba de Categorías correlacionaba con el metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral y el giro frontal. Estos datos confirman parcialmente los resultados del estudio de Adams et al., e indican que la Prueba de Categorías, que es una tarea multi-componente asociada con procesos de razonamiento, inhibición y cambio, está asociada con el funcionamiento de diversas regiones prefrontales.

En tercer lugar, de acuerdo con las hipótesis iniciales, obtuvimos correlaciones significativas entre el índice global de ejecución de la batería ecológica de evaluación de las funciones ejecutivas y el metabolismo regional de diversas regiones prefrontales, incluyendo el córtex orbitofrontal. Estos son los primeros hallazgos en relación con los correlatos neuroanatómicos de la BADS en individuos drogodependientes. Los resultados son consistentes con la noción de que esta batería evalúa de manera global diversos procesos complejos simultáneamente implicados en el funcionamiento ejecutivo (memoria operativa, inhibición, intencionalidad, planificación). En

consecuencia, este índice global de ejecución presentaba correlaciones significativas con un amplio rango de áreas prefrontales y parietales, que probablemente intervienen de modo integrado en las demandas cognitivas de las distintas tareas incluidas. En este caso, se utilizó la puntuación global de la batería para evitar incrementar excesivamente el número de correlaciones al incluir cada uno de los subtests que la integran. Sin embargo, esta aproximación nos impide analizar la relación de estos subtests aislados con el metabolismo de las distintas regiones. No obstante, basándonos en investigaciones previas que han analizado la relación de estos subtests con distintos índices de funcionamiento ejecutivo, podemos especular que algunos de los subtests (como el Cambio de Regla en las Cartas, que requiere habilidades de memoria operativa, inhibición y flexibilidad) pueden estar más asociados con el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral y el giro frontal (Norris & Tate, 2000). En cambio, los subtest de estimación temporal, planificación y aplicación de estrategias (Juicio Temporal, Mapa del Zoo, Búsqueda de Llaves, 6 Elementos) han sido relacionados con índices de autorregulación y toma de decisiones en estudios previos (Burgess et al., 2000) y en los resultados del estudio 3. Por tanto, estos subtests pueden estar más directamente vinculados al funcionamiento del córtex orbitofrontal.

En el contexto de los procesos asociados a la toma de decisiones también se obtuvieron correlaciones significativas del índice global de reconocimiento de emociones con el metabolismo regional prefrontal dorsolateral y cingulado. Estos resultados son consistentes con la noción de que el sector subgenual anterior del córtex cingulado está específicamente implicado en la evaluación de estímulos de naturaleza afectiva (Bush, Luu & Posner, 2000; Zubieta et al., 2003). Por otro lado, la implicación del córtex prefrontal dorsolateral está probablemente asociada a la decodificación de

elementos cognitivos de las expresiones faciales activados en la memoria operativa (Sergerie, Lepage, & Armony, 2005).

En cambio, en contraste con las hipótesis iniciales, no se obtuvieron correlaciones significativas entre el rendimiento en las pruebas de autorregulación y toma de decisiones y el metabolismo de las regiones de interés seleccionadas. Estudios previos habían correlacionado el rendimiento de individuos drogodependientes en la IGT con el funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado (Adinoff et al., 2003; Tucker et al., 2004). Sin embargo, el principal correlato neural de la ejecución conductual en la IGT es la actividad del córtex prefrontal ventromedial (incluyendo las regiones del córtex orbitofrontal medial incluidas entre las RDI de nuestro estudio) (Bolla et al., 2003, 2005; Ernst et al., 2002). Diversos factores pueden haber contribuido a la ausencia de correlaciones entre el rendimiento en toma de decisiones y el metabolismo regional del córtex orbitofrontal/ ventromedial. En primer lugar, el córtex prefrontal ventromedial es una región con una caracterización anatómica compleja que hace difícil precisar su localización, ya que engloba el sector medial y varios aspectos laterales del córtex orbitofrontal, incluyendo las áreas de Brodmann 25, 24 y 32 inferiores, y los aspectos mediales de las áreas 11, 12 y 10, además de la sustancia blanca subyacente a estas regiones (Bechara, 2004). Por tanto, es muy probable que la precisión anatómica de las RDI del córtex orbitofrontal medial trazadas en el presente estudio no se correspondan totalmente con la naturaleza y extensión de esta región implicada de manera crítica en los procesos de toma de decisiones. En segundo lugar, es posible que el número de sujetos incluidos en el estudio no sea suficientemente amplio para obtener correlaciones significativas en el componente de toma de decisiones, teniendo en cuenta la fuerte variabilidad inter-individual que caracteriza la ejecución de los individuos drogodependientes en la IGT. A favor de esta

noción debemos considerar que la ejecución en el índice global de la BADS sí estaba correlacionada con el metabolismo regional del córtex orbitofrontal, y que en una muestra más amplia de individuos drogodependientes (incluidos en el estudio 3) hemos detectado correlaciones significativas entre la BADS y la IGT. Asimismo, es posible que la relación entre el funcionamiento del córtex orbitofrontal y la ejecución de la IGT sea más fácilmente detectable en condiciones de activación, utilizando técnicas de fMRI (Bolla et al., 2003, 2005), que en condiciones basales. Estudios futuros deben abordar estas limitaciones mediante el estudio de muestras más amplias y el uso de técnicas de neuroimagen funcional y análisis anatómicos más precisos, como por ejemplo, los análisis de MBV.

Por otro lado, tampoco se observaron correlaciones entre las pruebas del componente ejecutivo de inhibición y el metabolismo de las regiones prefrontales seleccionadas. Estudios previos habían observado correlaciones significativas entre la ejecución del test de Stroop y la actividad del córtex cingulado anterior y el giro orbitofrontal (Bolla et al., 2004; Goldstein et al., 2001). Varios de las limitaciones metodológicas previamente mencionadas pueden haber contribuido también a la ausencia de correlaciones entre estos índices y las RDI trazadas.

Al igual que en el caso de los hallazgos neuropsicológicos, los resultados de estudios transversales no nos permiten determinar si las alteraciones neurales detectadas en individuos drogodependientes son consecuencia del consumo prolongado de sustancias, o por el contrario constituyen factores neurobiológicos de vulnerabilidad. En este estudio, se detectaron correlaciones significativas entre la severidad del consumo de heroína y el metabolismo regional del córtex orbitofrontal lateral y medial. Este resultado es consistente con la relación detectada en el estudio 1 entre la severidad del consumo de heroína y el rendimiento en la IGT. El resultado es también congruente con

una extensa literatura que vincula el consumo de heroína con alteraciones de los procesos de demora del reforzamiento y toma de decisiones (Kirby & Petry, 2004; Mintzer & Stitzer, 2002; Petry et al., 1998). Aunque este hallazgo puede indicar que los efectos del consumo de sustancias específicas puede afectar al funcionamiento de determinados sistemas prefrontales, también es necesario tener en cuenta que diversas características neurobiológicas y de personalidad previas al inicio del consumo pueden predisponer a individuos vulnerables hacia el consumo de drogas específicas (Chambers et al., 2003; Finn, 2002; Laviola, Adriani, Terranova, & Gerra, 1999).

En conjunto, los hallazgos del estudio demuestran la sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas seleccionadas (organizadas en función de los cuatro componentes previamente obtenidos) sobre la actividad de diversas regiones neurales implicadas en el funcionamiento ejecutivo de los individuos drogodependientes. Las correlaciones observadas entre estas pruebas y el metabolismo regional de las distintas áreas estudiadas son consistentes con los hallazgos de estudios de neuroimagen funcional en individuos sanos e individuos drogodependientes, y con los de estudios neuropsicológicos en pacientes con lesiones focales. No obstante, a partir de estos hallazgos no podemos inferir si los individuos drogodependientes presentan reducciones o incrementos del metabolismo basal de estas regiones, ya que para eso sería necesario evaluar a un grupo de individuos controles mediante los registros de PET. Asimismo, es importante destacar que existían variaciones en la dirección de las correlaciones observadas entre los índices neuropsicológicos y el metabolismo basal de las regiones de interés. Por ejemplo, las correlaciones del componente de actualización indicaron que una mayor activación de las regiones prefrontales y parietales se relacionaba con peor rendimiento en estas pruebas. En cambio, las correlaciones del componente de cambio indicaron que una activación inferior se relacionaba con peor rendimiento en

estas pruebas. Este fenómeno es consistente con los resultados de estudios de imagen funcional en condiciones de activación, en los que se ha observado que tanto la hiperactivación como la hipoactivación de regiones frontales está asociada a un deterioro de la ejecución conductual en tareas de control ejecutivo (Daumann et al., 2004; Tucker et al., 2004). La relación entre la hiperactivación de regiones prefrontales y parietales y el empeoramiento del rendimiento ejecutivo ha sido también revelada por estudios de neuroimagen funcional en condiciones basales (Adams et al., 1995; Volkow, Chang, Wang, Fowler, Ding et al., 2001; Volkow, Chang, Wang, Fowler, Franceschi et al., 2001). Por tanto, podemos considerar que ambos tipos de correlaciones pueden ser indicativas de patología en las áreas de interés analizadas.

No obstante, los resultados de este estudio deben considerarse como preliminares y deben ser interpretados con cautela. Estudios futuros deben tener en cuenta diversas limitaciones que complican la interpretación de estos resultados. En primer lugar, el número de sujetos es demasiado limitado para obtener resultados concluyentes. En segundo lugar, la ausencia de un grupo de participantes controles impide determinar si las correlaciones detectadas se corresponden con hiperactivaciones o infra-activaciones del metabolismo de las regiones de interés. En tercer lugar, el análisis exclusivo de una serie de regiones de interés artificialmente acotadas puede limitar la detección de correlaciones más precisas entre el rendimiento neuropsicológico y el metabolismo de éstas u otras áreas cerebrales. En este sentido, el uso de técnicas de análisis de MBV permitiría un análisis del conjunto de la superficie del cerebro sin necesidad de establecer RDIs a priori. Por otro lado, como mencionamos previamente, es probable que la relación entre actividad cognitiva y funcionamiento cerebral sea más fácilmente observable en experimentos de neuroimagen funcional en condiciones de activación que en condiciones basales. Por último, el carácter



exploratorio de nuestros análisis conlleva un incremento de la probabilidad de error tipo I, al utilizar múltiples comparaciones sin corrección estadística.

**capítulo 9**

**DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

## **1. Discusión general**

Los objetivos de esta investigación pueden resumirse en dos focos de interés principales. Por un lado, estábamos interesados en analizar la organización funcional de los procesos de control ejecutivo, y su relación con los mecanismos de toma de decisiones y procesamiento emocional. Este interés se fundamenta en la evidencia de la asociación entre el consumo de drogas y la existencia de alteraciones en estos procesos (Goldstein & Volkow, 2001; Bechara, 2005). Por tanto, en segundo lugar, estábamos interesados en analizar la naturaleza y la extensión de las alteraciones de estos procesos ejecutivos, emocionales y de toma de decisiones en consumidores de drogas, y su relación con aspectos del funcionamiento cotidiano, clínico y social de los individuos drogodependientes.

En relación con nuestro primer foco de interés, los resultados de esta investigación indican, en consonancia con recientes modelos teóricos de funcionamiento ejecutivo y organización de los sistemas frontales (Miyake et al., 2000; Stuss & Alexander, 2000; Tekin & Cummings, 2002), que las funciones ejecutivas pueden fraccionarse en al menos cuatro componentes independientes. Tres de estos componentes habían sido definidos previamente a partir de modelos de ecuación estructural (Miyake et al.) y fueron replicados en nuestro estudio factorial. Un primer componente hace referencia a procesos de actualización, que consisten en la monitorización y manipulación activa de distintas fuentes de información, y que incluiría las demandas cognitivas requeridas por pruebas neuropsicológicas de fluidez, memoria operativa y razonamiento. Un segundo componente se relaciona con mecanismos de inhibición y control de respuestas automatizadas, predominantes o impulsivas, que incluiría las demandas requeridas por tareas neuropsicológicas de interferencia atencional e inhibición de respuestas motoras. El tercer componente hace

referencia a la habilidad para cambiar y alternar de manera flexible entre distintas operaciones y esquemas mentales, o distintas tareas, y está relacionado con las demandas requeridas por tareas complejas de flexibilidad cognitiva y cambio de esquema atencional.

El cuarto componente obtenido se corresponde con los procesos de toma de decisiones, definidos como la habilidad para elegir el curso de acción más adaptativo para el organismo entre un conjunto de posibles alternativas conductuales (Bechara et al., 2000). Estos mecanismos pueden ser evaluados a través de tareas neuropsicológicas que implican la consideración simultánea de distintas opciones de respuesta asociadas con contingencias variables de recompensa y castigo. En nuestro estudio, la única tarea que contribuyó al componente de toma de decisiones fue la Iowa Gambling Task (IGT). Aunque otras tareas similares no incluidas en el estudio (como la Cambridge Gamble Task) podrían también cargar potencialmente en este componente, es destacable la independencia del rendimiento en esta tarea con respecto al resto de los índices de funcionamiento ejecutivo.

De acuerdo con el modelo del marcador somático, la capacidad para tomar decisiones está relacionada con la habilidad para generar señales emocionales que anticipan las consecuencias prospectivas de las distintas alternativas de acción (Damasio, 1994; Bechara et al., 2000). Por tanto, debería existir un vínculo entre los procesos de toma de decisiones y los procesos de percepción y experiencia emocional, así como otros mecanismos que implican la evaluación y modificación de las relaciones entre estímulos y reforzadores (p. ej.: mecanismos de autorregulación). Estas nociones del modelo del marcador somático fueron apoyadas por los resultados de nuestro estudio, que detectaron correlaciones significativas entre los procesos de toma de decisiones y procesos de autorregulación y procesamiento emocional.

Por otro lado, los procesos de toma de decisiones también correlacionaron de modo significativo con procesos ejecutivos complejos representativos de las habilidades demandadas por situaciones de decisión del funcionamiento cotidiano. Específicamente, los procesos de toma de decisiones se relacionaron moderadamente con las habilidades de planificación. Estos resultados son también consistentes con la noción de que diversos procesos de control ejecutivo (incluyendo habilidades de planificación, aplicación de estrategias o inhibición e inversión de aprendizajes) son necesarios, aunque probablemente no suficientes, para tomar decisiones adaptativas (Bechara et al., 2005; Dunn et al., 2006).

En relación con nuestro segundo foco de interés, los resultados de esta investigación indican que los individuos drogodependientes presentan alteraciones generalizadas y clínicamente significativas de diversos aspectos cognitivos, emocionales y conductuales relacionados con el funcionamiento ejecutivo y la actividad de los sistemas frontales-subcorticales.

Los resultados de una evaluación exhaustiva de los distintos componentes implicados en el funcionamiento ejecutivo demostraron que los individuos drogodependientes presentan deterioros significativos en todos los procesos evaluados, incluyendo habilidades de fluidez, memoria operativa, razonamiento (actualización), inhibición y flexibilidad cognitiva. Estos resultados se corresponden con los de investigaciones previas que habían detectado alteraciones generalizadas de las funciones ejecutivas en consumidores de diversas sustancias (Di Sclafani et al., 2002; Goldstein et al., 2004; Noel, Van der Linden et al., 2001). Adicionalmente, los individuos drogodependientes presentaron alteraciones de los procesos de autorregulación, toma de decisiones, percepción y experiencia emocional. Estos procesos han sido vinculados al funcionamiento del circuito orbitofrontal y otros sistemas neurales implicados en la

integración de información cognitiva y emocional (Bechara et al., 2003). Por tanto, la presencia de alteraciones en estos procesos es consistente con la aplicación del modelo del marcador somático a las alteraciones neurocognitivas asociadas con las drogodependencias (Verdejo-García, Pérez-García et al., 2006). Finalmente, los individuos drogodependientes mostraron deterioros significativos en una serie de pruebas que evalúan procesos ejecutivos complejos, como la planificación de secuencias de acción o la aplicación de estrategias creativas de resolución de problemas, que integran varios de los componentes definidos previamente, y han demostrado una importante capacidad de predicción del funcionamiento cotidiano. Por tanto, es muy probable que estos déficits generalizados del funcionamiento ejecutivo tengan un impacto directo sobre el funcionamiento cotidiano de los consumidores.

Por otro lado, los individuos drogodependientes también mostraron alteraciones generalizadas en distintos dominios conductuales asociados al funcionamiento de los sistemas frontales-subcorticales (Cummings, 1993; Tekin & Cummings, 2002). Estos problemas conductuales incluían síntomas clínicos de apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva (conducta desorganizada, problemas de planificación y resolución de problemas) tanto durante el periodo de consumo como durante la abstinencia. En consonancia con los hallazgos de funcionamiento cognitivo, los resultados mostraron que estos problemas conductuales estaban directamente relacionados con la severidad de una serie de aspectos problemáticos del funcionamiento clínico y social de los drogodependientes, incluyendo aspectos médicos, psiquiátricos, familiares, sociales, legales y de empleo.

Aunque la mayoría de las alteraciones de las funciones ejecutivas observadas están probablemente relacionadas con el policonsumo de distintas drogas, nuestros resultados también indicaron deterioros diferenciales asociados al consumo de

sustancias con efectos distintivos sobre el SNC. Específicamente, los consumidores de cocaína presentaron alteraciones más severas en los componentes de inhibición y flexibilidad, con respecto a los consumidores de opiáceos. Estas discrepancias pueden relacionarse con la naturaleza y extensión de los efectos neurológicos de ambas sustancias en distintas regiones cerebrales, teniendo en cuenta que el consumo de cocaína ha sido asociado de manera más consistente con la presencia de alteraciones estructurales de la sustancia blanca, y con alteraciones morfológicas y funcionales de diversas regiones frontales y subcorticales (Lyo et al., 2004; Matochik et al., 2003; Volkow et al., 2004). No obstante, como pusimos de manifiesto en las discusiones de los distintos estudios, no existen datos concluyentes sobre el impacto diferencial de distintas drogas sobre diversos componentes ejecutivos. Los resultados de éste y otros estudios parecen indicar que múltiples sustancias producen deterioros globales similares sobre diversos mecanismos de control ejecutivo (por ejemplo, la memoria operativa o la toma de decisiones), pero que además, determinadas sustancias pueden producir alteraciones más severas en componentes ejecutivos específicos. Con independencia de su etiología, estas alteraciones diferenciales pueden tener importantes implicaciones clínicas sobre el tratamiento de los consumidores de distintas clases de drogas.

En nuestro estudio, el rendimiento de los individuos drogodependientes en tareas de procesamiento emocional, actualización, flexibilidad y procesos ejecutivos complejos correlacionó con el metabolismo regional de diversas áreas prefrontales y parietales. Estas correlaciones son indicativas de la sensibilidad y especificidad de las pruebas neuropsicológicas seleccionadas en la detección de alteraciones del funcionamiento de circuitos cerebrales implicados en el control ejecutivo y la regulación emocional de la conducta. Las correlaciones de los diversos componentes ejecutivos y emocionales con las regiones de interés fueron consistentes con los

resultados de estudios previos en individuos drogodependientes (Adams et al., 1995; Goldstein et al., 2004; Fein et al., 2002; Noel, Paternot et al., 2001). En cambio, no se obtuvieron correlaciones significativas entre el rendimiento en toma de decisiones y los correlatos neurales propuestos (el córtex prefrontal orbitofrontal/ ventromedial), posiblemente debido a una falta de sensibilidad en nuestros análisis anatómicos.

Una cuestión aún irresuelta e inherente a la investigación de los correlatos neuropsicológicos del consumo de drogas es la dirección de causalidad entre el consumo y la presencia de alteraciones cognitivas. Como hemos destacado en las discusiones de los distintos estudios de esta investigación, esta cuestión no puede ser abordada en función de los hallazgos presentados. No obstante, dos resultados del estudio fueron indicativos de efectos acumulativos del consumo de drogas sobre el funcionamiento neurocognitivo. En primer lugar, se observaron relaciones significativas entre el consumo de diversas drogas y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que evaluaban los componentes de actualización y toma de decisiones. En segundo lugar, se observaron correlaciones significativas entre el consumo de drogas y el metabolismo regional del córtex orbitofrontal. Estos resultados son consistentes con una extensa evidencia previa indicativa de los efectos negativos de la severidad del consumo sobre diversos índices neuropsicológicos (Bolla et al., 1998, 2000, 2002). Sin embargo, múltiples factores que preceden al inicio del consumo, incluyendo variables genéticas, de maduración neurobiológica y de personalidad, constituyen mecanismos de vulnerabilidad al consumo que pueden también afectar al rendimiento neuropsicológico, y en especial a las funciones ejecutivas (Giancola & Tarter, 1999).

En conjunto, los resultados presentados tienen importantes implicaciones clínicas para el tratamiento y la rehabilitación de individuos drogodependientes. En primer lugar, se ha demostrado que las alteraciones neuropsicológicas de las funciones



ejecutivas están relacionadas con un menor nivel de implicación y participación de los individuos drogodependientes en programas de tratamiento, y con una mayor tasa de abandono de estos programas (Aharonovich et al., 2003, 2005; Fals-Stewart & Lucente, 1994; Teichner et al., 2002). Por otro lado, se ha demostrado que estas alteraciones también están relacionadas con la severidad de los problemas en diversos aspectos del funcionamiento cotidiano, incluyendo problemas de empleo, sociales, familiares y legales (Kornreich et al., 2002; Verdejo-García, Bechara et al., 2006). Por tanto, es posible que el funcionamiento clínico y cotidiano de los individuos drogodependientes pueda beneficiarse de la aplicación de estrategias específicas de entrenamiento y rehabilitación neuropsicológica. En segundo lugar, también se ha demostrado que las alteraciones de diversos procesos de control ejecutivo y emocional, incluyendo la toma de decisiones, están relacionadas con la ocurrencia de recaídas incluso después de periodos prolongados de abstinencia (Grusser et al., 2004; Paulus et al., 2005). Por tanto, la aplicación de técnicas de intervención psicológica específicas sobre estos procesos emocionales y de toma de decisiones podría contribuir a mejorar la capacidad de control de los individuos drogodependientes sobre situaciones de riesgo de consumo, y reducir la ocurrencia de recaídas. Es importante destacar que el considerable impacto del procesamiento de señales emocionales sobre los procesos de toma de decisiones adaptativos hacen necesario que esta intervención no esté únicamente focalizada en el entrenamiento de procesos cognitivos, sino también en la recuperación de los procesos de percepción y experiencia emocional, y de valoración motivacional de estímulos reforzadores naturales.

## 2. Conclusiones

En función de los resultados obtenidos, de esta tesis se derivan las siguientes conclusiones:

1. Las funciones ejecutivas se organizan en cuatro componentes relativamente independientes, definidos como: actualización, inhibición, cambio, y toma de decisiones.
2. Los individuos drogodependientes en situación de abstinencia presentan alteraciones neuropsicológicas significativas en los componentes ejecutivos de actualización, inhibición, cambio y toma de decisiones.
3. Los individuos consumidores principales de cocaína presentan deterioros más severos en los componentes ejecutivos de inhibición y cambio, con respecto a los consumidores principales de opiáceos.
4. Los individuos drogodependientes presentan problemas conductuales significativos en los dominios de apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva, tanto durante el periodo de consumo como durante la abstinencia.
5. Las manifestaciones conductuales de apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva están relacionadas con la gravedad de los problemas de empleo, legales, médicos, psiquiátricos y de consumo de los individuos drogodependientes.
6. Las manifestaciones conductuales de apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva están relacionadas con índices cognitivos de memoria operativa e inhibición, y con índices de procesamiento emocional de imágenes afectivas.
7. Los individuos drogodependientes en situación de abstinencia presentan alteraciones significativas de los procesos de autorregulación, percepción emocional y mecanismos ejecutivos complejos relacionados con demandas del funcionamiento cotidiano.

8. Existen relaciones significativas entre los procesos de autorregulación, percepción emocional y toma de decisiones.
9. Existen correlaciones significativas entre el rendimiento neuropsicológico de los individuos drogodependientes en pruebas de actualización, cambio, percepción emocional y mecanismos ejecutivos complejos, y el funcionamiento de diversas regiones cerebrales del córtex prefrontal y parietal.

### **3. Perspectivas futuras**

De los resultados obtenidos se derivan importantes perspectivas de investigación futura, que enumeramos a continuación:

1. Precisar los efectos comunes vs. diferenciales de diversas drogas sobre distintos componentes de las funciones ejecutivas, mediante el estudio de grupos homogéneos de policonsumidores con preferencia destacada por una determinada sustancia de consumo.
2. Examinar de manera más precisa la influencia de distintos patrones de severidad de consumo de drogas, incluyendo diversos índices de dosis máxima, cantidad, frecuencia, duración, continuidad, etc., sobre el deterioro de distintos componentes ejecutivos.
3. Examinar la influencia de distintos trastornos psicopatológicos co-mórbidos (como el trastorno de personalidad antisocial, el trastorno bipolar o el trastorno obsesivo-compulsivo) sobre el deterioro de los procesos ejecutivos en individuos drogodependientes.
4. Profundizar en la determinación de la dirección de causalidad de las alteraciones del funcionamiento ejecutivo en individuos drogodependientes. Una posible aproximación a esta cuestión es examinar la presencia de alteraciones ejecutivas en poblaciones con alto riesgo de iniciarse en el consumo de drogas (por

ejemplo: adolescentes, hijos de consumidores de drogas, niños y adolescentes con trastornos de conducta o trastorno por déficit de atención e hiperactividad). Otra posible vía es explorar la relación entre mecanismos de vulnerabilidad genética y alteraciones neuropsicológicas en individuos drogodependientes. Asimismo, son necesarios estudios prospectivos que analicen la interacción entre posibles alteraciones neuropsicológicas premórbidas y los efectos neurotóxicos/ neuroadaptativos de las drogas sobre estas alteraciones.

5. Investigar las repercusiones específicas de los deterioros de las funciones ejecutivas sobre distintos índices de funcionamiento clínico. Por un lado, sería conveniente determinar la influencia de la severidad de estos deterioros ejecutivos sobre aspectos como la motivación y adherencia al tratamiento o la ocurrencia de recaídas. Por otro lado, sería interesante investigar los potenciales beneficios de la aplicación de estrategias de intervención neuropsicológica y farmacológica, dirigidas a recuperar o compensar los deterioros del funcionamiento ejecutivo, la emoción y la toma de decisiones, sobre la rehabilitación de los individuos drogodependientes.
6. Profundizar en la investigación de la influencia del procesamiento emocional sobre los mecanismos de autorregulación y toma de decisiones. Esta investigación debería centrarse en el análisis de la modulación ejercida por diversos estados emocionales (positivos y negativos) sobre los procesos de toma de decisiones. Asimismo, sería muy importante explorar el impacto de los estados motivacionales/ emocionales de craving sobre la toma de decisiones.
7. Precisar la relación entre el funcionamiento de diversos procesos ejecutivos y emocionales y el funcionamiento de sistemas cerebrales específicos. Para abordar este objetivo, es necesario incrementar la sensibilidad de los análisis

neuroanatómicos mediante el uso de técnicas morfométricas de análisis de voxels, capaces de examinar toda la superficie del cerebro sin establecer regiones de interés a priori. Por otro lado, sería interesante investigar la interacción de los mecanismos de modulación emocional y la toma de decisiones mediante paradigmas de neuroimagen funcional en condiciones de activación (por ejemplo, mediante el uso de técnicas de fMRI).

8. Explorar la potencial aplicación de los hallazgos neuropsicológicos en el contexto del funcionamiento ejecutivo y la toma de decisiones sobre los programas educativos y mensajes publicitarios dirigidos a la prevención del consumo. Los procesos de toma de decisiones no sólo deben ser explorados en su vertiente patológica (en relación con el deterioro asociado a las drogodependencias), sino también en función de su potencial de salud, ya que los mismos mecanismos que se deterioran en los individuos drogodependientes permiten en condiciones normales rechazar el consumo y seleccionar otras opciones más adaptativas.

**summary and conclusions**

## **1. Summary**

This thesis was aimed to investigate alterations in executive functioning and decision-making in drug dependent individuals, using a comprehensive battery of neuropsychological tests and neuroimaging techniques. The objectives of this thesis can be summed up in two main areas of interest. On the one hand, we were interested in analyzing the functional organization of the executive control processes and their relationship with the decision-making and emotional processing mechanisms. This interest is based on extensive evidence about the association between drug use and the existence of alterations in these processes (Goldstein & Volkow, 2001; Bechara, 2005). Therefore, we were also interested in analyzing the nature and extent of the alterations in these executive, emotional and decision-making processes in drug users, and their relationship with the daily, clinical and social functioning of drug dependent individuals.

With regard to our first area of interest, the results of this study indicate, in agreement with recent theoretical models of executive functioning and frontal system organization (Miyake et al., 2000; Stuss & Alexander, 2000; Tekin & Cummings, 2002), that the executive functions can be fractionated into at least four independent components. Three of these components had been previously defined based on structural equation models (Miyake et al.), and they were applied in our factorial study. The first component refers to processes of updating, which consists on the monitoring and active manipulation of different sources of information, and would include the cognitive demands required by neuropsychological tests of fluency, working memory and reasoning. A second component is related to mechanisms of inhibition of automatic, prepotent or impulsive responses, which would include the demands required by neuropsychological tasks of attentional interference and inhibition of motor responses. The third component (shifting) refers to the ability to change and alternate flexibly

between different operations and mental schemas or different tasks, and it is related to the demands required by complex tasks of cognitive flexibility and set shifting.

The fourth component obtained corresponds to the decision-making processes, defined as the ability to select the most adaptive course of action for the organism from a set of possible behavioral alternatives (Bechara et al., 2000). These mechanisms can be evaluated by means of neuropsychological tasks that involve the simultaneous consideration of several response options associated with different contingencies of reward and punishment. In our study, the only task that contributed to the decision-making component was the Iowa Gambling Task (IGT). Although other similar tasks not included in the study (like the Cambridge Gambling Task) could also potentially add to this component, the independence of the performance on this task with regard to the other indices of executive functioning is noteworthy.

According to the somatic marker model, the ability to make decisions is related to the ability to generate emotional signals that anticipate the prospective consequences of the different alternative courses of action (Damasio, 1994; Bechara et al., 2000). Therefore, there must be a link between the decision-making processes and the processes of perception and emotional experience, as well as other mechanisms that involve the evaluation and modification of the relationships between stimuli and reinforcers (e.g., mechanisms of self-regulation). These notions from the somatic marker model were supported by the results from our study, which detected significant correlations between the decision-making processes and the processes of self-regulation and emotional processing.

On the other hand, the decision-making processes were also correlated in a statistically significant way with complex executive processes representative of the abilities required by situations of decision-making in everyday functioning. Specifically,



the decision-making processes were moderately related to planning skills. These results are also consistent with the idea that different executive functioning processes (including skills of planning, strategy application or reversal learning) are necessary, although probably not sufficient, to make adaptive decisions (Bechara et al., 2005; Dunn et al., 2006).

With regard to our second area of interest, the results of the study indicate that the drug dependent individuals present generalized and statistically significant alterations of diverse cognitive, emotional and behavioral aspects associated with executive functioning and the activity of the frontal-subcortical systems.

The results of a comprehensive evaluation of the different components involved in executive functioning showed that the drug dependent individuals presented significant impairments on all the processes evaluated, including fluency skills, working memory, reasoning (updating), inhibition and cognitive flexibility. These results agree with those of previous studies that had detected generalized alterations in the executive functions in users of diverse substances (Di Sclafani et al., 2002; Goldstein et al., 2004; Noel, Van der Linden et al., 2001). Furthermore, the drug dependent subjects presented alterations in the processes of self-regulation, decision-making, perception and experience of emotions. These processes have been linked to the functioning of the orbitofrontal circuit and other neural systems involved in the integration of cognitive and emotional information (Bechara et al., 2003). Therefore, the presence of alterations in these processes is consistent with the application of the somatic marker model to the neurocognitive alterations associated with drug addictions (Verdejo-García, Pérez-García et al., 2006). Finally, the drug dependent individuals showed significant impairments on a series of tests that evaluate complex cognitive processes, such as planning sequences of action or applying creative strategies to problem solving, which

integrate several of the previously defined components and have demonstrated an important capacity to predict daily functioning. Therefore, it is quite probable that these generalized deficits in executive functioning have a direct impact on the daily lives of the drug users.

On the other hand, the drug dependent individuals also showed generalized alterations on different behavioral domains associated with the functioning of the frontal-subcortical systems (Cummings, 1993; Tekin & Cummings, 2002). These behavioral problems included clinical symptoms of apathy, disinhibition and executive dysfunction (disorganized behavior, difficulties in planning and problems solving), both during the period of drug use and the period of abstinence. In accordance with the findings on cognitive functioning, the results showed that these behavioral problems were directly related to the severity of a series of problematic areas in the clinical and social activity of the drug abusers, including medical, psychiatric, family, social, legal, and employment aspects.

Although the majority of the alterations in the executive functions observed are probably related to poly-substance use, our results also indicated differential impairments associated with particular drugs of choice, with different substances (with opposed effects on the Central Nervous System) having different impact on neuropsychological performance. Specifically, the cocaine users presented more severe alterations in the executive components of inhibition and shifting/ flexibility, compared with opiate users. These discrepancies could be related to the nature and extent of the neurological effects of both substances on distinct regions of the brain, considering that the use of cocaine has been more consistently associated with the presence of structural alterations of white matter, and with morphological and functional alterations of diverse frontal and subcortical regions (Lyyo et al., 2004; Matochik et al., 2003; Volkow et al.,

2004). However, as we have highlighted in the discussion sections of various studies, there are no conclusive data on the differential impact of different drugs on different executive components. The results of this and other studies seem to indicate that multiple substances produce similar overall impairments on diverse mechanisms under executive control (for example, working memory and decision-making), but that, in addition, certain substances can produce more severe alterations in specific executive components. Regardless of their etiology, these differential alterations can have important clinical implications in the treatment of abusers of different types of drugs.

In our study, the performance of the drug dependent subjects on tasks of emotional processing, updating, flexibility and complex executive processes correlated with the regional metabolism of diverse prefrontal and parietal areas. These correlations are indicative of the sensitivity and specificity of the neuropsychological tests selected for detecting alterations in the functioning of the cerebral circuits involved in executive control and the emotional regulation of behavior. The correlations of the diverse executive and emotional components with the regions of interest were consistent with the results of previous studies with drug dependent individuals (Adams et al., 1995; Goldstein et al., 2004; Fein et al., 2002; Noel, Paternot et al., 2001). However, we failed to detect significant correlations between decision-making performance and the proposed neural correlates (the orbitofrontal/ventromedial cortex), possibly due to a lack of sensitivity in our anatomic analyses.

A question that is still not resolved, and that is inherent to the study of the neuropsychological correlates of drug use, is the direction of causality between drug abuse and the presence of cognitive alterations. As we have highlighted in the discussion sections of the different studies in this research, this question cannot be addressed based on the findings presented. Nevertheless, some results of the study are

indicative of cumulative effects of drug use on neurocognitive functioning. In the first place, we observed significant relationships between the severity of abuse of different drugs and performance on neuropsychological tests that evaluated the components of updating and decision-making. Second, we observed significant correlations between the severity of drug use and the regional metabolism of the orbitofrontal cortex. These results are consistent with extensive prior evidence indicating detrimental effects of the severity of abuse on diverse neuropsychological indices (Bolla et al., 1998, 2000, 2002). However, multiple factors that precede the onset of drug use, including genetic, neurobiological maturation and personality variables, constitute mechanisms of vulnerability to abuse that may also affect neuropsychological performance, especially the executive functions (Giancola & Tarter, 1999).

Together, the results presented may have important clinical implications for the treatment and rehabilitation of drug dependent individuals. First, previous studies have shown that neuropsychological alterations of executive functions are associated with reduced level of involvement and participation of drug dependent individuals in treatment programs, and with a higher rate of dropping out of these programs (Aharonovich et al., 2003, 2005; Fals-Stewart & Lucente, 1994; Teichner et al., 2002). On the other hand, we and others have shown that these alterations are also related to the severity of the problems in diverse aspects of daily functioning, including employment, social, family and legal problems (Kornreich et al., 2002; Verdejo-García, Bechara et al., 2006). Therefore, it is possible that the clinical and daily functioning of the drug dependent individuals would benefit from the application of specific neuropsychological training and rehabilitation strategies. Second, previous studies have also demonstrated that the alterations in diverse processes of executive and emotional control, including decision-making, are related to the occurrence of relapses, even after

prolonged periods of abstinence (Grusser et al., 2004; Paulus et al., 2005). Thus, the application of specific psychological intervention techniques in these emotional and decision-making processes could contribute to improving the ability of the drug dependent individuals to control situations involving risk of drug use and reduce the occurrence of relapses. It is important to point out that the considerable impact of the processing of emotional signals on adaptive decision-making makes it necessary for this intervention to focus not only on training in cognitive processes, but also on the recovery of the processes of perception and experience of emotions, and on the motivational valuation of natural reinforcing stimuli.

## 2. Conclusions

Based on the results obtained, from this thesis, the following conclusions are reached:

1. Executive functions are organized into four relatively independent components, defined as: updating, inhibition, shifting, and decision-making.
2. Drug dependent individuals present significant neuropsychological alterations in the executive components of updating, inhibition, shifting and decision-making during protracted abstinence.
3. Cocaine polysubstance abusers present more severe impairments in the executive components of inhibition and change, compared to opiate polysubstance abusers.
4. Drug dependent individuals present significant behavioral problems in the domains of apathy, disinhibition, and executive dysfunction, both during the period of drug use and during abstinence.
5. The behavioral manifestations of apathy, disinhibition and executive dysfunction are related to the severity of the employment, legal, medical, psychiatric and drug abuse problems of the substance dependent individuals.
6. The behavioral manifestations of apathy, disinhibition and executive function are related to cognitive indices of working memory and inhibition, and to indices of emotional processing of affective images.
7. Drug dependent individuals present significant alterations in the processes of self-regulation, emotional perception and complex executive functions related to the demands of daily life during protracted abstinence.
8. There are significant relationships among the processes of self-regulation, emotional perception and decision-making.

9. There are significant correlations between the neuropsychological performance of the drug dependent individuals on tests of updating, shifting, emotional perception and complex executive mechanisms and the functioning of diverse cerebral regions of the prefrontal and parietal cortex.

### **3. Future perspectives**

From the results obtained, important perspectives for future research can be derived, which we describe below:

1. Define the common vs. differential effects of diverse drugs on different components of the executive functions, by examining performance of homogeneous groups of poly-substance users with a definite preference for a certain drug.
2. Examine with precision the influence of different patterns of severity of drug abuse, including indices of peak use, quantity, frequency, duration, continuity, etc., on the impairment of different executive functions.
3. Examine the influence of different co-morbid psychopathological disorders (such as antisocial personality disorder, bipolar disorder or obsessive-compulsive disorder) on the executive functioning deficits of drug dependent individuals.
4. Examine more closely the direction of causality of the executive functioning deficits of drug dependent individuals. One possible approach to this question is to examine the presence of executive alterations in populations at a high risk of initiating drug use (for example: adolescents, children of drug users, children and adolescents with conduct disorder or attention deficit and hyperactivity disorder). Another possible route is to explore the relationship between mechanisms of genetic vulnerability and neuropsychological alterations in drug dependent individuals. Likewise, prospective studies are warranted to analyze the interaction between possible pre-morbid neuropsychological alterations and the neurotoxic/ neuroadaptive effects of the drugs on these alterations.



5. Investigate the specific impact of executive functions impairments on different indices of clinical functioning. On the one hand, it would be useful to determine the influence of the severity of these executive impairments on aspects like treatment motivation and retention, or the occurrence of relapses. On the other hand, it would be interesting to investigate the potential benefits of applying neuropsychological and pharmacological intervention strategies directed toward recovering or compensating for the impairments in executive functioning, emotion and decision-making, in the rehabilitation of the drug dependent individuals.
6. Carry out in-depth research on the influence of emotional processing on the mechanisms of self-regulation and decision-making. This research should focus on the analysis of the modulation produced by diverse emotional states (positive and negative) on the decision-making processes. Likewise, it would be quite important to explore the impact of the motivational/emotional states of craving on decision-making.
7. Describe the relationship between the functioning of diverse executive and emotional processes and the functioning of specific cerebral systems. To address this objective, it is necessary to increase the sensitivity of the neuroanatomical analyses by means of the use of voxel-based morphometry techniques, able to examine the entire surface of the brain without previously establishing a priori regions of interest. On the other hand, it would be interesting to investigate the interaction of the emotional modulation and decision-making mechanisms by using paradigms of functional neuroimaging in conditions of activation (for example, by using fMRI techniques).

8. Explore the potential application of the neuropsychological findings in the context of executive functioning and decision-making in educational programs and advertising messages designed to prevent drug use. The decision-making processes must not be explored only along a pathological axis (in relation to the impairment associated with drug dependence), but also with regard to their health potential, since the same mechanisms that deteriorate in drug dependent individuals make it possible in normal conditions to reject drug use and select alternative and more adaptive choices.



**referencias**

- Aasly, J., Storsaeter, O., Nilsen, G., Smevik, O., & Rinck, P. (1993). Minor structural brain changes in young drug abusers. *Acta Neurologica Scandinavica*, *87*, 210-214.
- Abel, K.M., Allin, M.P.G., Kuchrska-Pietura, K., David, A., Andrew, C., Williams, S., Brammer, M.J., & Phillips, M.L. (2003). Ketamine alters neural processing of facial emotion recognition in healthy men: and fMRI study. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*, *14*, 387-391.
- Adams, K.M., Brown, G.G., & Grant, I. (1985). Analysis of covariance as a remedy for mismatch of research subject groups: some sobering simulations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *7*, 445-462.
- Adams, K.M., Gilman, S., Koeppe, T., Kluin, K., Brunberg, J.A., Dede, D., Berent, S., & Kroll, P.D. (1993). Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *17*, 205-210.
- Adams, K.M., Gilman, S., Koeppe, T., Kluin, K., Junck, L., Lohman, M., Johnson-Greene, D., Berent, S., Dede, D., & Kroll, P. (1995). Correlation of neuropsychological function with cerebral metabolic rate in subdivisions of the frontal lobes of older alcoholic patients measured with [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography. *Neuropsychology*, *9*, 275-280.
- Adinoff, B., Devous, M.D., Cooper, D.B., Best, S.F., Chandler, P., Harris, T., Cervin, C.A., & Cullum, C.M. (2003). Resting regional cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1892-1894.
- Adolphs, R., & Tranel, D. (2004). Impaired judgements of sadness but not happiness following bilateral amygdala damage. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *16*, 453-462.
- Aguilar de Arcos, F., Verdejo-García, A., Peralta, M.I., Sánchez-Barrera, M., & Pérez-García, M. (2005). Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective images. *Drug and Alcohol Dependence*, *78*, 159-167.
- Aharonovich, E., Hasin, D.S., Brooks, A.C., Liu, X., Bisaga, A., & Nunes, E.V. (2006). Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *81*, 313-322.
- Aharonovich, E., Nunes, E., & Hasin, D. (2003). Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, *71*, 207-211.
- Amass, L., Nardin, R., Mendelson, J. H., Teoh, S. K., & Woods, B. T. (1992). Quantitative magnetic resonance imaging in heroin- and cocaine-dependent men: a preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *45*, 15-23.
- Amen, D.G., & Waugh, M. (1998). High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *Journal of Psychoactive Drugs*, *20*, 209-214.
- Arana, F.S., Parkinson, J.A., Hinton, E., Holland, A.J., Owen, A.M., & Roberts, A.C. (2003). Dissociable Contributions of the Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex to Incentive Motivation and Goal Selection. *Journal of Neuroscience*, *23*, 9632-9638.
- Ardila, A., Roselli, M., & Strumwasser, S. (1991). Neuropsychological effects of cocaine abuse. *International Journal of Neurosciences*, *57*, 73-79.
- Azrin, R. L., Millsaps, C. L., Burton, D. B., & Mittenberg, W. (1992). Recovery of memory and intelligence following chronic cocaine abuse. *Clinical Neuropsychologist*, *6*, 344-345.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49*, 5-28.
- Baddeley, A. D. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of The International Neuropsychological Society*, *4*, 523-526.
- Barkley, R. A. (2001). The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology Review*, *11*, 1-29.

- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P. H., Edwards, N., Rapoport, R., Wiseman, E., & Bridge, P. (2000). Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *98*, 93-102.
- Bartzokis, G., Goldstein, I.B., Hance, D.B., Beckson, M., Shapiro, D., Lu, P.H., Edwards, N., Mintz, J., & Bridge, P. (1999). The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *American Journal of Neuroradiology*, *20*, 1628-1635.
- Bartzokis, G., Lu, P.H., Beckson, M., Rapoport, R., Grant, S., Wiseman, E.J., & London, E.D (2000). Abstinence from cocaine reduces high-risk responses on a gambling task. *Neuropsychopharmacology*, *22*, 102-103.
- Bechara, A. (2002). The neurology of social cognition. *Brain*, *125*, 1673-1675.
- Bechara, A. (2003). Risky business: emotion, decision-making and addiction. *Journal of Gambling Studies*, *19*, 23-51.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, *55*, 30-40.
- Bechara, A. (2005). Decision-making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, *8*, 1458-1463.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7-15.
- Bechara, A., & Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, *40*, 1675-1689.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*, 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. (2003). The role of the amygdala in decision-making. In: Shinnick-Gallagher, P., Pitkanen, A., Shekhar, A., Cahill, L. (Eds.), *The Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches. Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*, 356-369.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, *275*, 1293-1295.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*, 159-162.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S.W., & Nathan, P.E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, *39*, 376-389.
- Bechara, A., Dolan, S., & Hindes, A. (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward?. *Neuropsychologia*, *40*, 1690-1705.
- Bechara, A., & Martin, E.M. (2004). Impaired Decision Making Related to Working Memory Deficits in Individuals with Substance Addictions. *Neuropsychology*, *18*, 152-162.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, *123*, 2189-2202.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T., & Kischka, U., 2004. Impulsivity, time perception and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, *127*, 1108-1126.
- Berridge, K.C., Robinson, T.E. (1995). The mind of an addicted brain: neural sensitization of wanting versus liking. *Curr Dir Psychol Sci*, *4*, 71-76.
- Berridge, K.C., & Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Review*, *24*, 309-369.

- Berry, J., Van Gorp, W. G., Herzberg, D. S., & Hinkin, C. (1993). Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: Preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence, 32*, 231-237.
- Bhattachary, S., & Powell, J. H. (2001). Recreational use of 3-4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or "ecstasy": evidence for cognitive impairment. *Psychological Medicine, 31*, 647-658.
- Bjork, J.M., Grant, S.J., & Hommer, D.W. (2003). Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence : effects of drinking history and comorbid substance use disorder. *American Journal of Psychiatry, 160*, 2038-2045.
- Bjork, J.M., Hommer, D.W., Grant, S.J., & Danube, C. (2004). Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients : relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol, 34*, 133-150.
- Blair, R.J., Morris, J.S., Frith, C.D., Pret, D.I., & Dolan, R.J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain, 122*, 883-893.
- Blair, J., & Utah, F. (2000). Neurocognitive explanations of the antisocial personality disorders. *Criminal Behaviour and Mental Health, 10*, 66-81.
- Block, R.I., Erwin, W.J., & Ghoneim, M. M. (2002). Chronic use and cognitive impairments. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 73*, 491-504.
- Block, R.I., & Ghoneim, M. M. (1993) Effects of Chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology, 110*, 219-228.
- Block, R.I., O'Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C., Ponto, L. L., Ghoneim, M. M., Ehrhardt, J. C., Hurtig, R. R., Watkins, G. L., Hall, J. L., Nathan, P. E., & Andreasen N. C. (2000). Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport, 11*, 749-753.
- Bolla, K.I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K. & Cadet, J.L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology, 59*, 1337-1343.
- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., London, E.D., Kiehl, K.A., Mouraditis, M., Contoreggi C, Matochik, J.A., Kurian, V., Cadet, J-L., Kimes, A.S., Funderburk, F.R., & Ernst, M. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage, 19*, 1085-1094.
- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., Matochik, J.A., & Cadet, J.L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage, 26*, 480-492.
- Bolla, K.I., Ernst, M., Kiehl, K., Mouraditis, M., Eldreth, D., Contoreggi, C., Matochik, J.A., Kurian, V., Cadet, J-L., Kimes, A., Funderburk, F., & London, E. (2004). Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 16*, 456-464.
- Bolla, K.I., Funderburk, F.R., & Cadet, J.L. (2000). Differential effects of cocaine and cocaine+alcohol on neurocognitive performance. *Neurology, 54*, 2285-2292.
- Bolla, K.I., McCann, U.D., & Ricaurte, G.A. (1998). Memory impairment in abstinent MDMA ("ecstasy") users. *Neurology, 51*, 1532-1537.
- Bolla, K.I., Rothman, R., & Cadet, J.L. (1999). Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 11*, 361-369.
- Bonson, K.R., Grant, S.J., Contoreggi, C.S., Links, J.M., Metcalfe, J., Weyl, J., Kurian, V., Ernst, M., & London, E. (2002). Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology, 26*, 376-386.
- Brandt, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., & Kessler, J. (2005). Decision-making deficits of Korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology, 19*, 267-277.
- Breiter, H.C., Gollub, R.L., Weisskoff, R.M., Kennedy, D.N., Makris, N., Berke, J.D., Goodman, J.M., Kantor, H.L., Gastfriend, D.R., Riorden, J.P., Mathew, R.T., Rosen, B.R., & Hyman, S.E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron, 19*, 591-611.

- Brokate, B., Hildebrandt, H., Eling, P., Fichtner, H., Runge, K., & Timm, C. (2003). Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: continuity or discontinuity?. *Neuropsychology, 17*, 420-428.
- Bruhn, P., & Maage, N. (1975). Intellectual and neuropsychological functions in young men with heavy and long-term patterns of drug abuse. *American Journal of Psychiatry, 132*, 397-401.
- Buchert, R., Obrocky, J., Thomasius, R., Valterlein, O., Petersen, K., Jenicke, L., Bohuslavizki, K.H., & Clausen, M. (2001). Long-term effects of ecstasy abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nuclear Medicine Communications, 22*, 889-897.
- Buchert, R., Thomasius, R., Wilke, F., Petersen, K., Nebeling, B., Obrocky, J., Schmidt, U., & Clausen, M. (2004). A voxel-based PET investigation of the long-term effects of "Ecstasy" consumption on brain serotonin transporters. *American Journal of Psychiatry, 161*, 1181-1189.
- Burgess, P.W. (2000). Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychological Research, 63*, 279-288.
- Burgess, P.W., Veitch, E., Costello, A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia, 38*, 848-863.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences, 4*, 215-222.
- Butler, G.K., & Montgomery, A.M. (2004). Impulsivity, risk taking and recreational "ecstasy" (MDMA) use. *Drug and Alcohol Dependence, 76*, 55-62.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 1-47.
- Cador, M., Robbins, T.W., & Everitt, B.J. (1989). Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience, 30*, 77-86.
- Camí, J., & Farré, M. (2003). Drug addiction. *New England Journal of Medicine, 349*, 975-986.
- Cardenas, V.A., Studholme, C., Meyerhoff, D.J., Song, E., & Weiner, M.W. (2005). Chronic active heavy drinking modulates regional brain tissue volumes. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 138*, 115-130.
- Carter, C.S., Braver, T.S., Barch, D.M., Botvinick, M.M., Noll, D., & Cohen, J.D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science, 280*, 747-749.
- Carter, C.S., MacDonald, A.M., Botvinick, M.M., Ross, L.L., Stenger, V.A., Noll, D., & Cohen, J.D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97*, 1944-1948.
- Castellon, S.A., Hinkin, C.H., & Myers, H.C. (2000). Neuropsychiatric disturbance is associated with executive dysfunction in HIV-1 infection. *Journal of the International Neuropsychological Society, 6*, 336-347.
- Chait, L. D., & Pierri, J. (1992). Effects of smoked marijuana on human performance: A critical review. In: L. Murphy, & A. Bartke (Eds), *Marihuana/cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology* (pp 387-423). FL: CRC Press.
- Chambers, R.A., Taylor, J.R., & Potenza, M.N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry, 160*, 1041-1052.
- Chang, L., Ernst, T., Speck, O., Patel, H., DeSilva, M., Leonido-Yee, M. & Miller, E. N. (2002). Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Research Neuroimaging, 114*, 65-79.
- Chang, L., Grob, C. S., Ernst, T., Itti, L., Mishkin, F. S., Jose-Melchor, R., & Poland, R. (2000). Effects of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section, 98*, 15-28.



- Childress, A.R., Mozley, P.D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M., & O'Brien, C.P. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 11-18.
- Clark, L., Cools, R., & Robbins, T.W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition*, *55*, 41-53.
- Clark, L., Iversen, S.D., & Goodwin, G.M. (2001). A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in mania. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1605-1611.
- Clark, L., Robbins, T.W., Ersche, K.D., & Sahakian, B.J. (2006). Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biological Psychiatry* (en prensa).
- Co, B.T., Goodwin, D.W., Gado, M., Mikhael, M., & Hill, S.Y. (1977). Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. *Journal of the American Medical Association*, *237*, 1229-1230.
- Coffey, S.F., Gudlesky, G.D., Sladin, M.E., & Brady, K.T. (2003). Impulsivity and rapid discounting of delayed hypothetical rewards in cocaine-dependent individuals. *Experimental and Clinical Pharmacology*, *11*, 18-25.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 105-125.
- Cowan, R. L., Lyoo, I. K., Sung, S. O., Ahn, K. H., Kim, M. J., Hwang, J., Haga, E., Vimal, R. L. P., Lukas, S. E., & Renshaw, P. F. (2003). Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug and Alcohol Dependence*, *72*, 225-235.
- Cox, W.M., Hogan, L.M., Kristian, M.R., & Race, J.H. (2002). Alcohol attentional bias as a predictor of alcohol abusers' treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*, *68*, 237-243.
- Croft, R.J., Mackay, A.J., Mills, A., & Gruzelier, J. (2001). The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology*, *153*, 373-379.
- Crone, E.A., Somsen, R.J.M., Van Beek, B., & Van der Molen, M.W. (2004). Heart rate and skin conductance analysis of antecedents and consequences of decision making. *Psychophysiology*, *41*, 531-540.
- Cummings J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Annals of Neurology*, *50*, 873-880.
- Dafters, R.I., Hoshi, R., & Talbot, A.C. (2004). Contribution of cannabis and MDMA ("ecstasy") to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology*, *173*, 405-410.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes' error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnam.
- Damasio, H. (1995). *Human brain anatomy in computerized images*. Oxford: Oxford University Press.
- Danos, P., Kasper, S., Grunwald, F., Klemm, E., Krappel, C., Broich, K., Hoflich, G., Overbeck, B., Biersack, H.J., & Moller, H.J. (1998). Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology*, *37*, 194-199.
- Dao-Castellana, M.H., Samson, Y., Legault, F., Martinot, J.L., Aubin, H.J., Crouzel, C., Feldman, L., Barrucand, D., Rancurel, G., Feline, A., & Syrota, A. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal alcoholic subjects: Metabolic and neuropsychological findings. *Psychological Medicine*, *28*, 1039-1048.
- Darke, S., Sims, J., McDonald, S., & Wickes, W. (2000). Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction*, *95*, 687-695.
- Daumann, J., Fimm, B., Willmes, K., Thron, A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2003). Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Cognitive Brain Research*, *16*, 479-487.
- Daumann, J., Fischermann, T., Heekeren, K., Henke, K., Thron, A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2005). Memory-related hippocampal dysfunction in polydrug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacology*, *180*, 607-611.

- Daumann, J., Fischermann, T., Heekeren, K., Thron, A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, *56*, 349-355.
- Daumann, J., Fischermann, T., Pilatus, U., Thron, A., Moeller-Hartman, W., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neuroscience Letters*, *362*, 113-116.
- Daumann, J., Schnitker, R., Weidemann, J., Schnell, K., Thron, A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. *Neuroreport*, *15*, 1983-1987.
- Davidson, R.J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, *51*, 68-80.
- Davis, P.E., Liddiard, H., & McMillan, T.M. (2002). Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, *67*, 105-108.
- Dawes, M.A., Tarter, R.E., & Kirisci, L. (1997). Behavioral self-regulation: Correlates and 2 year follow-ups for boys at risk for substance abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, *45*, 165-176.
- De Bellis, M.D., Narasimhan, A., Thatcher, D.L., Keshavan, M.S., Soloff, P., & Clark, D.B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *29*, 1590-1600.
- De Bruin, E.A., Hulshoff, H.E., Bijl, S., Schnack, H.G., Fluitman, S., Böcker, K.B.E., Kenemans, J.L., Kahn, R.S., & Verbaten, M.N. (2005). Associations between alcohol intake and brain volumes in male and female moderate drinkers. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *29*, 656-663.
- Del Ser, T., González-Montalvo, J., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, *33*, 343-356.
- Desmond, J.E., Chen, S.H.A., DeRosa, E., Pryor, M.R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E.V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, *19*, 1510-1520.
- Di Sclafani, V., Tolou-Shams, M., Price, L.J., & Fein, G. (2002). Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, *66*, 161-171.
- Dom, G., D'haene, P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2006). Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: Differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction*, *101*, 50-59.
- Dom, G., Sabbe, B., Hulstijn, W., & Van den Brink (2005). Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging findings. *British Journal of Psychiatry*, *187*, 209-220.
- Duka, T., Townhend, J.M., Collier, K., & Stephens, D.N. (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *27*, 1563-1572.
- Dunn, B.D., Dalgleish, T., & Lawrence, A.D. (2006). The somatic-marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*, 239-271.
- Easton, C., & Bauer, L. O. (1996). Neuropsychological correlates of urine toxicology results. *Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *20*, 969-982.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., & Hoehe, M. R. (1999). Specific attentional disfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, *142*, 295-301.
- Eldreth, D.A., Matochik, J.A., Cadet, J.L., & Bolla, K.I. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, *23*, 914-920.

- Elliot, R., Rubinsztein, J.S., Sahakian, B.J., & Dolan, R.J. (2000). Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport*, *11*, 1739-1744.
- Ende, G., Wetzel, H., Walter, S., Weber-Fahr, W., Diehl, A., Hermann, D., Heinz, A., & Mann, K. (2005). Monitoring the effects of chronic alcohol consumption and abstinence on brain metabolism: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, *58*, 974-980.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J.A., Kurian, V., Cadet, J., Kimes, A.S., & London, E.D. (2002). Decision-making in a risk-taking task: A PET study. *Neuropsychopharmacology*, *26*, 682-691.
- Ernst, M., Grant, S.J., London, E.D., Contoreggi, C.S., Kimes, A.S., & Spurgeon, L. (2003). Decision-making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 33-40.
- Errico, A.L., King, A.C., Lovallo, W.R., & Parsons, O.A. (2002). Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *26*, 1198-1204.
- Ersche, K.D., Clark, L., London, M., Robbins, T.W. & Sahakian, B.J. (2006). Profile of executive and memory function associated with amphetamine and opiate dependence. *Neuropsychopharmacology (en prensa)*.
- Ersche, K.D., Fletcher, P.C., Lewis, S.J.G., Clark, L., Stocks-Gee, G., London, M., et al. (2005). Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine- and opiate-dependent individuals. *Psychopharmacology*, *180*, 612-623.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2005). *Annual Report 2005: The state of the drugs problem in Europe*. Descargado de: <http://ar2005.emcdda.eu.int/download/ar2005-en.pdf> el 6 de Diciembre de 2005.
- Everitt, B.J., & Robins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from action to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, *8*, 1481-1489.
- Fals-Stewart, W., & Lucente, S. (1994). The effect of neurocognitive status and personality functioning on length of stay in residential substance abuse treatment: An integrative study. *Psychology of Addictive Behaviors*, *8*, 1-12.
- Fein, G., Di Sclafani, V., & Meyerhoff, D. J. (2002). Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug and Alcohol Dependence*, *68*, 87-93.
- Fein, G., Klein, L., & Finn, P. (2004). Impairment on a simulated gambling task in long-term alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *24*, 1487-1491.
- Fellows, L.K., & Farah, M.J. (2005a). Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cerebral Cortex*, *15*, 58-63.
- Fellows, L.K., & Farah, M.J. (2005b). Dissociable elements of human foresight: a role for the ventromedial frontal lobes in framing the future, but not in discounting future rewards. *Neuropsychologia*, *43*, 1214-1221.
- Fillmore, M.T. (2003). Drug abuse as a problem of impaired control: current approaches and findings. *Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews*, *2*, 179-197.
- Fillmore, M.T., Rush, C.R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, *66*, 265-273.
- Fillmore, M.T., Rush, C.R., & Hays L. (2002). Acute effects of oral cocaine on inhibitory control of behavior in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, *67*, 157-167.
- Fillmore, M.T., & Weafer, J. (2004). Alcohol impairment of behavior in men and women. *Addiction*, *99*, 1237-1246.
- Finn, P.R. (2002). Motivation, working memory, and decision-making: a cognitive-motivational theory of personality vulnerability to alcoholism. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, *1*, 183-205.

- Finn, P.R., Justus, A., Mazas, C., & Steimetz, J.E. (1999). Working memory, executive processes and the effects of alcohol on Go/No-Go learning: testing a model of behavioral regulation and impulsivity. *Psychopharmacology*, *146*, 465-472.
- Fishbein, D.H., Eldreth, D.L., Hyde, C., Matochik, J.A., London, E.D., Contoreggi, C., Kurian, V., Kimes, A.S., Breeden, A., & Grant, S. (2005). Risky decision-making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Cognitive Brain Research*, *23*, 119-136.
- Fishbein, D.H., Hyde, C., Eldreth, D., London, E.D., Matochik, J., Ernst, M., Isenberg, N., Steckley, S., Schech, B. & Kimes, A. (2005). Cognitive performance and autonomic reactivity in abstinent drug abusers and nonusers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *13*, 25-40.
- Fishbein, D.H., Hyde, C., Eldreth, D., Paschall, M.J., Hubal, R., Das, A., Tarter, R., Ialongo, N., Hubbard, S., & Young, B. (2006). Neurocognitive skills moderate urban male adolescents' responses to preventive intervention materials. *Drug and Alcohol Dependence (en prensa)*.
- Fisk, J.E., Montgomery, C., Murphy, P., & Wareing, M. (2004). Evidence for executive deficits among users of MDMA (Ecstasy). *British Journal of Psychology*, *95*, 457-466.
- Fisk, J.E., & Sharp, C.A. (2004). Age-related impairments in executive functioning: updating, inhibition, shifting and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 874-890.
- Fletcher, P.C., & Henson, R.N. (2001). Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.
- Forman, S.D., Dougherty, G.G., Casey, B.J., Siegle, G.J., Braver, T.S., Barch, D.S., Stenger, V.A., Wick-Hull, C., Pizarov, L.A., & Lorensen, E. (2004). Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biological Psychiatry*, *55*, 531-537.
- Fox, H.C., Parrot, A.C., & Turner, J.J.D. (2001). Ecstasy use: Cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *Journal of Psychopharmacology*, *15*, 273-281.
- Franken, I.H.A. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *27*, 563-579.
- Franklin, T.R., Acton, P.D., Maldjian, J.A., Gray, J.D., Croft, J.R., Dackis, C.A., O'Brien, C.P., & Childress, A.R. (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological Psychiatry*, *51*, 134-142.
- Fried, P.A., Watkinson, B., & Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, *27*, 231-239.
- Gansler, D.A., Harris, G.J., Oscar-Berman, M., Streeter, C., Lewis, R.F., Ahmed, I., & Achong, D. (2000). Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *Journal of Studies on Alcohol*, *61*, 32-37.
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J-K., Sperry, L., & Ross, T.J. (2000). Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1789-1798.
- Garavan, H., Ross, T.J., Murphy, K., Roche, R.A.P., & Stein, E.A. (2002). Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: Inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage*, *27*, 1820-1829.
- Garavan H., & Stout, J.C. (2005). Neurocognitive insights into substance abuse. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*, 195-201.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T.C., & Meyerhoff, D.J. (2005). Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *78*, 263-273.
- Gazdzinski, S., Durazzo, T.C., Studholme, C., Song, E., Banys, P., & Meyerhoff (2005). Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *29*, 1484-1495.

- George, M.S., Anton, R.F., Bloomer, C., Teneback, C., Drobos, D.J., Lorberbaum, J.P., Nahas, Z., & Vincent, D.J. (2001). Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 345-352.
- Gerra, G., Baldaro, B., Zaimovic, A., Moi, G., Bussandri, M., Raggi, M.A. & Bambrilla, F. (2003). Neuroendocrine responses to experimentally-induced emotions among abstinent opioid-dependent subjects. *Drug and Alcohol Dependence*, *71*, 25-35.
- Gerra, G., Calbiani, B., Zaimovic, A., Sartori, R., Ugolotti, G., Ippolito, L., Delsignore, R., Rustichelli, P., & Fontanesi, B. (1998). Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, *83*, 117-126.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., Zambelli, U., Timpano, M., Neri, E., Marzocchi, G.F., Delsignore, R., & Bambrilla, F. (2000). Long-lasting effects of 3,4-methylenedioxy methamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biological Psychiatry*, *47*, 127-136.
- Giancola, P.R., & Tarter, R.E. (1999). Executive cognitive functioning and risk for substance abuse. *Psychological Science*, *10*, 203-205.
- Gillen, R. W., Kranzler, H. R., Bauer, L. B., Bursleson, J. A., Samarel, D., & Morrison, D. J. (1998). Neuropsychological findings in cocaine-dependent outpatients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *22*, 1061-1076.
- Gilman, S., Adams, K., Koeppe, R.A., Berent, S., Kluin, K.J., Modell, J.G., Kroll, P., & Brunberg, J.A. (1990). Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, *28*, 775-785.
- Goldberg, E., & Podell, K. (2000). Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*, 56-68.
- Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word Tests. A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale. Illinois: Stoelting Co.
- Goldstein, R.Z., Leskovjan, A.C., Hoff, A.L., Hitzemann, R., Bashan, F., Khalsa, S., Wang, G.J., Fowler, J.S., & Volkow, N.D. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *42*, 1447-1458.
- Goldstein, R.Z., & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1642-1652.
- Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., & Rajaram, S. (2001). Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport*, *12*, 2595-2599.
- Gonzalez, R., Rippeth, J.D., Carey, C.L., Heaton, R.K., Moore, D.J., Schweinsburg, B.C., Cherner, M., & Grant, I. (2004). Neurocognitive performance of methamphetamine users discordant for history of marijuana exposure. *Drug and Alcohol Dependence*, *76*, 181-190.
- Gonzalez, R., Vassileva, J., Bechara, A., Grbesic, S., Sworowski, L., Novak, R.M., Nunnally, G., & Martin, E.M. (2005). The influence of executive functions, sensation seeking, and HIV serostatus on the risky sexual practices of substance-dependent individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*, 121-131.
- Gottschalk, P.C., & Kosten, T.R. (2002). Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *68*, 95-104.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert, H.K., Fimm, B., & Sass, H. (2000). Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *68*, 719-725.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Thimm, B., Rezk, M., Hensen, G. & Daumann (2003). Memory impairment suggest hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy abusers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *27*, 819-827.
- Grace, J., & Malloy, P.F. (2001). *Frontal Systems Behavioral Scale (FrSBe): Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

- Graham, K. (2004). Disinhibition, impulse control, arousal and gender: understanding the mechanisms of alcohol's effects on aggression. *Addiction*, *99*, 1247-1254.
- Graham, K., West, P., & Wells, S. (2000). Evaluating theories of alcohol-related aggression using observation of young adults in bars. *Addiction*, *95*, 847-863.
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L. & Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta analytic review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*, 679-689.
- Grant, S., Contoreggi, C., & London, E.D. (2000). Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision-making. *Neuropsychologia*, *38*, 1180-1187.
- Grant, S., London, E., Newlin, D.B., Villemagne, V.L., Liu, X., Contoreggi, C., Phillips, R.I., Kimes, A.S., & Margolin, A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*, 12040-12045.
- Gruber, S.A., & Yurgelun-Todd, D.A. (2001). Neuropsychological correlates of drug abuse. En Kaufman, M.J. (Ed). *Brain imaging in substance abuse: research, clinical and forensic applications*. Humana Press Inc. Totowa: New Jersey.
- Gruber, S.A., & Yurgelun-Todd, D.A. (2005). Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: A pilot investigation. *Cognitive Brain Research*, *23*, 107-118.
- Grüsser, S.M., Wrase, J., Klein, S., Hermann, D., Smolka, M.N., Ruf, M., Weber-Fahr, W., Flor, H., Mann, K., Braus, D.F., & Heinz, A. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, *175*, 296-302.
- Guerra, D., Sole, A., Camí, J. & Tobena, A. (1987). Neuropsychological performance in opiate addicts after rapid detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*, *20*, 261-270.
- Halpern, J.H., Pope Jr., H.G., Sherwood, A.R., Barry, S., Hudson, J.I., & Yurgelun-Todd, D. (2004). Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxymethamphetamine in individuals with minimal exposure to other drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, *75*, 135-147.
- Hannerz, J., & Hindmarsh, T. (1983). Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Annals of Neurology*, *13*, 207-210.
- Hefferman, T. M., Jarvis, H., Rodgers, J., Scholey, A. B., & Ling, J. (2001). Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of ecstasy. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *16*, 607-612.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J, Hermann, D., Klein, S., Grüsser-Sinopoli, S.M., Flor, H., Braus, D.T., Buchholtz, H.G., Gründer, G., Schreckenberger, M., Smolka, M.N., Rösch, F., Mann, K., & Bartenstein, P. (2004). Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1783-1789.
- Heishman, S. J., Arasteh, K., & Stitzer, M. L. (1996). Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory and performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *58*, 93-101.
- Hester, R., Dixon, V., & Garavan, H. (2006). A consistent attentional bias for drug-related material in active cocaine users across word and picture versions of the emotional Stroop task. *Drug and Alcohol Dependence*, *28*, 251-257.
- Hester R., & Garavan H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence from discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*, *24*, 11017-11022.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Eling, P., & Lanz, M. (2004). Response shifting and inhibition, but not working memory, are impaired in long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology*, *18*, 203-211.
- Hinson, J.M., Jameson, T.L., & Whitney, P. (2002). Somatic markers, working memory, and decision making. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *2*, 341-353.
- Hoff, A. L., Riordan, H., Alpert, R., & Volkow, N. (1991). Cognitive function in chronic cocaine abusers. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, *13*, 60.

- Hoff, A. L., Riordan, H., Morris, L., Cestaro, V., Wieneke, M., Alpert, R., Wang, G.-J., & Volkow, N. (1996). Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Research, 60*, 167-176.
- Hornak, J., Rolls, E.T., & Wade, D. (1996). Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia, 34*, 247-261.
- Horner, M. D. (1997). Cognitive functioning in alcoholic patients with and without cocaine dependence. *Archives of Clinical Neuropsychology, 12*, 667-676.
- Hoshi, R., Bisla, J., & Curran, H.V. (2004). The acute and sub-acute effects of 'ecstasy' (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings. *Drug and Alcohol Dependence, 76*, 297-304.
- Ihara, H., Berrios, G.E., & London, M. (2000). Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 68*, 731-737.
- Jacobsen, L.K., Menci, W.E., Pugh, K.R., Skudlarski, P., & Krystal, J.H. (2004). Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects. *Psychopharmacology, 173*, 383-390.
- Jameson, T.L., Hinson, J.M., & Whitney, P. (2004). Components of working memory and somatic markers in decision-making. *Psychonomic Bulletin and Review, 11*, 515-520.
- Jentsch, J.D., & Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward related stimuli. *Psychopharmacology, 146*, 373-390.
- Johnson-Greene, D., Adams, K.M., Gilman, S., & Junck (2002). Relationship between neuropsychological and emotional functioning in severe chronic alcoholism. *The Clinical Neuropsychologist, 16*, 300-109.
- Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., Castelnaud, D., Malafosse, A., & Courtet, P. (2005). Impaired decision-making in suicide attempters. *American Journal of Psychiatry, 162*, 304-310.
- Jovanovski, D., Erb, S., & Zakzanis, K.K. (2005). Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*, 189-204.
- Kalechstein, A.D., Newton, T.F., & Leavengood, A.H. (2002). Apathy syndrome in cocaine dependence. *Psychiatry Research, 109*, 97-100.
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H.G., Gruber, S.A., & Yurgelun-Todd, D.A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology, 176*, 239-247.
- Kaufman, J.N., Ross, T.J., Stein, E.A., & Garavan, H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience, 23*, 7839-7843.
- Ke, Y., Streeter, C.C., Nassar, L.E., Sarid-Segal, O., Hennen, J., Yurgelun-Todd, D.A., Awad, L.A., Rendall, M.J., Gruber, S.A., Nason, A., Mudrick, M.J., Blank, S.R., Meyer, A.A., Knapp, C., Ciraulo, D.A., & Renshaw, P.F. (2004). Frontal GABA levels in cocaine dependence: a two-dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 130*, 283-293.
- Kelleher, L.M., Stough, C., Sergejew, A.A., & Rolfe, T. (2004). The effects of cannabis on information-processing speed. *Addictive Behaviors, 29*, 1213-1219.
- Kilts, C.D., Gross, R.E., Ely, T.D., & Drexler, K.P.G. (2004). The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *American Journal of Psychiatry, 161*, 233-241.
- Kilts, C.D., Schweitzer, J.B., Quinn, C.K., Gross, R.E., Faber, T.L., Muhammad, F., Ely, T.D., Hoffman, J.M., & Drexler, K.P.G. (2001). Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of General Psychiatry, 58*, 334-341.

- Kimberg, D.I., & Farah, M.J. (1993). A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex, organized behavior. *Journal of Experimental Psychology General*, *122*, 411-428.
- Kirby, K.N., & Petry, N.M. (2004). Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction*, *99*, 461-471.
- Kirby, K.N., Petry, N.M., & Bickel, W.K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of Experimental Psychology*, *128*, 78-87.
- Kish, S.J., Kalasinsky, K.S., Derkach, P., Schmunk, G.A., Guttman, M., Ang, L., Adams, V., Furukawa, Y., & Haycock, J.W. (2001). Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*, *24*, 561-567.
- Klüber, A., Murphy, K., & Garavan, H. (2005). Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory. *European Journal of Neuroscience*, *21*, 1984-1992.
- Knowlton, B.J., Mangels, J.A., & Squire, L.R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, *273*, 1399-1402.
- Knutson, B., & Cooper, J.C. (2005) Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current Opinion in Neurology*, *18*, 411-417.
- Kornreich, C., Blairy, S., Philippot, P., Dan, B., Foisy, M., Hess, U., Le Bon, O., Pelc, I. & Verbank, P. (2001). Impaired emotional facial expression recognition in alcoholism compared with obsessive-compulsive disorders and normal controls. *Psychiatry Research*, *102*, 235-248.
- Kornreich, C., Foisy, M., Philippot, P., Dan, P., Tecco, J., Noël, X., Hees, U., Pelec, I., & Verbank, P. (2003). Impaired emotional facial expression recognition in alcoholic, opiate dependent subjects, methadone maintenance subjects, and mixed alcohol-opiate antecedent subjects compared with normal controls. *Psychiatry Research*, *119*, 251-260.
- Kornreich, C., Philippot, P., Foisy, M-L., Blairy, S., Raynaud, E., Dan, B., Hess, U., Noël, X., Pelc, I., & Verbanck, P. (2002). Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, *37*, 394-400.
- Kosten, T. R. (1998). Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *49*, 133-144.
- Kubota, M., Nakazaki, S., Hirai, S., Saeki, N., Yamaura, A., & Kusaka, T. (2001). Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 non-alcoholic subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *71*, 104-106.
- Kuehnle, J., Mendelson, J.H., Davis, K.R., & New, P.F.J. (1977). Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *Journal of the American Medical Association*, *237*, 1231-1232.
- Lane, S.D., Cherek, D.R., Liewing, L.M., & Tcheremissine, O.V. (2005). Marijuana effects on human forgetting functions. *Journal of Experimental and Analytic Behavior*, *83*, 67-83
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (2001). *International Affective Picture System (IAPS). Technical Manual and Affective Ratings*. University of Florida, Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology.
- Laviola, G., Adriani, W., Terranova, M.L., & Gerra, G. (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *23*, 993-1010.
- Leber, W.R., Parsons, O.A., & Nichols, N. (1985). Neuropsychological test results are related to ratings of men alcoholics' therapeutic progress: a replicated study. *Journal of Studies on Alcohol*, *46*, 116-121.
- Lee, T.M., & Pau, C.W. (2002). Impulse control differences between abstinent heroin abusers and matched controls. *Brain Injury*, *16*, 885-889.
- Lejuez, C.W., Bornoalova, M.A., Daughters, S.B., & Curtin, J.J. (2005). Differences in impulsivity and sexual risk behaviour among inner-city crack/cocaine users and heroin users. *Drug and Alcohol Dependence*, *77*, 169-175.



- Leland, D.S., & Paulus, M.P. (2005). Increased risk-taking decision-making but not altered response to punishment in stimulant-using young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 83-90.
- Leri, F., Bruneau, J., & Stewart, J. (2003). Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*, 98, 7-22.
- Levine, B., Dawson, D., Boutet, I., Schwartz, M.L., & Stuss, D.T. (2000). Assessment of strategic self-regulation in traumatic brain injury: its relationship to injury severity and psychosocial outcome. *Neuropsychology*, 14, 491-500.
- Lim, K.O., Choi, S.J., Pomara, N., Wolkin, A., & Rotrosen, J.P. (2002). Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: A controlled diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry*, 51, 890-895.
- Lingford-Hughes, A.R., Wilson, S.J., Cunningham, V.J., Feeney, A., Stevenson, B., Brooks, D.J., & Nutt, D.J. (2005). GABA-benzodiazepine receptor function in alcohol dependence: a combined 11C-flumazenil PET and pharmacodynamic study. *Psychopharmacology*, 180, 595-606.
- Liu, X., Matochick, J. A., Cadet, J., & London E. D. (1998). Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology*, 18, 243-252.
- Loeber, R. T., & Yurgelun-Todd, D. A. (1999). Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. *Human Psychopharmacology, Clinical and Experimental*, 14, 291-304.
- Lubman, D.I., Yucel, M., & Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*, 99, 1491-1502.
- Lundqvist, T. (1995). Specific thought patterns in chronic cannabis smokers observed during treatment. *Life Sciences*, 56, 2141-2144.
- Lundqvist, T., Jönsson, S., & Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 437-443.
- Lyoo, I.K., Streeter, C.C., Ahn, K.H., Lee, H.K., Pollack, M.H., Silveri, M.M., Nassar, L., Levin, J.M., Sarid-Segal, O., Ciraulo, D.A., Renshaw, P.F., & Kaufman, M.J. (2004). White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131, 135-145.
- Lyvers, M. (2000). "Loss of control" in alcoholism and drug addiction: a neuroscientific interpretation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 225-249.
- Lyvers, M., & Yakimoff, M. (2003). Neuropsychological correlates of opioid dependence and withdrawal. *Addictive Behaviors*, 28, 605-611.
- MacDonald, A.W. 3rd, Cohen, J.D., Stenger, V.A., & Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288, 1835-1838.
- Madden, G.J., Bickel, W.K., & Jacobs, E.A. (1999). Discounting of delayed rewards in opioid-dependent outpatients: exponential or hyperbolic discounting functions?. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7, 284-293.
- Madden, G.J., Petry, N.M., Badger, G.J., & Bickel, W.K. (1997). Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 5, 256-262.
- Maia, T.V., & McLelland, J.V. (2004). A re-examination of the evidence for the somatic marker hypothesis: What participants really know about the Iowa gambling task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 9, 16075-16080.
- Makris, N., Gasic, G.P., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Gastfriend, D.R., Elman, I., Albaugh, M.D., Hodge, S.M., Ziegler, D.A., Sheahan, F.S., Caviness, V.S., Tsuang, M.T., Kennedy, D.N., Hyman, S.E., Rosen, B.R., & Breiter, H.C. (2004). Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron*, 44, 729-740.

- Manes, F., Sahakian, B.J., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., & Robbins, T.W. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, *125*, 624-639.
- Manschreck, T. C., Schneyer, M. L., Weinstein, C. C., Laughery, J., Rosenthal, J., Celada, T., & Berner, J. (1990). Freebase cocaine and memory. *Comprehensive Psychiatry*, *31*, 369-375.
- Marczinski, C.A., Abroms, B.D., Van Selst, M., & Fillmore, M.T. (2005). Alcohol induced impairment of behavioral control: differential effects on engaging vs. disengaging responses. *Psychopharmacology*, *182*, 452-459.
- Markianos, M., & Stefanis, C. (1982). Effects of acute cannabis use and short-term deprivation on plasma prolactin and dopamine-beta-hydroxylase in long-term users. *Drug and Alcohol Dependence*, *9*, 251-255.
- Martin, C.O., Denburg, N.L., Tranel, D., Granner, M.A., & Bechara, A. (2004). The effects of vagus nerve stimulation on decision-making. *Cortex*, *40*, 605-612.
- Martin, E.M., Novak, R.M., Fendrich, M., Vassileva, J., Gonzalez, R., Grbesic, S., Nunnally, G., Sworowsky, L. (2004). Stroop performance in drug users classified by HIV and Hepatitis C virus serostatus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 298-300.
- Martin, E.M., Pitrak, D.L., Rains, N.A., Grbesic, S., Pursell, K., Nunnally, G., & Bechara, A. (2003). Delayed nonmatch to sample performance in HIV-seropositive and HIV-seronegative polydrug abusers. *Neuropsychology*, *17*, 283-288.
- Martin, E.M., Pitrak, D.L., Weddington, W., Rains, N.A., Nunnally, G., Nixon, H., Grbesic, S., Vassileva, J., & Bechara, A. (2004). Cognitive impulsivity and HIV serostatus in substance dependent males. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 931-938.
- Martinez, D., Gil, R., Slifstein, M., Hwang, D-R, Huang, Y., Perez, A., Kegeles, L., Talbot, P., Evans, S., Krystal, J., Laurelle, M., & Abi-Dargham, A. (2005). Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biological Psychiatry*, *58*, 779-786.
- Mathew, R.J., Wilson, W.H., Coleman, R.E., Turkington, T.G., & DeGrado, T.R. (1997). Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sciences*, *60*, 2075-2089.
- Matochik, J.A., Eldreth, D.A., Cadet, J.L., & Bolla, K.I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *77*, 23-30.
- Matochik, J.A., London, E.D., Eldreth, D.A., Cadet, J-L., & Bolla, K.I. (2003). Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, *19*, 1095-1102.
- Mazas, C.A., Finn, P.R., & Steinmetz, J.E. (2000). Decision-making biases, antisocial personality, and early onset alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *24*, 1036-1040.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R.F., & Ricaurte, G.A. (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*, *352*, 1433-1437.
- McCann, U.D., Szabo, Z., Seckin, E., Rosenblatt, P., Mathews, W.B., Ravert, H.T., Dannals, R.F., & Ricaurte, G.A. (2005). Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [<sup>11</sup>C]McN5652 and [<sup>11</sup>C]DASB. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 1741-1750.
- McCardle, K., Luebbers, S., Carter, J.D., Croft, R.J., & Stough, C. (2004). Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology*, *173*, 434-439.
- McGuire, P. (2000). Long-term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicology Letters*, *112-113*, 153-156.
- McKetin, R., & Mattick, R. P. (1998). Attention and memory in illicit amphetamine users: comparison with non-drug-using-controls. *Drug and Alcohol Dependence*, *50*, 181-184.
- Miller, L. (1990). Neuropsychodynamics of alcoholism and addiction: Personality, psychopathology, and cognitive style. *Journal of Substance Abuse Treatment* *7*, 31-49.
- Mintzer, M.Z., Copersino, M.L., & Stitzer, M.L. (2005). Opioid abuse and cognitive performance. *Drug and Alcohol Dependence*, *78*, 225-230.

- Mintzer, M.Z., & Stitzer, M.L. (2002). Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 67, 41-51.
- Mitchell, D.G.V., Colledge, E., Leonard, A., & Blair, R.J.R. (2002). Risky decisions and response reversal: is there evidence of orbitofrontal cortex dysfunction in psychopathic individuals. *Neuropsychologia*, 40, 2013-2022.
- Mittenberg, W., & Motta, S. (1993). Effects of chronic cocaine abuse in memory and learning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8, 477-483.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzky, A. H., & Howerther, A. (2000). The unity and diversity of executive function and their contribution to complex frontal lobe tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Moeller, F.G., Hasan, K.M., Steinberg, J.L., Kramer, L.A., Dougherty, D.M., Valdes, I., Swann, A.C., Barrat, E.S., & Narayana, P.A. (2005). Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30, 610-617.
- Moeller, F.G., Steinberg, J.L., Dougherty, D.M., Narayana, P.A., Kramer, L.A., & Renshaw, P.F. (2004). Functional MRI study of working memory in MDMA users. *Psychopharmacology*, 177, 185-194.
- Monterosso, J.R., Aron, A.R., Cordova, X., Xu, J., & London, E.D. (2005). Deficits in response inhibition associated with chronic methamphetamine abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 79, 273-277.
- Monterosso, J., Ehrman, R., Napier, K., O'Brien, C.P., & Childress, A.R. (2001). Three decision-making tasks in cocaine-dependent patients: do they measure the same construct. *Addiction*, 96, 1825-1837.
- Morgan, A.B., & Lilienfeld, S.O. (2000). A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clinical Psychology Review*, 20, 113-136.
- Morgan, M.J. (1998). Recreational use of MDMA ("ecstasy") is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*, 19, 252-264.
- Morgan, M.J. (1999). Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology*, 141, 30-36.
- Morgan, M.J., Impallomeni, L.C., Pirona, A., & Rogers, R.D. (2006). Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls. *Neuropsychopharmacology (en prensa)*.
- Morgan, M.J., McFie, L., Fleetwood, L.H., & Robinson, J.A. (2001). Ecstasy (MDMA): Are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology*, 159, 294-303.
- Moriyama, Y., Mimura, M., Kato, M., Yoshino, A., Hara, T., Kashima, H., Kato, A., & Watanabe, A. (2002). Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 26, 1239-1244.
- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 357-368.
- Noël, X., Paternot, J., Van der Linden, M., Sferazza, R., Verhas, M., Hanak, M., Kornreich, C., Martin, P., De Mol, J., Pelc, I., & Verbanck, P. (2001). Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measured by <sup>99</sup>Tc-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol & Alcoholism*, 36, 556-563.
- Noël, X., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Colmant, M., Hanak, C., Verbanck, P., & Bechara, A. (2005). Cognitive biases toward alcohol-related words and executive deficits in polysubstance abusers with alcoholism. *Addiction*, 100, 1302-1309.
- Noël, X., Van der Linden, M., Schmidt, N., Sferazza, R., Hanak, C., Le Bon, O., De Mol, J., Kornreich, C., Pelc, I., & Verbanck, P. (2001). Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1152-1158.

- Norris, G., & Tate, R.L. (2000). The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS): ecological, concurrent and construct validity. *Neuropsychological Rehabilitation*, *10*, 33-45.
- Obrocki, J., Schmoldt, A., Buchert, R., Andresen, B., Petersen, K., & Thomasius, R. (2002). Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicology Letters*, *127*, 285-297.
- O'Leary, D.S., Block, R.I., Koeppe, J.A., Flaum, M., Schultz, S.K., Adreassen, N.C., Ponto, L.B., Watkins, G.L., Hurtig, R.R., & Hichwa, R.D. (2002). Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology*, *26*, 802-816.
- O'Malley, S., Adamse, M., Heaton, R. K., & Gawin, F. H. (1990). Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *18*, 131-144.
- O'Malley, S. S., & Gawin, F. H. (1990). Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. In: J.W. Spencer, & J.J. Boren (Eds.), *Residual Effects of Abused Drugs in Behavior* (pp. 179-190). MD: US Department of Health and Human Services.
- O'Neill, J., Cardenas, V.A., & Meyerhoff, D.J. (2001). Sperate and interactive effects of cocaine and alcohol dependence on brain structures and metabolites. *Addiction Biology*, *6*, 347-361.
- Ornstein, T.J., Iddon, J.L., Baldacchino, A.M., Sahakian, B.J., London, M., Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2000). Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*, *23*, 113-126.
- Ozonoff, S., Pennington, B.F., & Rogers, S.J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *32*, 1081-1105.
- Page, J. B., Fletcher, J., & True, W. R. (1988). Psychosociocultural perspectives on chronic cannabis use: The Costa Rican follow up. *Journal of Psychoactive Drugs*, *20*, 57-65.
- Paine, T.A., Dringenberg, H.C., & Olmstead, M.C. (2003). Effects of chronic cocaine on impulsivity: relation to cortical serotonin mechanisms. *Behavioral Brain Research*, *147*, 135-147.
- Parkin, A.J. (1998). The central executive does not exist. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*, 518-22.
- Parrot, A.C., Lees, A., Garnham, N., Jones, M., & Wesnes, K. (1998). Cognitive performance in recreational users of MDMA or "ecstasy": evidence for memory deficits. *Journal of Psychopharmacology*, *12*, 79-83.
- Pascual-Leone, A., Dhuna, A., & Anderson, D.C. (1991). Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology*, *4*, 34-38.
- Pau, C.W.H., Lee T.M.C., & Chan S.F. (2002). The impact of heroin on frontal executive functions. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*, 663-670.
- Paulus, M.P. (2005). Neurobiology of decision-making: quo vadis?. *Cognitive Brain Research*, *23*, 2-10.
- Paulus, M.P., Hozack, N., Frank, L., Brown, G.B., & Schuckit, M.A. (2003). Decision-making by methamphetamine-dependent subjects is associated with error-rate independent decrease in prefrontal and parietal activation. *Biological Psychiatry*, *53*, 65-74.
- Paulus, M.P., Hozack, N., Zauscher, B.E., Frank, L., Brown, G.B., Braff, D.L., & Schuckit, M.A. (2002). Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, *26*, 53-63.
- Paulus, M.P., Tapert, S.F., & Schuckit, M.A. (2005). Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision-making predicts relapse. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 761-768.
- Perry, J.L., Larson, E.B., German, J.P., Madden, G.J., & Carroll, M.E. (2005). Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology*, *178*, 193-201.
- Petry, N.M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*, *154*, 243-250.

- Petry, N.M., Bickel, W.K., Arnett, M. (1998). Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction*, *93*, 729-738.
- Pezawas, L. M., Fischer, G., Diamant, K., Schneider, C., Schindler, S. D., Thurnher, M., Ploechl, W., Eder, H., & Kasper, S. (1998). Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: Stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *83*, 139-147.
- Pezawas, L. M., Fischer, G., Podreka, I., Schindler, S., Brücke, T., Jagsch, R., Thurnher, M., & Kasper, S. (2002). Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychobiology*, *45*, 67-73.
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E.V. (2006). Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiology of Aging* (*en prensa*).
- Pfefferbaum, A., Desmond, J.E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G.H., & Sullivan, E.V. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: An fMRI study. *Neuroimage*, *14*, 7-20.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, A.V., Mathalon, D.H., Shear, P.K., Rosenbloom, M.J., & Lim, K.O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *19*, 1177-1191.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, A.V., Rosenbloom, M.J., Mathalon, D.H., & Lim, K.O. (1998). A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a five year period. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 905-912.
- Pope, H.G., Gruber, A.J., Hudson, J.L., Huestis, M.A. & Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 909-915.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., & Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, *38*, 25-34.
- Quednow, B.B., Kuhn, K.U., Hoppe, C., Westheide, J., Maier, W., & Wagner, M. (2006). Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology*, *20*, 1-14.
- Rapeli, P., Kivisaari, R., Autti, T., Kähkönen, S., Puuskari, V., Jokela, O., & Kalska, H. (2006). Cognitive function during short-term abstinence from opioid dependence: a comparison to age, gender, and verbal intelligence matched controls. *BMC Psychiatry* (*en prensa*).
- Remijnse, P.L., Nielen, M.M.A., Uylings, H.B.M., & Veltman, D.J., (2005). Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: An event-related fMRI study. *Neuroimage*, *26*, 609-618.
- Reneman, L., Booij, J., de Bruin, K., Reitsma, J.B., de-Wolff, F.A., Gunning, W.B., den-Heeten, G.J., & van den Brink, W. (2001). Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet*, *358*, 1864-1869.
- Reneman, L., Booij, J., Schmand, B., Van der Brink, W., & Gunning, B. (2000). Memory disturbances in ecstasy users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology*, *148*, 322-324.
- Reneman, L., Lavalaye, J., Schmand, B., de Wolff, F.A., van den Brink, W. den Heeten, G.J., & Booij, J. (2001). Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 901-906.
- Risinger, R.C., Salmeron, B.J., Ross, T.J., Amen, S.L., Sanfilipo, M., Hoffman, R.G., Bloom, A.S., Garavan, H., & Stein, E.A. (2005). Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, *28*, 904-914.
- Robbins, S.J., & Ehrman, R.N. (2004). The role of attentional bias in substance abuse. *Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews*, *3*, 243-260.
- Robbins, T.W. (2000). Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Experimental Brain Research*, *133*, 130-138.

- Roberts, A.C., Robbins, T.W., & Weiskrantz, L. (1998). *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*. New York: Oxford University Press.
- Robinson, J.E., Heaton, R.K. & O'Malley, S.S. (1999). Neuropsychological functioning in cocaine abusers with and without alcohol dependence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 10-19.
- Robinson, T.E., & Berridge, K.E. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Robinson, T.E., & Kolb, B. (1999). Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine and cocaine. *European Journal of Neurosciences*, 11, 1598-1604.
- Robinson, T.E., & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47, 33-46.
- Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J.F.W., Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20, 322-339.
- Rogers, R.D., & Robbins, T.W. (2001). Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 250-257.
- Rolls, E.T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11-29.
- Rose, J.S., Branchey, M., Buydens-Branchey, L., Stapleton, J.M., Chasten, K., Werrell, A., & Maayan, M.L. (1996). Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99-m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 67, 39-47.
- Roselli, M., & Ardila, A. (1996). Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 122-135.
- Rotheram-Fuller, E., Shoptaw, S., Berman, S.M., & London, E.D. (2004). Impaired performance in a test of decision-making by opiate-dependent tobacco smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 73, 79-86.
- Rounsaville, B. J., Novelly, R., Kleber, H., & Jones, C. (1981). Neuropsychological impairment in opiate addicts: Risk Factors. In: R.B. Millman, P. Cushman & J. H. Lowison (Eds.), *Research developments in drug and alcohol abuse* (pp 79-90). New York: New York Academy of Sciences.
- Ruff, C.C., Knauff, M., Fangmeier, T., & Spreer, J. (2003). Reasoning and working memory: common and distinct neuronal processes. *Neuropsychologia*, 41, 1241-1253.
- Salo, R., Nordahl, T.E., Possin, K., Leamon, M., Gibson, D.R., Galloway, G.P., Flynn, N.M., Henik, A., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E.V. (2002). Preliminary evidence of reduced cognitive inhibition in methamphetamine-dependent individuals. *Psychiatry Research*, 111, 65-74.
- Sato, W., Kubota, Y., Okada, T., Murai, T., Yoshikawa, S., Sengoku, A. (2002). Seeing happy emotion in fearful and angry faces: qualitative analysis of facial expression recognition in a bilateral amygdala-damaged patient. *Cortex*, 38, 727-742.
- Scheurich, A. (2005). Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18, 319-323.
- Schlaepfer, T. E., Pearlson, G. D., Wong, D. F., Marenco, S., & Dannals, R. F. (1997). PET study of competition between intravenous cocaine and [<sup>11</sup>C]Raclopride at dopamine receptors in human subjects. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1209-1213.
- Schore, A. (1994). *Affect regulation and the origin of the self: The neurobiology of emotional development*. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ.
- Schulte, T., Sullivan, E.V., Mueller-Oehring, E.M., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2005). Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, 15, 1384-1392.

- Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., & Fedio, P. (1989). Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases in Childhood*, *143*, 1214-1219.
- Schweinsburg, A.D., Schweinsburg, B.C., Cheung, E.H., Brown, G.G., Brown, S.A., & Tapert, S.F. (2005). fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *79*, 201-210.
- Sedó, M. (2005). *Test de los Cinco Dígitos: Five Digit Test*. TEA Ediciones, Madrid.
- Sekine, Y., Iyo, M., Ouchi, Y., Matsunaga, T., Tsukada, H., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, B. A., Takei, N., & Mori, N. (2001). Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1206-1214.
- Selby, M.J., & Azrin, R.L. (1998). Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, *50*, 39-45.
- Semple, D.M., Ebmeier, K.P., Glubus, M.F., O'Carroll, R.F., & Johnstone, F.C. (1999). Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ("ecstasy") users. *British Journal of Psychiatry*, *175*, 63-69.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J.L. (2005). A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *Neuroimage*, *24*, 580-585.
- Shallice, T., & Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Sciences*, *351*, 1405-1411.
- Shimoyama, H., Aihara, M., Fukuyama, H., Hashikawa, K., Aoyagi, K., Goldberg, E., & Nakazawa, S. (2004). Context-dependent reasoning in a cognitive bias task Part II. SPECT activation study. *Brain and Development*, *26*, 37-42.
- Simon, N.G., & Mattick, R.P. (2002). The impact of regular ecstasy use on memory function. *Addiction*, *97*, 1523-1529.
- Simon, S.L., Domier, C.P., Sim, T., Richardson, K., Rawson, R.A., & Ling, W. (2002). Cognitive performance of current methamphetamine and cocaine abusers. *Journal of Addictive Diseases*, *21*, 61-74.
- Soloff, P.H., Lynch, K.G., & Moss, H.B. (2000). Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *24*, 1609-1619.
- Solowij, N., & Grenyer, B.F.S. (2002). Are the adverse consequences of cannabis use age-dependent. *Addiction*, *97*, 1083-1086.
- Solowij, N., Stephens, R.S., Roffman, R.A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M. et al. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Journal of the American Medical Association*, *287*, 1123-1131.
- Specka, M., Finkbeiner, T., Lodemann, E., Leifert, K., Kluwig, J., & Gastpart, M. (2000). Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. *European Addiction Research*, *6*, 8-19.
- Spinella M. (2003). Relationship between drug use and prefrontal-associated traits. *Addiction Biology*, *8*, 67-74.
- Stormark, K.M., Laberg, J.C., Nordby, H., & Hugdahl, K. (2000). Alcoholics' selective attention to alcohol stimuli: automated processing? *Journal of Studies on Alcohol*, *61*, 18-23.
- Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P.L., & Rossi, A. (1999). Schizophrenic patients use context-independent reasoning more often than context-dependent reasoning as measured by the Cognitive Bias Task (CB): a controlled study. *Schizophrenia Research*, *37*, 45-51.
- Stout, J.C., Busemeyer, J.R., Lin, A., Grant, S.J., Bonson, K.R. (2004). Cognitive modeling analysis of decision-making processes in cocaine abusers. *Psychonomic Bulletin & Review*, *11*, 742-747.
- Stout, J.C., Ready, R.E., Grace, J., Malloy, P.F., & Paulsen, J.S. (2003). Factor analysis of the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe). *Assessment*, *10*, 79-85.

- Stout, J.C., Rock, S.L., Campbell, M.C., Busemeyer, J.R., & Finn, P.R. (2005). Psychological processes underlying risky decisions in drug abusers. *Psychology of Addictive Behaviors, 19*, 148-157.
- Stuss, D.T., & Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research, 63*, 289-298.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Shallice, T., Picton, T.W., Binus, M.A., MacDonald, R., Borowiec, A., & Katz, D.I. (2005). Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia, 43*, 396-417.
- Stuss, D.T., & Knight, R.T. (Eds) (2002). *Principles of frontal lobe functioning*. New York: Oxford University Press.
- Stuss, D.T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology, 53*, 401-433.
- Sullivan, E.V., Marsh, L., Mathalon, D.H., Lim, K.O., & Pfefferbaum, A. (1995). Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic aging chronic alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research, 19*, 110-122.
- Sullivan, E.V., Marsh, L., Mathalon, D.H., Lim, K.O., & Pfefferbaum, A. (1996). Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter deficits. *Alcoholism Clinical and Experimental Research, 20*, 348-354.
- Sullivan, E.V., & Pfefferbaum, A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology, 180*, 583-594.
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive performance in detoxified alcoholic men. *Alcoholism Clinical and Experimental Research, 24*, 611-621.
- Swick, D., & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia, 40*, 1240-1253.
- Taffe, M.A., Davis, S.A., Yuan, J., Schroeder, R., Hatzidimitriou, G., Parsons, L.H., Ricaurte, G.A., & Gold, L.H. (2002). Cognitive performance of MDMA-treated rhesus monkeys: sensitivity to serotonergic challenge. *Neuropsychopharmacology, 27*, 993-1005.
- Tapert, S.F., Brown, G.G., Baratta, M.V., & Brown, S.A. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive Behaviors, 29*, 33-50.
- Tapert, S.F., Brown, G.G., Kindermann, S.S., Cheung, E.H., Frank, L.R., & Brown, S.A. (2001). fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism Clinical and Experimental Research, 25*, 236-245.
- Tapert, S.F., Ozyurt, S.S., Myers, M.G., & Brown, S.A. (2004). Neurocognitive ability in adults coping with alcohol and drug relapse temptations. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 30*, 445-460.
- Tarter, R.E., Kirisci, L., Mezzich, A., Cornelius, J.R., Pajer, K., Vanyukov, M., Gardner, W., Blackson, T., & Clark, D. (2003). Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *American Journal of Psychiatry, 160*, 1078-1085.
- Teichner, G., Horner, M. D., Roitzsch, J. C., Herron, J., & Thevos, A. (2002). Substance abuse treatment outcomes for cognitively impaired and intact outpatients. *Addictive Behaviors, 27*, 751-763.
- Tekin, S., & Cummings, J.L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research, 53*, 647-654.
- Thomasius, R., Petersen, K., Buchert, R., Andresen, B., Zapletalova, P., Wartberg, L., Nebeling, B., & Schmoldt, A. (2003). Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecsatsy (MDMA) users. *Psychopharmacology, 167*, 85-96.
- Toomey, R., Lyons, M. J., Eisen, S. A., Xian, H., Chantarujipakong, S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). A twin study of the neuropsychological consequences of stimulant abuse. *Archives of General Psychiatry, 60*, 303-310.
- Toplak, M.E., Jain, U., & Tannock, R. (2005). Executive and motivational processes in adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions, 1*, 1: 8.



- Townshend, J.M., & Duka, T. (2003). Mixed emotions: alcoholics' impairment in the recognition of specific facial expressions. *Neuropsychologia*, *41*, 773-782.
- Tranel, D. (2000). Electrodermal activity in cognitive neuroscience: Neuroanatomical and neuropsychological correlates. In: Lane, R.D. & Nadel, L. (Eds), *Cognitive Neuroscience of Emotion* (pp: 192-224) Oxford University Press: New York.
- Tucker, K.A., Potenza, M.N., Beauvais, J.E., Browndyke, J.N., Gottschalk, C., & Kosten, T.R. (2004). Perfusion abnormalities and decision-making in cocaine dependence. *Biological Psychiatry*, *56*, 527-530.
- Turnbull, O.H., Evans, C.E., Bunce, A., Carzolio, B., & O'Connor, J. (2005). Emotion based learning and central executive resources: an investigation of intuition and the Iowa Gambling Task. *Brain and Cognition*, *57*, 244-247.
- Tutus, A., Kugu, N., Sofuoglu, S., Nardali, M., Simsek, A., Karaaslan, F., & Gonul, A.S. (1998). Transient frontal hypoperfusion in Tc-99m hexamethylpropyleneamineoxime single photon emission computed tomography imaging during alcohol withdrawal. *Biological Psychiatry*, *43*, 923-928.
- van Honk, J., Hermans, E.J., Putman, P., Montagne, B., & Schutter, D.J. (2002). Defective somatic-markers in subclinical psychopathy. *Neuroreport*, *13*, 1025-1027.
- Vanyukov, M.M., Tarter, R.E., Kirisci, L., Kirillova, G.P., Maher, B.S., Clark, D.B. (2003). Liability to substance use disorders: I. Common mechanisms and manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*, 507-515.
- Varma, V. K., Malhotra, A. K., Dang, R., Das, K., & Nehra, R. (1988). Cannabis and cognitive function: a prospective study. *Drug and Alcohol Dependence*, *21*, 147-152.
- Velligan, D.I., Ritch, J.L., Sui, D., DiCocco, M., & Huntzinger, C.D. (2002). Frontal Systems Behavior Scale in schizophrenia: relationship with psychiatric symptomatology, cognition and adaptive function. *Psychiatry Research*, *113*, 227-236.
- Verbaten, M.N. (2003). Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Human Pharmacology-Clinical and Experimental*, *18*, 281-290.
- Verdejo, A., Orozco-Giménez, C., Meersmans Sánchez-Jofre, M., Aguilar de Arcos, F., & Pérez-García (2004). Impacto de la gravedad del consumo de drogas de abuso sobre distintos componentes de la función ejecutiva. *Revista de Neurología*, *38*, 1109-1116.
- Verdejo, A., Toribio, I., Orozco, C., Puente, K.L., & Pérez-García, M. (2005). Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, *78*, 283-288.
- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E.C., & Pérez-García, M. (2006). Decision-making and the Iowa Gambling Task: Ecological validity in individuals with substance dependence. *Psychologica Belgica: Special Issue On Experimental Psychopathology (en prensa)*.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F., & Pérez-García, M. (2005a) Differential effects of MDMA, cocaine and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addictive Behaviors*, *30*, 89-101.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F., & Pérez-García, M. (2005b). Effects of executive impairments on maladaptive explanatory styles in substance abusers: clinical implications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*, 67-80.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Orozco, C., & Pérez-García, M. (2004). Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant and opioid abuse. *Neuropsychology Review*, *14*, 1-41.
- Verdejo-García, A., Pérez-García, M., & Bechara, A. (2006). Emotion, Decision-Making and Substance Dependence: A Somatic-Marker Model of Addiction. *Current Neuropharmacology*, *4*, 17-31.
- Verdejo-García, A., Recknor, E., Rivas, C., Sánchez-Barrera, M., Pérez-García, M., & Bechara, A. (2005). The role of the personality traits of sensitivity to reward and punishment on the decision-making

- deficits of substance abusers (Poster). Annual Meeting of the International Neuropsychological Society (St. Louis, USA). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(S2), 97.
- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., López-Torrecillas, F., & Pérez-García, M. (2006). Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addictive Behaviors (en prensa)*.
- Verdejo-García, A., Vilar-López, R., Pérez-García, M., Podell, K., & Goldberg, E. (2006). Altered adaptive but not veridical decision-making in substance dependent individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 90-99.
- Verkes, R. J., Gijsman, H. J., Pieters, M. S. M., Schoemaker, R. C., Visser, S., Kuijpers, M., Pennings, J. M., Bruin, D., Van de Wijngaart, G., Van Gerven, J. M. A., & Cohen, A. F. (2001). Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology*, 153, 196-202.
- Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G., Fowler, J. S., Ding, Y., Sedler, M., Logan, J., Franceschi, D., Gatley, J., Hitzemann, R., Gifford, A., Wong, C., & Pappas, N. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 158, 2015-2021.
- Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M. J., Gatley, S. J., Hitzeman, R., Ding, Y., Wong, C. & Logan, J. (2001). Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, 158, 383-389.
- Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2000). Addiction: a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 318-325.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., & Wang, G.J. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47, 3-13.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Hitzeman, R., Logan, J., Schlyer, D.J., Dewey, S.L., & Wolf, A.P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14, 169-177.
- Volkow, N.D., Gillespie, H., Mullani, N., Tancredi, L., Grant, C., Valentine, A., & Hollister, L. (1996). Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 67, 29-38.
- Volkow, N.D., Mullani, N., Gould, K.L., Adler, S., & Krajewsky, K. (1988). Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 152, 641-148.
- Volkow, N.D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzeman, R., Chen, A. D., Dewey, S. L., & Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Hitzemann, R.J., Ding, Y.S., Pappas, N., Shea, C., & Piscani, K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 20, 1594-1598.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Manyard, L., Fowler, J.S., Jayne, B., Telang, F., Logan, J., Ding, Y.S., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Wong, C., & Pappas, N. (2002). Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Research*, 116, 163-172.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Overall, J.E., Hitzemann, R., Fowler, J.S., Pappas, N., Frecska, E., & Piscani, K. (1997). Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 21, 1278-1284.
- Von Geusau, N.A., Stalenhoef, P., Huizinga, M., Snel, J., & Ridderinkhof, K.R. (2004). Impaired executive function in male MDMA ("ecstasy") users. *Psychopharmacology*, 175, 331-341.
- Vuchinich, R.E., & Simpson, C.A. (1998). Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 292-305.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Chang, L., Miller, E., Sedler, M., Hitzemann, R., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., & Fowler, J.S. (2004). Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *American Journal of Psychiatry*, 161, 242-248.

- Wang, G.J., Volkow, N.D., Fowler, J. S., Logan, J., Hitzemann, R.J., Pappas, N.S., & Piscani, K. (1997). Dopamine D<sub>2</sub> receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, *16*, 174-182.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Roque, C.T., Cestaro, V.L., Hitzemann, R.J., Cantos, E.L., Levy, A.V., & Dhawan, A.P. (1993). Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychological testing. *Radiology*, *186*, 59-65.
- Wang, L., McCarthy, G., Song, A.W., & Labar, K.S. (2005). Amygdala activation to sad pictures during high-field (4 tesla) functional magnetic resonance imaging. *Emotion*, *5*, 12-22.
- Wareing, M., Fisk, J. E., & Murphy, P. N. (2000). Working memory deficits in current and previous users of MDMA ("ecstasy"). *British Journal of Psychology*, *91*, 181-188.
- Wareing, M., Fisk, J. E., & Murphy, P. N. (2004). Visuospatial memory impairments in users of MDMA ("ecstasy"). *Psychopharmacology*, *173*, 391-397.
- Wareing, M., Fisk, J.E., Murphy, P.N., & Montgomery, C. (2005). Visuo-spatial working memory deficits in current and former users of MDMA ("ecstasy"). *Human Psychopharmacology*, *20*, 115-123.
- Weijers, H., Wiesbeck, G., & Boning, J. (2001). Reflection-impulsivity, personality and performance: A psychometric and validity study of the Matching Familiar Figures Test in detoxified alcoholics. *Personality and Individual Differences*, *31*, 731-754.
- Wendt, P.E., & Risberg, J. (2001). Ethanol reduces rCFB activation of left dorsolateral prefrontal cortex during a verbal fluency task. Ethanol reduces rCFB activation of left dorsolateral prefrontal cortex during a verbal fluency task. *Brain and Language*, *77*, 197-215.
- Wexler, B.E., Gottschalk, C.H., Fulbright, R.K., Prohovnik, I., Lacadie, C.M., Rounsaville, B.J., & Gore, J.C. (2001). Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 86-95.
- Whalen, P.J., Kagan, J., Cook, R.G., Davis, F.C., Kim, H., Polis, S., McLaren, D.G., Somerville, L.H., McLean, A.A., Maxwell, J.S., & Johnstone, T. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eyes whiles. *Science*, *306*, 2061.
- White (1996). Addictive drugs as reinforcers: Multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, *91*, 921-949.
- Whitlow, C.T., Liguori, A., Livengood, L.B., Hart, S.L., Mussat-Whitlow, B.J., Lamborn, C.M., et al. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, *76*, 107-111.
- Wilson, B.A., Alderman, N.A., Burgess, P.W., Ernsly, H., & Evans, J.J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Thames Valley Test Company. Bury St. Edmunds.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R. E., & Provenza, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases*, *19*, 1-22.
- Young, A.W., Perrett, D.I., Calder, A.J., Sprengelmeyer, R., Ekman, P., 2002. *Facial expressions of emotion: stimuli and tests (FEEST)*. Thames Valley Test Company, Bury St. Edmunds.
- Yurgelun-Todd, D.A., Gruber, S.A., Hanson, R.A., Baird, A.A., Renshaw, P., & Pope, H.G. (1999). Residual effects of marijuana use: a fMRI study. Proceedings of the 60 th annual scientific meeting of the college on problems of drug dependence. *NIDA Research Monograph*, *179*, 78.
- Zacny, J.P. (1995). A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *3*, 432-466.
- Zakzanis, K.K., & Young, D.A. (2001). Executive function in abstinent MDMA ("ecstasy") users. *Medical Science Monitor*, *7*, 1292-1298.
- Zinn, S., Stein, R., & Swartzwelder, H.S. (2004). Executive function early in abstinence from alcohol. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, *28*, 1338-1346.

- Zubieta, J-K., Ketter, T.A., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Young, E.A., & Koeppe, R.A. (2003). Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic  $\mu$ -opioid neurotransmission. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 1145-1153.