



UNIVERSIDAD DE GRANADA

**DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y
TRATAMIENTO PSICOLÓGICO**

TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS ASOCIADAS AL
CONSUMO DE BENZODIACEPINAS EN POBLACIÓN
PENITENCIARIA**

**Doctorando:
Luis Moreno Ramos**

Directores

**Dr. Miguel Pérez García
Dr. Antonio Verdejo García
Dra. María Josefa Fernández Serrano**

GRANADA, 2015.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Luis Moreno Ramos
ISBN: 978-84-9125-465-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/42196>

El doctorando Luis Moreno Ramos y los directores de la tesis Miguel Pérez García, Antonio Verdejo García y María José Fernández Serrano, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 10 de noviembre de 2015

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Miguel Pérez García

Fdo.: Luis Moreno Ramos

DEDICATORIA

Quisiera dedicar esta Tesis

A mi mujer y mis hijos

AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar este espacio y momento para expresar mi agradecimiento a las personas que de algún modo han contribuido a la finalización de esta Tesis.

En primer lugar, quiero agradecer el seguimiento y ayuda en estos años de Miguel Pérez. Agradecimiento que hago extensivo a Antonio Verdejo y María José Fernández.

También quisiera agradecer la contribución de los profesores de la universidad de Granada José César Perales y de la universidad de Huelva Óscar Lozano.

Finalmente, agradecer el apoyo institucional de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias, y la colaboración de los “internos” del centro penitenciario de Albolote (Granada).

ÍNDICE

	Página
Presentación	13
Resumen	15
I. INTRODUCCION	
Capítulo 1. Contexto Penitenciario: Características sociodemográficas y neuropsicológicas	
1.1. Descripción del sistema penitenciario español	23
1.2. Aspectos de personalidad en la población penitenciaria	26
1.3. Aspectos neuropsicológicos de la población penitenciaria	27
1.4 Consumo de drogas en prisión	32
Capitulo 2. Benzodiacepinas y Neuropsicología	
2.1. Mecanismo de acción de las benzodiacepinas (BZD).	37
2.2. Aplicaciones clínicas	39
2.3. Reacciones adversas	39
2.4. Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiacepinas	41
Capítulo 3. Impulsividad en adicciones	
3.1. Impulsividad como rasgo de personalidad (autoinformes)	53
3.1.1. Modelo neuropsicológico de personalidad de Gray (1970, 1981, 1982) y Gray y McNaughton (2000).	54
3.1.2. Modelo de cinco factores de Whiteside y Lynam (2001) y Cyders y Smith (2007)	55
3.1.3. Modelo de dos factores de Gullo, Loxton y Dawe (2014)	57
3.2. Impulsividad como constructo neurocognitivo	58
3.3. La impulsividad en los modelos de adicción	61
3.3.1. La impulsividad y el modelo de adicción “Competing	61

neurobehavioral decision systems theory” (CNDS) (Bickel et al., 2007)

3.3.2. Modelo de Deterioro en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta (Modelo I-RISA, Impaired-Saliency Attribution and Response Inhibition, Goldstein y Volkow, 2002) **63**

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Capítulo 4. Justificación y objetivos de la Tesis

1. Justificación y objetivo principal	73
2. Objetivos específicos e hipótesis	73

III. MEMORIA DE TRABAJOS

Capítulo 5. Deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria

1. Introducción	81
2. Método	84
2.1. Participantes	84
2.2. Instrumentos	86
2.3. Procedimiento	92
2.4. Análisis estadísticos	93
3. Resultados	94
3.1. Variables sociodemográficas y clínicas	94
3.2. Rendimiento neuropsicológico	94
4. Discusión	99

Capítulo 6. Impulsividad en varones con prescripción de benzodiazepinas y metadona en prisión

1. Introducción	111
2. Método	115
2.1. Participantes	115
2.2. Instrumentos	116
2.3. Procedimiento	117
2.4. Análisis estadísticos	118
3. Resultados	119
4. Discusión	123

Capítulo 7. Concurrent methadone and benzodiazepine treatment is associated with a more lenient impulsive response threshold in opiate dependent users

1. Introduction	133
2. Method	136
2.1. Participants	136
2.2. Procedure	137
2.3. Instruments	137
2.4. Statistical analyses	140
3. Results	141
4. Discussion	146

IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Capítulo 8. Discusión general, conclusiones y perspectivas futuras

1. Discusión general	155
1.1. Implicaciones teóricas	158
1.2. Implicaciones clínicas	161
2. Conclusiones	165
3. Perspectivas futuras	167
Referencias	169

Presentación

Según el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA, 2014) se está detectando la presencia en los mercados ilegales de un número cada vez mayor de drogas que tienen un uso legal, como son algunos medicamentos, por ejemplo las benzodiazepinas fenazepam y el diazepam. Por otra parte, según dicho informe, la sobredosis sigue siendo la principal causa de muerte entre los consumidores problemáticos de drogas. En la mayoría de sobredosis mortales notificadas están presentes la heroína o sus metabolitos, y metadona o buprenorfina entre otros, a menudo en combinación con otras sustancias como alcohol o benzodiazepinas. Trasadándonos a un sistema legal de uso de medicamentos, las benzodiazepinas (incluyendo también “fármacos z” como por ejemplo zolpidem) son uno de los fármacos más prescritos en los países desarrollados, que también se han asociado con un aumento significativo del riesgo de mortalidad en estudios longitudinales en atención primaria (Weich et al., 2014). Las indicaciones principales de las benzodiazepinas son el tratamiento de la ansiedad e insomnio. Según los resultados del último estudio epidemiológico europeo referentes a España ESEMeD-España (Haro et al., 2006), la prevalencia total de cualquier trastorno de ansiedad se sitúa en torno al 9,39 % (8,41-10,37% I.C. 95%). Traspasando este tipo de estudios a la población penitenciaria española, nos encontramos con una prevalencia de trastornos de ansiedad del 45,3% (41,6-48,9% I.C. 95%) (Vicens et al., 2011), lo que nos da una idea de la relativa alta frecuencia de estos trastornos y consiguiente mayor prescripción y consumo de benzodiazepinas en esta población. A pesar de considerarse drogas seguras, las benzodiazepinas no están exentas de presentar alteraciones de distinto tipo, incluyendo alteraciones neuropsicológicas (Baldwin et al., 2013, Lader, 2011). Los estudios sobre los efectos neuropsicológicos del consumo de benzodiazepinas son escasos y no quedan claros los efectos que produce a largo plazo a causa de la heterogeneidad de resultados encontrados

(Mura et al., 2013, Tannenbaum, Paquette, Hilmer, Holroyd-Leduc, y Carnahan, 2012). Por otra parte, junto al escaso número de estudios, encontramos que la mayoría de estos no han investigado el efecto de esta sustancia sobre componentes neuropsicológicos relevantes en los trastornos adictivos, como son las funciones ejecutivas, y/o han utilizado tamaños muestrales muy limitados. Además, en lo referido a población penitenciaria, hasta donde llega nuestro conocimiento, ningún estudio ha investigado los efectos del consumo de las benzodiazepinas en esta población. Por todo ello, el objetivo de esta Tesis será investigar las posibles alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de las benzodiazepinas en población penitenciaria. Para ello, en primer lugar se revisará la literatura relacionada con los aspectos de personalidad, neuropsicológicos y de consumo de sustancias de la población penitenciaria de forma general (Capítulo 1), para pasar a explicar los mecanismos de acción de las benzodiazepinas, sus aplicaciones clínicas y efectos neuropsicológicos asociados (Capítulo 2). Se realizará un énfasis especial en el estudio de la impulsividad asociada al consumo de las benzodiazepinas y la presentación de algunos modelos de adicción relacionados con la impulsividad (Capítulo 3). A continuación se presentarán los objetivos e hipótesis específicos de la presente Tesis (Capítulo 4) y los tres estudios realizados para abordar dichos objetivos (Capítulos 5, 6, y 7). Finalmente, se presentará una discusión global así como las conclusiones y las perspectivas futuras derivadas de los resultados de esta Tesis (Capítulo 8).

Resumen

Las personas ingresadas en prisión pese a no presentar un perfil de personalidad, clínico y neuropsicológico específico, presentan como característica distintiva común a todos estos planos personales, una alta impulsividad, constructo que se ha entendido en la investigación sobre la adicción como un marcador de vulnerabilidad. Un porcentaje significativo de personas privadas de libertad ha consumido benzodicepinas previamente a su ingreso en prisión y continúan el consumo tanto de forma prescrita como no prescrita. A su vez, las benzodicepinas se han asociado con reacciones adversas “paradójicas” como comportamientos desinhibidos, conducta agresiva, etc. desde una perspectiva no neurocognitiva. Por ello, el objetivo general de la Tesis es examinar las alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodicepinas en población penitenciaria desde una perspectiva amplia que incluye los dominios habitualmente estudiados en la literatura como son la atención, la memoria y la velocidad de procesamiento, así como otros dominios fundamentales en la explicación de la adicción y que han sido obviados por investigaciones previas, como son las funciones ejecutivas.

Los objetivos específicos de la Tesis se analizan en diversos capítulos. Así, en el capítulo 5, se pretendía conocer el perfil neuropsicológico de los reclusos consumidores de benzodicepinas, explorando los principales dominios que se encuentran en la literatura relacionados con el consumo de drogas como son atención, memoria y funciones ejecutivas, con el uso de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas. La muestra estaba compuesta de 134 varones con consumo de metadona, metadona y benzodicepinas, abstinentes de consumo, y no dependientes de sustancias, grupo al que también nos referiremos en la Tesis como no consumidores. Los resultados mostraron que, respecto al grupo de no consumidores, el grupo de metadona+benzodicepinas presentaba como efecto específico menores puntuaciones en memoria verbal, velocidad de procesamiento,

inhibición de respuesta y flexibilidad cognitiva. No se encontraron diferencias en ninguno de los cuatro grupos en los componentes de actualización y toma de decisiones, así como tampoco entre los tres grupos de consumo en ningún componente de la función ejecutiva. Se comentan implicaciones en la evaluación, tratamiento de la drogodependencia, y políticas de dispensación de benzodiazepinas.

En el capítulo 6 el objetivo principal de este estudio era examinar la impulsividad rasgo, medida con el Cuestionario de Sensibilidad al Castigo Sensibilidad a la Recompensa (Torrubia, Ávila, Moltó y Caseras, 2001), y la escala de Evaluación del Comportamiento Impulsivo UPPS-P (Cyders et al., 2007), en una muestra de 134 varones de un centro penitenciario con consumo de metadona, metadona y benzodiazepinas, abstinentes de consumo, y no dependientes del consumo de sustancias (criterios DSM-IV). Los resultados mostraron que los grupos de consumidores presentan mayor sensibilidad a la recompensa, urgencia positiva, urgencia negativa y búsqueda de sensaciones que los no consumidores; los grupos de consumo de metadona presentan mayor sensibilidad al castigo y falta de perseverancia. El grupo de no consumidores presenta menor “falta de perseverancia” que el grupo de metadona y el grupo de metadona+benzodiazepinas. No se han encontrado diferencias específicamente del grupo de metadona+benzodiazepinas con el resto de los grupos. Como objetivo secundario, se pretendía examinar, mediante análisis factorial exploratorio, qué dimensiones de personalidad impulsiva se relacionan con los dos sistemas motivacionales propuestos por Gray (SIC-SAC). Los resultados mostraron un componente definido por las subescalas sensibilidad al refuerzo, urgencia positiva, urgencia negativa y búsqueda de sensaciones, y un segundo definido por las subescalas sensibilidad al castigo, falta de perseverancia y falta de premeditación.

En el capítulo 7 el objetivo de este estudio era examinar si el consumo combinado de benzodiazepinas y metadona comparado con el tratamiento de metadona exclusivamente, está asociado a cambios en el umbral de respuesta y/o discriminabilidad, en la tarea “Go/No go”. Los resultados mostraron que el grupo de metadona+benzodiazepina mostraba un umbral de respuesta más bajo ($<B'$), independientemente de la dificultad de la tarea. El grupo de metadona+benzodiazepina no difirió del grupo de metadona en medidas de discriminabilidad (A'). Este índice fue sin embargo afectado por la severidad de consumo de heroína y la inteligencia premórbida estimada.

Por último, en el capítulo 8 se discuten de modo global los resultados de la Tesis, se discuten las implicaciones teóricas y clínicas que se derivan de estos resultados, y se concluye que las benzodiazepinas presentan de forma más evidente efectos sobre procesos de memoria verbal, velocidad de procesamiento de la información, índices de inhibición de respuesta específica e inespecífica, y flexibilidad cognitiva.

I. INTRODUCCIÓN

Capítulo 1. Contexto Penitenciario: características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas

Capítulo 1. Contexto Penitenciario: características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas

1.1. Descripción del sistema penitenciario español

El artículo 25.2 de la Constitución Española, la Ley Orgánica General Penitenciaria y su Reglamento constituyen el marco normativo básico del sistema penitenciario español, en los que se destaca la orientación de las penas privativas de libertad y las medidas de seguridad hacia la reeducación y reinserción social.

Al ingreso en prisión el “interno” acude a un “Módulo de Ingresos” en el que es reconocido por el servicio médico y entrevistado por un equipo técnico (juristas, psicólogos, trabajadores sociales y educadores principalmente) que lo evalúa y, teniendo en cuenta su personalidad e historial delictivo, le asigna el régimen de vida de acuerdo con criterios de separación y clasificación. El sistema penitenciario español es progresivo y flexible. En la mayoría de los casos, después de ser condenados son asignados a un Régimen Ordinario de vida hasta su progresiva puesta en libertad (tercer grado, libertad condicional).

Todas las actividades que se organizan en la prisión (programas terapéuticos, formativos, socioculturales, recreativos y deportivos) están orientadas a desarrollar las capacidades sociales y laborales de los internos, contribuyendo al desarrollo personal y social, estimulan la autoestima y motivan una actitud respetuosa con las normas.

La Administración General del Estado (Cataluña tiene competencias propias), cuenta a principios de 2014, con 68 Centros Penitenciarios Ordinarios, 2 Hospitales Psiquiátricos Penitenciarios, destinados al cumplimiento de las medidas de seguridad privativas de libertad a internos diagnosticados con trastornos mentales y que han sido consideradas inimputables, hasta conseguir su estabilización psicopatológica, 32 Centros

de Inserción Social (Régimen Abierto o que se encuentran en un proceso avanzado de reinserción), 3 Unidades de Madres (A principios de 2014 el 7,78% de la población penitenciaria española son mujeres, algunas de ellas madres con hijos menores de tres años) y 14 Unidades Dependientes, ubicadas en núcleos urbanos sin distintivos para facilitar el acceso a recursos de la comunidad y dirigidos principalmente a madres con niños y a mujeres y hombres sin vínculos familiares. El contexto de la presente Tesis se centra en un Centro Penitenciario Ordinario.

En España a fecha de 7/2/2014 existen a cargo de la Administración del Estado 56.924 internos (Generalitat de Cataluña 9.782) sumando en total 66.706 personas privadas de libertad.

Entre los programas específicos de tratamiento que ofrecen los centros penitenciarios, además del trabajo productivo remunerado, se encuentran los siguientes: “Agresores en el ámbito familiar, Control de la agresión sexual, Población penitenciaria extranjera, Prevención de suicidios, Personas con discapacidad física, sensorial, psíquica o intelectual, Internos en departamentos de régimen cerrado, Intervención con jóvenes, Terapia Asistida Con Animales (TACA), Resolución de conflictos, Programa Ser Mujer, Programa de Atención Integral a Enfermos Mentales (PAIEM), Programa de preparación de permisos de salida, Módulos de respeto, Planes de formación profesional para el empleo, y ciclos educativos reglados organizados en Enseñanza Básica (11.318 estudiantes), Educación Secundaria (4.705 estudiantes) y Enseñanza universitaria (1.042 estudiantes)”. (Secretaría General de Instituciones Penitenciarias, 2014). Un rasgo muy relevante de la población penitenciaria es el alto porcentaje de drogodependientes. Para dar atención a esta característica se implementan Programas específicos de tratamiento en población adicta como son: programas de prevención y educación para la salud, intercambio de jeringuillas,

tabaquismo, deshabituación al alcohol, *programas de tratamiento con metadona y módulos libres de drogas*

Programa de tratamiento con metadona

La metadona es un fármaco activo por vía oral administrado cada 24 horas destiando a eliminar el síndrome de abstinencia a opiáceos, el deseo de consumirlos y las conductas de búsqueda. El tratamiento con metadona constituye uno de los programas más efectivos de intervención en la reducción de riesgos y de daños y en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, evitando el consumo por vía intravenosa, mejorando del estado físico y mental y el descenso de la conflictividad y mejorando la adaptación socio laboral. Cada persona en tratamiento con metadona se encuentra en alguna modalidad terapéutica complementaria acorde a sus necesidades, entre las que se encuentra el tratamiento concomitante de benzodiacepinas. Recuperado de “Programas específicos de intervención” <http://www.institucionpenitenciaria.es/>

Módulos libres de drogas

Son módulos independientes para internos que se encuentran en tratamiento integral de drogodependencias. Se pretende crear un espacio socioeducativo y terapéutico normalizado y libre de las interferencias de la droga, y fomentar cambios en los hábitos, actitudes y valores. Se proporciona a los internos una atención en jornada completa en el interior del módulo. Se considera fundamental el desarrollo de las áreas dirigidas a la motivación hacia el cambio, el aprendizaje social, enfatizando principalmente la prevención de recaídas, el aprendizaje de habilidades sociales, la educación para la salud y la formación y orientación socio-laboral. El equipo responsable de estos módulos está constituido por profesionales de diferentes áreas que pertenecen a la propia Institución Penitenciaria en unos casos y en otros, a organismos y ONGs colaboradoras. Se considera básica, la derivación del usuario hacia intervenciones extrapenitenciarias, de carácter terapéutico, formativo-laboral o de

inserción sociolaboral. Recuperado de “Programas específicos de intervención”

<http://www.institucionpenitenciaria.es/>

1.2. Aspectos de personalidad en la población penitenciaria

Si bien no se puede hablar de un perfil de personalidad criminal único, sí existe consenso en considerar desde ciertos modelos teóricos unos rasgos y factores de personalidad importantes en el inicio y mantenimiento de la conducta delictiva.

Varios autores han sugerido que el comportamiento delincuente es el resultado de déficit en impulsividad, observándose diferencias significativas en ésta entre delincuentes y no delincuentes (Carroll et al., 2006). La alta impulsividad se postula como uno de los factores que la investigación biopsicológica resalta en relación a la delincuencia y diferencias individuales. En este sentido, sigue vigente la teoría de la personalidad de Eysenck y Gudjonsson (1989) que propone una teoría de la personalidad del delincuente de interacción biología/ambiente. Los rasgos temperamentales en interacción que proponen, serían: elevada extraversión (activación disminuida del sistema reticular con manifestación en rasgos de búsqueda de sensaciones, impulsividad e irritabilidad), bajo neuroticismo (centrado en el cerebro emocional y manifestado en baja afectividad negativa ante estados de estrés, ansiedad, depresión u hostilidad) y alto psicoticismo (relacionado con la serotonina y dopamina y manifestado en insensibilidad social, crueldad y agresividad). Estudios posteriores parecen indicar que las predicciones se cumplen únicamente para la dimensión de psicoticismo (Redondo y Pueyo, 2007). Otra vía de explicación del comportamiento antisocial que incluye elementos temperamentales en interacción con factores ambientales es el modelo de Lykken (1995). Los rasgos que dificultarían, en

forma de vulnerabilidad, el proceso de socialización y formación de la conciencia serían la búsqueda de sensaciones, la impulsividad y la ausencia de miedo.

Desde otro enfoque evaluativo que añade un análisis más clínico, tampoco es posible postular un perfil básico de personalidad de los delincuentes violentos atendiendo a los factores como los «cinco grandes». Desde el modelo de Millon (MCMI-II, 1997) despuntan dos estilos de personalidad: «dependiente-compulsivo» y con «tendencias psicópatas» que están relacionados con indicadores de salud mental (Ortiz-Tallo, Fierro, Blanca, Cardenal y Sánchez, 2006).

En los centros penitenciarios existe una prevalencia de trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV significativamente mayor que en la población general situándose en torno el 30% (Arroyo y Ortega, 2009). Entre los trastornos de personalidad más prevalentes se encuentran los del “cluster” B destacando el trastorno antisocial y el trastorno límite. Esto supone un factor de distorsión del clima social que contribuye a formas de conductas agresivas y demanda compulsiva de psicofármacos.

1.3. Aspectos neuropsicológicos de la población penitenciaria

Los dominios neuropsicológicos en los que más se ha centrado la investigación del funcionamiento neuropsicológico de presos hacen referencia a las funciones ejecutivas, incluyéndose procesos de atención y memoria, y donde un papel relevante lo juega la impulsividad, así como el funcionamiento psicomotor (Dolan, Millington, y Park, 2002, Meijers, Harte, Jonker y Meynens, 2015). En menor medida se encuentran estudios de evaluación de dominios relacionados con la cognición social (razonamiento y cognición moral, teoría de la mente) y procesos que valoren la experiencia y percepción emocional (Hoaken, Allaby y Earle, 2007). Existen pocos estudios igualmente con medidas de autoinforme de tipo ecológico y evaluaciones de desempeño ocupacional. En cuanto a los

diseños que se suelen emplear, están basados en comparaciones tanto con controles de la población general, como con diversas muestras en base a distintas clasificaciones, como por ejemplo: tipología delictiva (contra la propiedad, contra la libertad sexual, en el ámbito familiar, lesiones graves, etc.), o según la gravedad y funcionalidad del delito (violento o no violento, instrumental o no instrumental, impulsivo o premeditado), personalidad del delincuente (con trastorno de personalidad antisocial con o sin psicopatía) (Dolan, 2012, Hancock, Tapscott y Hoaken, 2010, Ogilvie, Stewart, Chan, y Shum, 2011, Barbosa y Coelho-Monteiro, 2008, Schiffer et al., 2014).

Partiendo de un examen neuropsicológico breve, podemos empezar a vislumbrar una peor ejecución cognitiva a lo largo de múltiples dominios de la población encarcelada en comparación con datos normativos, en memoria, gnosis, práxias, lenguaje, orientación, atención y funciones ejecutivas (Ball et al., 2009), y en pacientes psiquiátricos forenses (Serafím et al., 2015). Sin embargo, los estudios varían en los distintos componentes neuropsicológicos alterados. Herrero, Escorial y Colom (2010) tomando como punto de partida el modelo de Miyake et al. (2000), comparando encarcelados frente a controles de la comunidad, sólo encuentran diferencias en el componente de actualización y en la inteligencia fluida, con la que se encuentra correlacionada. Igualmente en nuestro contexto y concretando la tipología delictiva, Becerra-García (2015) utilizando el “*Trail Making Test*” como medida de flexibilidad cognitiva no observó diferencias significativas entre un grupo de condenados por violencia doméstica y agresores sexuales de víctimas mayores de 18 años en tiempo de TMT B y puntuación derivada de la prueba, mostrando en ambos casos peor ejecución que el grupo control no delincuente. Un tercer grupo de violentos por otras tipologías mostraba otro perfil con mayor número de errores en TMT B. Joyal, Beaulieu-Plante y de Chantérac (2014) informan de una menor puntuación de agresores sexuales de niños frente a agresores sexuales de adultos en funciones ejecutivas de alto

orden. Estos últimos puntuarían semejante a delincuentes no sexuales con bajas puntuaciones en fluencia verbal e inhibición.

Yechiam et al. (2008) proponen como característico del comportamiento criminal el déficit en toma de decisiones. Distintos procesos incluidos en la tarea de toma de decisiones adaptativas “Iowa Gambling Task” (IGT) del “modelo de expectativa de valencia” de Bussemeyer y Stout (2002), están más presentes en ciertas tipologías delictivas. Este modelo, y su actualización mejorada, el modelo de “aprendizaje por perspectiva de valencia” (PVL, por sus siglas en inglés), es un modelo probabilístico basado en la lógica bayesiana, con la finalidad de desglosar los procesos que pueden subyacer a la ejecución de la IGT como la insensibilidad al castigo, hipersensibilidad a la recompensa e insensibilidad a las consecuencias, en base a cuatro parámetros (Ahn, Bussemeyer, Wagenmakers, y Stout, 2008): a) Regla de la utilidad (α) ($0 < \alpha < 1$), indica si la ejecución de la tarea está más controlada por la frecuencia o por las magnitudes de las ganancias/pérdidas; b) Aversión a las pérdidas (λ) ($0 < \lambda < 5$), indica la sensibilidad hacia las pérdidas en comparación con las ganancias; c) Recencia (A) ($0 < A < 1$), como índice de tasa de aprendizaje, indicaría el peso que tiene la última carta en relación a expectativas de anteriores cartas, d) Coherencia o consistencia (c) ($0 < c < 5$), indica si las elecciones de las cartas son aleatorias o determinadas por expectativas (Alameda-Bailén, Salguero-Alcañiz, Merchán-Clavellino, A., y Paíno-Quesada, 2014). Según este modelo, Yechiam et al. (2008) encontraron que los agresores sexuales ponderan más las ganancias potenciales, mientras que los delincuentes por asesinato y contra las personas presentan elecciones menos consistentes. Para Bass y Nussbaum (2010) la IGT tradicional predice mejor la agresión depredadora, mientras que el análisis de sus procesos subyacentes predice mejor la agresión irritable. Esta prueba se ha mostrado predictora de recaída a los 3-6 meses tras la excarcelación (Beszterczey, Shirai y Harding, 2013). Hughes, Dolan, Trueblood, y

Stout, (2014) utilizando la IGT diferencian presos frente a no presos en función de la faceta concreta de psicopatía y la fase de la tarea. No observaron diferencias entre grupos en la puntuación global. En cuanto a la toma de riesgo medida con el autoinforme “Domain Specific Risk Taking Scale” DOSPERT (Blais y Weber, 2006), Hanoch y Gummerum (2011), encontraron que los encarcelados no se diferenciaban de los no encarcelados, excepto en uno de los cinco dominios referido a la salud (e.g. beber en exceso en una función social). Los cinco dominios de esta escala de 30 ítems que evalúa la probabilidad con la que los encuestados podrían participar en actividades arriesgadas son: Social, Recreacional, Finanzas, Salud y Ética.

Arantes, Berg, Lawlor y Grace (2013) aportan la primera evidencia de mayor alteración en la tarea de toma de decisiones “Delay Discounting”, que mide la capacidad de demorar recompensas, en encarcelados adultos frente a no delincuentes, dentro de las teorías que asumen que la impulsividad es un predictor clave de la delincuencia. En excarcelados, Varghese, Charlton, Wood y Trower (2014) encuentran que el descuento asociado a la demora correlaciona con el pensamiento criminal reactivo, frente a proactivo. La flexibilidad cognitiva y la planificación pueden mostrarse predictoras de la frecuencia de la violencia, mientras que distintos indicadores de la flexibilidad cognitiva lo serían de la severidad de la misma (Hancock, Tapscott y Hoaken, 2010). El efecto de interferencia de Stroop, es la prueba neuropsicológica más sensible para la detección de diferencias en el rendimiento cognitivo entre presos seropositivos y seronegativos, mientras que el Subtest de Dígitos lo es para la detección de diferencias en el rendimiento cognitivo entre los convictos con antecedentes de consumo de drogas y los convictos sin estos antecedentes (Millana-Cuevas 2004).

En general, los delincuentes violentos tienden a manifestar una alteración neuropsicológica mayor que los no violentos, aunque Hanlon, Rubin, Jensen y Daoust,

(2010) observaron en condenados por un asesinato, en comparación con condenados por dos o más asesinatos, una menor inteligencia, velocidad de procesamiento de la información más lento y disfunción ejecutiva. Meijers, Harte, Jonker y Meinen (2015) en una revisión de población penitenciaria y función ejecutiva encontraron sólo siete estudios, la mayoría de los cuales evaluaban pocos procesos ejecutivos y el tamaño de la muestra era pequeña. Encontraron como procesos alterados comunes a la población general penitenciaria la atención, memoria de reconocimiento y el proceso de “set-shifting” (cambio de criterio). De forma específica, en los delincuentes violentos encontraron más alterada la memoria de trabajo, la flexibilidad y el reconocimiento de emociones faciales, y en los no violentos la memoria de trabajo, inhibición y solución de problemas. Se observó en algún caso una asociación particular entre alteración en inhibición (interferencia del Stroop) y mayor reincidencia delictiva no explicada por condiciones psiquiátricas (Baker e Ireland, 2007, Greenfield y Valliant, 2007, Hoaken et al., 2007, Kavanagh et al., 2010, Munro et al., 2007, Barbosa y Coelho Monteiro, 2008, Schiffer y Vonlaufen, 2011). La inhibición (“Stop Change Task”) y la toma de riesgo (“Cambridge Decision Making Test”) como medidas de impulsividad, se ha mostrado mejores predictoras de resultados terapéuticos penitenciarios que otras variables neurocognitivas, psicológicas o sociodemográficas (Fishbein et al., 2009).

Los tamaños del efecto encontrados en los metaanálisis que relacionan la conducta antisocial y la ejecución en función ejecutiva se sitúan entre medio y medio alto (Ogilvie et al., 2011, Morgan y Lilienfeld, 2000). Los delincuentes varones con trastorno antisocial de la personalidad, comparados con controles sanos presentan mayor alteración en procesos de planificación, flexibilidad e inhibición. El trastorno antisocial de la personalidad en los delincuentes violentos, en comparación con no delincuentes, afecta en la actividad relacionada con el conflicto y el error en tareas de Stroop no verbal realizadas

durante resonancia magnética funcional (RMf) (Schiffer et al., 2014). Un diagnóstico de psicopatía añadido, no necesariamente supone una mayor disfunción ejecutiva (Dolan, 2012, Koenigs, Baskin-Sommers, Zeier, y Newman, 2011, De Brito, Viding, Kumari, Blackwood y Hodgins, 2013), si bien la relación psicopatía y función ejecutiva se encuentra en debate. Prueba de ello, Arias García y Ostrosky-Solís (2010) encontraron diferencias significativas en inhibición y toma de decisiones entre psicópatas y no psicópatas en prisión de México, no así entre un grupo de violentos impulsivos versus premeditados.

1.4. Consumo de drogas en prisión

En los centros penitenciarios, la drogodependencia es uno de los problemas más importantes por el número de personas afectadas y por las consecuencias para el individuo (salud, familiar, sociolaboral, jurídico, etc.) Según la última encuesta publicada del Plan Nacional de Drogas, sobre salud y consumo de drogas en internados en instituciones penitenciarias (ESDIP 2011, recogida en la Memoria 2013 de la Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria 2014) el 15,9% de los internados habían consumido tranquilizantes no prescritos en los últimos doce meses en libertad. Y según dicha Memoria, en el mes anterior al ingreso en prisión, destaca el consumo de alcohol (64,8%), cannabis (39,8%), cocaína en polvo (27,4%), cocaína base o crack (18,5%), heroína sin mezclar (13,7%), mezcla de heroína y cocaína (12%) y tranquilizantes no recetados (13,3%) como sustancias más consumidas. Igualmente añade la Memoria que el consumo de tranquilizantes no prescritos en prisión en 2011 fue del 4,1%, lo que puede suponer un riesgo de sobredosis al mezclarlos con otras drogas depresoras del sistema nervioso central como opiáceos o alcohol.

La benzodiazepina se prescribe a un alto porcentaje de reclusos, en torno al 28,7% de esta población según el informe de 2007 de la Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Además, la prevalencia del consumo de benzodiazepinas en pacientes que se encuentran en tratamiento con metadona se sitúa entre el 51% y el 70% (Jones, Mogali y Comer, 2012) y en España alrededor del 46,5% (Fernández-Sobrino y Fernández, 2009). Estos datos nos pueden dar una idea de la relevancia del consumo de benzodiazepinas en prisión.

En resumen, la literatura científica ha mostrado que las personas ingresadas en prisión pese a no presentar un perfil de personalidad único, muestran, entre los rasgos de personalidad más destacados en interacción con variables ambientales, una alta impulsividad como factor de vulnerabilidad para distintas conductas disruptivas entre las que se encuentra la adicción a sustancias. En cuanto al estilo básico de personalidad según el modelo de Millon, destacan los perfiles dependiente-compulsivo, antisocial, y el trastorno límite de la personalidad. En el plano neuropsicológico, aparecen afectaciones más significativas en dominios relacionados con el procesamiento de la información y la función ejecutiva, destacando los relacionados con la toma de decisiones. En cuanto al consumo de sustancias, un porcentaje significativo ha consumido benzodiazepinas previamente a su ingreso en prisión y continúan el consumo tanto de forma prescrita como no prescrita.

Capítulo 2. Benzodiacepinas y neuropsicología

Capítulo 2. Benzodiazepinas y Neuropsicología

Las benzodiazepinas son sustancias liposolubles que por su estructura química pueden clasificarse en tres grupos: 1,4 BZD, 1,5 BZD, y las BZD tricíclicas (Mondragón-Egaña, Echevarría-Alfonso, Díez Aja-López, Madrazo-Maza, 2010). En función de su acción se suelen clasificar en benzodiazepinas de acción larga (vida media 24-60 horas), acción intermedia (12-30h) y acción corta (3-15h). Las de acción larga suelen dar lugar a metabolitos activos con una vida media de más de 60 horas que mantienen sus efectos una vez eliminado el fármaco. Las de acción más corta, su efecto y eliminación comienzan antes, tiene un perfil más hipnótico y pueden tener mayor riesgo de tolerancia y dependencia, y amnesia anterógrada (Bravo-Ortiz, 2002). Las BZD son fármacos que se prescriben principalmente para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. En la tabla 1 se muestran las principales bzd y su nombre comercial.

2.1. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas (BZD).

La acción terapéutica de las benzodiazepinas está relacionada con el sistema GABA, que cuenta con tres tipos de receptores: los receptores GABA A y GABA C (ionotrópicos) y los receptores GABA B (metabotrópicos) (Stahl, 2012). Distintos subtipos de receptores GABA A son objetivos de las benzodiazepinas y sedantes hipnóticos e intervienen en la neurotransmisión tanto tónica como fásica de la sinapsis del GABA. La estructura molecular del receptor GABA A está formado por cinco subunidades glucoproteínicas que se agrupan formando un canal central que promueve el flujo de cloro (Figura 1). Existen unas 20 combinaciones de subunidades o subtipos de receptores GABA A formadas de entre las seis subunidades alfa ($\alpha 1$ a $\alpha 6$), tres subunidades beta ($\beta 1$ a $\beta 3$), ($\gamma 1$ a $\gamma 3$), ($\rho 1$ a $\rho 3$) δ , ϵ , π , y θ . Esto es importante debido a que, dependiendo de qué subunidades estén presentes en el receptor sus funciones variarán significativamente. La mayoría de los

receptores GABA A sinápticos constan de dos subunidades α dos β y una γ . No todos los receptores GABA A son sensibles a las benzodiazepinas. Los receptores con subunidades $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\gamma 1$ o δ son insensibles a las benzodiazepinas, median la inhibición tónica, captando GABA que se difunde fuera de la sinapsis. Los receptores GABA A sensibles a las benzodiazepinas deben tener dos unidades $\beta + \gamma 2$ ó $\gamma 3+$ dos unidades α ($\alpha 1$, $\alpha 2$ o $\alpha 3$) y median la inhibición fásica postsináptica. Los receptores que contienen la subunidad $\alpha 1$ (diana de sedantes e hipnóticos), están implicados en el sueño. Los que contienen la subunidad $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ están implicados en la ansiedad (diana de benzodiazepinas ansiolíticas sin efecto sedante) (Forman, Chou, Strichartz, y Lo, 2012, Mondragón-Egaña, Echevarría-Alfonso, Díez Aja-López, Madrazo-Maza, 2010, Rudolph y Knoflach, 2011, Tan, Rudolph, y Lüscher, 2011,)

En animales, la subunidad $\alpha 1$ representa el 60% de todos los receptores GABA A y es particularmente denso en el hipocampo e interneuronas corticales (Makaron et al., 2013) y está asociado a las propiedades adictivas, a los efectos sedativos, anticonvulsivos y a amnesia anterógrada parcialmente (Lalive, Rudolph, Lüscher, y Tan, 2011). La subunidad $\alpha 2$ asociada al efecto ansiolítico y miorrelajante, estaría presente en el hipocampo, córtex y ganglios basales. La subunidad $\alpha 3$ en el córtex y tálamo con efecto miorrelajante a altas dosis, y la subunidad $\alpha 5$ en el hipocampo, se asocia con las funciones cognitivas como tareas de memoria espacial, y con efectos parcialmente miorrelajantes. Para que se active el receptor y abra el canal de cloro, es necesaria la unión simultánea de dos moléculas de GABA al receptor, una a cada uno de los dos sitios de unión que hay entre las subunidades α y β . Las benzodiazepinas no activan los receptores en ausencia de GABA, sino que al actuar como moduladores alostéricos positivos en un sitio de unión del receptor entre subunidades α y γ , lo que provocan es un aumento de la frecuencia de apertura de los canales inhibitorios de cloro, aumentando la acción ansiolítica.

En humanos, las benzodiazepinas actúan aumentando las acciones del GABA a nivel de la amígdala y corteza prefrontal en los circuitos cortico-estriado-talamico-cortical para aliviar la ansiedad y el miedo. Igualmente moduladores alostéricos positivos, los hipnóticos no benzodiazepínicos zaleplon, zolpidem y zopiclona se unen a un sitio distinto del receptor GABA A que las benzodiazepinas. Zaleplon, zolpidem tienen especificidad por el subtipo de receptor $\alpha 1$, y zopiclona por $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$.

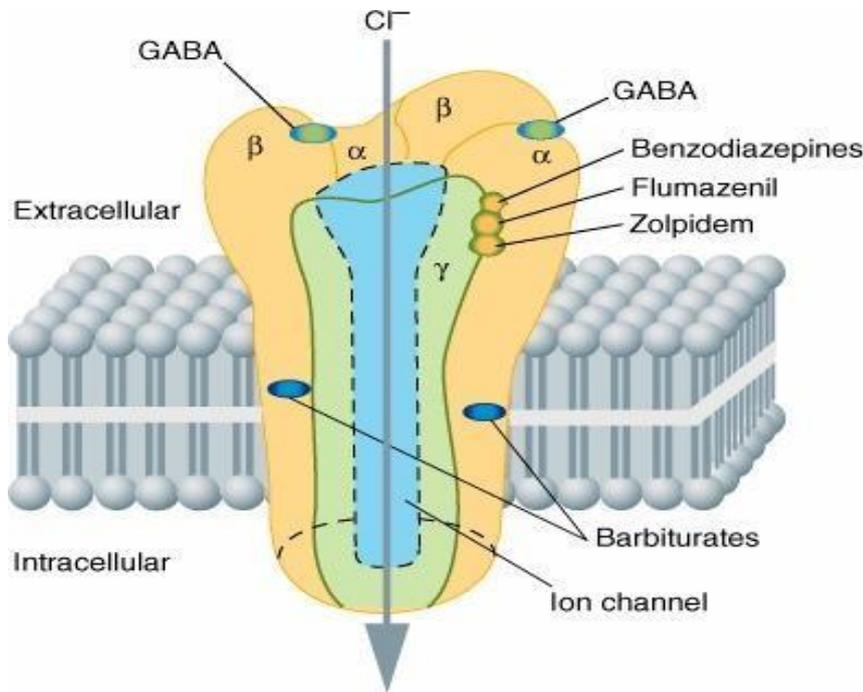
2.2. Aplicaciones clínicas

Las benzodiazepinas tienen cinco efectos principales: ansiolítico, hipnótico, miorelajante, anticonvulsivo y amnésico (sedación en cirugía menor), además de tratar síntomas de abstinencia de alcohol (Forman, et al., 2012).

Las benzodiazepinas como el diazepam y alprazolam también se utilizan para aliviar la ansiedad crónica en algunas formas de depresión y esquizofrenia. Midazolam como sedante, ansiolítico y amnésico de efecto rápido y corta duración, en preparación prequirúrgica. Entre las usadas para tratar el insomnio se encuentran el flurazepam, triazolam y zolpidem. Con efectos antiepilépticos se suele utilizar el clonazepam por su baja afectación psicomotora. Finalmente, como relajante muscular, el diazepam alivia espasmos musculares provocados por traumatismos, entre otros. Los llamados “Fármacos-Z” zaleplon, zolpidem y zopiclona, por su distinta unión al receptor GABA A, no producen tanta tolerancia y dependencia.

2.3. Reacciones adversas

Dosis altas de benzodiazepinas rara vez causan la muerte, excepto si se combinan con otros fármacos o drogas (depresores del SNC, analgésicos opioides, antidepresivos tricíclicos).



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figura 1 Subunidades del receptor GABA A

2.4. Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiazepinas

Los estudios con animales indican un aumento de la impulsividad medida por el paradigma *Go/No-go* (Cole, 1990, Cole y Michaleski, 1986, Sokolic y Mc Gregor, 2007, Gray y McNaughton, 2003), y disminución en memoria tanto con hipnótico benzodiazepínico como con el no benzodiazepínico zolpidem (Makaron et al., 2013).

Con humanos los resultados varían en función del momento de estudio de los efectos: inmediatamente tras la ingesta, efectos agudos (han sido los más estudiados), y tiempo después de la ingesta, efectos a largo plazo. A su vez, podemos distinguir entre efectos en dominios más generales y procesos más específicos; diseños longitudinales y transversales, y distintos tipos de muestras. En cuanto a la sustancia se ha estudiado su

efecto según se trate de benzodiazepina con efecto ansiolítico, hipnótico (acción corta, intermedia y larga) o hipnóticos no benzodiazepínicos que se unen a receptores BZD1.

Una población muy estudiada, por su mayor vulnerabilidad a los efectos cognitivos y psicomotores derivados de la co-medicación, es la de ancianos, en la que existe un debate con resultados heterogéneos sobre los efectos negativos de las benzodiazepinas a largo plazo. En un seguimiento de siete años de personas mayores de 65 años en tratamiento con benzodiazepinas Mura et al. (2013) no observaron un declive cognitivo más acelerado con el tiempo, si en cambio una ejecución cognitiva general pobre. Resultados parecidos encuentran Bourgeois, Elseviers, Van Bortel, Petrovic y Vander Stichele (2015) en ancianos de una residencia después de un año de seguimiento. En otro seguimiento de 9 años de personas mayores de 62 años encuentran un efecto cognitivo negativo pero con un tamaño del efecto muy pequeño (Bierman et al., 2007). Incluso en pacientes geriátricos psiquiátricos con consumo de benzodiazepinas no se han encontrado diferencias significativas frente a no consumidores en vigilancia, memoria, aprendizaje y función ejecutiva (Hoiseth et al., 2013). La interrupción del tratamiento por otra parte, mejoraría progresivamente el funcionamiento psicomotor y la memoria de trabajo y episódica (Lader, 2011).

En cambio otros autores sugieren que en población mayor de 60 años los riesgos del tratamiento con benzodiazepinas podrían ser mayores que las ventajas, al observarse además de dependencia, problemas de atención, memoria, estados confusionales, alteraciones psicomotoras (Pomara et al., 2015), y con hipnóticos no benzodiazepínicos como el zolpidem conductas desorganizadas, caídas, amnesia, alucinaciones y parasomnias (Gunja, 2013). Helmes y Ostbye (2015) encuentran mayor alteración provocada por benzodiazepinas de acción intermedia (en comprensión verbal) que de acción larga (en recuerdo libre), no encontrando alteración en las de acción corta. Tannenbaum (2012)

Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria recoge las recomendaciones de la sociedad americana de geriatría de tratamiento potencialmente inapropiado para el insomnio de los fármacos denominados “Fármacos-Z”.

En población de jóvenes adultos, desde un punto de vista general, el consumo a largo plazo de benzodiazepinas ha sido también controvertido. Baldwin et al. (2013) sugieren realizar un balance de pros y contras en cada caso sobre el uso a largo plazo de las benzodiazepinas. Destacan los efectos cognitivos de sedación y somnolencia que disminuyen con el uso continuado, y enlentecimiento mental y amnesia anterógrada, que serían todos dependientes de la dosis, si bien persistirían los efectos en memoria. La abstinencia del consumo mejoraría algo la ejecución cognitiva. Destacan también los efectos psicomotores de las benzodiazepinas de vida media más larga en la conducción de vehículos por la acumulación en sangre. Tannenbaum, Paquette, Hilmer, Holroyd-Leduc, y Carnahan (2012) en una revisión sistemática encuentran alteraciones tanto amnésicas como no amnésicas asociadas al tratamiento con benzodiazepinas. Las de acción corta e intermedia provocarían un efecto similar con gradiente dosis respuesta en almacenamiento de memoria, atención, tiempo de reacción y funciones psicomotoras. Las conclusiones sobre los efectos de las benzodiazepinas de acción larga son más inconsistentes y afectarían más a ancianos que a adultos jóvenes. Alprazolam, diazepam y flunitrazepam, a suficientes altas dosis administradas de forma aguda pueden incrementar la toma de decisiones de riesgo alterando los procesos de aprendizaje y memoria (Lane, Cherek y Nouvion, 2008).

Lader (2011) manifiesta que en comparación con no consumidores, los consumidores prolongados de benzodiazepinas ejecutan peor la mayoría de las pruebas cognitivas, particularmente en memoria verbal. Tanto en consumo agudo como crónico se ve afectada la velocidad para mantener la precisión en pruebas simples de atención. A pesar de la tolerancia a los efectos sedativos y psicomotores continúa alterada hasta un año

la ejecución en tareas de repetición simple, y varios años la ejecución en atención, aprendizaje, memoria anterógrada y episódica. Se vería menos afectada la memoria retrógrada, la memoria implícita o “priming”, excepto con loracepam en este último caso. Concluye el autor que la ratio riesgo/beneficio es positiva en la mayoría de los pacientes en el corto plazo (2-4 semanas). Manthey et al. (2014) comprueban que el tiempo de reacción de clasificación de palabras de dos categorías del “Test de Asociación Implícita” fue significativamente mayor en consumidores crónicos de altas dosis de benzodiazepinas frente a no consumidores, controlando el efecto de la psicopatología ansiosa y depresiva. Autores como Boeuf-Cazou, Bongue, Ansiau, Marquié y Lapeire-Mestre (2011) en un seguimiento de 10 años a más de 3000 jóvenes adultos, sólo observaron alteración por uso crónico de benzodiazepinas en memoria a largo plazo en mujeres. En cuanto al tipo de benzodiazepina, las más estudiadas han sido los ansiolíticos alprazolam, loracepam y diacepam y los hipnóticos midazolam, triazolam y flunitracepam. El alprazolam altera la función cognitiva en función de la dosis y sedación subjetiva (Drabant, Tomlo, Toth, Peterfai, y Klebovich, 2006). Las potenciales consecuencias adversas de un tratamiento prolongado con Alprazolam se han puesto de manifiesto en pacientes con depresión por el posible riesgo de dependencia innecesaria (Chen et al., 2014) a pesar del beneficio a corto plazo (<4 semanas) cuando exista ansiedad asociada (Howard et al., 2014). Loracepam se ha visto en la literatura específicamente involucrado en la mayor alteración en memoria de trabajo, en el componente de manipulación -frente a mantenimiento (Mintzer y Griffiths, 2007), en memoria de trabajo y memoria episódica –reconocimiento de palabras demoradas (Meador, Gevins, Leese, Otoul, y Loring, 2011, Loring et al., 2011, Loring Marino, Parfitt, Finney, y Meador, 2012) y en otros procesos de la función ejecutiva como el razonamiento deductivo de dos formas: enlenteciendo el procesamiento de la información conforme aumenta la carga cognitiva, y aumentando el tiempo en la fase de

validación de las premisas como posible reflejo de alteración de ejecutivo central. Generalmente en este proceso, las benzodiazepinas provocan mayor tiempo de reacción pero sin alterar la precisión del razonamiento (Pompéia, Manzano, Pradella-Hallinan y Bueno, 2007). El loracepam también se ha visto que afecta a la flexibilidad cognitiva aumentando el tiempo de resolución de problemas en forma de anagramas, en comparación con la toma de propanolol y placebo (Silver, Hughes, Borstein, y Beversdorf, 2004). Afectaría a múltiples niveles del procesamiento atencional, medido mediante la prueba de atención selectiva TFA 2000 (Michael, Bacon, y Offerlin-Meyer, 2007). Arce et al. (2006) no encontraron una afectación significativa en la conducta de riesgo (medida mediante imagen por resonancia funcional IFMR durante la prueba “Risky Gains Task”) en 15 personas sanas a las que se administró 0,25 y 1 mg. de loracepam, pero a dosis mayores disminuyó la activación del córtex prefrontal medial y la amígdala (en la fase de decisión), y la corteza insular bilateral y la amígdala (en la fase del resultado reforzado o castigado). Las benzodiazepinas producen disminuciones del control inhibitorio dependientes de la dosis. Bajas dosis (5-10 mg.) de diacepam no produjeron cambios agudos en “Go/no-go” ni en “Delay Discounting” (Reynolds et al., 2004). En cambio dosis más altas de diacepam (0.25 mg triazolam) alteraron el tiempo de reacción (Filmore et al., 2001).

Muñoz-Torres, Armony, Trejo-Martínez, Conde, y Corsi-Cabrera (2011) en una muestra de voluntarios sanos utilizando una única dosis de 10 mg. de diacepam comprobaron que, independientemente del efecto global sedativo y motor de la prueba, puede interrumpir la actividad neural necesaria para implementar funciones cognitivas complejas como la flexibilidad para seleccionar de forma rápida respuestas según reglas arbitrarias abstractas novedosas y afectar también a la precisión. Brignell y Curran (2006) con esa misma dosis única de diacepam en voluntarios sanos evidenció alteración en memoria emocional explícita relacionada con el condicionamiento del miedo. Diacepam

también afectaría a procesos de inhibición en forma de mayor tasa de falsas alarmas en la “Go/no-go”, en individuos sanos y sobre todo en dosis de en torno a 20 mg. (en comparación con dosis menores), y ante mayor carga cognitiva de la tarea (Acheson et al., 2006, Deakin et al., 2004, Reynolds, Richards, Dassinger, y de Wit, 2004).

También controvertido es el efecto de las benzodiazepinas en la desinhibición y agresividad, en cuanto si la produce o es previa en el sujeto. En general las benzodiazepinas disminuyen la agresión, pero también se ha observado que la aumenta según el tipo de benzodiazepina y el paradigma de evaluación de la agresión usado. Probablemente casi todas las benzodiazepinas puedan aumentarla en sujetos vulnerables (Dåderman, Edman, Meurling, Levander, y Kristiansson, 2012). En este sentido, Jones, Nielsen, Bruno, Frei, y Lubman (2011), relacionan la violencia y agresión con las benzodiazepinas, en particular con el alprazolam, si bien el estallido agresivo estaría mediado, entre otros factores, por trastornos de personalidad y de control de impulsos, y abuso de alcohol/ drogas (Barker, Greenwood, Jackson y Crowe, 2004). Pietras et al. (2005) encontraron en ocho varones en libertad condicional a los que se administró loracepam, una disminución de la agresión medida con el “paradigma del punto de sustracción de la agresión” (PSAP de Cherek, Lane, y Pietras, 2003). Albrecht et al. (2014), en una revisión sistemática, encontraron una asociación moderada entre algunas benzodiazepinas y la conducta agresiva, pero no se comprende adecuadamente las circunstancias por las que la agresión siga al consumo (dosis, vulnerabilidad de hostilidad y ansiedad). Por ejemplo, Dåderman et al. (2012) encontraron que la asociación entre Flunitracepam y agresión sólo se encontraba en los delincuentes que puntuaban más en la faceta antisocial de psicopatía (PCL-R de Hare) y no en otras de tipo interpersonal afectivas. La combinación de flunitracepam y alcohol se ha asociado, además de alteración en memoria episódica, con la violencia impulsiva (Dåderman y Lidberg, 1999).

El uso y abuso de benzodiazepinas es común en pacientes en tratamiento de deshabitación de opiáceos con metadona (40-70%), frente al 5% de la población general (Bramness y Kornor, 2007), y prevalencia vida de esta co-medicación hasta el 94% (Jones, Mogali y Comer, 2012). En España ronda el 46,5% (Fernández-Sobrino y Fernández, 2009). Estos pacientes sufren mayores daños relacionados con la interacción de estas sustancias (McCance-Katz, Sullivan, y Nallani, 2010), peores resultados en el tratamiento, aunque no por ello menor retención (Brand et al., 2008, Eiroa-Orosa et al., 2010), mayor prevalencia de psicopatología y consumo de otras sustancias (Lintzeris y Nielsen, 2010). Las benzodiazepinas están presentes en hasta el 49% de las víctimas mortales en pacientes con opioides (Jann, Kennedy y López, 2014) y hasta tres cuartas partes de las muertes relacionadas con la metadona (Lee, Klein-Schwartz, Doyon, y Welsh, 2014). Tras la recuperación hospitalaria de una sobredosis de benzodiazepinas y opiáceos a los dos días se observan alteraciones residuales en memoria de trabajo, TMT, planificación y toma de decisiones impulsivas (Dassanayake et al., 2012)

Lintzeris et al. (2006) corroborando estudios previos, pusieron de manifiesto como dosis terapéuticas (10-20 mg.) de diazepam en pacientes estabilizados en metadona (30-100 mg) sin tolerancia a la benzodiazepina, entre una y dos horas desde la toma, se veían afectadas medidas de tiempo de reacción simple, “Digit Symbol Substitution Task” y tiempo de cancelación. La memoria de trabajo y la consolidación de la memoria verbal inmediata pueden estar persistentemente afectadas hasta los 9 meses (Rapeli, Fabritius, Kalska, y Alho, 2009). El consumo de benzodiazepina predijo aproximadamente el 10% de la varianza de rendimiento en la memoria de trabajo (Rapeli, Fabritius, Kalska, y Alho, 2012).

Otro grupo de benzodiazepinas que han recibido un estudio específico en base a la intensa amnesia anterógrada que producen, específicamente en la codificación en la

Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiacepinas en población penitenciaria memoria episódica, han sido los hipnóticos de acción corta midazolam y triazolam. Fisher, Hirshman, Henthorn, Arndt, y Passannante (2006) en jóvenes sanos menores de 35 años observaron efecto de .03mg/kg de midazolam sobre la memoria operativa menor que sobre la memoria episódica, aunque ésta última no estaba mediada por la primera.

Comparando los efectos cognitivos de triazolam con el alcohol en 20 bebedores sociales, Kleykamp, Griffiths y Mintzer (2010) observaron un efecto diferencial de triazolam en metacognición, memoria episódica incluso con baja dosis, en atención dividida y con altas dosis en memoria de trabajo, y de forma más específica en velocidad de procesamiento (DSST). Carter, Kleykamp, Griffiths, Mintzer, (2013) observaron en 12 voluntarios sanos con historia de consumo de alucinógenos alteración aguda en atención, memoria de trabajo, memoria episódica y metacognición. Carter et al. (2013) en comparación con consumidores de ketamina, además de confirmar la alteración de memoria de trabajo y episódica, encontraron significativamente más alterada la coordinación psicomotora y atención dividida.

Los hipnóticos no benzodiacepínicos (“Z-drugs”) fueron propuestos como alternativa a las benzodiacepinas para el insomnio. Sin embargo como los hipnóticos benzodiacepínicos también presenta efectos adversos. La revisión sistemática realizada por Tannenbaum et al. (2012) sólo encontró déficits cognitivos amnésicos y/o no amnésicos significativos en la mitad de todos los estudios, destacando los procesos de tiempo de reacción y velocidad de procesamiento. En otra revisión sistemática y meta-análisis llevado a cabo por Stranks y Crowe (2014) los resultados revelaron para la zopiclona, un tamaño del efecto medio en memoria verbal y atención y tamaño del efecto pequeño en “working memory”. Para zolpidem, un tamaño del efecto medio en memoria verbal y tamaño del efecto pequeño en velocidad psicomotora. Las medidas de ejecución fueron tomadas al día siguiente de la toma.

En resumen, las benzodiazepinas actúan aumentando las acciones del GABA a nivel de la amígdala y corteza prefrontal en los circuitos cortico-estriado-talámico-cortical para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio principalmente. Diversos estudios han mostrado que las benzodiazepinas producen alteraciones neuropsicológicas tanto en población anciana, como jóvenes adultos en procesos psicomotores, memoria y diversos componentes de la función ejecutiva. Los efectos neuropsicológicos asociados al consumo de benzodiazepinas pueden estar influidos por sus propiedades farmacocinéticas como su vida media. El uso y abuso de benzodiazepinas es común en pacientes en tratamiento con metadona de lo que se puede derivar mayores daños relacionados con la interacción de estas sustancias.

Capítulo 3. Impulsividad en adicciones.

Capítulo 3. Impulsividad en adicciones

La impulsividad es un constructo de gran relevancia actual en la literatura sobre las alteraciones en las funciones ejecutivas de drogodependientes - tanto como rasgos y trastornos de personalidad, como medida por pruebas neurocognitivas,- entendida como un marcador de vulnerabilidad hacia el inicio y mantenimiento del consumo de drogas (Arce y Santisteban, 2006, Verdejo et al., 2008). El estudio de la impulsividad ha venido marcado por la utilización de al menos tres abordajes relativamente independientes: a) la utilización de medidas de autoinformes, b) medidas de laboratorio y c) la relación entre ambas (e.g. Evenden J.L. 1999, Perry y Carroll, 2008, Dougherty et al., 2008).

3.1. Impulsividad como rasgo de personalidad (autoinformes)

La impulsividad se ha tratado desde modelos teóricos generales de personalidad que la incorporan entre sus factores y escalas, como los modelos de Zuckerman y Cloninger, pasando por medidas más específicas de impulsividad como la desarrollada por el grupo de Barratt o el de Dickman, hasta llegar a otros modelos de personalidad estructurales que incorporan “facetas” relacionadas con diversas concepciones de impulsividad, y que han servido de marco comprensivo para elaborar autoinformes específicos de impulsividad como es el caso de la “Escala de Evaluación del Comportamiento Impulsivo” UPPS-P (Whiteside y Lynam, 2001, Lynam et al., 2006, Cyders et al., 2007). Matusiewicz, Reynolds y Lejuez, (2015) proporcionan una muestra representativa de medidas de autoinforme de impulsividad comúnmente usadas fiables y válidas como son “Barratt Impulsiveness Scale” BIS-11, la UPPS, y la “Eysenck impulsiveness scale” I-7

3.1.1. *Modelo neuropsicológico de personalidad de Gray (1970, 1981,1982) y Gray y McNaughton (2000).*

La impulsividad ha sido estudiada por su asociación, como rasgo propuesto por J. Gray en su modelo neuropsicológico de personalidad, al sistema de aproximación/activación conductual (SAC) (Ávila et al., 2008). El SAC es uno de los tres sistemas independientes del modelo de Gray que media la respuesta a estímulos condicionados e incondicionados de recompensa y de ausencia de castigo, así como en el aprendizaje de respuestas de aproximación al refuerzo y en la evitación activa. El Sistema de Inhibición Conductual (SIC), es otro de los sistemas del modelo que siendo responsable neuropsicológico de la ansiedad, está involucrado en las respuestas a estímulos condicionados de castigos, de ausencia de recompensa, a estímulos nuevos o intensos, mediando el aprendizaje de evitación pasiva y extinción (Gray, 1982). Tras la modificación de la teoría por Gray y McNaughton (2000) tiene la función de mediador de conflictos de metas en general y principalmente de las que le llegan simultáneamente del SAC y del tercer sistema del modelo (pelea-huída-congelamiento) que media el castigo y es sensible a toda clase de estímulos aversivos y está asociado a funciones de la sustancia gris periacueductal-hipotálamo medial- amígdala-corteza cingulada anterior. Esta investigación ha generado una literatura que ha aumentado en complejidad al unir las tradiciones psicométricas de personalidad con los modelos de neurociencia cognitiva y converger en una teoría dominante como es la Teoría de la Sensibilidad al Refuerzo (TSR) derivada de Gray (1970, 1981, 1982, 2000; ver también revisión de Corr y McNaughton 2012). Un estudio de validación empírica de la teoría revisada se puede encontrar en Berkman et al. (2009).

Varios autores establecen como sustrato neurobiológico del SAC a una o varias de las estructuras del procesamiento de la recompensa, entre ellas la sustancia negra, área tegmental ventral (ATV), amígdala, estriado dorsal y ventral, corteza prefrontal medial y

orbital (Ávila et al., 2012, Barrós-Loscertales et al., 2006a, 2010, Hahn et al., 2009, Schmack et al., 2008). Estos últimos autores, y análogamente Yacubian et al. (2007) exponen que el procesamiento de la anticipación de la recompensa por el estriado ventral (bilateral) y el polo temporal están influenciados por polimorfismos funcionales que involucrarían al transportador de dopamina (DAT) y la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) generando mayores niveles de dopamina en el estriado ventral. La mayor puntuación en la actividad del SIC estaría más relacionado con el mayor volumen del sistema septohipocampal y la amígdala, implicadas en la ansiedad (Barrós-Loscertales et al., 2010, 2006b, Cherbuin et al., 2008). La sensibilidad del SIC se asociaría además con corteza prefrontal y cingulada (Gray y McNaughton, 2000), y con un volumen de sustancia gris reducido de corteza orbitofrontal medial derecha y precúneus, pero no con mayor volumen de sustancia gris en hipocampo y amígdala (Fuentes et al., 2012). Dada la asociación, en la teoría de Gray del SIC con el sistema serotoninérgico en las neuronas del septohipocampo, se ha sugerido también una mayor vulnerabilidad hacia el SIC con portadores de los alelos de menor eficiencia transcripcional s' (del inglés short, alelo "corto") y LG (otro de los alelos del gen del transportador de la serotonina) del polimorfismo 5-HTTLPR (Whisman et al., 2011). Una revisión de los correlatos neurales del modelo de Gray se puede encontrar en Kennis et al. (2013).

3.12. *Modelo de cinco factores de Whiteside y Lynam (2001) y Cyders y Smith (2007)*

En cuanto a los modelos de personalidad que incorporan facetas de impulsividad se encuentra la Escala de impulsividad conductual UPPS. Smith et al. (2007) muestran la utilidad de diferenciar los distintos rasgos asociados con la impulsividad, con vistas a la mejora en la precisión empírica de su medición. Esta diferenciación supone darle un mayor valor a la evaluación y asociación con diferentes aspectos de conductas de riesgo, que si se

toma sólo un factor de orden superior. Por ejemplo, la separación de la dimensión de “falta de premeditación” de “Falta de perseverancia”, asegura que la conducta de riesgo de ingesta compulsiva o juego patológico salga a la luz, frente a su posible ocultamiento si se evaluara exclusivamente desde el dominio de “Responsabilidad” (“conscientiousness”) en el modelo de los cinco factores. Las dimensiones de “Urgencia” se relacionarían con un mayor *riesgo de inicio* en el consumo problemático de alcohol, juego patológico, ingesta compulsiva y conducta antisocial, implicando un mecanismo de refuerzo negativo. En cambio, “Búsqueda de sensaciones” estaría más relacionado con la *frecuencia* de involucrarse en conductas de riesgo más que en el problema de riesgo en sí (Anestis, Selby y Joiner, 2007, Cyders y Smith, 2007). Estos últimos autores mediante análisis factorial confirmatorio proponen tres factores como formas de disposición hacia la acción impulsiva (“rash”): la acción “rash” basada en la emoción (urgencia positiva y negativa); búsqueda de sensaciones/emociones; y déficit en “responsabilidad” (“conscientiousness”) con sus facetas de Falta de planificación y Falta de perseverancia.

Gay et al. (2008), en su propuesta sobre los procesos de inhibición específicos subyacentes a la UPPS, exponen la asociación de “Urgencia” con la incapacidad para suprimir de forma deliberada respuestas automáticas o dominantes (*inhibición conductual*); “Falta de premeditación” con un proceso de *toma de decisiones* (ver Zermatten et al., 2005), “Falta de perseverancia” con la incapacidad de resistirse a la interferencia proactiva (inhibir pensamientos irrelevantes con la tarea en la memoria de trabajo). Por último, “Búsqueda de sensaciones”, no se relaciona con los procesos de control ejecutivo ni la toma de decisiones, sino con un constructo temperamental relacionado con teorías motivacionales más cercanas a la TSR. Congdon y Canli (2008) consideran la respuesta a la novedad dentro de los procesos de inhibición motivacionales y por tanto separables de

los procesos de inhibición ejecutivos, entre los que la “inhibición conductual” sería el núcleo de la impulsividad y el ideal de análisis como endofenotipo.

Estas distinciones podrían servir de apoyo en las terapias más adecuadas a seguir según la puntuación diferencial de cada rasgo asociado a la impulsividad. En este sentido, Moshier et al. (2013) observaron que pacientes en tratamiento con metadona con altas puntuaciones en “Búsqueda de sensaciones” y “falta de premeditación” se beneficiarían menos de terapia de aumento motivacional dado el papel moderador de estas dos dimensiones de impulsividad en la relación “intención de abandono de consumo-días de consumo en el último mes”.

3.13. *Modelo de dos factores de Gullo, Loxton y Dawe (2014)*

Estos autores destacan el debate actual sobre los factores básicos de la impulsividad relacionados con la adicción. A diferencia de los cinco factores de la UPPS, aportan evidencia de dos factores dentro de la impulsividad, (que sirviéndonos del modelo neuropsicológico de personalidad de J. Gray, está asociada al sistema de aproximación/activación conductual (SAC): a) una “sensibilidad a la recompensa” (“reward sensitivity”), y una “impulsividad desinhibida” o “temeraria” (“rash impulsiveness”) (Franken y Muris, 2006). El primero, más cercano al SAC de Gray, y relacionado a nivel neurobiológico con el sistema dopaminérgico mesolímbicocortical, y a nivel conductual con una aproximación más planificada hacia la búsqueda de la recompensa, (adquisición y uso iniciales de droga). El segundo, con una modulación serotoninérgica, y participación de la corteza prefrontal ventromedial en el control inhibitorio, tendría un componente conductual que implicaría mayor asunción de conductas de riesgo en la búsqueda de drogas y de policonsumo (Loxton et al., 2008). Estos dos componentes actuarían de forma sinérgica durante el proceso adictivo. Gullo et al (2014)

afirman que sólo las dimensiones de “falta de premeditación” y en menor medida “búsqueda de sensaciones” de la UPPS capturan las diferencias individuales en “rash impulsiveness” y “reward sensitivity” respectivamente, no añadiendo varianza explicada las otras dimensiones de la UPPS-P, pese a que reconocen a “urgencia negativa” consistentemente asociada al uso de sustancias.

3.2. Impulsividad como constructo neurocognitivo

La impulsividad es un constructo multifacético del que se han propuesto diferentes tipos. Fineberg et al. (2014) proponen cuatro dominios: la impulsividad motora, la toma de decisiones desventajosas, la elección impulsiva y la impulsividad irreflexiva, como mecanismos que suponen un factor de riesgo para la adicción, a la vez que las inducen o exacerban con el uso repetido de drogas. Si bien el número de factores que conformarían la impulsividad varía en función de las pruebas utilizadas (cuatro factores en Caswell, Bond, Duka y Morgan, 2015, tres factores en Dougherty et al., 2008), varios estudios coinciden en distinguir dos constructos relacionados con la impulsividad con débil o nula correlación entre sí (Leeman y Potenza, 2012, Hamilton et al., 2015a,b, Stevens et al., 2014): uno relacionado la *acción impulsiva* y otro con la *elección impulsiva* con diferentes sustratos neurobiológicos y posible contribución específica en cada fase de adicción (Reynolds et al., 2006). Por ejemplo, la menor activación de regiones cerebrales implicadas en inhibición de respuesta motora se ha mostrado predictiva de consumo de drogas en adolescentes (Norman et al., 2011, Mahmood et al., 2013). La acción impulsiva o inhibición de respuesta, puede descomponerse a su vez, en inhibición de respuesta cognitiva (paradigma stroop) e inhibición de respuesta motora. Este tipo a su vez, en: abstenerse de iniciar una acción ya no apropiada (paradigma “Go/no-go”); parar una acción ya iniciada (paradigma “stop-signal task”); o posponer una acción (“waiting”). La acción impulsiva motora se ha

visto afectada en diversas poblaciones clínicas con síntomas de impulsividad (abuso de sustancias, trastorno bipolar, trastornos de personalidad antisocial y límite etc.) y la alta comorbilidad entre estos trastornos ha enfatizado el rol central de la acción impulsiva motora como endofenotipo (Hamilton et al., 2015). Para Congdon y Cali (2008) igualmente los procesos de inhibición ejecutivos, entre los que la “inhibición conductual” sería el núcleo de la impulsividad, suponen el ideal de análisis como endofenotipo.

La impulsividad es un predictor de resultados de tratamiento para la adicción a sustancias (Pattij y de Vries, 2013, Marhe, Luijten, y Franken, 2014, Loree, Lundahl y Ledgerwood, 2015). La impulsividad motora se ha relacionado con abandonos prematuros de tratamiento y mayor probabilidad de recaída en adicción (Fineberg et al., 2014), aunque Stevens et al. (2014) en su revisión sobre impulsividad y resultados de tratamiento en adicción a sustancias, relacionan la desinhibición cognitiva (stroop) y las pruebas de elección impulsiva con el logro y mantenimiento exitoso de la abstinencia, no así la desinhibición motora. Las pruebas de elección impulsiva (IGT, “Delay Discounting”) fueron predictoras de recaída a los tres meses de un tratamiento de desintoxicación, y la “Delay Discounting” específicamente lo fue de la retención en el tratamiento (Stevens et al., 2015a y b). Frente al rasgo de impulsividad, las medidas de impulsividad conductual están más asociadas con el sesgo atencional relacionado con sustancias, el cual a su vez afecta al riesgo de uso, abuso y “craving” (Coskunpinar y Cyders, 2013). La impulsividad por tanto parece representar un factor de vulnerabilidad a la adicción, o puede ser la consecuencia del consumo prolongado y excesivo de sustancias (Perry y Carroll, 2008, Grant y Chamberlain, 2014, Fineberg et al., 2014).

Distintos modelos teóricos asocian la impulsividad con la adicción difiriendo en los componentes que deben ser incluidos o enfatizados. Una función cognitiva que ha ganado protagonismo es la inhibición (Bari y Robbins, 2013). Dentro de este componente de

función ejecutiva ha aparecido también el **Modelo de inhibición de respuesta selectivo y no selectivo** (De Jong et al., 1995). El primero es dependiente del estímulo, es decir, “para” (detiene) sólo algunas acciones pero no otras que están activas al mismo tiempo, y tiene su lugar de acción “bottom up” al área motora primaria. El segundo “para” todos los procesos de respuesta activos, y opera periféricamente vía regiones del mesencéfalo. Su metodología psicofisiológica fue criticado por Band y van Boxtel (1999) apoyando la hipótesis de un único mecanismo inhibitorio central, reconociendo la posibilidad de la contribución de regiones subcorticales como el núcleo subtalámico y el tálamo.

Dentro del constructo de elección impulsiva, el proceso de descuento temporal “Delay Discounting” ha sido considerado un componente importante tanto de impulsividad (Hamilton et al., 2015b) como de función ejecutiva y se ha propuesto también como candidato marcador conductual de la adicción (Bickel, Koffarnus, Moody y Wilson, 2014). Además, el excesivo grado de descuento asociado a la demora se ha entendido especulativamente, como un proceso “trans-enfermedad” incluida la adicción ceñido por un desequilibrio entre dos sistemas de decisión neuroconductual competitivos (Bickel, Jarmolowicz, Mueller, Koffarnus, y Gatchalian, 2012) que pasamos a comentar en el siguiente apartado.

Matusiewicz et al. (2015) como medidas conductuales no exhaustivas de impulsividad fiables y válidas proponen una clasificación en tres grandes dominios independientes: Dentro de la categoría de *toma de decisiones impulsivas* -“kirby Delay Discounting”, “Experiential Discounting Task” (EDT), “Balloon Analogue Risk Task” (BART), “Iowa Gambling Task” (IGT), y medidas de toma de riesgos. Dentro de la *inatención impulsiva*, -“Conners’ Continuous Performance Test” (CPT-II), “Immediate Memory Test and Delayed Memory Test” (IMT/DMT). Dentro de la *desinhibición impulsiva*, “Stop Signal procedure”

3.3. La impulsividad en los modelos de adicción

3.3.1. *La impulsividad y el modelo de adicción “Competing neurobehavioral decision systemstheory” (CNDS) (Bickel et al., 2007)*

Autores como Bickel et al. (2012) se han centrado en funciones comunes a varios modelos explicativos de la adicción. Entienden los estados de impulsividad solapados en su definición con los de las funciones ejecutivas, siendo las medidas de ambos constructos similares. Poblaciones que presentan impulsividad también exhiben disfunción ejecutiva, y ambas comparten las mismas regiones cerebrales. Derivado de esto proponen un modelo de adicción CNDS “Competing neurobehavioral decision systems theory” (Bickel et al., 2007) que sugiere que la conducta manifiesta está influenciada por la activación relativa de dos sistemas de decisión neuroconductual: a) *sistema de decisión impulsivo* encarnado en regiones límbicas y paralímbicas; b) *sistema de decisión ejecutivo* formado por varias áreas de la corteza prefrontal que sustentan los procesos deliberados como la valoración de los acontecimientos futuros. Si bien aparentemente la impulsividad y las funciones ejecutivas aparecen asociadas a distintos sistemas neurales, sin embargo esas áreas están estrecha y densamente interconectadas actuando de hecho como un continuo definido por la relativa activación de los dos sistemas cerebrales, que en el caso de la impulsividad observada en los adictos resulta del fallo o disfunción del sistema ejecutivo en el control sobre el sistema impulsivo. Estos dos sistemas interaccionan y se integran la corteza prefrontal ventromedial en la toma de decisiones diarias. Estudios consistentes con esta teoría los ofrecen Mc Clure et al. (2004) y Tanaka et al. (2004) distinguiendo entre un sistema de recompensa inmediata (sistema dopaminérgico y actividad del estriatum) y un sistema de recompensa demorada (corteza prefrontal y parietal), además de Norman et al. (2011) que muestran déficit en inhibición conductual de adolescentes como predictor de inicio de sustancias, y Hester y Garavan (2004) en cocaína.

La teoría CNDS propone varios factores que pueden predisponer la desregulación de los dos sistemas (sistema de decisión impulsivo, y ejecutivo): a) daños en la corteza prefrontal preexistente, b) maduración más temprana del sistema impulsivo que favorece que los adolescentes inicien el consumo, c) ambiente de crecimiento desfavorable. A ello se añade d) el efecto intenso e inmediato del consumo de la droga y e) su neurotoxicidad, lo que derivará en posteriores neuroadaptaciones que progresivamente harán menos efectivo al sistema ejecutivo y más efectiva la búsqueda de droga y consumo (ver Figura 1). Esta teoría sugiere que el balance regulatorio alterado entre los dos sistemas se relaciona más estrechamente a la rápida aparición del refuerzo de las drogas que a la acción farmacológica de las mismas. Una implicación de la teoría es que la terapia considerada efectiva para la recuperación de las disfunciones ejecutivas puede reducir la impulsividad.

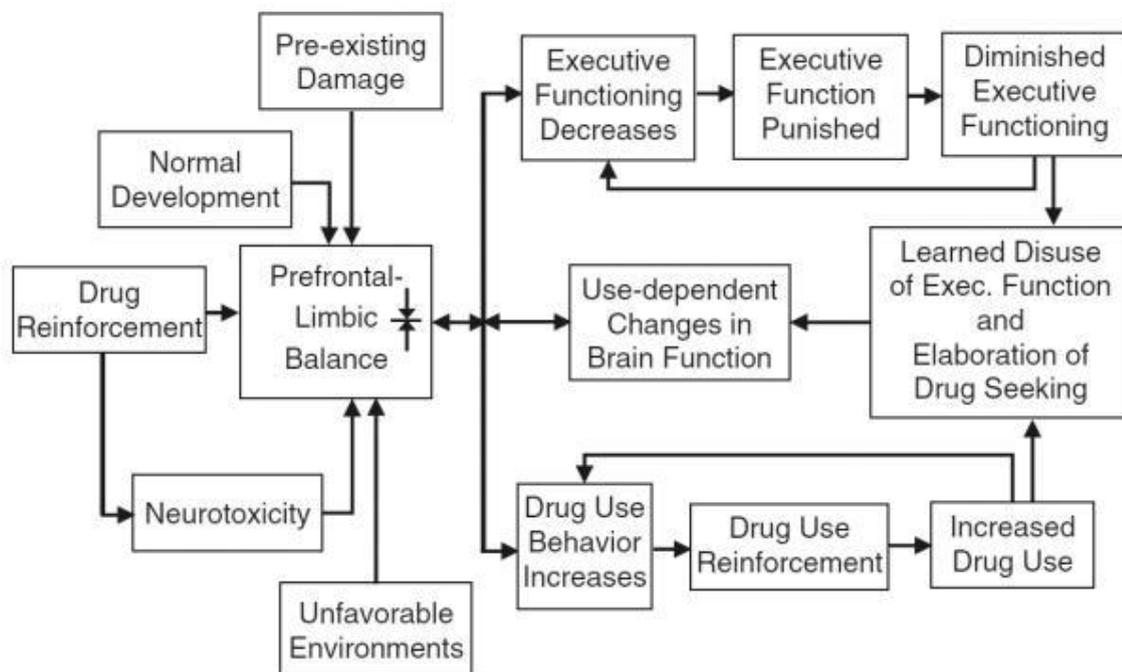


Figura 2. Esquema neuropsicológico del modelo CNDS (Bickel, Jarmolowicz, Mueller, Gatchalian, y McClure, 2012)

332. *Modelo de Deterioro en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta (Modelo I-RISA, Impaired-Saliency Attribution and Response Inhibition, Goldstein y Volkow, 2002)*

El modelo propone que la adicción es el resultado del desequilibrio entre dos mecanismos complementarios: a) el encargado de detectar y evaluar la relevancia motivacional de los reforzadores, -que realiza una valoración exagerada de las propiedades reforzantes de las drogas, a la vez que deprecia la relevancia motivacional de otros reforzadores naturales como la comida, y b) el sistema de inhibición de respuesta, encargado de controlar y regular la respuesta del individuo hacia esas conductas motivacionalmente relevantes cuando son inapropiadas para las demandas del organismo y del contexto. La disfunción de estos dos sistemas repercutiría en varias fases de la adicción de forma transversal: consumos iniciales, intoxicación, consumos en forma de atracones, “craving” y recaídas (ver Fig. 2)

El mecanismo de atribución de relevancia, en la adicción, relacionado con el núcleo estriado y la amígdala extendida, estaría hipersensibilizado hacia estímulos de consumo. Al mismo tiempo, el sistema de inhibición de respuesta, asignado al funcionamiento de la corteza prefrontal, perdería su capacidad de regular las entradas que favorecen los patrones de respuesta sobreaprendidos relacionados con el consumo de drogas, estableciéndose un bucle que llevaría a la conducta compulsiva compulsiva (Ruiz Sánchez de León, y Pedrero-Pérez, 2014). El desequilibrio de estos sistemas afectaría al funcionamiento de diversos sistemas neuropsicológicos como son:

- Memoria (hipocampo) y condicionamiento (amígdala)
- La motivación y la programación de respuestas motoras (caudado, putamen)
- Control ejecutivo
- Control inhibitorio

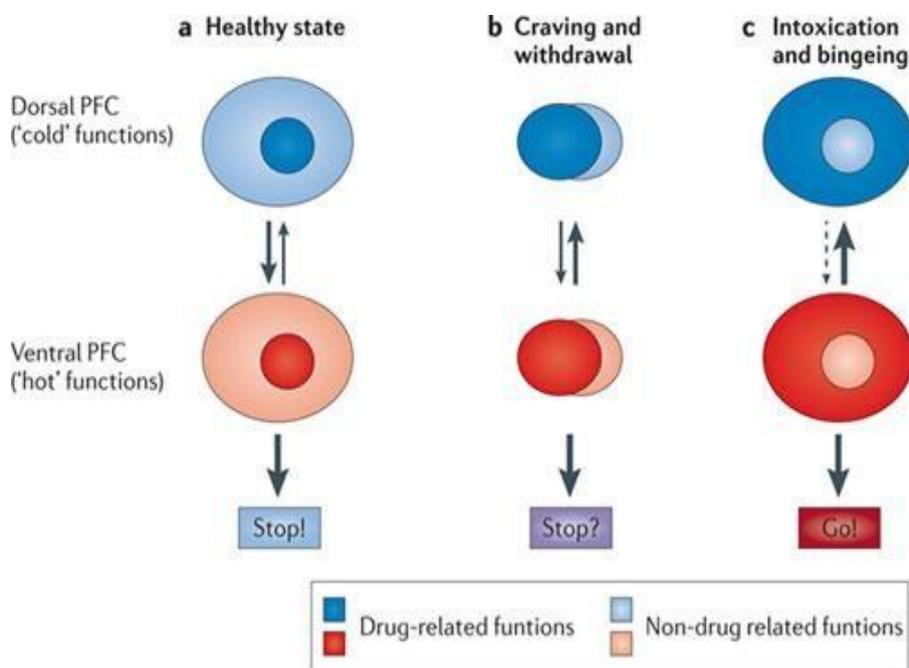
La afectación de los dos primeros sistemas favorece el acceso a recuerdos explícitos y condicionamientos implícitos asociados al consumo. Con el uso continuado, el núcleo estriado registraría esta valoración de incentivos, fortaleciendo el hábito. En los dos últimos sistemas, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal serían fundamentales para regular la respuesta motivacional orientada a la obtención de reforzadores. La corteza prefrontal dorsolateral por su parte, integraría la información motivacional y cognitiva para la planificación y preparación de respuestas del organismo.

Este modelo enfatiza dos aspectos: a) la importancia de las propiedades reforzantes de las drogas. Habría individuos en los que, debido a vulnerabilidad genética y bajo ciertas condiciones ambientales, sobreestimarían dichas propiedades en detrimento de reforzadores naturales; y b) la importancia de los procesos de inhibición, posiblemente más asociados a aspectos del neurodesarrollo (descompensación en la adolescencia entre la maduración del núcleo estriado por una parte, y de la corteza prefrontal por otra), experiencias tempranas, y a alteraciones neuroadaptativas de los circuitos frontoestriados inducidos por diversas drogas.

Este modelo está avalado por múltiples estudios de electrofisiología y neuroimagen que reflejan una mayor activación del núcleo estriado, amígdala y varias partes de la corteza prefrontal en respuesta a imágenes asociadas al consumo de drogas. Existe abundante evidencia de alteraciones estructurales y funcionales en partes de la corteza cingulada anterior, orbitofrontal y corteza prefrontal asociadas al funcionamiento del sistema de control inhibitorio y ejecutivo en personas adictas (ver Verdejo García y Moreno López, 2014).

De este modelo se derivan propuestas de evaluación y tratamiento. Así, deben evaluarse los sistemas neuropsicológicos de sensibilización motivacional, programación motora e inhibición de respuesta en las diversas fases del proceso terapéutico. En cuanto al

tratamiento, es necesario intervenir en el procesamiento motivacional y afectivo de los reforzadores naturales frente a los de consumo y en el entrenamiento de inhibición y toma de decisiones específicamente de las funciones ejecutivas.



Nature Reviews | Neuroscience

Fig. 3. Modelo de participación de la CPF en el modelo i-RISA de adicción (Goldstein y Volkow, 2011)

Modelo centrado particularmente en el control inhibitorio y regulación emocional.

Ovalos azules: incluyen CPFdl, CCAAd y GFI

Ovalos rojos: incluye COFm, CPFvm y CCArv

Funciones neuropsicológicas relacionadas con las drogas: incluye saliencia del incentivo, deseo de consumo, sesgo atencional y búsqueda de la droga.

Funciones neuropsicológicas no relacionadas con las drogas: esfuerzo sostenido

A) **En un estado saludable** la persona evita o para (“stop”) cualquier comportamiento o emoción que le pudiera conducir a consumir, predominando el esfuerzo sostenido gracias al control que ejerce la CPF dorsal.

B) **Durante el “craving” y el síndrome de abstinencia** las funciones relacionadas con la droga, las emociones y las conductas, van eclipsando al esfuerzo sostenido generando un conflicto relacionado con el consumo (“stop?”). La atención y/o el valor asignado a los estímulos no relacionados con la droga disminuyen, lo que se asocia con una disminución del autocontrol, anhedonia, reactividad al estrés y ansiedad. A su vez, aumenta el sesgo cognitivo relacionado con la droga, el craving inducido por las señales y la valoración motivacional generada por las drogas (“wanting”)

C) **Durante la intoxicación y los atracones** Las regiones de alto orden quedan suprimidas por los inputs predominantes desde las regiones que regulan las funciones relacionadas con las drogas. Se estrecha la atención en las señales relacionadas con las drogas sobre el resto de los reforzadores. Aumenta la impulsividad, se desatan las emociones básicas, acabando por predominar las acciones dirigidas por estímulos como el consumo compulsivo (“go!”)

En resumen, la impulsividad se ha estudiado al menos tres abordajes relativamente independientes: a) la utilización de medidas de autoinformes, b) medidas de laboratorio y c) la relación entre ambas. La impulsividad es un marcador de vulnerabilidad de gran relevancia en la explicación de los procesos adictivos como el inicio y mantenimiento del consumo de drogas, y es igualmente una predictora de resultados de tratamiento. Desde la perspectiva de los rasgos de personalidad, el estudio de la impulsividad ha partido desde enfoques teóricos generales de personalidad como los desarrollados por el grupo de Barratt o Dickman, pasando por modelos que incorporan “facetas” relacionadas con la impulsividad en sus dominios, hasta llegar a modelos más específicos como el que propició la UPPS. Paralelamente a estos modelos, Gray y McNaughton (2000) en su modelo neuropsicológico de la personalidad proponen la existencia de dos sistemas motivacionales, en el cual asocian la impulsividad a uno de los sistemas: el SAC. Desde estas líneas de investigación de los rasgos de personalidad impulsiva se abrió un debate sobre los factores básicos de la impulsividad relacionados con la adicción (como el modelo de los cinco factores o de dos factores y su relación con el modelo neuropsicológico de personalidad de Gray ya comentados). Por otra parte, desde la perspectiva neurocognitiva, la impulsividad también es un constructo multifacético del que se han propuesto diferentes factores. Se han comentado las propuestas desde los cuatro dominios, hasta llegar a un aparente mayor grado de consenso sobre la distinción de dos constructos relacionados con la impulsividad con débil o nula correlación entre sí: uno relacionado con la “acción impulsiva” y otro con la “elección impulsiva”. Distintos modelos teóricos asocian la impulsividad con la adicción difiriendo en los componentes que deben ser incluidos o enfatizados, derivando en propuestas de conceptualización de ciertos componentes de la función ejecutiva como endofenotipos de la impulsividad como la “inhibición conductual” (perteneciente a la acción impulsiva), y la “devaluación de la recompensa asociada a la demora”,

(perteneciente a la acción impulsiva), igualmente como candidato marcador conductual de la adicción. En lo referente a la impulsividad desde los modelos de adicción parece observarse igualmente cierto consenso en conceptualizar la adicción como la alteración entre dos sistemas: un sistema de toma de decisiones impulsivo y otro ejecutivo que falla en el control de aquel, dentro de un contexto evolutivo de la adicción en conjunción con otras variables personales y ambientales.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Capítulo 4. Justificación y objetivos de la Tesis

1. Justificación y objetivo principal

Las benzodiazepinas son uno de los fármacos más prescritos en los países desarrollados. En concreto, el porcentaje de personas que consumen esta sustancia tanto de forma prescrita como no prescrita en prisión no es despreciable, llegando hasta el 29% del total de esta población de forma prescrita. Más de la mitad de quienes se encuentran en tratamiento para la deshabituación de opiáceos con metadona consumen benzodiazepinas. Aunque algunos estudios han asociado el consumo de esta sustancia con alteraciones neuropsicológicas de distinto tipo, incluyendo alteraciones en memoria, velocidad de procesamiento y atención, pocos estudios han explorado los efectos de esta sustancia sobre las funciones ejecutivas. Además, en la literatura no existen estudios sobre las alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria, y son muy escasos los estudios realizados sobre población penitenciaria y función ejecutiva (Meijers, Harte, Jonker y Meinen, 2015). Un mejor conocimiento del funcionamiento neuropsicológico y de las funciones ejecutivas en particular de la población penitenciaria podría ayudar a entender mejor los procesos cognitivos y conductuales que contribuyen a la explicación de su conducta adictiva, favoreciendo las fases de evaluación y tratamiento. Por eso, **el objetivo principal** de esta Tesis será examinar las posibles alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria.

2. Objetivos específicos e hipótesis

Para alcanzar este objetivo general se llevaron a cabo tres estudios. En el primer estudio, a fin de conocer el perfil neuropsicológico de los reclusos consumidores de benzodiazepinas, se exploraron los principales dominios que se encuentran en la literatura relacionados con el consumo de drogas como son atención, memoria y funciones ejecutivas con el uso de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas.

Posteriormente, y tomando como base la literatura previa que relaciona las benzodiazepinas con la desinhibición de conducta, decidimos centrarnos en el estudio específico del componente de inhibición o impulsividad. El estudio de este componente se abordó desde dos perspectivas poco estudiadas en la literatura previa: por un lado se examinó la impulsividad como rasgo de personalidad en los individuos presos con prescripción de benzodiazepinas en mantenimiento con metadona y, por otro lado, estudiamos el rendimiento de estos internos en tareas neuropsicológicas de inhibición de conducta motora.

Concretamente, los objetivos y las hipótesis específicas de esta Tesis serán las siguientes:

1) **Objetivo 1:** examinar las alteraciones en atención, memoria y funciones ejecutivas asociadas al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria.

Basándonos en los estudios previos, **hipotetizamos** que los internos consumidores de benzodiazepinas presentaran menor rendimiento en las pruebas de memoria, psicomotoras y de funciones ejecutivas (principalmente en los componentes de actualización, flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta), que el resto de internos.

Este estudio ha sido enviado a la revista *Adicciones* donde se encuentra en proceso de revisión

2) **Objetivo 2:** examinar la impulsividad como rasgo de personalidad en individuos presos con prescripción de benzodiazepinas en mantenimiento con metadona.

Partiendo de enfoques factoriales que indican una afectación de la personalidad impulsiva en consumidores de diversos tipos de sustancias (ej. Albein-Urios, Martínez-González, Lozano, Clark, y Verdejo-García, 2012, Dissabandara, Loxton, Dias, Daglish, y Stadlin, 2012, Motos, Cortés-Tomás, Giménez-Costa, y Cadaveira-Mahía, 2015, Bravo de Medina, Echeburúa, y Aizpiri, 2010), **hipotetizamos** que los internos consumidores de

benzodiazepinas obtendrán puntuaciones mayores en las dimensiones de impulsividad que los no consumidores.

Este estudio se encuentra aceptado para su publicación, en fase de edición, en la revista *Adicciones*.

3) **Objetivo 3:** estudiar el rendimiento de estos internos en tareas neuropsicológicas de inhibición de conducta motora.

Considerando los estudios que indican desinhibición y mayor tasa de falsas alarmas en consumidores de benzodiazepinas (e.g. Deakin et al., 2004), **hipotetizamos** que los internos consumidores de benzodiazepinas obtendrán un peor rendimiento en la tarea “Go/no go”.

Este estudio se ha enviado a la revista *Drug and Alcohol Dependence* donde se encuentra en proceso de revisión.

De modo gráfico, el esquema de los objetivos sería el siguiente: (ver pág. Siguiente)

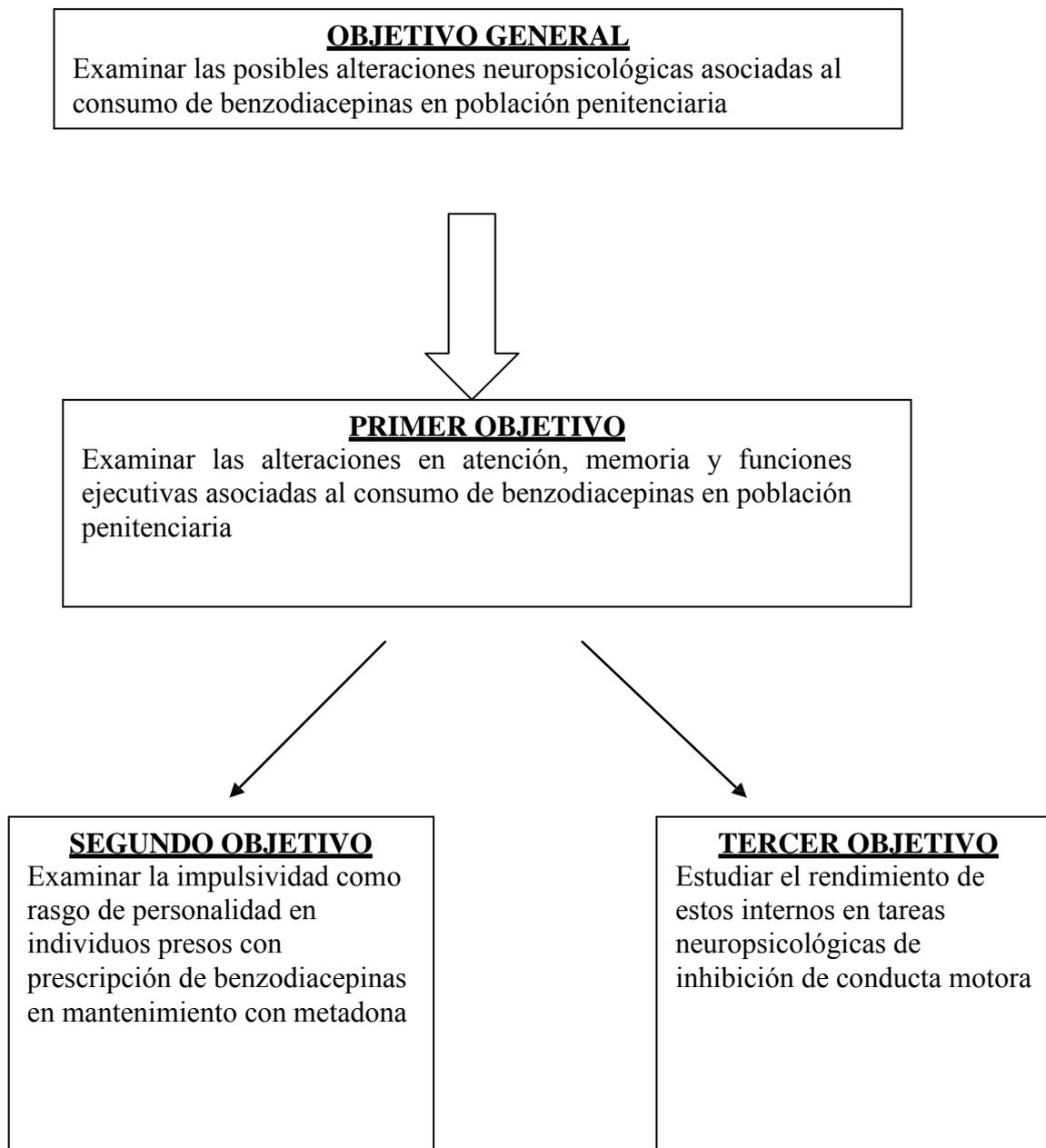


Figura 4. Esquema de los objetivos de la Tesis.

III. MEMORIA DE TRABAJOS

Capítulo 5. Deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria

Neuropsychological impairments associated with consumption of benzodiazepines in prison population

Luis Moreno-Ramos; María José Fernández-Serrano; Óscar Lozano-Rojas; Miguel Pérez-García; Antonio Verdejo-García

Este estudio ha sido enviado a la revista *Adicciones* donde se encuentra en proceso de revisión

1. Introducción

Entre las características sociodemográficas más distintivas de la población penitenciaria española aparece que las personas de entre los 41 y 60 años representan el grupo mayoritario (35,5%). Las mujeres reclusas, suponen el 7,6%, de la población en febrero de 2014. Los delitos mayoritarios están vinculados a la propiedad (robos), en el caso de los hombres, y a la salud pública (tráfico de drogas), en el de las mujeres. Conocer el perfil de los reclusos permite diagnosticar y diseñar las estrategias más adecuadas para afrontar con eficacia la rehabilitación de los internos (Secretaría General de Instituciones Penitenciarias, Ministerio del Interior, 2014).

Un rasgo muy acusado de esta población penitenciaria es el alto porcentaje de drogodependientes. Aunque el consumo de drogas ilegales en prisión está prohibido, existe un amplio consumo de drogas legales como las benzodiazepinas. El 15,9% de los internados habían consumido tranquilizantes no prescritos en los últimos doce meses en libertad y el 4,1% en los últimos treinta días dentro de la prisión según la última encuesta del Plan Nacional de Drogas en prisiones (ESDIP, 2011), recogida en la Memoria 2013 de la Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria 2014. El consumo de benzodiazepinas de forma prescrita fue el 28,7% de la población (Subdirección General de Sanidad Penitenciaria, 2007). Las benzodiazepinas son sustancias liposolubles que se suelen clasificar, según su vida media estimada, en benzodiazepinas de acción larga (24-60 horas), acción intermedia (12-30h) y acción corta (3-15h). Las de acción larga suelen dar lugar a metabolitos activos con una vida media de más de 60 horas que mantienen sus efectos una vez eliminado el fármaco. Las de acción más corta tienen efectos y eliminación más rápidos, un perfil más hipnótico y pueden tener mayor riesgo de tolerancia, dependencia, y amnesia anterógrada (Bravo-Ortiz, 2002). La acción terapéutica de las benzodiazepinas está relacionada con los receptores GABA A. Las benzodiazepinas actúan

como moduladores alostéricos positivos en un sitio de unión del receptor entre subunidades α y γ , provocando un aumento de la frecuencia de apertura de los canales inhibitorios de cloro, aumentando la acción ansiolítica. En humanos actúan aumentando las acciones del GABA a nivel de la amígdala y corteza prefrontal en los circuitos córtico-estriado-talámico-cortical para aliviar la ansiedad y el miedo. Otros efectos son de tipo hipnótico, miorrelajante, anticonvulsivo y amnésico (sedación en cirugía menor), además de tratar síntomas de abstinencia de alcohol (Forman, Chou, Strichartz, y Lo, 2012, Mondragón-Egaña, Echevarría-Alfonso, Díez Aja-López, Madrazo-Maza, 2010)

Diversos estudios han mostrado que las benzodiazepinas producen alteraciones neuropsicológicas. En población anciana, principalmente problemas de atención, memoria verbal y alteraciones psicomotoras (Bierman et al., 2007, Bourgeois, Elseviers, Van Bortel, Petrovic y Vander Stichele, 2015, Mura et al., 2013). En población de jóvenes adultos, Baldwin et al. (2013) destacan alteraciones persistentes en memoria anterógrada y efectos psicomotores en las benzodiazepinas de vida media más larga. Tannenbaum, Paquette, Hilmer, Holroyd-Leduc, y Carnahan (2012) en una revisión sistemática de estudios sobre los efectos esta sustancia, encuentran alteraciones tanto amnésicas como no amnésicas. Las de acción corta e intermedia provocarían un efecto similar con gradiente dosis-respuesta en almacenamiento de memoria, atención, tiempo de reacción y funciones psicomotoras. Las de acción larga son más inconsistentes y afectarían más a ancianos que a adultos jóvenes. Otros autores también encuentran alteraciones en atención, aprendizaje, memoria anterógrada y episódica, no así memoria implícita (Lader, 2011, Michael, Bacon, y Offerlin-Meyer, 2007). Loracepam se ha visto específicamente involucrado en la alteración de procesos de la función ejecutiva como memoria de trabajo, (Loring et al., 2011, Loring Marino, Parfitt, Finney, y Meador, 2012, Meador, Gevins, Leese, Otoul, y Loring, 2011), razonamiento deductivo (Pompéia, Manzano, Pradella-Hallinan y Bueno, 2007),

flexibilidad cognitiva (Silver, Hughes, Borstein, y Beversdorf, 2004), y toma de riesgos (Arce, Miller, Feinstein, Stein, y Paulus, 2006). Altas dosis administradas de forma aguda pueden incrementar la toma de decisiones de riesgo alterando los procesos de aprendizaje y memoria (Lane, Cherek y Nouvion, 2008). Dosis altas de diazepam se ha relacionado con alteración en procesos inhibición de respuesta motora (Acheson, Reynolds, Richards, y de Wit, 2006, Deakin, Aitken, Dowson, Robbins, y Sahakian, 2004, Filmore, Rush, Kelly, y Hays, 2001, Reynolds, Richards, Dassinger, y de Wit, 2004), y flexibilidad cognitiva (Muñoz-Torres, Armony, Trejo-Martínez, Conde, y Corsi-Cabrera, 2011).

Sin embargo, aunque el consumo de benzodiazepinas en prisión es importante y se han investigado diversos deterioros neuropsicológicos asociados a las mismas, no tenemos conocimiento de la existencia de estudios neuropsicológicos en población penitenciaria. Varios motivos adicionales fundamentan su interés. Los resultados tanto en población adulta anciana como joven desvelan que existe todavía un debate sobre los efectos neuropsicológicos a largo plazo a causa de la heterogeneidad de resultados encontrados. Estos, aparecen más consistentes en dominios como la atención y memoria verbal. En cambio, los datos son menores y más inconsistentes en procesos de función ejecutiva, y en estudios en los que no se ha incluido una evaluación sistemática de los componentes ejecutivos y muestras más amplias. Estudiar los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria nos permitirá entender mejor cómo influyen en diversos resultados del tratamiento de la adicción (Stevens et al., 2014) y los riesgos derivados de un posible uso indebido que ayude a las políticas sanitarias.

Por estas razones, el objetivo de este estudio es examinar los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria desde el modelo teórico de los cuatro componentes de las funciones ejecutivas extraídos mediante el análisis factorial de Verdejo-García y Pérez-García (2007): “actualización”

que incluye medidas de memoria operativa y razonamiento analógico; “inhibición” con pruebas de interferencia atencional; “cambio” y “toma de decisiones”. Además de las funciones ejecutivas, se incorporaron otras pruebas pertenecientes a dominios que la literatura ha asociado igualmente con alteraciones relacionadas con el consumo de benzodiazepinas como la velocidad de procesamiento y tareas de memoria verbal.

2. Método

Participantes

En esta investigación participaron 134 internos varones con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años, procedentes del centro penitenciario de Albolote (Granada). La muestra se dividió en cuatro subgrupos, tres grupos de consumidores y uno de no consumidores. Dentro de los grupos de consumidores contamos con un grupo de metadona (n=33), un grupo de metadona+benzodiazepina (n=29) y un grupo de policonsumidores dependientes abstinentes (n=43); un cuarto subgrupo estaba formado por individuos no dependientes del uso de sustancias (criterios DSM-IV) (n=29). Los grupos consumidores presentaban como droga preferente el consumo fumado de heroína y cocaína, si bien el grupo de metadona presentaba un consumo preferente de “revuelto”, el grupo de metadona+benzodiazepinas un consumo de heroína, y el grupo de abstinentes un consumo menos modal (cannabis, alcohol, cocaína). Los grupos estaban igualados en las variables de edad y años de escolarización. El grupo de metadona+benzodiazepina lleva más tiempo de media en prisión, si bien no hay diferencias significativas. Las principales variables demográficas y de consumo se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Puntuaciones descriptivas, comparaciones de las características sociodemográficas y clínicas de los grupos junto con los tamaños del efecto (delta de Cohen) de las comparaciones entre pares de grupos

Variable	Mt (n=33)	Mt+B (n=29)	A (n=43)	NDS (n=29)	Post hoc (Games- Howell)	d Cohen
Edad (M, D.T)	36,06 (4,64)	34,97 (4,54)	31,88 (8,62)	35,10 (7,69)		
Años escolaridad (M, D.T)	7 (2,23)	7,48 (1,66)	7,56 (1,85)	8,24 (1,90)		
Semanas desde el ingreso en prisión (M, D.T)	71,39 (98,65)	144,44 (161,96)	63,88 (65,76)	79,85 (103,23)		
Severidad combinada (z) (M, D.T)	.285 (.729)	1,147 (1,055)	-.371 (.442)	-1,007 (.000)	Mt+B>Mt>A>N DS	0,96(Mt- Mt+B) 1,12(Mt- A) 2,42(Mt- NDS) 2,02(Mt+ B-A) 4,08(Mt+ B-NDS) 1,85(A- NDS)

Nota. Mt= metadona; Mt+B= metadona+ benzodiacepinas; A=Abstinentes; NDS= no dependientes de sustancias.

M= Media; DT= Desviación Típica.

*d de Cohen >.80 indicando tamaño del efecto grande; z= puntuación típica

El contexto en el que se lleva a cabo la investigación es un contexto penitenciario, por tanto se trata de un medio cerrado y con posibilidad reducida de acceso al consumo de otras drogas diferentes a las prescritas, no realizándose analíticas previas de consumo. Los

participantes llevaban como mínimo 15 días de permanencia en el centro, tiempo que para la mayoría de las drogas de abuso, descartaría efectos agudos de consumo.

Fueron excluidos del estudio aquellos individuos que presentaran historia de daño cerebral traumático y alteraciones neurológicas y trastorno mental grave agudo medidas por entrevista.

Instrumentos

IRAB Entrevista para la evaluación de la conducta adictiva. (Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar de Arcos y Pérez- García, 2005). Registra los hábitos de consumo de alcohol, cannabis, cocaína, heroína, anfetaminas, benzodiazepinas y MDMA. En este estudio se ha incorporado además la combinación de heroína y cocaína (“revuelto”) y la metadona. Para cada sustancia el individuo informa sobre: a) cantidad promedio de sustancia consumida en cada episodio (número de porros en el caso de cannabis, número de pastillas en el de benzodiazepinas, MDMA y anfetaminas, número de gramos de heroína y/o cocaína, y unidades alcohólicas estándar para el alcohol); b) frecuencia de consumo por mes (diariamente, entre una y tres veces a la semana, entre una y tres veces al mes o una vez al mes); c) número de años transcurridos desde el comienzo del consumo. Con esta información obtenemos dos medidas: cantidad mensual (cantidad media por episodio x frecuencia de consumo por mes) y severidad. Dicha medida se calcula como la suma de puntuaciones previamente estandarizadas de duración total y cantidad mensual, y suele interpretarse como una estimación de la cantidad total de la sustancia consumida a lo largo del periodo de consumo regular de la misma.

Medidas de memoria (Aprendizaje incidental). (Wechsler, 1997, WAIS-III)

Emparejamiento. Consta de dos filas de elementos en las que aparecen los números sin sus respectivos símbolos debajo. Se le pide que dibuje todos los símbolos que recuerde que correspondan con esos números.

Memoria libre. Pertenece a la misma cara de emparejamiento, se tapa con una hoja de papel la parte correspondiente a esa prueba, y se le pide que escriba en el espacio en blanco que se le señala, todos los símbolos que recuerde en el orden que quiera, no los números con los que corresponden. En ambas pruebas el participante tiene que avisar cuando haya acabado.

Medidas de velocidad de procesamiento

Clave de Números (Codificación). (Wechsler, 1997, WAIS-III.). La tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto debe dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda. La variable dependiente es el número de símbolos correctos dibujados en el tiempo máximo de 120 segundos.

Búsqueda de Símbolos. (Wechsler, 1997, WAIS-III). En esta prueba el sujeto debe observar dos grupos de símbolos: un grupo clave (compuesto por dos símbolos) y un grupo de búsqueda (compuesto por cinco símbolos). Después deberá decidir si alguno de los dos símbolos del grupo clave es igual a alguno de los del grupo de búsqueda. La variable dependiente es el número de aciertos en el tiempo límite de 120 segundos.

Puntuación escalar del “Índice de velocidad de proceso”. (Wechsler, 1997, WAIS-III). La variable dependiente es la suma de las dos puntuaciones escalares anteriores.

Medidas de los componentes ejecutivos

Actualización

Pruebas de memoria operativa

Letras y Números (Wechsler, 1997, WAIS-III). 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.

Pruebas de razonamiento analógico

Semejanzas (Wechsler, 1997, WAIS-III): se enuncian parejas de palabras que representan objetos o conceptos comunes y se requiere que el individuo indique en qué se parecen esos objetos o 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.

Toma de decisiones verídica

Tarea de Preferencia Cognitiva (Cognitive Bias Task, CBT) (Goldberg y Podell, 2000): Específicamente diseñada para evaluar procesos de toma de decisión adaptativos (generados por las necesidades del propio organismo) frente a los procesos de toma de decisión verídicos (que se basan en las características objetivas de la situación de decisión para encontrar la respuesta correcta). 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, pudiéndose construir 32 estímulos diferentes. En cada ensayo se presenta un estímulo objetivo 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. El participante debe observar atentamente el estímulo objetivo, y luego seleccionar lo más rápidamente posible una de

las dos opciones en función de su propia preferencia (“la que más le guste”), haciéndole saber que no existen respuestas correctas o incorrectas. 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 la tarea es la puntuación acumulada CBT que va de 80 a 220, y que se basa en el índice de similitud (de 0 a 5 en cada ensayo) entre la elección del participante y el estímulo objetivo ponderado a lo largo de los 60 ensayos independientes. 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). Una puntuación acumulada baja indica una tendencia a elegir la opción más diferente al estímulo objetivo, y una alta puntuación la tendencia a elegir la más similar (toma de decisión dependiente de contexto). Una puntuación media en cambio, indica que o bien la tendencia de respuesta no está relacionada con el estímulo objetivo, o que el sujeto realiza relativamente igual porcentaje de respuestas similares y diferentes (toma de decisión independiente de contexto).

Inhibición

Pruebas de interferencia atencional:

Stroop (Golden, 1978): Esta prueba requiere habilidades de inhibición de la respuesta automatizada o aprendidas de lectura de palabras. 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

Test de las Cinco Cifras (Sedó, 2005, *excluida parte 4*): 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 dígitos, la respuesta correcta sería cinco y no dos). Esta sección equivale a la condición de interferencia del test de Stroop. Las partes 1 y 2 (lectura y contado) de la prueba constituyen medidas básicas de atención y velocidad de procesamiento. En cambio, la parte 3 lo es de interferencia. Por tanto, la principal variable dependiente utilizada en esta prueba es la diferencia entre el tiempo de ejecución de la parte 3 y la media de las partes 1 y 2 (puntuación diferencial “interferencia”).

Cambio

“Trail Making Test”. Deriva de la batería de test neuropsicológicos de Halstead-Reitan (Reitan, y Wolfson, 1993). Consta de dos partes. En la parte A el participante debe

conectar mediante líneas, y sin levantar el lápiz del papel, 25 círculos distribuidos al azar en una hoja (cada uno de los cuales contiene un número) en orden ascendente empezando por el número 1 y finalizando en el 25, tan rápido como le sea posible. En la parte B, debe conectar círculos, donde cada uno contiene tanto números del 1 al 13, como letras de la A a la L en una secuencia en la que alterne entre números y letras (ej. 1, A, 2, B, 3, C,...L,13) tan rápido como le sea posible. En ambas partes se realiza un ensayo previo. El tiempo empleado en la parte A proporciona una medida de velocidad psicomotora. La variable dependiente es el tiempo empleado en la realización de la parte B dividido el tiempo empleado en la parte A que proporciona la medida del proceso de flexibilidad cognitiva.

Test de las Cinco Cifras (Sedó, 2005, parte 4): 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). La variable dependiente es la diferencia entre el tiempo de ejecución de la parte 4 y la media de las partes 1 y 2 (puntuación diferencial “cambio”).

Toma de decisiones

Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara, Damasio, Damasio, y Anderson, 1994): 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.

Cuestionario “Delay Discounting” (Kirby, Petry y Bickel, 1999): es una evaluación de descuento asociado a la demora de lápiz y papel de 27 ítems. Cada ítem requiere elegir entre una recompensa más pequeña (11-80 euros) hoy mismo, o una recompensa mayor dentro del número de días que se especifica en cada caso (7-186 días). La recompensa mayor varía en magnitud (25-85 euros). El cuestionario se desarrolló asumiendo el modelo hiperbólico (Mazur, 1987) y determinando los valores de más pequeña-más pronto, más grande-más tarde, y el retraso de la más grande-más tarde, sobre la base de tasas específicas de descuento (k), que van desde un mínimo de 0,00016 y un máximo de 0,25. Dado que el parámetro K no sigue una distribución normal, se tomó como variable dependiente el $\ln K$.

Procedimiento

El estudio cuenta con el visto bueno de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias para la realización de estudios de investigación en centros penitenciarios.

Los individuos participantes en estudio fueron reclutados a través de carteles informativos en los distintos módulos residenciales del centro penitenciario entre 2007 y 2008. Después de informar de los objetivos de la investigación, firmaban una hoja de consentimiento informado y recibían una compensación monetaria de 18 euros por su colaboración y la posibilidad de recibir un informe de los resultados. Las pruebas sobre la historia toxicofílica y las de carácter neuropsicológico se realizaban en sesiones distintas de forma individual en una o dos sesiones en función de las disponibilidades de tiempo. Se llevaban a cabo en salones de actividades colectivas y en cuartos destinados a las entrevistas de los distintos profesionales con los internos. El orden de administración de las pruebas fue siempre el mismo y se determinó alternando pruebas de mayor y menor demanda cognitiva. La distribución de las pruebas evitaba efectos de fatiga.

Análisis estadísticos

En primer lugar para comprobar la existencia de posibles diferencias entre los grupos en variables sociodemográficas y clínicas llevamos a cabo análisis de varianza univariados (ANOVAs). La variable edad, semanas desde el ingreso en prisión, y severidad combinada, no cumplían el supuesto de igualdad de varianzas, por lo que se procedió a realizar la prueba robusta de igualdad de medias mediante el estadístico Welch. Para examinar posibles diferencias entre los grupos en medidas de tres dominios neuropsicológicos, que aparecen de forma más consistente en la literatura sobre evaluación de sujetos drogodependientes: índices de velocidad de procesamiento, memoria, y en medidas agrupadas por componentes principales de la función ejecutiva se realizaron ANOVAs univariados. A la variable “Letras y Números” se le aplicó el estadístico Welch. Para la prueba “Delay Discounting” se aplicó una transformación logarítmica natural a los valores de descuento K para mejorar la adecuación para el análisis paramétrico. En todas las comparaciones se realizaron análisis post-hoc (prueba de Tukey HSD) para examinar entre que grupos se hallaban las posibles diferencias encontradas. Asimismo, calculamos el tamaño del efecto de las diferencias grupales en las variables dependientes utilizando d de Cohen, y η^2 corregida en los análisis del Modelo Lineal General. Para examinar las diferencias entre los grupos en la ejecución por bloques en la IGT se llevó a cabo un ANOVA mixto (4-grupo X 5-bloque). Para estudiar las posibles diferencias entre grupos en la proporción de individuos dañados en la IGT se aplicó la prueba de chi cuadrado. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete IBM SPSS 20. Se fija el nivel de significación del 5% (bilateral)

3. Resultados

Variables sociodemográficas y clínicas

No existían diferencias estadísticamente significativas en edad, [F (3,69)= 2,39; p= .075], años de escolaridad [F (3,130)= 2,15; p= .097] y semanas desde el ingreso en prisión, [F (3,61)=2,15; p= .102]. Se encontraron diferencias significativas en la variable severidad combinada, [F (3,55)= 102,01; p< .001, $\eta^2=.56$] siendo el grupo de metadona+benzodiazepina el de mayor severidad seguidos del grupo de metadona, abstinentes y no consumidores, acorde con el criterio de selección de las muestras.

Rendimiento neuropsicológico

En las medidas de memoria los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en “Emparejamiento” [F (3,130)= 6,91; p< .001, $\eta^2=.12$]. Los análisis post hoc con la prueba de Tukey mostraron que el grupo de metadona obtenían una puntuación menor (Media= 9,30; D.T.= 4,16) que el grupo de abstinentes (Media= 12,51; D.T.= 4,23), p= .010, y que el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 13,75; D.T.= 4,57), p= .001. También mostraron que el grupo de metadona+benzodiazepina obtenía una puntuación menor (Media= 10, 20; D.T. = 4,66) que el grupo de no consumidores, p=.013.

En las medidas pertenecientes a “Memoria libre” los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas [F (3,130)= 2,80; p= .042, $\eta^2=.04$]. Los análisis post hoc con la prueba de Tukey mostraron que el grupo de metadona+benzodiazepinas obtenían una puntuación menor (Media= 6,68; D.T.= 1,53) que el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 7,68; D.T.= 1,49), p= .038. Los tamaños del efecto (delta de Cohen) obtenidos fueron entre medios y altos para todas las comparaciones (valores entre .66 y 1.02) (ver tabla 2).

En las medidas de velocidad de procesamiento los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las tres variables dependientes. En

“Codificación” [$F(3,130)= 3,45$; $p= .019$, $\eta^2=.05$] ; en “Búsqueda de Símbolos” [$F(3,130)= 2,71$; $p= .047$, $\eta^2=.04$] ; en “Velocidad de procesamiento escalar” [$F(3,130)= 3,60$; $p= .015$, $\eta^2= .05$] , siendo en las tres medidas el grupo de no dependientes del uso de sustancias los que puntuaron más alto, seguidos por el grupo de abstinentes, metadona y el grupo de metadona+ benzodiazepina. Los análisis post hoc con la prueba de Tukey mostraron que para “Codificación”, el grupo de metadona+benzodiazepinas obtenían una puntuación menor (Media= 52,20; D.T.= 14,49) que el grupo de abstinentes (Media= 61,37; D.T.= 13,77), $p= .035$, y que el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 62,34; D.T.=14,25), $p= .032$. En “Búsqueda de símbolos”, el grupo de metadona+benzodiazepinas rendía menos (Media= 27,96; D.T.= 6,32) que el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 32,37; D.T.= 6,49), $p= .039$. En “Velocidad de Proceso escalar” aparecían en el mismo sentido diferencias estadísticamente significativas ($p=.012$) entre el grupo de metadona+benzodiazepinas (Media= 15,34; D.T.= 4,72) y el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 18,93; D.T.= 4,51). El tamaño del efecto fue alto entre el grupo de metadona+benzodiazepinas y el de no dependientes del uso de sustancias en velocidad de procesamiento escalar (0.80). (Ver tabla 2)

Los resultados de las medidas de funciones ejecutivas se presentan agrupados por **componentes principales:**

Actualización

Los resultados no reflejaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para “letras y números ” [$F(3,71)=2,51$; $p=.065$], “semejanzas” [$F(3,130)= 0,256$; $p=.857$], y “CBT” [$F(3,130)= 1,52$; $p= .212$].

Inhibición

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas para “Stroop interferencia” [$F(3,130)= 3,54$; $p=.016$, $\eta^2=.05$]. La prueba post hoc HSD de Tukey

mostró que las diferencias se encontraban entre el grupo de metadona y el grupo de no dependientes del uso de sustancias ($p=.038$), obteniendo una puntuación de mayor interferencia atencional el grupo de metadona (Media= -2,86; D.T.=7,70), frente al grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 2,27; D.T.= 8,15). Se obtuvo una tendencia a la significación en la prueba “5 Digit Test” puntuación diferencial de interferencia” [$F(3,130)= 2,52$; $p=.060$, $\eta^2=.03$], obteniendo un mejor rendimiento el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 13,34; D.T.= 5,50) que el grupo de “metadona + benzodiazepina” (Media= 17,55; D.T.= 6,52), prueba post hoc de Tukey $p=.045$. Los tamaños del efecto fueron medios tanto en “Stroop interferencia”, como en la puntuación diferencial de interferencia del “5 Digit Test” (valores .64 y .70 respectivamente) (ver tabla 2).

Cambio

Los resultados no reflejaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el índice B/A de la prueba “Trail Making Test” [$F(3,130)= 1,85$; $p=.140$]. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en “5 Digit Test puntuación diferencial de cambio” [$F(3,130)= 3,05$; $p=.031$, $\eta^2=.04$]. La prueba post hoc de Tukey mostró que el grupo de “metadona + benzodiazepinas” rendía peor (media=28,17; D.T.= 8,04) que el grupo de no dependientes del uso de sustancias (Media= 21,55; D.T.= 10,39) $p=.031$. El tamaño del efecto fue medio (0.71). (Ver tabla 2).

Toma de decisiones

Para examinar las diferencias entre los grupos en su ejecución por bloques en la I.G.T. se llevó a cabo un ANOVA mixto (4-grupo x 5-bloque) siendo un factor la variable grupos y la variable de medidas repetidas el bloque de la I.G.T. Los resultados no mostraron efecto estadísticamente significativo del factor bloque [$F(3,460)= 1,55$; $p=.192$], ni de la interacción “bloque x grupo” [$F(10,460)= 0,669$; $p=.763$]. Se realizó a continuación un

ANOVA univariado entre grupos con “I.G.T. puntuación global”. Los resultados no reflejaron diferencias estadísticamente significativas [$F(3,130) = 0,289$; $p = .83$].

Los resultados del ANOVA univariado no reflejaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para “LnK de “Delay Discounting” [$F(3,130) = .747$; $p = .053$].

Ver tabla 2 en página siguiente

Tabla 2

Puntuaciones descriptivas de los cuatro grupos en los distintos dominios neuropsicológicos junto con tamaños del efecto (delta de Cohen) de las comparaciones entre pares de grupos

VARIABLES	Mt n=33 X(D.T)	Mt+B n=29 X (D.T)	A n=43 (X D.T)	NDS n=29 X (D.T)	p Tukey	d Cohen
Actualización						
L y N	6,93(2,20)	7,62(2,23)	7,46(3,08)	8,41(2,02)	.065	
Semejanzas	14,39(4,39)	14,20(4,37)	14,34(4,83)	15,20(5,83)	.857	
CBT	162(22,79)	166,(26,95)	171,(28,70)	175(26,10)	.212	
Inhibición						
Interferencia	-2,86(7,70)	-1,86(6,75)	1,31(7,17)	2,27(8,15)	.016NDS>Mt	0,64
5DT interferencia	15,50(6,37)	17,55(6,52)	14,60(5,83)	13,34(5,50)	.060 Mt+B>NDS	0,70
Cambio						
5DT cambio	25,07(8,12)	28,17(8,04)	26,90(9,34)	21,55(10,39)	.031 NDS<Mt+B	.071
TMT	3,13(.936)	2,83(.927)	2,70(1,12)	2,59(.793)	.140	
Toma decisiones						
IGT	-8,42(19,47)	-3,65(17,30)	-5,11(21,38)	-5,23(25,01)	.834	
LnK	-3,52(1,14)	-3,48(1,28)	-3,65(1,56)	-3,98(1,62)	.526	
Velocidad	17,84(4,09)	15,34(4,72)	18(4,49)	18,93(4,19)	.015 Mt+B<NDS	.80
Procesamiento. (escalar)						
Aprend incidental						
Emparejamiento	9,30(4,16)	10,20(4,66)	12,51(4,23)	13,75(4,57)	.000 Mt<A=NDS Mt+B<NDS	.76(Mt-A) 1,02(Mt-NDS) .76(Mt+B-NDS)
Memoria Libre	6,87 (1,29)	6,68 (1,53)	7,13 (1,35)	7,68 (1,49)	.042 Mt+B<NDS	.66

Nota. Mt= metadona; Mt+B= metadona+ benzodiazepinas; A=Abstinentes; NDS= no dependientes de sustancias.

M= Media; DT= Desviación Típica.

*d de Cohen >.80 indicando tamaño del efecto grande.

4. Discusión

El objetivo de este estudio fue examinar los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de benzodicepinas en población penitenciaria mediante pruebas de memoria verbal, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Los resultados mostraron que, respecto al grupo de no consumidores, el grupo de metadona+benzodicepinas presentaba como efecto específico menor memoria verbal, menor velocidad de procesamiento (puntuación escalar) y mayor alteración en inhibición de respuesta (puntuación diferencial de interferencia del “5 Digit Test”) y flexibilidad cognitiva (puntuación diferencial de cambio del “5 Digit Test”). El grupo de metadona presentaba específicamente peor memoria respecto a abstinentes en la prueba de “emparejamiento”, y mayor alteración en inhibición de respuesta en el “stroop” respecto a no consumidores. No se han encontrado diferencias en ninguno de los cuatro grupos en los componentes de actualización y toma de decisiones, así como tampoco entre los tres grupos de consumo en ningún componente de la función ejecutiva.

Los resultados obtenidos en memoria verbal coinciden con estudios previos que han mostrado los riesgos del consumo de benzodicepinas principalmente sobre la memoria anterógrada en población joven adulta y anciana (Baldwin et al., 2013, Lader 2011, Pomara et al., 2015, Tannenbaum et al., 2012), y sobre la memoria verbal inmediata hasta 9 meses de tratamiento con metadona y benzodicepinas respecto a no dependientes del uso de sustancias (Rapeli, Fabritius, Kalska, y Ahlo, 2009, 2011). El hecho de no encontrar diferencias en memoria respecto al grupo de metadona y abstinentes, se podría entender por evidencias de que la mayoría las drogas tienen efectos negativos sobre la memoria episódica (Fernández-Serrano, Pérez-García, y Verdejo-García, 2011). La menor velocidad de procesamiento del grupo de metadona+benzodicepinas respecto a no consumidores, también es congruente con la alteración en funciones psicomotoras encontradas entre

consumidores de benzodicepinas frente a no dependientes del uso de sustancias (Manthey et al., 2014, Tannenbaum et al., 2012). Barker, Greenwood, Jackson y Crowe (2004), en un metaanálisis sobre la persistencia de alteraciones cognitivas tras un prolongado tratamiento de benzodicepinas en pacientes que llevaban al menos 6 meses sin tomarlas, observaron alteraciones significativas en 11 de 12 categorías cognitivas, incluida la velocidad psicomotora (“Digit Symbol Substitution Test”). La ausencia de diferencias respecto a los otros dos grupos de consumo, al igual que en el caso de la memoria, pueden deberse a que los déficits en velocidad de procesamiento son compartidos por varios tipos de consumidores como los de alcohol (Fernández-Serrano et al., 2011), sustancia consumida en el pasado por los tres grupos. Estos resultados son análogos a los encontrados por Darke, Sims, McDonald, y Wickes (2000) en los que el grupo de metadona con alto porcentaje de consumo de benzodicepinas rendía significativamente peor en procesamiento de la información que el grupo de no dependientes de sustancias, y donde destaca la influencia del consumo de alcohol. Sin embargo, descomponiendo la velocidad de procesamiento escalar en uno de sus componentes como sería la “Codificación” (“Clave de números”), sí observamos mejor rendimiento en el grupo de abstinentes, lo que sugiere cierta posibilidad de recuperación de esta función con la abstinencia del consumo. La ausencia de diferencias respecto al grupo de metadona podría entenderse en función de la estabilización de la dosis de metadona, puesto que los resultados de la literatura apuntan a diferencias entre grupos de metadona y no dependientes del uso de sustancias en velocidad psicomotora (Mintzer y Stitzer, 2002, Mintzer, Copersino, y Stitzer, 2005).

El grupo de metadona+benzodicepinas, frente al grupo de no consumidores, presenta una alteración específica en inhibición de respuesta medida mediante el “5 Digit Test”, pero no curiosamente mediante su equivalente “Stroop”, prueba ésta más sensible para detectar afectación en el proceso de atención selectiva provocado por la metadona en

consonancia con Aniskin et al. (2011), Mintzer y Stitzer, (2002), Prosser et al. (2006). En la literatura encontramos muy pocos estudios comparativos sobre los efectos de las benzodiazepinas en el proceso de inhibición cognitiva. Meador et al. (2011) encontraron menor puntuación en el Stroop en dieciséis voluntarios sanos a los que se les administró 2 mg. de loracepam en comparación con placebo. Sin embargo, son más numerosos los estudios que relacionan el consumo de benzodiazepinas con la inhibición motora (Acheson et al., 2006, Deakin et al., 2004, Reynolds et al., 2004). Por esta razón, podríamos sugerir que los resultados de la afectación de las benzodiazepinas sobre los procesos de inhibición son escasos e inconsistentes y varían en función del tipo de tarea empleada. Respecto a la mayor alteración en flexibilidad cognitiva del “5 Digit Test”, igual que ocurre con la inhibición cognitiva, existen muy pocos estudios comparativos, y el efecto parece estar relacionado específicamente con la tarea empleada (no hemos encontrado efecto mediante la tarea TMT B/A). Algunos estudios muestran que el consumo de loracepam afecta a la flexibilidad cognitiva aumentando el tiempo de resolución de problemas en forma de anagramas, en comparación con la toma de propanolol y placebo en sujetos sanos (Silver et al., 2004). Muñoz-Torres et al. (2011) en una muestra de voluntarios sanos utilizando una única dosis de 10 mg. de diazepam comprobaron que, independientemente del efecto global sedativo y motor de la prueba, puede interrumpir la actividad neural necesaria para implementar funciones cognitivas complejas como la flexibilidad. Loring et al. (2012) encuentran diferencias en flexibilidad cognitiva en 15 jóvenes sanos tras la administración de 2 mg. de loracepam, respecto a placebo. La ausencia de diferencias entre los grupos de consumo -cuya droga de preferencia es el consumo fumado de heroína y cocaína, en este proceso de flexibilidad cognitiva iría en la línea observada de que adictos a opiáceos y a psicoestimulantes, ambos abstinentes comparten déficits cognitivos, entre

ellos en flexibilidad (Fernández-Serrano, Pérez-García, Schmidt Río-Valle, Verdejo-García, y Verdejo-García, 2010)

No se han encontrado diferencias en ninguno de los cuatro grupos en los componentes de actualización y toma de decisiones. Los resultados en el componente de actualización se diferencian de estudios que han asociado el consumo de Loracepam con alteración en memoria de trabajo, (Loring et al., 2012, Meador et al., 2011, Mintzer y Griffiths, 2007), y razonamiento deductivo (Pompéia et al., 2007). Rapeli, Fabritius, Kalska, y Ahlo (2012) también encontraron que el tratamiento de benzodiazepinas concomitante con sustitutivos opiáceos estaba negativamente asociado a la ejecución en “working memory”, explicando un 10% de su varianza. La ausencia de diferencias grupales en nuestra muestra podrían explicarse, en parte, por el contexto del estudio, ya que la memoria de trabajo es uno de los componentes cognitivos uniformemente alterados en población penitenciaria (Herrero, Escorial y Colom, 2010). En cuanto a la CBT no existen según nuestro conocimiento estudios que informen de resultados en esta prueba en población penitenciaria. En cualquier caso los resultados están en consonancia con la idea de que no diferenciarse significativamente los drogodependientes de los no drogodependientes en la toma de decisiones verídicas (Verdejo-García, Vilar-López, Pérez-García, Podell, y Goldberg, 2006).

Nuestros resultados en el componente de toma de decisiones revelan que no existen diferencias significativas en la ejecución del *IGT* “puntuación total” ni “Delay Discounting” acorde con evidencias de solapamiento de estas dos pruebas (Monterosso, Ehrman, Napier, O'Brien, y Childress, 2001) en ninguno de los cuatro grupos. En el caso de *IGT*, aunque todos los grupos presentan alteración de acuerdo con los puntos de corte definidos por Bechara, Dolan, y Hindes (2002), sólo los grupos de abstinentes y no dependientes del uso de sustancias pasaron del umbral negativo aunque sin llegar al

umbral “normalizado” de 10. Los resultados no han confirmado la hipótesis más ampliamente aceptada de mayor alteración en adictos frente a no dependientes del uso de sustancias incluidos consumidores activos de metadona (Mintzer y Stitzer, 2002, Mintzer et al., 2005). Las discrepancia respecto a estudios previos pueden deberse a varios factores. Uno de ellos podría ser las características distintivas de los grupos, y en especial el grupo control no consumidor, que como parte de la muestra penitenciaria, parece compartir con el resto la alteración en la toma de decisiones. Asimismo, en nuestro estudio no hubo criterios de exclusión en base a posibles trastornos psiquiátricos (DSM-IV). Por tanto, nuestro grupo control es representativo de la población penitenciaria, no de la población normal. Relacionado con lo anterior, estos resultados pudieran ir en línea con una perspectiva en el estudio criminológico relacionado con la impulsividad, como es la teoría criminológica de bajo “Autocontrol” de Gottfredson y Hirschi (1990), como factor subyacente primario de al menos parte de este tipo de población penitenciaria, independientemente de la influencia del consumo de drogas, sobre su estilo de toma de decisiones. En el caso de “Delay Discounting”, la ausencia de diferencias va en la línea de ausencia de efecto de dosis terapéuticas de diazepam (Acheson et al., 2006, Reynolds et al., 2004), aunque en contra de evidencias de mayor alteración en consumidores de drogas frente a no dependientes de sustancias (MacKillop et al., 2011) en línea con la inconsistencia de la relación de causalidad entre “Delay Discounting” y uso de drogas tanto con modelos animales (Harty, Whaley, Halperin, y Ranaldi, 2011, Harvey-Lewis, Perdrizet, y Franklin, 2012), como en humanos (Landes, Christensen, y Bickel, 2012, Littlefield et al., 2015, Robles, Huang, Simpson, y McMillan, 2011, Odum, 2011).

En conjunto, nuestros resultados pueden tener implicaciones en evaluación y tratamiento tanto de la drogodependencia, incluidas las políticas de dispensación de benzodiazepinas, así como de forma más general en la conceptualización de la

delincuencia. En la evaluación, aportan datos sobre qué tareas dentro de cada proceso cognitivo pueden ser más sensibles para detectar posibles alteraciones asociadas a las benzodiazepinas como en el caso de inhibición y flexibilidad cognitiva, que podrían formar parte de un protocolo básico y breve de evaluación inicial en prisión. También podrían contribuir en las diversas tomas de decisiones por el valor pronóstico de algunos de los índices neuropsicológicos (inhibición, flexibilidad) en los resultados del tratamiento de adicción, como lograr y mantener la abstinencia (Stevens et al., 2014). En cuanto al tratamiento penitenciario, la toma simultánea de metadona y benzodiazepina puede dificultar la adherencia a los modelos de tratamiento con un componente importante cognitivo de duración prolongada debido a alteración de la velocidad de procesamiento y déficit de memoria. La menor flexibilidad cognitiva dificultaría considerar varios puntos de vista de un problema en un corto espacio de tiempo y mostrar empatía. Limitada sería la capacidad de centrarse en la tarea y atender a los aspectos relevantes resistiendo interferencias internas y externas y conductas impulsivas. Las políticas de dispensación de benzodiazepinas pueden considerar la mayor acumulación de datos sobre los efectos interactivos con metadona (Rapeli et al., 2011) considerando estrategias de prescripción de benzodiazepinas (Pollmann, Murphy, Bergman, y Gardner, 2015).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la ausencia de un grupo “puro” de consumidores de benzodiazepinas impide observar los efectos específicos. Sin embargo este hecho es típico de este tipo de estudios donde lo habitual es el policonsumo. En segundo lugar, el diseño transversal no nos permite determinar si las alteraciones asociadas a las benzodiazepinas preceden o son consecuencia de las mismas, requiriéndose estudios longitudinales. En tercer lugar, a pesar de centrarnos en una institución cerrada, no se ha realizado un control analítico de drogas, principalmente por el posible efecto agudo de cannabis sobre la ejecución de memoria. En cuarto lugar, la no

exclusión de trastornos psiquiátricos, si bien no incapacitantes de cara al objetivo del estudio, limitan la pureza de los resultados encontrados. En quinto lugar, la ausencia de grupos de control no penitenciarios que pudieran evidenciar más claramente variables neuropsicológicas específicas de tipo forense y posibles diferencias entre grupos de consumidores de ambos contextos. Finalmente, si bien la población objetivo del estudio era la masculina (92,4 % de la población reclusa española según Informe General 2012 de la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias) sería interesante estudiar si estos resultados son extensibles a población reclusa femenina.

**Capítulo 6. Impulsividad en varones con prescripción de benzodiazepinas
y metadona en prisión**

Capítulo 6. Impulsividad en varones con prescripción de benzodiacepinas y metadona en prisión

Impulsivity in men with prescription of benzodiazepines and methadone in prison

Luis Moreno-Ramos; María José Fernández-Serrano; Miguel Pérez-García; Antonio Verdejo-García

Este estudio se encuentra aceptado para su publicación, en fase de edición, en la revista *Adicciones*.

1. Introducción

El informe del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) de 2013 estima que la prevalencia media del consumo problemático de opiáceos entre adultos (de 15 a 64 años) es del 0,41%, lo que supone 1,4 millones de casos en Europa para el año 2011. El 48% de los individuos que iniciaron tratamiento por problema de adicciones en Europa para el año 2011 eran consumidores de opiáceos (principalmente heroína). En la literatura se encuentra gran cantidad de investigaciones que tienen por objeto estudiar la prevalencia y el efecto del consumo de estas drogas ilegales, siendo considerablemente menor la información que existe sobre el consumo de drogas prescritas. En este sentido, la metadona es el fármaco que más se prescribe, hasta en tres cuartas partes de los individuos con problemas de dependencia a opiáceos. Concretamente, en el contexto penitenciario español la prevalencia de tratamiento con metadona ronda el 7,9% (2012) de la población interna (Secretaría General de Instituciones Penitenciarias, 2013). También en este contexto, la benzodiacepina se prescribía al 28,7% de esta población (Subdirección General de Sanidad Penitenciaria, 2007). Además, la prevalencia del consumo de benzodiacepinas en pacientes que se encuentran en tratamiento con metadona se sitúa entre el 51% y el 70% (Jones, Mogali y Comer, 2012) y en España alrededor del 46,5% (Fernández-Sobrino, Fernández-Rodríguez, y López-Castro, 2009). A pesar de estas prevalencias de consumidores de opiáceos y benzodiacepinas, existen relativamente pocos estudios sobre los efectos neuropsicológicos de estos fármacos, especialmente de las benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas ejercen sus efectos a nivel cerebral a través de los receptores GABA_A y su consumo ha sido asociado a alteraciones neuropsicológicas en la capacidad visuoespacial, velocidad de procesamiento y memoria verbal (Barker, Greenwood, Jackson, y Crowe, 2004, Stewart, 2005). Asimismo, algunos estudios en consumidores de

esta sustancia han encontrado alteraciones en la impulsividad indicando comportamientos desinhibidos (Michel y Lang, 2003), toma de decisiones impulsivas (Dassanayake et al., 2012, Lane, Tcheremissine, Liewing, Nouvion, y Cherek, 2005), y déficits en la inhibición de respuesta (Acheson, Reynolds, Richards, y de Wit, 2006).

Distintos modelos teóricos sobre adicción han señalado la impulsividad como un marcador de vulnerabilidad de gran relevancia en la explicación de los procesos adictivos, tanto para explicar el inicio como el mantenimiento del consumo de drogas (Adan, 2012, Arce y Santisteban, 2006, Cano-Cervantes, Araque-Serrano, y Cándido-Ortiz, 2011, Cortés-Tomás, Giménez-Costa, Motos-Sellés, y Cadaveira-Mahía, 2014, Gullo, Loxton, y Dawe, 2014, Navas, Torres, Cándido, y Perales, 2014, Pattij y De Vries, 2013). El estudio de la impulsividad ha venido marcado por la utilización de al menos dos abordajes relativamente independientes: (i) estudio de la impulsividad cognitiva, a través del uso de pruebas neuropsicológicas y (ii) estudio de la impulsividad como rasgo de personalidad, a través del uso de medidas de autoinforme (Dougherty, Mathias, Marsh-Richard, Nouvion, y Dawes, 2008, Evenden, 1999, Perry y Carroll, 2008). Dentro de este segundo abordaje, existen dos propuestas teóricas fundamentales. Por un lado, Gullo et al. (2014) aportan evidencia de la existencia de dos factores para explicar la impulsividad en la conducta adictiva: “sensibilidad a la recompensa” (“reward sensitivity”), y una “impulsividad desinhibida” o “temeraria” (“rash impulsiveness”) (Dawe, Gullo y Loxton, 2004, Dawe, y Loxton, 2004, Franken y Muris, 2006). Por otro lado, Whiteside y Lynam (2001) y Cyders y Smith (2007) proponen el modelo de los cinco factores para explicar la personalidad impulsiva. En este modelo, explican que las cinco dimensiones que conforman la impulsividad son: la urgencia positiva, la urgencia negativa, la (falta de) premeditación, la (falta de) perseverancia y la búsqueda de sensaciones. Paralelamente a estos modelos, Gray y McNaughton (2000) en su modelo neuropsicológico de la personalidad proponen la

existencia de dos sistemas motivacionales: el SAC (sistema de activación/aproximación conductual) y el SIC (sistema de inhibición conductual). Mientras algunos trabajos han vinculado los dos factores de personalidad impulsiva propuestas por Gullo et al. con el sistema SAC (Dawe et al., 2004, Loxton et al., 2008a), otros trabajos apuntan que el sistema SAC estaría más vinculado a las dimensiones de urgencia y búsqueda de sensaciones, y el sistema SIC a la (falta de) premeditación y (falta de) perseverancia del modelo de los cinco factores (Verdejo-García et al., 2010a).

Tomando como base estos modelos teóricos, la literatura propone fundamentalmente dos instrumentos para la medición de la personalidad impulsiva. Por un lado Torrubia, Ávila, Moltó y Caseras (2001) proponen el uso del “Cuestionario de Sensibilidad al Castigo Sensibilidad a la Recompensa” como un instrumento que permite la evaluación de dos dimensiones de personalidad: la sensibilidad al castigo (SC) y la sensibilidad a la recompensa (SR). Por otro lado, derivado de los análisis factoriales en los que se basa el modelo de los cinco factores, Whiteside y Lynam (2001) y Cyders et al. (2007) proponen el uso de la escala de Evaluación del Comportamiento Impulsivo UPPS-P. Carlson y Pritchard (2013) proponen que en la explicación de la conducta adictiva resulta más conveniente el uso combinado de la UPPS-P y el SCSR que cualquiera de ellas por separado.

Diversas investigaciones han estudiado la impulsividad como rasgo de personalidad en población dependiente o consumidora de sustancias. Globalmente los resultados de estos estudios indican una afectación de la personalidad impulsiva en consumidores de psicoestimulantes (Albein-Urios, Martínez-González, Lozano, Clark, y Verdejo-García, 2012, Fernández-Serrano et al., 2011, Verdejo-García et al., 2010a), consumidores intensivos semanales de alcohol (Motos, Cortés-Tomás, Giménez-Costa, y Cadaveira-Mahía, 2015), dependientes de alcohol (Bravo de Medina, Echeburúa, y Aizpiri, 2007),

dependientes de cannabis en tratamiento (Bravo de Medina, Echeburúa, y Aizpiri, 2010). Aunque el número de trabajos sobre opiáceos es menor, los resultados indican que también se podría producir una afectación de la personalidad impulsiva con respecto a individuos no dependientes del consumo de sustancias (Dissabandara, Loxton, Dias, Daghli, y Stadlin, 2012, Nielsen et al., 2012). Sin embargo, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen estudios sobre el efecto de las benzodiazepinas y la metadona tanto de forma separada como de forma combinada en rasgos de personalidad impulsiva, y en menor medida todavía en población penitenciaria.

Estudiar los rasgos de personalidad en población penitenciaria puede ser de gran interés por varios motivos. En primer lugar, por la alta prevalencia de uso de benzodiazepinas/sedantes de forma prescrita en este contexto (Subdirección General de Sanidad Penitenciaria, 2007). En segundo lugar, debido a que distintas investigaciones apuntan a la impulsividad como un factor de riesgo en la explicación de la conducta delictiva (Carroll et al., 2006, Mathias, Marsh-Richard, y Dougherty, 2008, Ratchford y Beaver, 2008), sería de interés estudiar qué dimensiones concretas se encuentran afectadas en esta población. Finalmente, por el propio interés que se deriva de la ausencia de investigaciones sobre este tema en este contexto, y por tanto, sus posibles implicaciones a nivel de prevención y tratamiento. Por estas razones, el objetivo principal de este estudio es examinar la personalidad impulsiva de pacientes con prescripción de benzodiazepinas en mantenimiento con metadona. Como objetivo secundario y tomando como base los modelos teóricos propuestos en la explicación de la impulsividad, en este estudio pretendemos examinar qué dimensiones de personalidad impulsiva medidas a través de la UPPS-P y la SCSR se relacionan con los dos sistemas motivacionales propuestos por Gray (SIC-SAC).

2. Método

Participantes

En esta investigación participaron 134 internos varones con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años, procedentes del centro penitenciario de Albolote (Granada). La muestra se dividió en cuatro subgrupos, tres grupos de consumidores y uno de no dependientes del consumo de sustancias (en adelante abreviados como no consumidores), igualados en las variables de edad y años de escolarización (ver tabla 1). Dentro de los consumidores se contó con un grupo de metadona (n=33), un grupo de metadona+benzodiazepina (n=29) y un grupo de policonsumidores dependientes abstinentes (n=43). Todos ellos presentaban como droga preferente el consumo fumado de heroína y cocaína. Asimismo se contó con un cuarto subgrupo (n=29) de individuos no dependientes del consumo de sustancias (criterios DSM-IV-TR., 2002).

El contexto en el que se lleva a cabo la investigación es un contexto penitenciario, por tanto se trata de un medio cerrado y con posibilidad reducida de acceso al consumo de otras drogas diferentes a las prescritas.

Fueron excluidos del estudio aquellos individuos que presentaran historia de daño cerebral traumático y alteraciones neurológicas y trastorno mental grave agudo medidas por entrevista.

Tabla 1

Puntuaciones descriptivas, comparaciones y significación de las características sociodemográficas de los grupos

	Mt (n=33) <i>M (DT)</i>	Mt+B (n=29) <i>M (DT)</i>	A (n= 43) <i>M (DT)</i>	NDS (n=29) <i>M (DT)</i>	F/Chi cuadrado	p
Edad	36,06 (4,64)	34,96 (4,54)	31,88 (8,62)	34,57 (7,25)	5,69*	.128
Escolaridad	7 (2,23)	7,48 (1,66)	7,55 (1,85)	8,14 (1,86)	1,79**	.151

Nota. Mt= metadona; Mt+B= metadona+ benzodiazepinas; A=Abstinentes; NDS= no dependientes de sustancias; M= Media; DT= Desviación Típica.

*= valor del estadístico chi cuadrado (kruskal-Wallis); **= valor del estadístico F

Instrumentos

Impulsividad como rasgo de personalidad.

Escala de Evaluación del Comportamiento Impulsivo UPPS-P. (Whiteside y Lynam, 2001, adaptación española de Verdejo-García, Lozano, Moya, Alcázar, y Pérez-García, 2010b). Contiene 59 ítems, que miden cinco dimensiones de personalidad que pueden contribuir al comportamiento impulsivo: urgencia negativa, (falta de) perseverancia, (falta de) premeditación, búsqueda de sensaciones y urgencia positiva (Smith et al., 2007). La primera dimensión, urgencia negativa, evalúa la tendencia del individuo a ceder ante impulsos fuertes, específicamente cuando estos van acompañados de emociones negativas como depresión, ansiedad o ira. La segunda dimensión, (falta de) perseverancia, evalúa la habilidad del individuo para persistir en la realización de trabajos o en el cumplimiento de obligaciones a pesar del aburrimiento o fatiga que puedan implicar. La tercera dimensión, (falta de) premeditación, evalúa la habilidad del individuo para pensar en las consecuencias potenciales de su comportamiento antes de llevarlo a cabo. La cuarta dimensión, búsqueda

de sensaciones, evalúa la preferencia del individuo por la estimulación o excitación. La última dimensión, urgencia positiva, evalúa la tendencia del individuo a ceder ante impulsos cuando estos van precedidos de fuertes emociones positivas. Cada ítem era valorado siguiendo un formato tipo Likert, con 4 alternativas de respuesta, desde 1 (rotundamente de acuerdo) hasta 4 (rotundamente en desacuerdo). Se utilizó la puntuación total de cada una de las cinco dimensiones en los correspondientes análisis estadísticos.

Cuestionario de Sensibilidad al Castigo y Sensibilidad a la Recompensa (SCSR). (Torrubia et al., 2001). Es un cuestionario de 48 ítems que evalúa dos dimensiones de personalidad ortogonales: la sensibilidad al castigo (SC) y la sensibilidad a la recompensa (SR). Estas escalas evalúan diferencias individuales en la actividad del Sistema de Inhibición Conductual (SIC) y del Sistema de Activación Conductual (SAC) del modelo de personalidad neuropsicológico de Gray (Gray y McNaughton, 2000). El primer sistema toma el control de la conducta en respuesta a señales de castigo, no recompensa y estimulación nueva, y está relacionado con la dimensión ansiedad (rasgo). El segundo sistema implica un acercamiento conductual en respuesta a señales de recompensa o no castigo y está relacionado con la dimensión de impulsividad de personalidad. Las escalas SC y SR poseen adecuadas propiedades psicométricas según distintos estudios (Caseras, Ávila y Torrubia, 2003, Verdejo et al., 2010b).

Procedimiento

El estudio cuenta con el visto bueno de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias para la realización de estudios de investigación en centros penitenciarios.

Los individuos participantes en este estudio fueron reclutados mediante contactos individuales y a través de carteles informativos en los distintos módulos del centro penitenciario. Después de informar de los objetivos de la investigación, haciendo énfasis

en que la participación en el estudio no tendría repercusión penitenciaria alguna para el individuo de forma que aumentase la fiabilidad de la información proporcionada, firmaban una hoja de consentimiento informado y recibían una compensación monetaria de 18 euros por su colaboración y la posibilidad de recibir un informe de los resultados.

Los participantes fueron evaluados tanto individualmente como colectivamente, siendo los instrumentos parte de un protocolo mayor dirigido a evaluar el rendimiento neuropsicológico de la muestra.

Análisis estadísticos

En primer lugar para comprobar la existencia de posibles diferencias entre los grupos en las variables de edad y años de escolarización se llevaron a cabo análisis de varianza univariados (ANOVAs), y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para la variable edad. Para examinar posibles diferencias entre los cuatro grupos en UPPS-P y SCSR se realizaron en primer lugar dos análisis multivariados de varianza (MANOVAs), y en segundo lugar, para los resultados estadísticamente significativos de los MANOVAs, se realizaron ANOVAs univariados post hoc para cada una de las dimensiones de las dos pruebas en las que hubiéramos obtenido resultados significativos. Seguidamente se realizaron análisis post hoc (prueba de Tuckey) para examinar la existencia de posibles diferencias entre los cuatro grupos en las diferentes dimensiones de las dos pruebas. Asimismo, se calculó el tamaño del efecto de las diferencias grupales en las variables dependientes utilizando d de Cohen. Se fija el valor significación estadística del 5%. Finalmente, con objeto de probar si se mantiene la estructura de componentes principales de impulsividad, se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio con el método de extracción componentes principales y rotación varimax. Se extrajeron componentes con autovalor mayor que 1.

3. Resultados

Respecto a las variables sociodemográficas los resultados mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas en escolaridad, En cuanto a la edad, no se distribuía normalmente, por lo que se procedió a realizar la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (ver Tabla 1)

A continuación se procedió a estudiar las posibles diferencias de los grupos en las variables dependientes relacionadas con personalidad impulsiva (UPPS-P y SCSR).

En primer lugar el MANOVA entre grupos para la tarea SCSR mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, Lambda de Wilks, [F (6,258)= 5,852; $p < .001$, $\eta^2 = .12$]. Seguidamente se realizó ANOVAs univariados post hoc para las dos subescalas. Los resultados mostraron efectos significativos en SC, [F (3,130)=3,481; $p = .018$, $\eta^2 = .07$] y en SR, [F (3,130)=9,528; $p < .001$, $\eta^2 = .18$]. Los análisis post hoc de los ANOVAS univariados indicaron que para la subescala SC sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de no consumidores y el grupo de metadona ($p = .034$). Para la subescala SR los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de no consumidores y el resto de grupos ($p < .001$ en todas las comparaciones). Los tamaños del efecto (delta de Cohen) obtenidos fueron entre medios y altos para todas las comparaciones (valores entre .74 y 1.20) (ver tabla 2).

Tabla 2

Puntuaciones descriptivas de los cuatro grupos en las distintas dimensiones de la UPPS-P y escalas de SCSR, clasificados en función de los dos componentes obtenidos junto con tamaños del efecto (delta de Cohen) de las comparaciones entre pares de grupos

Instrumentos	Mt (n=33) M (DT)	Mt+B (n=29) M (DT)	A (n=43) M (DT)	NDS (n=29) M (DT)	Tuckey	d
SCSR						
SC	13,84 (4,62)	12,75 (5,96)	10,76 (5,19)	10,17 (5,23)	Mt>A=NDS	0,74 (Mt-NDS)
SR	12,60 (3,91)	12,51 (4,38)	12,46 (4,38)	7,79 (4,12)	NDS<Mt=Mt+B =A	1,20(Mt-NDS) 1,11(Mt+B-NDS) 1,09(A-NDS)
UPPS-P						
Urgencia positiva	32,69 (8,37)	34,41 (9,39)	30,69 (6,93)	23,96 (8,63)	NDS<Mt=Mt+B =A	1,02(Mt-NDS) 1,15(Mt+B-NDS) 1,01(A-NDS)
Urgencia negativa	31,33 (6,87)	34,20 (6,72)	30,51 (6,10)	23,86 (6,33)	NDS<Mt=Mt+B =A	1,12(Mt-NDS) 1,58(Mt+B-NDS) 1,07(A-NDS)
Búsqueda de sensaciones	32,12 (7,08)	32,75 (7,94)	33,23 (5,33)	24,96 (7,02)	NDS<Mt=Mt+B =A	1,03(Mt-NDS) 1,05(Mt+B-NDS) 1,38(A-NDS)
Falta de perseverancia	21,42 (4,67)	20,58 (5,44)	19,20 (3,30)	17,24 (3,57)	NDS<Mt=Mt+B	0,99(Mt-NDS) 0,72(Mt+B-NDS)
Falta de premeditación	21,96 (5,23)	22,41 (5,90)	21,55 (4,20)	19,67 (4,95)		

Nota. Mt= metadona; Mt+B= metadona+ benzodiazepinas; A=Abstinentes; NDS= no dependientes de sustancias.

SC= Sensibilidad al Castigo; SR= Sensibilidad a la Recompensa; M= Media; DT= Desviación Típica.

*d de Cohen >.80 indicando tamaño del efecto grande

En segundo lugar el MANOVA entre grupos para la tarea UPPS-P mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, Lambda de Wilks, [F (15,348)= 4,058; $p < .001$, $\eta^2 = .14$] Los ANOVAs univariados para las cinco subescalas mostraron efectos significativos en “urgencia positiva”, [F (3,130)=9,058; $p < .001$, $\eta^2 = .17$] “urgencia negativa”, [F (3,130)=13,273; $p < .001$, $\eta^2 = .23$] “búsqueda de sensaciones”, [F (3,130)=10,467; $p < .001$, $\eta^2 = .19$] y “falta de perseverancia”, [F (3,130)=5,655; $p = .001$, $\eta^2 = .11$] No se obtuvieron resultados significativos para “falta de premeditación”, [F (3,130)= 1,396; $p = .247$, $\eta^2 = .03$]. Los análisis post hoc de los ANOVAs univariados indicaron que para la subescalas “urgencia positiva”, “urgencia negativa”, “búsqueda de sensaciones” existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de no consumidores y el resto de grupos (metadona, metadona+ benzodiazepinas y abstinentes) con valores $p \leq .005$. Los delta de Cohen obtenidos fueron altos para todas las comparaciones (valores entre 1.01 y 1.58). Para la subescala “falta de perseverancia” los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de no consumidores respecto al grupo de metadona y el grupo de metadona+benzodiazepinas ($p \leq .017$). Los tamaños de efecto obtenidos fueron entre medios y altos (0.72 y 0.99). (Ver tabla 2)

Finalmente, el análisis factorial exploratorio arrojó una solución de dos componentes principales con autovalores mayores de 1 (3.398 y 1.123 respectivamente), que explicaban en conjunto el 64.59% de la varianza total con un buen ajuste de la muestra (Kaiser-Meyer-Olkin KMO= .754, Prueba de esfericidad de Barlett $p < .001$). El primer componente explica el 33.72% de la varianza y viene definido por las subescalas “SR”, urgencia positiva”, “urgencia negativa” y “búsqueda de sensaciones”, con cargas factoriales mayores de .60. El segundo componente explica el 30.87% de la varianza. Viene definido por las subescalas “falta de perseverancia” y “falta de premeditación” con cargas mayores

de .80, y la subescala “SC” con carga factorial de .47. La matriz de correlaciones aparece en la tabla 3. Las cargas factoriales de las subescalas en los dos componentes aparecen en la matriz de componentes rotados de la tabla 4.

Tabla 3

Intercorrelaciones entre las distintas dimensiones del cuestionario SCSR y de la escala UPPS-P

Dimensión	1	2	3	4	5	6	7
1. SC	-----						
2. SR	.236**	----					
3. Urgencia negativa	.366**	.527**	-----				
4. Falta de premeditación	.077	.199*	.428**	-----			
5. Falta de perseverancia	.307**	.341**	.395**	.599**	-----		
6. Búsqueda de Sensaciones	.029	.543**	.460**	.181*	.240**	-----	
7. Urgencia positiva	.342**	.581**	.759**	.439**	.481**	.471**	-----

Nota. N= 134. SC= Sensibilidad al Castigo; SR= Sensibilidad a la Recompensa.

* $p < .05$. ** $p < .01$.

Tabla 4

Cargas de los factores de la extracción de componentes principales con rotación varimax de las dimensiones de la escala UPPS-P y el Cuestionario SCSR.

Dimensión	Componentes		Comunalidad (h ²)
	1	2	
SC	164	.471	.249
SR	.820	.180	.704
Urgencia negativa	.675	.508	.714
Falta de premeditación	.069	.815	.669
Falta de perseverancia	.167	.832	.702
Búsqueda de sensaciones	.837	-.002	.700
Urgencia positiva	.688	.541	.700
Porcentaje de varianza	33.72	30.87	
Total porcentaje de varianza		64.59	

Nota. Cargas de los factores >.40 están impresas en negrita. SC= Sensibilidad al Castigo;

SR= Sensibilidad a la Recompensa

4. Discusión

El objetivo principal de este estudio fue examinar la personalidad impulsiva de individuos penitenciarios en mantenimiento con metadona y prescripción de benzodicepinas. Los resultados mostraron que los grupos de consumidores (metadona, metadona+benzodicepinas y abstinentes) mostraban mayor “sensibilidad a la recompensa”, “urgencia positiva”, “urgencia negativa” y “búsqueda de sensaciones” que los convictos no-consumidores. También se ha encontrado que los grupos de consumo de metadona (metadona, metadona+benzodicepinas) presentaban mayor “sensibilidad al castigo” y “falta de perseverancia”. No se han encontrado diferencias específicamente del grupo de metadona+benzodicepinas con el resto de los grupos. Por último, el análisis factorial exploratorio de los dos cuestionarios mostró un componente definido por las subescalas

“SR”, “Urgencia positiva”, “Urgencia negativa” y “Búsqueda de Sensaciones,” y un segundo definido por las subescalas SC, “Falta de perseverancia” y “Falta de premeditación”.

Las diferencias entre los grupos de consumo frente a no consumo en la urgencia positiva y negativa, la búsqueda de sensaciones y la SR podría indicar que estas características de personalidad están relacionadas de manera general con el consumo de drogas. Así, si bien en la literatura todas las escalas se han relacionado con la adicción, las dos escalas de “Urgencia” parecen mostrarse, más consistentes en la diferenciación de los grupos con dependencia/sin dependencia de sustancias (Verdejo-García et al., 2007, 2010a) denotando aspectos de inestabilidad emocional más propia de la mayor comorbilidad psicopatológica que presenta el grupo de consumidores frente a no consumidores (Billeux et al., 2012, Casares-López et al., 2011). En cuanto a la escala “SR”, también ha sido consistentemente asociado al consumo (Balconi, Finocchiaro, y Campanella, 2014, Stautz y Cooper, 2013) tal vez por el hecho de que estaría relacionada con la vía mesolímbicocortical mediada por la transmisión dopaminérgica más sensibilizada en los consumidores (Robinson y Berridge, 1993). Por último, aunque la escala “Búsqueda de sensaciones” aparece más inconsistentemente relacionada en la literatura con la adicción (Verdejo-García et al., 2007, 2010a), en nuestro estudio también aparece como característica de la impulsividad asociada al consumo, posiblemente debido a que nuestros grupos de consumo presentan una mayor severidad de consumo y mayor frecuencia de implicarse en situaciones de riesgo que ello lleva asociado, pudiendo constituir además, un constructo temperamental característico penitenciario (Lykken, 1995).

Por otro lado, los grupos asociados al consumo de metadona (metadona y metadona+benzodicepinas) mostraron mayor falta de perseverancia y SC. Estos datos

sugieren que el grupo de abstinentes poseería las características de tolerancia a la frustración y aburrimiento además de concentración en la tarea, que un proceso de deshabitación (con o sin apoyo especializado), requiere, y del que adolece los grupos con metadona más necesitados de un apoyo farmacológico. La metadona afecta procesos de atención selectiva (Mintzer y Stitzer, 2002, Prosser et al., 2006, y datos propios obtenidos en esta muestra y no publicados), y a su vez, estos procesos de inhibición de respuesta prepotente se han relacionado con la escala de “falta de perseverancia” (Cyders y Coskunpinar, 2011) por lo que se sugiere un proceso común subyacente especialmente distintivo en los grupos de consumo de metadona respecto al grupo de no consumidores. La mayor SC asociada a los grupos de metadona podría estar relacionado con una regulación a la baja de la actividad noradrenérgica debida a la estimulación crónica del receptor mu opioide que altera su procesamiento de percepción del castigo, tal como ha sido propuesta por Ersche et al. (2005).

Por último, respecto a las características de personalidad impulsivas de nuestros grupos debemos destacar que no se han encontrado diferencias entre ellos en la dimensión “(falta de) premeditación”. Esta escala ha sido relacionada con un proceso de toma de decisiones (Zermatten, Van der Linden, d’Acremont, Jermann, y Bechara, 2005) y es una predictora consistente de conductas externalizantes como la criminal (Gordon y Egan, 2011) o violencia general (Derifenko, DeWall, Metze, Walsh, y Lynam, 2011, Miller, Zeichner, y Wilson, 2012) por lo que podría considerarse como una dimensión de impulsividad común de los reclusos y no específica de la adicción.

Los resultados del objetivo secundario son parcialmente análogos a los de aquellos estudios (Mitchell et al., 2007, Perales, Verdejo-García, Moya, Lozano, y Pérez-García, 2009, Verdejo-García et al., 2010a) que apuntan que el sistema SAC estaría más vinculado a las dimensiones de urgencia y búsqueda de sensaciones, mientras que el sistema SIC

estaría más vinculado, en base a su carga factorial, a las dimensiones falta de premeditación y falta de perseverancia. En nuestro estudio se observa que todos los sujetos consumidores de drogas, con independencia de la sustancia de consumo preferente, presentaban déficits en todas las escalas incluidas en el primer factor resultante del análisis por componentes, más vinculado al sistema SAC, en línea con distintas investigaciones que muestran que el sistema SAC juega un papel importante en la adicción a diferentes sustancias incluyendo heroína, metadona, cocaína, ketamina, alcohol y tabaco (Abdi, Roudsari, y Aliloo, 2011, Bijttebier, Beck, Claes, y Vandereycken, 2009, Carlson y Pritchard, 2013, Dissabandara et al., 2012, 2014, Franken, Muris, y Georgieva, 2006, Loxton et al., 2008a, Lyvers, Duff, Basch, y Edwards, 2012, Nielsen et al., 2012). Por otra parte, globalmente nuestros resultados indicarían que son los consumidores de metadona los que tendrían mayores déficits en las escalas incluidas en el segundo factor, más vinculado al sistema SIC. Si bien es cierto que la relación de SIC con el consumo de drogas no está tan bien establecida en la literatura como sucede con el SAC (Bijttebier et al., 2009, Dissabandara et al., 2012, Ersche et al., 2005).

Estos resultados tienen algunas implicaciones clínicas fundamentalmente de cara a la inclusión de la evaluación de los rasgos de impulsividad en el proceso de evaluación y tratamiento de los trastornos adictivos. En el caso de la evaluación, nuestros resultados apuntan a la posibilidad de elaboración de nuevos instrumentos de autoinformes teniendo en cuenta el solapamiento entre las escalas de UPPS, SR-SC y las dimensiones propuestas en el modelo de Gray. Respecto al tratamiento, Staiger, Kambouropoulos, y Dawe (2007) resaltan la importancia de desarrollar tratamientos específicos en función de los rasgos de personalidad evaluados. Por ejemplo, la terapia “manejo de contingencias” con pacientes con rasgos prominentes de “sensibilidad a la recompensa”, entrenamiento en habilidades de resolución de conflictos, mindfulness, o terapia dialéctica conductual de Linehan para

rasgos de “rash impulsivity” y estrategias cognitivo conductuales para rasgos de ansiedad comórbidos. Por último, recientemente se ha encontrado que las puntuaciones en las escalas “Búsqueda de sensaciones” y “falta de premeditación” de la UPPS son potenciales moderadoras de los resultados de la terapia de aumento motivacional (“motivational enhancement therapy”) (Moshier, Ewen, y Otto, 2013).

Nuestro estudio presenta importantes fortalezas y algunas limitaciones. Entre las fortalezas destaca fundamentalmente el tipo de muestra utilizada, con un perfil de consumo de metadona y benzodiazepinas que nos permite conocer el efecto separado y combinado de estas sustancias sobre la personalidad impulsiva y que se encuentra además en contexto penitenciario. Respecto a las limitaciones, debemos destacar la ausencia de grupos de control no penitenciarios que pudieran evidenciar más claramente variables específicas al contexto criminológico y posibles diferencias entre grupos de consumidores. Por otro lado, nuestro estudio ha sido realizado sólo con muestra masculina. Si bien es cierto que la población masculina representa el 92,4 % de la población reclusa española (Informe General 2012 de la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias), sería interesante estudiar si estos resultados son extensibles a población reclusa femenina. Finalmente, las medidas de autoinforme, si bien eran el objeto de este estudio y se enmarcan en teorías comprensivas, no abarcan de forma global el fenómeno complejo de la impulsividad. Sería interesante que futuros estudios se complementaran con otras medidas de impulsividad, tanto de autoinforme como de laboratorio.

Capítulo 7. Concurrent methadone and benzodiazepine treatment is associated with a more lenient impulsive response threshold in opiate dependent users

Capítulo 7. Concurrent methadone and benzodiazepine treatment is associated with a more lenient impulsive response threshold in opiate dependent users

Luis Moreno-Ramos, Miguel Pérez-García, María José Fernández-Serrano⁵, Antonio Verdejo-García & José C. Perales

Este estudio se ha enviado a la revista *Drug and Alcohol Dependence* donde se encuentra en proceso de revisión.

1. Introducción

High levels of impulsivity have been consistently linked to problematic or potentially pathological behaviors, and, especially, to impulse control and addictive disorders. However, self-report impulsivity measures are affected by a series of limitations, including the possibility that individuals from certain populations lack of the necessary insight to report their own thoughts and behaviors, or are more sensitive than others to social desirability biases (Loinaz, 2010, Rodríguez-Fornells, López-Capdevila, & Andrés-Pueyo, 2002). These limitations have led to designing or adapting neuropsychological tasks in which performance is measured by means of objective behavioral indices, as decisional precision or motor latency. Different aspects of performance are modelled to represent specific cognitive components involved in these tasks, allowing for identifying which of these components are altered in the clinical population under scrutiny (Verdejo-García, Lawrence, & Clark, 2008, Pattij & De Vries, 2013, Stevens et al., 2014).

Specifically, measures of action impulsivity (motor disinhibition) have been repeatedly shown to be prognostic of substance abuse (Mahmood et al., 2013, Norman et al., 2011) and treatment outcomes (Fishbein et al., 2009, Kavanagh, Rowe, Hersch, Barnett, & Reznik, 2010), and to be sensitive to the long-term toxic effects of several substances of abuse (Goldstein & Volkov, 2011, Verdejo-García, Pérez-García, Sánchez-Barrera, Rodríguez-Fernández, & Gómez-Río, 2007, Wright, Lipszyc, Dupuis, Thayapararajah, & Schachar, 2014). Among these, the Go/No-go task seems to isolate cognitive components that are affected both by chronic and acute drug use (Acheson, Reynolds, Richards, & de Wit, 2006, Deakin, Aitken, Dowson, Robbins & Sahakian, 2004, Ersche & Sahakian, 2007, Verdejo-García, Perales, & Pérez-García, 2007, Verdejo-García et al., 2010).

In the Go/No-go task, the individual is asked to press a key as quickly as possible when a stimulus (the Go stimulus) is presented, and to refrain from responding when a

second stimulus (the No-go stimulus) is the one presented on screen. Anomalies in Go/No-go performance can take different forms. In most studies, the main index of motor disinhibition is an elevation of commission errors (false alarms) in response to the No-go stimulus, that is, the hypothetical inability to inhibit a motor response that has been pre-programmed in movement-related areas of the brain (Dalley , Everitt, & Robbins, 2011).

However, it has been also shown that a high rate of commission errors can be accompanied either by a decrease or an increase in omission errors (an elevation or decrease in the number of hits, respectively, in presence of the Go stimulus). An elevation of commission errors accompanied by a decrease in omission errors indicates that individuals are more prone to make an overt response during the task, independently of trial type; namely, they hold a lower response threshold throughout the task. On the other hand, a joint increase of commission and omission errors would indicate a lower ability to discriminate between the Go and the No-go stimulus, and thus a more generalized disturbance of task performance. In concordance with this analysis, discriminability measures have been linked to drug-related neurotoxic effects and general cognitive status, whereas response-threshold measures are specifically linked to impulsivity (Perales, Verdejo-García, Moya, Lozano, & Pérez-García, 2009, Perales et al., 2014). This second index, namely, the general tendency to withhold or release the response, independently of trial type, is theoretically linked to the non-selective inhibition system proposed by De Jong, Coles, & Logan (1995), as well to the high-order behavior inhibition system (BIS) proposed in the reformulated version of Gray's psychobiological model (Corr & McNaughton 2012, Gray & McNaughton, 2000). This higher-order BIS system is hypothesized to become active in anticipation of approach-avoidance, approach-approach, and avoidance-avoidance conflict, and would be responsible for withholding a response during the time necessary to solve that conflict (Fuentes et al., 2012).

Studies consistently show an association between drug use and response inhibition deficits (Lillis, Levin, & Trafton, 2012). Most of them have been carried out in samples with stimulant use disorders. The few studies carried out with opiate users seem to show that these show a poorer general performance and are slower to respond, especially in current users or users with short abstinence periods (Fernández-Serrano, Pérez-García, & Verdejo-García, 2011, Verdejo-García, Bechara, Recknor, & Perez-Garcia, 2006, Verdejo-García & Pérez-García, 2007, Verdejo-García et al., 2010).

Studies with prescription drugs are even sparser. In partial accordance with opiate research, Constantinou et al. (2010) found a larger number of omissions in current methadone users (compared against controls and abstinent ex-users), as well as a larger mean latency of hits before (but not after) experimentally inducing stress. This study found no difference across groups in commission error rates. Relatedly, animal research has found elevations of motor impulsivity due to BZD administration (Cole, 1990, Cole & Michaleski, 1986, Sokolic & McGregor, 2007, Gray & McNaughton, 2003). In humans, administration of large doses of Diazepam (≥ 20 mg) cause disinhibition in the Go/No-go task, especially with elevated task demands (Acheson et al., 2006, Deakin et al., 2004, Reynolds, Richards, Dassinger, & de Wit, 2004).

Animal and human studies are thus strongly indicative of altered Go/No-go performance under the effect of BZDs, in accordance with predictions of psychobiological models relating motivational processes to response control (Fuentes et al., 2014a, b). According to these models, BZDs would weaken the conflict-related behavioral inhibition system. Unfortunately, all of these studies lack of a joint omission/commission error analysis. This discriminative analysis would have, not only theoretical, but also practical implications, given the specific association found between differences on response

threshold and clinically relevant, problematic behaviors both in adults and children (Perales et al., 2009, Perales et al., 2014).

In the present study, we assess the effect of concurrent use of methadone and BZD on response threshold and discriminability (B'' and A' , respectively; Stanislaw & Todorow, 1999) in imprisoned opiate dependent users on methadone maintenance treatment with and without BZD concomitant treatment (BZD+MET vs MET). The study is aimed at ascertaining if concurrent use of BZD and MET has a detrimental impact on response threshold or discriminability or both. This interest is motivated by several reasons. First, because of the frequency of BZD prescription in this population (28.7%, *Subdirección General de Sanidad Penitenciaria* [General Sub-Directorate of Penitentiary Health], 2007), specially in patients under methadone treatment (46.5%, Fernández-Sobrino & Fernández, 2009). Second, because of the current controversy about the possible negative neuropsychological consequences of BZD (Jones, Mogali, & Comer, 2012, Lader, 2011, Lerat, Cabelguenne, Lassia, Meunier, & Zimmer, 2011, Michel & Lang 2002, Vogel et al., 2013). And third, because there is some evidence that BZD (and particularly, Alprazolam) prescription in clinical and forensic contexts could lead to increased risk of impulsive behavior (e.g. Jones, Nielsen, Bruno, Frei, & Lubman, 2011a, b).

2. Methods

Participants

Sixty-two male inmates, with ages between 18 and 50 yrs., from the Albolote Penitentiary Center (Centro Penitenciario de Albolote, Granada, Spain), took part in this study. All of them had inhaled heroin-cocaine mixture as their drug of choice, and were on methadone maintenance treatment. The sample was divided in two age-, and education-matched groups (see Table 1). The MET+BZD group ($n=29$) was concomitantly treated

with BZDs, whereas the MET group ($n=33$) served as control. Individuals with current neurological or severe psychological disorders, as reported in the clinical interview (see instruments), were excluded from further analyses. People with past disorders were not excluded, but their psychiatric and medical histories, also as reported in the clinical interview, were considered for sample matching.

Procedure

The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the General Directorate of Penitentiary Institutions (Dirección General de Instituciones Penitenciarias, Spanish Government). Participants were personally briefed by a staff psychologist (first author). After being informed about the aims of the study, participants signed a consent form. All participants were compensated with €18 (US\$22, approximately). The instruments described here were part of a more general protocol aimed at assessing neuropsychological status in the sample¹.

Instruments

Sociodemographic and psychiatric-medical record

SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders, Clinical Version; First, Spitzer, Gibbon & Williams, 1999). SCID-I is aimed at diagnosing the disorders included in DSM-IV Axis I (American Psychiatric Association, 1994). Here, apart from the possible psychiatric diagnosis, we used the demographic and educational data, along with the history of past and current illnesses. SCID-II is used to diagnosing the 10 personality disorders included in DSM-IV Axis II, as well as the depressive personality disorder and the passive-aggressive personality disorder (included in DSM-IV appendix B).

IRAB (Interview for Research on Addictive Disorders; Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar de Arcos & Pérez-García, 2005). This structured interview allows for recording use habits of alcohol, cannabis (hash and marijuana), cocaine, heroin, amphetamines, benzodiazepines, and MDMA (ecstasy). For each substance the individual reports a) average amount of the drug consumed in each episode (expressed in consumption units adapted for each drug), b) frequency of use (daily, between once and three times a week, between once and three times a month, once a month, never), and c) years passed since use onset. For each substance, a monthly amount estimate is computed as average amount per episode x monthly frequency. Finally, a severity measure (an estimate of the total amount of drug used during the whole period of regular use) is computed by standardizing and summing up monthly amount and duration [$Z(\text{monthly amount})+Z(\text{duration})$].

Word Accentuation Test (TAP, Del Ser et al., 1997)

The TAP test is aimed at quickly and easily assessing premorbid IQ (Del Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos & Bermejo, 1997). It consists of a list of 30 infrequent words for which the participant is asked to write the graphical stress sign (used in Spanish to mark the syllable of the word the stress must be put on, in accordance to a set of rules). It yields a Cronbach's $\alpha = .91$, and correlations $r = .84$ and $r = .71$ with WAIS incomplete figures and matrices subtests, respectively (Peña-Casanova et al., 2004).

Go/No-go task

Simple criterion (low executive demand) version. For the low executive demand condition we used the computer version of the task described in Verdejo-García, Perales & Pérez-García (2007). The task consists of 100 trials. In the first 50 trials, participants are instructed to press any key as quickly as possible when the Go stimulus is presented on

screen, and to withhold it when the No-go is presented instead. The two stimuli were the silhouettes of a bear and a dolphin (in white against a black background, counterbalanced). After 50 trials, a buzz signals that the assignment of stimuli to Go and No-go response is reversed, so that the Go stimulus becomes the No-go, and vice versa, during 50 trials more. Proportion of Go and No-go stimuli in both halves of the task (pre- and post-shift) remained 25/25. Inter-stimulus interval (ISI) was 1000 ms. Each stimulus was present during 1000ms, and the response was valid while the stimulus was present on screen, although the instructions stressed the importance of responding as quickly as possible. After each response (when a key was pressed) a distinctive sound indicated whether that response had been right (a hit) or wrong (a false alarm/commission error). If the 1000 ms passed with no response, the two same sounds indicated whether non-response in that trial was right (a correct rejection), or wrong (a miss/omission error).

Hit and false alarm rates were computed as the quotient between the number of hits and the total number of Go trials (hit rate, h), and the quotient between the number of false alarms and the total number of No-go trials (false alarm rate, f), for each 10-trial block. h and f were used to compute non-parametric discriminability (A') and response-threshold (B'') indices, in accordance with the procedure described by Stanislaw and Todorov (1999). A' ranges from .5 (absence of discrimination between the stimuli) to 1.0 (perfect discrimination). B'' ranges from -1.0 (extreme bias towards the yes response, low/lenient response threshold) to 1.0 (extreme bias towards the no response, high/stringent response bias). A' and B'' are normally used as an alternative to Signal Detection Theory indices d' and β when these are not calculable or requisites for SDT analyses are not met (see Perales et al., 2005, for discussion).

Double criterion (high executive demand) version. This was structurally identical to the simple version, but the criterion to define which was the Go, and which the No-go

stimulus was double. In this case, two stimuli (a blue and a red circle) could appear either alone or framed by a green square. In absence of the frame, one of the stimuli (e.g. the red circle) was a Go stimulus, and the other one (e.g. the blue circle) was a No-go one. However, when framed, the assignment reversed (in the example, the framed red circle was the No-go stimulus and the framed blue circle was the Go stimulus). In other words, none of the two criteria by itself (color or frame), was sufficient to decide whether to respond or not. Only the combination of both determined the correct sign of the response. In all other senses, trial parameters and A' and B'' computation were identical to the ones in the simple-criterion version of the task.

Statistical analyses

One-way analyses of variance (ANOVA) were carried out to compare the two groups in potential confounders: age, education years, time passed since imprisonment, premorbid estimated IQ (TAP). As indices of the history of drug use, we computed the severity IRAB indices for heroin, cocaine, heroin-cocaine mixture, alcohol, benzodiazepines, and methadone. For comparison across groups (and also to be used as a covariate in main analyses), we also computed a combined measure of drug severity as the average of severity indices for all the substances. The two groups were further compared by using χ^2 in presence of medical illnesses (either in the patient past record or present), and in past record of psychotic, mood, or anxiety disorders (current presence of any of these diagnoses was considered an exclusion criterion).

Main analyses were carried out in accordance to the General Linear Model (GLM) with B'' and A' as main dependent measures. Block (1-10) and task type (simple criterion, double criterion) entered the analyses as within-participant factors. Group (MET, MET+BZD) was the only between-participants factor. Potential confounders that yielded

differences between groups in the previous analyses (TAP score, presence of past anxiety disorders, combined severity, and time passed since imprisonment) entered the analyses as covariates.

Finally, and previewing the results, B'' (averaged across blocks and tasks) was submitted to two multiple stepwise confirmatory regression analyses. In the first one, substance-by-substance severities were used as predictors. In the second one, group also entered the analyses. The aim of this final analysis was to check whether the difference between groups was better explained by past or present (i.e. prescribed) consumption of BZD, and also to discard the possibility that the effects of individual substance severities could have remained masked in the combined severity measure.

Sphericity violation was managed by correcting degrees of freedom (df) in accordance with the Greenhouse-Geisser method (uncorrected df are displayed uncorrected; reported statistics' values are the ones obtained after df correction where necessary). For all analyses the significance threshold was set at $p=.05$. Statistical analyses were performed by using IBM SPSS 20 software.

3. Results

Sample characteristics

Table 1 displays descriptive statistics for antecedent characteristics in the two groups. MDMA and amphetamine use was recorded, but low scores precluded group comparisons. However, these substances were also considered for computing combined severity. One-way ANOVAS yielded significant differences between MET and MET+BZD in BZD severity (as expected, as this measure is directly related to the main manipulation), time of imprisonment, cocaine severity, heroin severity, alcohol severity, and TAP score. MET+BZD had spent more time in prison and showed higher severity of drug use, whereas MET displayed lower IQ scores.

Table 1. Mean and *SE* values in continuous variables for the two samples, and *F* and *p* value for the between-group contrast. * Contrast significant without alfa-error correction. ** Contrast significant after Bonferroni correction.

<i>Variable</i>	<i>Group</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>Age (years)</i>	<i>MET</i>	36.060	.808	.875	.353
	<i>MET+BZD</i>	34.970	.844		
<i>Education (years)</i>	<i>MET</i>	7.000	.389	.910	.344
	<i>MET+BZD</i>	7.480	.308		
<i>Time since imprisonment (weeks)</i>	<i>MET</i>	71.394	17.173	4.726*	.034*
	<i>MET+BZD</i>	144.448	30.076		
<i>Severity scores</i>					
<i>Cannabis</i>	<i>MET</i>	.539	.263	2.891	.094
	<i>MET+BZD</i>	1.208	.294		
<i>Cocaine</i>	<i>MET</i>	-.185	.217	6.338*	.015*
	<i>MET+BZD</i>	1.001	.434		
<i>Heroin</i>	<i>MET</i>	.088	.252	4.337*	.042*
	<i>MET+BZD</i>	1.116	.438		
<i>Methadone</i>	<i>MET</i>	1.421	.248	.492	.486
	<i>MET+BZD</i>	1.678	.271		
<i>BZD</i>	<i>MET</i>	-.146	.211	14.553	<.001**
	<i>MET+BZD</i>	1.772	.474		
<i>Alcohol</i>	<i>MET</i>	-.071	.319	6.608	.013*
	<i>MET+BZD</i>	1.239	.400		
<i>Cocaine/Heroin mixture</i>	<i>MET</i>	1.122	.313	.171	.681
	<i>MET+BZD</i>	.927	.355		
<i>Combined severity</i>	<i>MET</i>	.286	.127	14.273	<.001**
	<i>MET+BZD</i>	1.147	.196		
<i>TAP (direct score)</i>	<i>MET</i>	15.610	.822	4.154	.046*
	<i>MET+BZD</i>	18.140	.939		

χ^2 tests, on the other hand, yielded differences on past history of anxiety disorders (again, as expected), but not in any of the other dichotomous variables. Data on somatic illnesses from one patient were lost due to recording problems.

Table 2. Relative incidence (positive cases/total) of past psychotic, mood, anxiety, and personality disorders, as well as somatic illness in the two groups, and χ^2 and p values for the corresponding between-group contrasts.

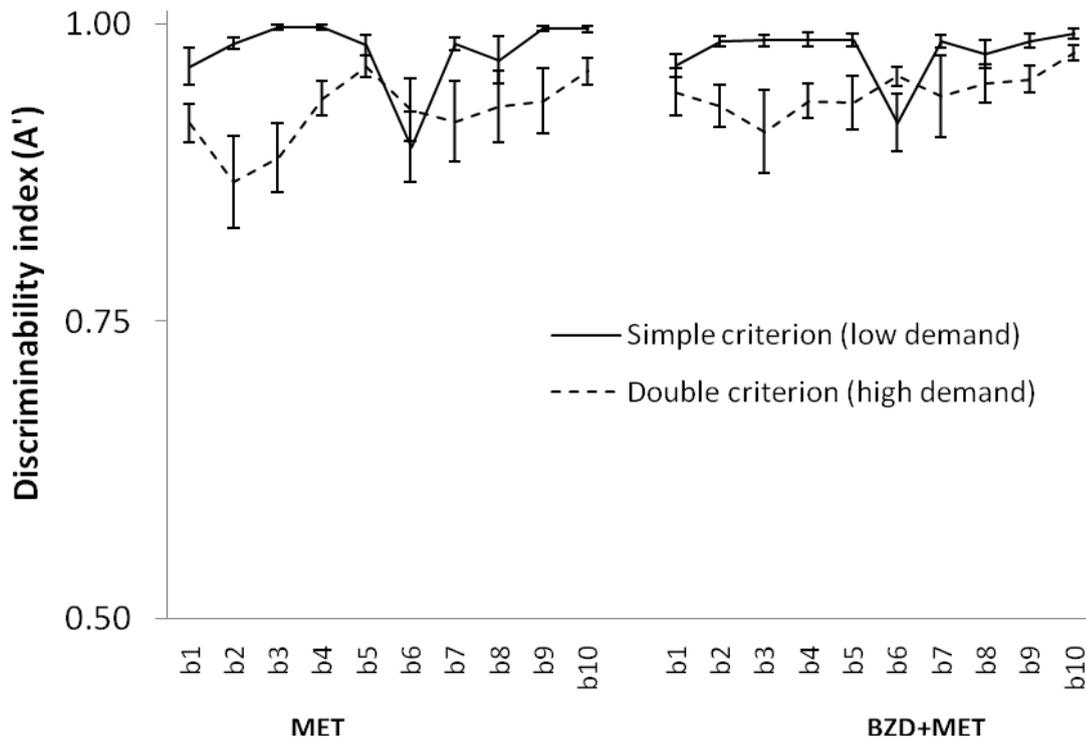
<i>Past disorder/illness</i>	<i>MET</i>	<i>MET+BZD</i>	χ^2	<i>p</i>
<i>Psychotic</i>	3/33	5/29	.912	.339
<i>Mood</i>	4/33	4/29	.038	.845
<i>Anxiety</i>	3/33	10/29	6.006*	.014*
<i>Personality</i>	17/33	16/29	.083	.773
<i>Somatic</i>	12/33	16/28	2.634	.105

Go/No-go

A' (discriminability)

The GLM analysis on the Go/No-go discriminability measure (with group as categorical factor, block and task type as within-participant factors, and TAP score, history of anxiety disorders, time since imprisonment, and combined drug use severity as continuous covariates) yielded significant effects for block and task-type x block [$F(9, 495)=2.66$, $MSE=.01$, $p=.015$, and $F(9, 495)=4.11$, $MSE=.01$, $p=.001$, respectively]. Most importantly, neither the main group effect [$F(1, 55)=1.01$, $MSE=.04$, $p=.32$], nor any other interactive effect was close to significance ($p_{min}=.22$). As expected, the block x task type effect reflects the higher difficulty, and thus a poorer performance in the complex-criterion Go/No-go task (Figure 1).

Figure 1. Mean A' values across task types (simple vs double criterion), groups (MET+BZD vs MET) and block (1-10). Task x Block interaction is mostly due to the decrease in A' observed in Block 6 (immediately after response assignment shift) in the simple criterion task.



Results were mostly equivalent independently of whether drug-by-drug severities or the combined severity score were used as covariates. However, interestingly, heroin severity interacted with task-type [$F(1, 49)=6.98$, $MSE=.02$, $p=.01$] and block [$F(9, 441)=4.17$, $MSE=.01$, $p<.01$], as well as with the task-type x block interaction factor in the analysis of A' [$F(9, 441)=3.82$, $MSE=.01$, $p<.01$]. On the other hand, the TAP score interacted with block [$F(9, 441)=3.01$, $MSE=.01$, $p<.01$], as well as with the block x task type interactive factor [$F(9, 441)=3.26$, $MSE=.01$, $p<.01$]. For the sake of brevity, we will not detail these results any further, although it is important to note that they are compatible with the

relationship between Go/No-go and general intellectual performance, on the one side, and with the possible long term neurotoxic effects of drug use, on the other.

B'' (response threshold)

An analogous analysis on B'' yielded a significant effect for group, $F(1, 55)=5.08$, $MSE=.64$; $p<.03$. The effects of task type, block, task type x block, group x block, and group x block x task remained far from significance ($p_{min}>.10$). Means (SE) for B'' were $-.17 (.04)$ and $-.30 (.04)$ for MET and MET+BZD, respectively, corresponding to a more lenient response threshold for MET+BZD. Although the difference was larger in the double criterion task ($-.18$ vs $-.38$) than in the single criterion one ($-.17$ vs $-.22$), the group x task type interaction was not significant [$F(1, 55)=2.15$, $p>.14$].

Confirmatory regression analyses

As described above, results regarding the relationship between BZD administration and response threshold are the most theoretically relevant. The question remains, however, whether such an effect is better explained by chronic use of BZD or by its current acute, prescribed use. Additionally, this last analysis intends to discard the possibility that the potential effects of drug-by-drug severities are not sufficiently controlled by the combined severity covariate.

A first stepwise regression analysis on B'' (average across task type and block) included cocaine, heroin, and alcohol, along with BZD severity records (as yielded by the IRAB), and ignored group. The stepwise procedure excluded all variables from the analysis. The full simultaneous model did not reach significance either, $F(4, 54)=.918$, $p=.46$. A second analysis included group, along with previously mentioned predictors. In this case, the stepwise analysis resolved in a single step, with group as the only significant factor ($\beta=.442$, $t=-3.057$, $p=.004$, corrected $R^2=.129$). For the rest of factors in the full

simultaneous model, $p_{min}=.21$. In other words, contrarily to current prescription, the accumulated use of BZD did not seem to exert any effect on B'' .

4. Discussion

We show that concurrent methadone and benzodiazepine use is associated with a more lenient response criterion in the response threshold measure (B'') of the Go/No-go task. This effect is significant even after controlling for relevant confounders such as history of drugs use, concurrent psychiatric disorders or time in prison. The strongest predictor of B'' is current BZD prescription. Moreover, heroin severity and estimated premorbid IQ predicted discriminability scores (A').

These results are compatible with the increase in false alarms caused by BZD administration reported by Acheson et al. (2006), and also with Deakin et al's (2004) finding that BZDs in large doses had a more deleterious effect, in healthy participants, in criterion-shift blocks of the task. None of these studies allows for separated analysis of discriminability and response bias (or specific and unspecific inhibition) but reinforce the general finding that motor inhibition tasks (e.g the Go/No-go task) are more sensitive to BZD effects than representation inhibition tasks (e.g. Stroop), or risk/reward-based decision-making tasks, in which inhibitory mechanisms are also hypothetically involved (see Arce et al., 2006).

At the cognitive level, our results are congruent with the discriminability/threshold setting dissociation in the Go/No-go task (Perales et al., 2009, Verdejo-García et al., 2010). This dissociation is also related to a more general one between proactive and reactive cognitive control (Braver, 2012). Response threshold setting would be proactive, and dependent both on recruitment and maintenance of cognitive resources, and the motivational factors involved in the cost/benefit analysis of the task, whereas discriminability would be more

directly influenced by the cognitive control processes specifically triggered by the stimuli on the basis of which the decision has to be made.

Our results are also in accordance with animal research. BZD administration seems to have a direct detrimental influence on vigilance and non-selective inhibitory processes in tasks like the one in the present study (Cole, 1990, McGaughy & Sarter, 1995), which could account for biased decision-making towards an overt response in any upcoming response conflict situation. Congruently with these analyses, although the task type x group interaction was not significant, the group effect was larger in the complex-criterion task, that is, in a version of the task in which executive demands were higher.

Finally, it is also important to note that independently of the group effect, there also was a specific severity-dependent effect of the individual's history of heroin consumption on the discriminability index. This result replicates the deleterious effect of opiate consumption on hit rates reported by Verdejo-García, Perales, & Pérez-García (2007), with the simple-criterion version of the Go/No-go task used here. Compatibly, discriminability was also linked to the estimated premorbid IQ. As expected, the simultaneous increase in omission and commission errors responsible for weakened discrimination are indicative of the abnormal functioning of general cognitive processes that could be due to long-term drug neurotoxicity and related health problems (Dolan, & Lennox, 2013, Moreno-López et al., 2012, Nydegger, Ames, Stacy, Grenard, 2014, Redick, Calvo, Gay, & Engle, 2011). Affective dimensions of impulsivity (Cyders et al., 2007), on the other hand, seem to be more tightly linked to response threshold setting processes (Perales et al., 2009).

We conclude that opiate-dependent individuals on methadone plus benzodiazepine treatment are at higher risk of incurring in impulsive behaviors due to a lenient response threshold. Given that elevated impulsivity predicts a variety of negative psychosocial outcomes (including more interpersonal, legal, and psychiatric problems (Verdejo-García,

Bechara, Recknor, & Pérez-García, 2007), our results suggest that BZD prescription could interfere with the original therapeutic goal of methadone treatment (e.g. psychosocial normalization). Therefore, these findings may have implications for addiction treatment policies, which should discourage simultaneous prescription of both drugs.

Among the limitations of this study is the fact that cross-sectional methodology does not allow to establish causal directionality. In spite of the reasons to hypothesize a BZD-disinhibition link, it could also be the case that impulsivity-related symptoms are, contrarily to prescription guidelines, increasing the odds that a patient is prescribed BZDs. Second, although the groups are matched in age and education, they differ in some potential confounders. Their control in the GLM analysis does not completely discard the possibility that covariates interact with main variables or present non-linear effects. Third, we had no access to the medical BZD prescription or dosage record, which precluded dose-dependent analyses for acute administration, whereas lifespan severity dependent analyses of BZD and other substances are based on self-reports. And finally, although there is evidence that Go/No-go performance is predictive of externalizing behavior problems, in the present study we lacked of any direct clinical assessment, which precludes strong conclusions about the clinical relevance of our results.

IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Capítulo 8. Discusión general, conclusiones y perspectivas futuras

1. Discusión general

El objetivo principal de esta Tesis doctoral fue examinar los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria. La revisión de la literatura realizada indica que el consumo de benzodiazepinas se encuentra asociado a alteraciones en procesos de memoria, atención/concentración y habilidades visoespaciales. Un estudio metaanalítico de referencia en este campo (Barker, Greenwood, Jackson, y Crowe, 2004), muestra que tras la abstinencia de al menos 6 meses del consumo prolongado de benzodiazepinas, persistían alterados once de doce dominios cognitivos, incluyendo memoria verbal y no verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, velocidad psicomotora, atención, habilidades viso espaciales, motoras, resolución de problemas, razonamiento e inteligencia general. Sin embargo, en este estudio de metaanálisis se emplearon pocos estudios y entre los analizados no incidieron en componentes de la función ejecutiva que se han mostrado fundamentales en el estudio y explicación de la neuropsicología de la adicción, como son la flexibilidad cognitiva, la impulsividad y la toma de decisiones. En esta misma línea, estudios más recientes, tanto en población adulta anciana como joven, desvelan que existe todavía un debate sobre los efectos neuropsicológicos a largo plazo más frecuentemente asociados al consumo de esta sustancia, debido a la heterogeneidad de resultados encontrados. Estos, aparecen más consistentemente en dominios como la atención y memoria verbal. En cambio, los datos son menores y más inconsistentes en procesos de función ejecutiva donde, como hemos mencionado, se han obviado componentes importantes para la comprensión de los procesos adictivos.

Por otra parte, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que haya analizado los efectos específicos del consumo de estas sustancias en población penitenciaria, donde el consumo de drogas legales está ampliamente extendido.

Concretamente, las benzodicepinas constituyen el psicofármaco más utilizado por esta población (28,7% Estudio Sobre Salud Mental en el medio penitenciario Dirección General de Instituciones Penitenciarias Ministerio del Interior. 2007) por lo que resulta de interés el estudio específico sobre esta población.

Teniendo en cuenta estos antecedentes observados en la literatura, nuestra investigación se propuso como primer objetivo examinar las alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodicepinas en población penitenciaria desde el modelo teórico de los cuatro componentes de las funciones ejecutivas extraídos mediante el análisis factorial de Verdejo-García y Pérez-García (2007): “actualización”, “inhibición” “cambio” y “toma de decisiones”, incorporando otras pruebas pertenecientes a dominios que la literatura ha asociado igualmente con el consumo de benzodicepinas, como la velocidad de procesamiento y tareas de memoria verbal. En este contexto existe la dificultad de encontrar una muestra “pura” de consumidores de benzodicepinas, por lo que se optó por un diseño de tipo sustractivo en la composición de las muestras. Los resultados obtenidos en esta primera investigación en lo relacionado con el papel de la impulsividad en el consumo de benzodicepinas de esta población, están en consonancia con investigaciones previas sobre la conducta desinhibida/impulsividad en consumidores de esta sustancia, por lo que, siguiendo con los objetivos planteados para esta Tesis, estudiamos en mayor profundidad este componente. Concretamente a través de los objetivos segundo y tercero: examinar la impulsividad o inhibición desde una perspectiva de rasgos de personalidad en individuos con prescripción de benzodicepinas en mantenimiento con metadona, y estudiar la inhibición de respuesta motora, como uno de los endofenotipos propuestos de impulsividad, en esta población.

Respecto al primer objetivo, los resultados mostraron que, respecto al grupo de no consumidores, el grupo de metadona+benzodicepinas presentaba como efecto específico

menor memoria verbal, menor velocidad de procesamiento, así como mayor alteración en inhibición de respuesta (obtenida a partir de la puntuación diferencial de interferencia del “5 Digit Test”), y mayor alteración en flexibilidad cognitiva (a partir de la puntuación diferencial de “cambio” del “5 Digit Test”). El grupo de metadona presentaba específicamente peor memoria respecto a los abstinentes en la prueba de “emparejamiento”, y mayor alteración en inhibición de respuesta en el “stroop” respecto a no consumidores. No se encontraron diferencias en ninguno de los cuatro grupos en los componentes de actualización y toma de decisiones, así como tampoco entre los tres grupos de consumo, esto es, metadona, metadona+benzodiazepinas y abstinentes, en ningún componente de la función ejecutiva analizados.

En lo que respecta al segundo objetivo, el estudio de la impulsividad como rasgo de personalidad, los resultados mostraron que no se encontraron diferencias específicas del grupo de metadona+benzodiazepinas con el resto de los grupos (metadona, abstinentes y no consumidores). Los grupos de consumidores (metadona, metadona+benzodiazepinas y abstinentes) mostraban mayor “sensibilidad a la recompensa”, “urgencia positiva”, “urgencia negativa” y “búsqueda de sensaciones” que el grupo de no-consumidores. También se encontró que los grupos de consumo de metadona (metadona, metadona+benzodiazepinas) presentaban mayor “sensibilidad al castigo” y “falta de perseverancia”. Adicionalmente el análisis factorial exploratorio de la escalas SC-SR y UPPS, mostró un componente definido por las subescalas sensibilidad al refuerzo, urgencia positiva, urgencia negativa y búsqueda de sensaciones, y un segundo definido por las subescalas sensibilidad al castigo, falta de perseverancia y falta de premeditación.

En lo que respecta al tercer objetivo, el estudio de la inhibición de respuesta motora reveló que el tratamiento con benzodiazepina concomitante al tratamiento de mantenimiento con metadona está asociado específicamente a un aumento de impulsividad

Alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de benzodiazepinas en población penitenciaria inespecífica (sesgo de respuesta hacia una respuesta indiscriminada), independientemente de otros factores como las semanas desde el ingreso en prisión, la inteligencia premórbida, el trastorno de ansiedad y la severidad del consumo de cocaína, heroína, benzodiazepinas y alcohol.

Tomados los resultados en su conjunto, podemos extraer una serie de implicaciones teóricas y clínicas:

1.1. *Implicaciones teóricas*

Nuestros resultados realizan una contribución teórica relevante al menos desde dos perspectivas: a) contribuyen al avance en el conocimiento de los procesos cognitivos que intervienen en las alteraciones del consumo de benzodiazepinas; y b) se relacionan con los modelos teóricos de función ejecutiva, y los sistemas motivacionales de Gray (SIC-SAC) relacionados con la adicción.

a) Desde el avance en los procesos cognitivos asociados a los efectos de las benzodiazepinas, en base a nuestros resultados planteamos que las benzodiazepinas afectan a los dominios de velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal, y no a todos los componentes de la función ejecutiva, concretamente el consumo de benzodiazepinas afectaría a la inhibición de respuesta y la flexibilidad cognitiva en función de las medidas empleadas. La velocidad de procesamiento es posible que pueda afectar a otros procesos cognitivos. Así por ejemplo, a través del mayor tiempo en resolución de problemas se podría estar afectando al proceso de flexibilidad cognitiva (Silver et al., 2004, Muñoz-Torres et al., 2011), sugiriendo que el “5 digit-test” presenta una mayor demanda de procesamiento que “stroop” por lo que lo hace más sensible de captar alteración. A través del mayor tiempo de reacción se podría ver afectado asimismo el proceso de razonamiento (Pompéia et al., 2007). En parecido sentido, la menor velocidad de procesamiento atribuido a las benzodiazepinas podría explicar parte del efecto sobre la memoria de trabajo (10% en

Rapeli et al., 2012). El mecanismo neurobiológico por el cual las benzodiazepinas ejercerían esa función de enlentecimiento cognitivo sería el incrementan la función de GABA e indirectamente inhibiendo la actividad de otros sistemas neuronales, fundamentalmente noradrenérgico dopaminérgico y serotoninérgico, y su acción subsiguiente sobre el circuito frontoestriatal, incluyendo las cortezas prefrontal dorsolateral, cingulada anterior, orbitofrontal, en cuanto al proceso de inhibición de respuesta; y sobre cortezas prefrontal medial, prefrontal dorsolateral y orbitofrontal lateral, en cuanto al proceso de flexibilidad cognitiva.

Los resultados obtenidos con el paradigma “Go/no-go” pueden ser importantes en el estudio de la adicción a sustancias. Nuestros resultados indican que, además de las tasas de aciertos y falsas alarmas habitualmente encontrados en la literatura, otros dos índices no paramétricos derivados de ellas como son la medida de sensibilidad (A') y la medida de sesgo o criterio de respuesta (B''), pueden aumentar la comprensión del fenómeno adictivo. La primera medida, indicadora de discriminación señal/ruido, y la segunda, indicadora de un sesgo hacia “responder si” independientemente del grado de discriminación del estímulo. Los mecanismos subyacentes más prometedores de ésta última medida podrían estar relacionados, por un lado, con el “sistema de inhibición no selectivo” de De Jong et al. (1995), y por otro, con la resolución del conflicto ante un aumento de demanda cognitiva, desinhibiendo la respuesta, que postula el sistema motivacional de inhibición conductual SIC de J. Gray (Gray y Mc Naughton, 2000, Corr y Mc Naughton, 2012). Si consideramos que el grupo de metadona de nuestro estudio es más sensible al castigo (SC-SR de Torrubia et al., 2001) respecto a no consumidores de drogas, podríamos entender que la prescripción de benzodiazepina inhibe esa hipersensibilidad al castigo, desinhibiendo la conducta respondiendo independientemente de la discriminación. Ejercería por tanto un efecto específico sobre el SIC eliminando la evitación pasiva. El tratamiento con

benzodiazepina en este estudio afecta a B”, que se ha vinculado a su vez, con la impulsividad y conductas problemáticas en mujeres sanas (Perales et al., 2009) y de conducta externalizante como la agresividad y la adaptación en niños de 7 años (Perales et al., 2014). Algunos de los mecanismos neurobiológicos explicativos de estos problemas de conducta son compartidos con diversas áreas asociadas a la ejecución de la go/no-go, como son la corteza frontal inferior, corteza prefrontal dorsolateral (Barber et al., 2013).

b) En relación con modelos de función ejecutiva, los resultados obtenidos en la velocidad de procesamiento como proceso subsidiario, podría estar en consonancia con el modelo de Goldman-Rakic (1995) dentro de los modelos de memoria de trabajo. Este modelo plantea que el resultado del procesamiento del sistema ejecutivo central es consecuencia de la interacción de múltiples módulos de procesamiento de información independientes, cada uno de los cuales contendría sus propios sistemas de control motor, sensorial y mnésico. Estos subsistemas independientes pueden cooperar para dar lugar a una conducta compleja. En relación con modelos de los sistemas motivacionales de Gray (SIC-SAC) relacionados con la adicción, basándonos en nuestros resultados planteamos que todos los sujetos consumidores de drogas, con independencia de la sustancia de consumo preferente, presentaban déficits en todas las escalas incluidas en el primer factor resultante del análisis por componentes, más vinculado al sistema SAC. Si bien el grupo de metadona presenta un déficit específico en las escalas incluidas en el segundo factor, más vinculado al sistema SIC. Por otra parte, la dimensión de “Búsqueda de sensaciones” está más asociada a la adicción en la medida en la que esta adicción sea más severa, y dependiendo del tipo de muestras empleadas (adicción en presos frente a adicción en no presos) por lo que supone de conductas añadidas de riesgo derivadas del temperamento característico.

Nuestros resultados también podrían estar relacionados con el modelo I-RISA de Goldstein y Volkow (2002) en lo referente al fallo del mecanismo del sistema de inhibición de respuesta que podría derivar en el modelo anterior de desinhibición conductual.

1.2. *Implicaciones clínicas*

Nuestros resultados presentan implicaciones clínicas desde tres vertientes: a) evaluación neuropsicológica; b) tratamiento de la adicción; c) políticas de dispensación de benzodiazepinas.

a) Los resultados del análisis factorial que indican solapamiento entre las escalas de UPPS, SR-SC y las dimensiones propuestas en el modelo de Gray, apuntan a la necesidad de elaboración de nuevos instrumentos de autoinformes que resulten más precisos para medir la impulsividad rasgo. Nuestros resultados también resultan útiles de cara a conocer qué instrumentos de medida, tanto de impulsividad entendida como rasgo (autoinforme), como de evaluación de los distintos componentes neuropsicológicos (medidas de laboratorio), pueden ser más sensibles para detectar posibles alteraciones asociadas a las benzodiazepinas como en el caso de inhibición y flexibilidad cognitiva. Estas pruebas podrían formar parte de un protocolo básico y breve de evaluación inicial de posible deterioro cognitivo en esta población. Entre las pruebas neurocognitivas específicas estarían el test de velocidad de procesamiento “codificación”, tareas de memoria verbal como las de aprendizaje incidental del WAIS, y el “5 Digit test” como prueba que evaluaría tanto el proceso de inhibición de respuesta cognitiva como el de flexibilidad cognitiva. El proceso de inhibición de respuesta motora medido mediante la forma habitual de “tasa de falsas alarmas” no se muestra tan sensible como el indicador de sesgo de respuesta B”.

b) En cuanto al tratamiento de la adicción, los déficits específicos encontrados en el grupo que consumía metadona y benzodiazepinas apuntan a que la prescripción simultánea de

estas dos sustancias puede dificultar la adherencia a aquellos programas de tratamiento que requieren de un buen funcionamiento cognitivo, como los modelos de “prevención de recaídas”. La menor flexibilidad cognitiva encontrada en esta población dificultaría considerar varios puntos de vista de un problema en un corto espacio de tiempo y mostrar empatía. Limitada sería la capacidad de centrarse en la tarea y atender a los aspectos relevantes resistiendo interferencias internas y externas y conductas impulsivas. En este sentido, el conocimiento de estos procesos podría contribuir en las diversas tomas de decisiones por su valor pronóstico de resultados de tratamiento de adicción como lograr y mantener la abstinencia (Stevens et al., 2014). El tratamiento con benzodiazepinas podría tener un efecto conductual detectable en una tarea neuropsicológica como es la “Go/no go”, que pudiera estar asociado a su vez, a conductas interpersonales desajustadas (Perales et al., 2009). Una evaluación mediante la prueba Go/no-go” ayudaría a los servicios médicos dispensadores de benzodiazepinas en el medio penitenciario en su toma de decisiones ponderando el coste/beneficio, yendo más allá de considerar exclusivamente criterios psiquiátricos.

Intervenciones conductuales basadas en tecnología web pueden ser prometedoras para minimizar el impacto de estas deficiencias cognitivas observadas, como paso previo o simultáneo a intervenciones convencionales en pacientes en tratamiento con metadona (Acosta, Marsch, Xie, Guarino, y Aponte-Melendez, 2012). La terapia de rehabilitación cognitiva se ha propuesto como una nueva estrategia de estimulación cognitiva y el entrenamiento cognitivo en adictos para favorecer mayor adhesión al tratamiento y mejorar el resultado del tratamiento psicosocial (Grohman y Fals-Stewart, 2003, Fals-Stewart, y Lam, 2010, Marsch y Dallery, 2012).

c) Desde el punto de vista de las políticas de dispensación de benzodiazepinas, existe una controversia sobre los efectos del uso prolongado de benzodiazepinas que es

particularmente crucial en prisión por los riesgos sanitarios y de conducta desajustada (Lerat, Cabelguenne, Lassia, Meunier, y Zimmer, 2011, Jones et al., 2012) que sugieren la necesidad de considerar estrategias de retirada progresiva de benzodiazepinas cuando los tratamientos se alargan unos pocos meses (Pollmann, Murphy, Bergman, y Gardner, 2015).

2. Conclusiones

De los resultados de esta Tesis se pueden desprender las siguientes conclusiones:

1. En comparación con individuos no dependientes de sustancias, los consumidores de benzodiazepinas presentan alteraciones significativas específicas en dominios cognitivos de memoria verbal, velocidad de procesamiento así como en procesos de inhibición de respuesta (puntuación diferencial de interferencia del “5 Digit Test”), y flexibilidad cognitiva (puntuación diferencial de “cambio” del “5 Digit Test”).
2. No se han encontrado diferencias específicas entre el grupo de metadona+benzodiazepinas y el resto de los grupos en rasgos de personalidad impulsiva medidas a través de la UPPS-P y la SC-SR.
3. El consumo de benzodiazepinas contribuye, independientemente de las semanas desde el ingreso en prisión, la inteligencia premórbida, el trastorno de ansiedad y la severidad del consumo de cocaína, heroína, benzodiazepinas y alcohol, a aumentar el sesgo de respuesta hacia “sí responder” (índice B”), sin que afecte a la discriminación de estímulos en la tarea “Go/no go”.
4. Las pruebas neuropsicológicas más sensibles para detectar posibles alteraciones en consumidores de benzodiazepinas son el test de “Codificación” del WAIS que evalúa velocidad de procesamiento, la tarea de “memoria libre” del aprendizaje incidental del WAIS, y el “5 Digit-Test” como prueba que evaluaría tanto el proceso de inhibición de respuesta cognitiva como el de flexibilidad cognitiva.
5. El efecto de las benzodiazepinas sobre procesos de inhibición de respuesta cognitiva y flexibilidad se muestra en función del indicador de medida empleado: “5 Digit-Test” y “Stroop” se muestran diferencialmente sensibles a diversos aspectos de la interferencia.
6. Las benzodiazepinas muestran un efecto mayor en índices de inhibición de respuesta motora inespecífica (índice B”) que en índices de inhibición de respuesta motora específica

(Tasas de Falsas Alarmas), y que en tareas de inhibición cognitiva (e.g. tareas tipo *Stroop*) o tareas de demora de la gratificación (descuento temporal).

7. Los déficits en memoria verbal y la velocidad de procesamiento son compartidos por los grupos consumidores en comparación con los no consumidores. La abstinencia de consumo de drogas puede mejorar algún indicador de memoria implícita.

8. Los procesos pertenecientes al componente ejecutivo de actualización y toma de decisiones son compartidos por todos los individuos internos penitenciarios. Los tres “grupos de consumo” no se diferencian de forma significativa en ningún componente de la función ejecutiva.

3. Perspectivas futuras

A partir de los resultados obtenidos en esta Tesis, algunas perspectivas o hitos futuros de investigación podrían ser los siguientes:

1. Realizar estudios de prevalencia de deterioro neuropsicológico asociado al consumo de benzodiazepinas que complete investigaciones previas realizadas con otras sustancias de abuso.
2. Realizar diseños con muestras más “puras” de consumidores y de tipo longitudinal que permita depurar las consecuencias a largo plazo del consumo de drogas, y permitir establecer dirección de causalidad de dichos efectos, analizando el rol de terceras variables moderadoras o moduladoras de las relaciones entre el consumo de benzodiazepinas y las variables dependientes neuropsicológicas que profundice en los procesos cognitivos implicados.
3. Ampliar la batería de evaluación neuropsicológica con pruebas de cognición social, experiencia y percepción emocional y medidas de autoinforme de tipo ecológico para avanzar en un modelo más comprehensivo de las consecuencias del consumo de benzodiazepinas, avanzando en las tareas e índices de las mismas que aumenten la sensibilidad a los efectos del consumo de benzodiazepinas.
4. Realizar estudios amplios multicéntricos que permitan establecer perfiles o posibles endofenotipos relacionados con el consumo de benzodiazepinas, utilizando pruebas de neuroimagen, ampliando a muestras de mujeres que permitan comprobar la extensibilidad de nuestros resultados.
5. Examinar la relación entre tareas de impulsividad y función ejecutiva y medidas de resultados de tratamiento tanto de la drogadicción (retención, abstinencia, recaídas), como variable de tipo penitenciario (factores de riesgo de violencia, de buen uso de permisos de salida), así como con indicadores de conductas de externalizantes que ayuden a establecer

una validez ecológica de indicadores de inhibición de respuesta motora inespecífica como el B”

6. Contar con grupos de control no penitenciarios que pudieran evidenciar más claramente variables específicas al contexto criminológico y posibles diferencias entre grupos de consumidores.

Referencias

- Abdi, R., Roudsari, A. B., y Aliloo, M. M. (2011). The sensitivity level of behavioral approach and inhibition systems in substance abusers, smokers and normal subjects. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology, 17*, 241-247.
- Acosta, M. C., Marsch, L. A., Xie, H., Guarino, H., y Aponte-Melendez, Y. (2012). A web-based behavior therapy program influences the association between cognitive functioning and retention and abstinence in clients receiving methadone maintenance treatment. *Journal of Dual Diagnosis, 8*(4), 283-293. doi.org/10.1080/15504263.2012.723317.
- Acheson, A., Reynolds, B., Richards, J. B., y de Wit, H. (2006). Diazepam impairs behavioral inhibition but not delay discounting or risk taking in healthy adults. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 14*, 190-198. doi: 10.1037/1064-1297.14.2.190.
- Adan, A. (2012). Impulsividad funcional y disfuncional en jóvenes con consumo intensivo de alcohol (binge drinking). *Adicciones, 24*, 17-22.
- Ahn, W. Y., Busemeyer, J. R., Wagenmakers, E. J., y Stout, J. C. (2008). Comparison of decision learning models using the generalization criterion method. *Cognitive Science, 32*(8), 1376-1402. doi:10.1080/03640210802352992.

Alameda Bailén, J. R., Salguero Alcañiz, M. D. P., Merchán Clavellino, A., Paíno Quesada, S. (2014). Mecanismos cognitivos en la toma de decisiones arriesgadas en consumidores de cannabis. *Adicciones*, 26, 146-158.

Albein-Urios, N., Martínez-González, J. M., Lozano, O., Clark, L., y Verdejo-García, A. (2012). Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug and Alcohol Dependence*, 126, 1-6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.03.008.

Albrecht, B., Staiger, P. K., Hall, K., Miller, P., Best, D., y Lubman, D. I. (2014). Benzodiazepine use and aggressive behaviour: A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(12), 1096-1114. doi: 10.1177/0004867414548902.

American Psychiatric Association, APA (2002). *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*. Barcelona: Masson.

Anestis, M. D., Selby, E.A., y Joiner, T. E. (2007). The role of urgency in maladaptive behaviors. *Behavior Research and Therapy*, 45, 3018-3029.

Aniskin, D. B., Fink, E., Prosser, J., Cohen, L. J., Boda, N., Steinfeld, M., y Galynker, I. I. (2011). The Effect of Pain on Stroop Performance in Patients With Opiate Dependence in Sustained Remission. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 50-56. doi: 10.1097/ADM.0b013e3181d77c07.

- Arantes, J., Berg, M. E., Lawlor, D., y Grace, R. C. (2013). Offenders have higher delay-discounting rates than non-offenders after controlling for differences in drug and alcohol abuse. *Legal and Criminological Psychology, 18*(2), 240-253.
- Arce, E., Miller, D. A., Feinstein, J. S., Stein, M. B., y Paulus, M. P. (2006). Lorazepam dose-dependently decreases risk-taking related activation in limbic areas. *Psychopharmacology, 189*(1), 105-116. doi:10.1007/s00213-006-0519-8.
- Arce, E., y Santisteban, C. (2006). Impulsivity: a review. *Psicothema, 18*, 213-220.
- Arroyo, J. M., y Ortega, E. (2009). Los trastornos de personalidad en reclusos como factor de distorsión del clima social de la prisión. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria, 11*(1), 3-7.
- Ávila, C., Parcet, M.A., y Barrós-Loscertales, A. (2008). A cognitive neuroscience approach to individual differences in sensitivity to reward. *Neurotoxicity Research, 14*, 191–203.
- Ávila, C., Garbin, G., San Juan, A., Forn, C., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C.,...Parcet, M. A. (2012). Frontostriatal response to set switching is moderated by reward sensitivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 7*, 423-430. doi: 10.1093/scan/nsr028.
- Baker, S. F., y Ireland, J. L. (2007). The link between dyslexic traits, executive functioning, impulsivity and social self-esteem among an offender and non-

offender sample. *International Journal of Law and Psychiatry*, 30(6), 492-503.

doi.org/10.1016/j.ijlp.2007.09.010.

Balconi, M., Finocchiaro, R., y Campanella, S. (2014). Reward-sensitivity, decisional bias and metacognitive deficits in cocaine drug addiction. En *30th International Congress of Clinical Neurophysiology* (pp. 1022-1022). International Federation of Clinical Neurophysiology.

Baldwin, D. S., Aitchison, K., Bateson, A., Curran, H. V., Davies, S., Leonard, B., ... y Wilson, S. (2013). Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *Journal of Psychopharmacology*, 27(11), 967-971. doi: 10.1177/0269881113503509.

Ball, T. D., Pastore, R. E., Sollman, M. J., Burright, R. G., Donovan, P. J. (2009). Evaluation of a neuropsychological screen in an incarcerated population. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(6), 1037-1049. doi: 10.1080/13854040902830203.

Band, G. P. H., y Van Boxtel, G. J. M. (1999). Inhibitory motor control in stop paradigms: review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychologica*, 101(2), 179-211. doi:10.1016/S0001-6918(99)00005-0.

Barber, A. D., Caffo, B. S., Pekar, J. J., Mostofsky, S. H. (2013). Effects of working memory demand on neural mechanisms of motor response selection and control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(8), 1235-1248.

- Barbosa, M. F. S., y Monteiro, L. M. C. (2008). Recurrent criminal behavior and executive dysfunction. *The Spanish Journal of Psychology*, *11*(01), 259-265.
- Bari, A., y Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44-79.
- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M., y Crowe, S. F. (2004). Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 437-454. doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00096-9.
- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M., y Crowe, S. F. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs*, *18*, 37-48. doi:10.2165/00023210-200418010-00004.
- Barrós-Loscertales, A., Meseguer, V., Belloch, V., Parcet, M. A., Torrubia, R., y Ávila, C. (2006a). Striatum gray matter reduction in males with overactive behavioral activation system. *European Journal of Neuroscience*, *24*, 2071-2074.
- Barros-Loscertales, A., Meseguer, V., Sanjuan, A., Belloch, V., Parcet, M. A., Torrubia, R., y Ávila, C. (2006b). Behavioral Inhibition System activity is associated with increased amygdala and hippocampal gray matter volume: A voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, *33*, 1011–1015.

- Barrós-Loscertales, A., Ventura-Campos, N., Sanjuán-Tomás, A., Belloch, V., Parcet, M.A., y Ávila, C. (2010). Behavioral activation system modulation on brain activation during appetitive and aversive stimulus processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5, 18–28.
- Bass, S. L., y Nussbaum, D. (2010). Decision making and aggression in forensic psychiatric inpatients. *Criminal Justice and Behavior*, 37(4), 365-383.
- Becerra-García, J. A. (2015). Neuropsychology of domestic violence: A comparative preliminary study of executive functioning. *Medicine, Science and the Law*, 55(1), 35-39. doi: 10.1177/0025802414525148.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., y Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Dolan, S., y Hindes, A. (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*, 40(10), 1690-1705. doi:10.1016/S0028-3932(02)00016-7.
- Berkman, E. T., Lieberman, M. D., y Gable, S. L. (2009). BIS, BAS, and response conflict: Testing predictions of the revised reinforcement sensitivity theory. *Personality and Individual Differences*, 46, 586-591.

- Beszterczey, S., Nestor, P. G., Shirai, A., y Harding, S. (2013). Neuropsychology of decision making and psychopathy in high-risk ex-offenders. *Neuropsychology*, 27(4), 491. doi: 10.1037/a0033162.
- Bickel, W. K., Miller, M. L., Yi, R., Kowal, B. P., Lindquist, D. M., y Pitcock, J. A. (2007). Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug and Alcohol Dependence*, 90, S85-S91.
- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., Koffarnus, M. N., y Gatchalian, K. M. (2012). Excessive discounting of delayed reinforcers as a trans-disease process contributing to addiction and other disease-related vulnerabilities: emerging evidence. *Pharmacology and Therapeutics*, 134(3), 287-297.
- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., Gatchalian, K. M., McClure, S. M. (2012). Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. *Psychopharmacology*, 221(3), 361-387.
- Bickel, W. K., Koffarnus, M. N., Moody, L., y Wilson, A. G. (2014). The behavioral-and neuro-economic process of temporal discounting: A candidate behavioral marker of addiction. *Neuropharmacology*, 76, 518-527.
- Bierman, E. J. M., Comijs, H. C., Gundy, C. M., Sonnenberg, C., Jonker, C., y Beekman, A. T. F. (2007). The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning

in older persons: good, bad or indifferent? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1194-1200. doi:10.1002/gps.1811.

Bijttebier, P., Beck, I., Claes, L., y Vandereycken, W. (2009). Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality–psychopathology associations. *Clinical Psychology Review*, 29, 421-430. doi:10.1016/j.cpr.2009.04.002.

Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carré, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A. C., ... Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French version of the UPPS-P impulsive behavior scale. *Comprehensive Psychiatry*, 53, 609-615. doi:10.1016/j.comppsy.2011.09.001.

Boeuf-Cazou, O., Bongue, B., Ansiau, D., Marquié, J. C., Lapeyre-Mestre, M. (2011). Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(10), 1045-1052. doi: 10.1007/s00228-011-1047-y.

Bourgeois, J., Elseviers, M. M., Van Bortel, L., Petrovic, M., y Vander Stichele, R. H. (2015). The impact of chronic benzodiazepine use on cognitive evolution in nursing home residents. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 30(2), 85-93. doi: 10.1002/hup.2456.

- Bramness, J. G., y Kornør, H. (2007). Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(2), 203-209. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.03.008.
- Brand, M., Roth-Bauer, M., Driessen, M., y Markowitsch, H.J. (2008). Executive functions and risky decision-making in patients with opiate dependence. *Drug Alcohol Dependence*, 7, 64-72. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.03.017.
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 106-113. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.010.
- Bravo de Medina, R., Echeburúa, E., y Aizpiri, J. (2007). Psychopathological symptoms and personality traits in alcohol-dependent patients: a comparative study. *Adicciones*, 19, 373-381.
- Bravo de Medina, R., Echeburúa, E., y Azpiri, J. (2010). Psychopathological symptoms and personality traits in young adult cannabis-dependent treatment seekers: A comparative study. *Adicciones*, 22, 245-251.
- Bravo-Ortiz, M. F. (2002). *Psicofarmacología para psicólogos*. Madrid: Síntesis.
- Brignell, C. M., y Curran, H. V. (2006). Drugs, sweat, and fears: a comparison of the effects of diazepam and methylphenidate on fear conditioning. *Psychopharmacology*, 186(4), 504-516. doi:10.1007/s00213-006-0363-x.

- Busemeyer J. R., y Stout, J. C. (2002). A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: Decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychological Assessment, 14*, 253–262. doi:10.1037/1040-3590.14.3.253.
- Cano-Cervantes, G. J., Araque-Serrano, F., y Cándido-Ortiz, A., (2011). Addiction, Impulsivity And Temporal Curves Of Desire. *Adicciones, 23*, 141-148.
- Carlson, S. R. y Pritchard, A. A. (2013). Externalizing behavior, the UPPS-P Impulsive Behavior scale and Reward and Punishment Sensitivity. *Personality and Individual Differences, 54*, 202-207. doi:10.1016/j.paid.2012.08.039.
- Carroll, A., Hemingway, F., Bower, J., Ashman, A., Houghton, S., y Durkin, K. (2006). Impulsivity in juvenile delinquency: Differences among early-onset, late-onset, and non-offenders. *Journal of Youth and Adolescence, 35*, 517-527. doi:10.1007/s10964-006-9053-6.
- Carter, L. P., Kleykamp, B. A., Griffiths, R. R., y Mintzer, M. Z. (2013). Cognitive effects of intramuscular ketamine and oral triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology, 226*(1), 53-63.
- Casares-López, M. J., González-Menéndez, A., Bobes-Bascarán, M. T., Secades, R., Martínez-Cordero, A., y Bobes, J. (2011). Necesidad de evaluación de la patología dual en contexto penitenciario. *Adicciones, 23*, 37-44.

- Caseras, X., Ávila, C., y Torrubia, R. (2003). The measurement of individual differences in behavioural inhibition and behavioral activation Systems: a comparison of personality scales. *Personality and Individual Differences*, 34, 999-1013. doi:10.1016/S0191-8869(02)00084-3.
- Caswell, A. J., Bond, R., Duka, T., y Morgan, M. J. (2015). Further evidence of the heterogeneous nature of impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 76, 68-74.
- Cole, S. O., y Michaleski, A. (1986). Dose-dependent impairment in the performance of a go-no go successive discrimination by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology*, 88(2), 184-186. doi:10.1007/BF00652237.
- Cole, S. O. (1990). Diazepam-induced impairment of a go-no go successive discrimination. *Behavioral and Neural Biology*, 53(3), 371-377. doi:10.1016/0163-1047(90)90240-7.
- Congdon, E., y Canli, T. (2008). A Neurogenetic Approach to Impulsivity. *Journal of Personality*, 76(6), 1447-1484. doi: 10.1111/j.1467-6494.2008.00528.x.
- Constantinou, N., Morgan, C. J., Battistella, S., O’Ryan, D., Davis, P., y Curran, H. V. (2010). Attentional bias, inhibitory control and acute stress in current and former opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1), 220-225. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.01.012.

- Corr, P.J., y McNaughton, N. (2012). Neuroscience and approach/avoidance personality traits: A two stage (valuation-motivation) approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 2339-2354. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.09.013.
- Cortés Tomás, M. T., Giménez Costa, J. A., Motos Sellés, P. y Cadaveira Mahía, F. (2014). The importance of expectations in the relationship between impulsivity and binge drinking among university students. *Adicciones*, 26, 134-145.
- Cyders, M. A., Smith, G. T., Spillane, N. S., Fischer, S., Annus, A. M., y Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: Development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment*, 19, 107–118. doi:10.1037/1040-3590.19.1.107.
- Cyders, M. A., y Coskunpinar, A. (2011). Measurement of constructs using self-report and behavioral lab tasks: Is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clinical Psychology Review*, 31, 965-982. doi:10.1016/j.cpr.2011.06.001.
- Cyders, M. A., y Smith, G. T. (2007). Mood-based rash action and its components: Positive and negative urgency. *Personality and Individual Differences*, 43, 839–850. doi:10.1016/j.paid.2007.02.008.
- Cyders, M. A., Smith, G. T., Spillane, N. S., Fischer, S., Annus, A. M., y Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior:

Development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment, 19*, 107–118.

Coskunpinar, A., y Cyders, M. A. (2013). Multidimensionality in impulsivity and alcohol Use: a meta-analysis using the UPPS model of impulsivity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 37*(9), 1441-1450.

Chen, T. T., Ko, C. H., Chen, S. T., Yen, C. N., Su, P. W., Hwang, T. J., ... y Yen, C. F. (2014). Severity of alprazolam dependence and associated features among long-term alprazolam users from psychiatric outpatient clinics in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association, 16*. pii: S0929-6646(14)00130-2. doi: 10.1016/j.jfma.2014.04.004.

Cherbuin, N., Windsor, T., Anstey, K. J., Maller, J. J., Meslin, Ch., y Sachdev, P. S. (2008). Hippocampal volume is positively associated with behavioural inhibition (BIS) in a large community-based sample of mid-life adults: the PATH through life study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 3*, 262–269.

Cherek D.R., Lane, S. D., y Pietras CJ. (2003). Laboratory measures: point subtraction aggression paradigm. In: Coccaro EF, (Ed.) *Aggression: Psychiatric Assessment and Treatment*. (pp. 215–228). New York: Marcel Dekker.

Daderman, A. M., y Lidberg, L. (1999). Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online, 27*(1), 83-99.

- Dåderman, A. M., Edman, G., Meurling, A. W., Levander, S., y Kristiansson, M. (2012). Flunitrazepam intake in male offenders. *Nordic Journal of Psychiatry*, 66(2), 131-140. doi:10.3109/08039488.2010.522730.
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69(4), 680-694. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.020.
- Darke, S., Sims, J., McDonald, S., y Wickes, W. (2000). Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction*, 95 (5), 687-695. doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.9556874.x.
- Dassanayake, T. L., Michie, P. T., Jones, A., Carter, G., Mallard, T., y Whyte, I. (2012). Cognitive impairment in patients clinically recovered from central nervous system depressant drug overdose. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32, 503-510. doi:10.1097/JCP.0b013e31825d6ddb.
- Dawe, S., Gullo, M. J., y Loxton, N. J. (2004). Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addictive Behaviors*, 29, 1389–1409. doi:10.1016/j.addbeh.2004.06.004.
- Dawe, S., y Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 343-351. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.03.007.

- De Brito, S. A., Viding, E., Kumari, V., Blackwood, N., y Hodgins, S. (2013). Cool and hot executive function impairments in violent offenders with antisocial personality disorder with and without psychopathy. *PLoS one*, 8(6):e65566. doi: 10.1371/journal.pone.0065566.
- De Jong, R., Coles, M. G., y Logan, G. D. (1995). Strategies and mechanisms in nonselective and selective inhibitory motor control. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21(3), 498-511. doi: 10.1037/0096-1523.21.3.498. doi:10.1037/0096-1523.21.3.498.
- Deakin, J. B., Aitken, M. R. F., Dowson, J. H., Robbins, T. W., y Sahakian, B. J. (2004). Diazepam produces disinhibitory cognitive effects in male volunteers. *Psychopharmacology*, 173(1-2), 88-97. doi:10.1007/s00213-003-1695-4.
- Del Ser, T., González-Montalvo, J. I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., y 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(3), 343-356. doi:10.1006/brcg.1997.0877.
- Derefinko, K., DeWall, C. N., Metze, A. V., Walsh, E. C., y Lynam, D. R. (2011). Do different facets of impulsivity predict different types of aggression?. *Aggressive Behavior*, 37, 223-233. doi:10.1002/ab.20387.
- Dissabandara, L O., Loxton, N. J., Dias, S. R., Daghli, M., y Stadlin, A. (2012). Testing the fear and anxiety distinction in the BIS/BAS scales in community and heroin-

dependents samples. *Personality and Individual Differences*, 52, 888-892.
doi:10.1016/j.paid.2012.01.023.

Dissabandara, L. O., Loxton, N. J., Dias, S. R., Dodd, P. R., Daglish, M., y Stadlin, A. (2014). Dependent heroin use and associated risky behaviour: The role of rash impulsiveness and reward sensitivity. *Addictive Behaviors*, 39, 71-76.
doi:10.1016/j.addbeh.2013.06.009.

Dougherty, D.M., Mathias, C.W., Marsh-Richard, D.M., Nouvion, S.O., y Dawes, M.A. (2008). Distinctions in Behavioural Impulsivity: Implications for Substance Abuse Research. *Addictive Disorders and Their Treatment*, 8(2), 61-73. doi: 10.1097/ADT.0b013e318172e488.

Dolan, M. (2012). The neuropsychology of prefrontal function in antisocial personality disordered offenders with varying degrees of psychopathy. *Psychological Medicine*, 42(08), 1715-1725. doi: 10.1017/S0033291711002686.

Dolan, M., y Lennox, C. (2013). Cool and hot executive function in conduct-disordered adolescents with and without co-morbid attention deficit hyperactivity disorder: relationships with externalizing behaviours. *Psychological Medicine*, 43(11), 2427-2436. doi: 10.1017/S0033291712003078.

Dolan, M., Millington, J., Park, I. (2002). Personality and neuropsychological function in violent, sexual and arson offenders. *Medicine, Science and the Law*, 42(1), 34-43.

- Dougherty, D. M., Mathias, C. W., Marsh-Richard, D. M., Nouvion, S. O., y Dawes, M. A. (2008). Distinctions in Behavioural Impulsivity: Implications for Substance Abuse Research. *Addictive Disorders and Their Treatment*, 8, 61-73. doi: 10.1097/ADT.0b013e318172e488.
- Drabant, S., Tömlö, J., Toth, M., Peterfai, E., y Klebovich, I. (2005). [The cognitive effect of alprazolam in healthy volunteers]. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 76(1), 25-31.
- Eiroa-Orosa, F. J., Haasen, C., Verthein, U., Dilg, C., Schäfer, I., y Reimer, J. (2010). Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 112(3), 226-233. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.06.013.
- Ersche, K. D., Roiser, J. P., Clark, L., London, M., Robbins, T. W., y Sahakian, B. J. (2005). Punishment induces risky decision-making in methadone-maintained opiate users but not in heroin users or healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2115-2124. doi:10.1038/sj.npp.1300812.
- Ersche, K. D., y Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychology of amphetamine and opiate dependence: implications for treatment. *Neuropsychology Review*, 17(3), 317-336. doi:10.1007/s11065-007-9033-y.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146, 348-361. doi:10.1007/PL00005481.

Eysenck, H., y Gudjonsson, G. (1989). *The causes and cures of criminality*. New York: Plenum Press.

Fals-Stewart, W., y Lam, W. K. (2010). Computer-assisted cognitive rehabilitation for the treatment of patients with substance use disorders: A randomized clinical trial. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 87.

Fernández-Serrano, M. J., Moreno-López, L., Pérez-García, M., Viedma-del Jesús, M. I., Sánchez-Barrera, M. B., y Verdejo-García, A. (2011). Negative mood induction normalizes decision making in male cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology*, 217, 331-339. doi: 10.1007/s00213-011-2288-2.

Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., Río-Valle, J. S., y Verdejo-García, A. (2010). Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *Journal of Psychopharmacology*, 24(9), 1317-1332. doi: 10.1177/0269881109349841.

Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., y Verdejo-García, A. (2011). What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 377-406. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.04.008.

Fernández-Sobrino, A. M., Fernandez-Rodriguez, V., y López-Castro, J. (2009). Consumo de benzodiazepinas en una muestra de pacientes en Programa de Tratamiento con Derivados Opiáceos (PTDO). *Adicciones*, 21, 143-146.

- Fillmore, M. T., Rush, C. R., Kelly, T. H., y Hays, L. (2001). Triazolam impairs inhibitory control of behavior in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 9(4), 363-371. doi:10.1037/1064-1297.9.4.363.
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J., Gillan, C. M., ... y Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19(01), 69-89.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., Williams, J., y Benjamin, L. (1994). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II personality disorders (SCID II). New York: Biometric Research Department.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., y Williams, J. (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I). New York: Biometric Research Department.
- Fishbein, D., Sheppard, M., Hyde, C., Hubal, R., Newlin, D., Serin, R., ... Alesci, S. (2009). Deficits in behavioral inhibition predict treatment engagement in prison inmates. *Law and Human Behaviour*, 33(5), 419-435. doi: 10.1007/s10979-008-9163-7.
- Fisher, J., Hirshman, E., Henthorn, T., Arndt, J., y Passannante, A. (2006). Midazolam amnesia and short-term/working memory processes. *Consciousness and Cognition*, 15(1), 54-63.

Forman, S. A., Chou, J., Strichartz, G. R., y Lo, E. H. (2012). Farmacología de la neurotransmisión GABAérgica y glutamatergica. En D. E. Golan, A. H. Tashjian, E. J. Armstrong, y A. W. Armstrong, (Eds.), *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico* (3ª Ed.) (pp.164-181). Wolters Kluwer Health Lippincott Williams y Wilkins.

Franken, I. H. A., Muris, P., y Georgieva, I. (2006). Gray's model of personality and addiction. *Addictive Behaviors*, *31*, 399–403. doi:10.1016/j.addbeh.2005.05.022.

Franken, I. H. A., y Muris, P. (2006). Gray's impulsivity dimension: A distinction between reward sensitivity versus rash impulsiveness. *Personality and Individual Differences*, *40*, 1337–1347. doi:10.1016/j.paid.2005.11.016.

Fuentes, P., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Rossell, P., Costumero, V., y Ávila, C. (2012). Individual differences in the Behavioral Inhibition System are associated with orbitofrontal cortex and pre-cuneus gray matter volume. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *12*, (3) 491-498.

Fuentes, P., Barrós-Loscertales, A., Rodríguez-Pujadas, A., Ventura-Campos, N., Bustamante, J. C., Costumero, V., ... y Ávila, C. (2014a). Behavioral Activation System modulation of brain activity during task switching. *Personality and Individual Differences*, (60), S52. doi:10.1016/j.paid.2013.07.212.

Fuentes, P., Barrós-Loscertales, A., Rodríguez-Pujadas, A., Ventura-Campos, N., Bustamante, J. C., Costumero, V., ... y Ávila, C. (2014b). Reward sensitivity

modulation of brain activity during response inhibition. *Personality and Individual Differences*, (60), S69. doi:10.1016/j.paid.2013.07.303.

García, N., y Solís, F. (2010). Evaluación neuropsicológica en internos penitenciarios mexicanos. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(2), 113-127.

Gay, P., Rochat, L., Billieux, J., d'Acremont, M., y Van der Linden, M. (2008). Heterogeneous inhibition processes involved in different facets of self-reported impulsivity: Evidence from a community sample. *Acta Psychologica*, 129, 332-339.

Goldberg, E., y Podell, K. (2000). Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 56-68. doi:10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;FT056.

Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Stoelting Co. Wood Dale, Illinois. (versión española: Test de Colores y Palabras de Stroop. Madrid, TEA Ediciones).

Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769(1), 71-84.

Goldstein, R. Z., y Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.

- Goldstein, R. Z., y Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652-669. doi:10.1038/nrn3119.
- Gordon, V., y Egan, V. (2011). What self-report impulsivity measure best postdicts criminal convictions and prison breaches of discipline? *Psychology, Crime and Law*, 17, 305-318. doi:10.1080/10683160903203946.
- Gottfredson, M. R., y Hirschi, T. (1990). *A general theory of crime*. Stanford University Press.
- Grant, J. E., y Chamberlain, S. R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: Cause or consequence?. *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632-1639.
- Gray, J.A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Therapy*, 8, 249-66.
- Gray, J. A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. In H. J. Eysenck (Ed.), *A model for personality* (pp. 246–276). Berlin: Springer.
- Gray, J. A. (1982). *Neuropsychological theory of anxiety: An investigation of the septal-hippocampal system*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Gray, J. A., y McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system* (2nd ed.). Oxford, UK: Oxford University Press.

Gray, J.A., McNaughton, N. (2003). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the function of the septo-hippocampal system* (No. 33). Oxford, UK: Oxford University Press.

Greenfield, R., y Valliant, P. M. (2007). Moral reasoning, executive function, and personality in violent and non violent adult offenders. *Psychological Reports*, 101(1), 323-333.

Grohman, K., Fals-Stewart, W. (2003). Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation with Substance-Abusing Patients: Effects on Treatment Response. *Journal of Cognitive Rehabilitation*.

Gullo, M. J., Loxton, N. J., y Dawe, S. (2014). Impulsivity: Four ways five factors are not basic to addiction. *Addictive Behaviors*, 39, 1547-1556
doi:10.1016/j.addbeh.2014.01.002.

Gunja, N. (2013). The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*, 9(2), 155-162. doi:10.1007/s13181-013-0292-0.

- Hahn, T., Dresler, T., Ehlis, A., Pichta, M.M., Heinzl, S., Polak, T.,...Fallgatter, A. J. (2009). Neural response to reward anticipation is modulated by Gray's impulsivity. *NeuroImage*, 46(4), 1148-1153. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.038.
- Hamilton, K. R., Littlefield, A. K., Anastasio, N. C., Cunningham, K. A., Fink, L. H., Wing, V. C., ... y Potenza, M. N. (2015). Rapid-response impulsivity: Definitions, measurement issues, and clinical implications. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 6(2), 168-181. doi: 10.1037/per0000100.
- Hamilton, K. R., Mitchell, M. R., Wing, V. C., Balodis, I. M., Bickel, W. K., Fillmore, M., ... y Moeller, F. G. (2015). Choice impulsivity: Definitions, measurement issues, and clinical implications. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 6(2), 182-198. doi: 10.1037/per0000099.
- Hancock, M., Tapscott, J. L., y Hoaken, P. N. (2010). Role of executive dysfunction in predicting frequency and severity of violence. *Aggressive Behavior*, 36(5), 338-349. doi: 10.1002/ab.20353.
- Hanlon, R. E., Rubin, L. H., Jensen, M., Daoust, S. (2010). Neuropsychological features of indigent murder defendants and death row inmates in relation to homicidal aspects of their crimes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1), 1-13. doi: 10.1093/arclin/acp099.

- Hanoch, Y., y Gummerum, M. (2011). A comparison of the risk-taking behaviors of prisoners and non-prisoners. *Journal of Behavioral Decision Making*, 24(4), 431-442.
- Haro, J. M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., ... Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina Clínica*, 126(12), 445-451.
- Harty, S. C., Whaley, J. E., Halperin, J. M., y Ranaldi, R. (2011). Impulsive choice, as measured in a delay discounting paradigm, remains stable after chronic heroin administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 98(3), 337-340. doi:10.1016/j.pbb.2011.02.004.
- Harvey-Lewis, C., Perdrizet, J., y Franklin, K. B. (2012). The effect of morphine dependence on impulsive choice in rats. *Psychopharmacology*, 223(4), 477-487. doi:10.1007/s00213-012-2738-5.
- Helmes, E., y Østbye, T. (2015). Associations between Benzodiazepine Use and Neuropsychological Test Scores in Older Adults. *Canadian Journal on Aging/La Revue Canadienne du Vieillessement*, 34(02), 207-214. doi:10.1017/S0714980815000082.
- Herrero, O., Escorial, S., y Colom, R. (2010). Basic executive processes in incarcerated offenders. *Personality and Individual Differences*, 48(2), 133-137. doi:10.1016/j.paid.2009.09.009.

- Hester, R., y Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*, 24(49), 11017-11022.
- Hoaken, P. N., Allaby, D. B., y Earle, J. (2007). Executive cognitive functioning and the recognition of facial expressions of emotion in incarcerated violent offenders, non-violent offenders, and controls. *Aggressive Behavior*, 33(5), 412-421.
- Høiseth, G., Kristiansen, K. M., Kvande, K., Tanum, L., Lorentzen, B., Refsum, H. (2013). Benzodiazepines in Geriatric Psychiatry. *Drugs and Aging*, 30(2), 113-118. doi:10.1007/s40266-012-0045-9.
- Howard, P., Twycross, R., Shuster, J., Mihalyo, M., y Wilcock, A. (2014). Benzodiazepines. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(5), 955-964. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.03.001.
- Hughes, M. A., Dolan, M. C., Trueblood, J. S., y Stout, J. C. (2015). Psychopathic Personality Traits and Iowa Gambling Task Performance in Incarcerated Offenders. *Psychiatry, Psychology and Law*, 22(1), 134-144. doi:10.1080/13218719.2014.919689.
- Iselin, A. M. R., y DeCoster, J. (2009). Reactive and proactive control in incarcerated and community adolescents and young adults. *Cognitive Development*, 24(2), 192-206. doi:10.1016/j.cogdev.2008.07.001.

- Jann, M., Kennedy, W. K., y Lopez, G. (2014). Benzodiazepines a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. *Journal of Pharmacy Practice*, 27(1), 5-16. doi: 10.1177/0897190013515001.
- Jones, J. D., Mogali, S., y Comer, S. D. (2012). Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug and Alcohol Dependence*, 125, 8-18. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.07.004.
- Jones, K., Nielsen, S., Bruno, R. B., y Lubman, D. (2011b). 'A pinch in every bottle': Expert perspectives of Alprazolam use and its relation to offending. In *APSAD 2011 Conference* (Vol. 30, p. 47).
- Jones, K. A., Nielsen, S., Bruno, R., Frei, M., y Lubman, D. I. (2011a). Benzodiazepines: Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Australian Family Physician*, 40(11), 862-865.
- Joyal, C. C., Beaulieu- Plante, J., y de Chanterac, A. (2013). The neuropsychology of sexual offenders: a meta-analysis. *Sexual Abuse: a Journal of Research and Treatment*, 1079063213482842. doi: 10.1177/1079063213482842.
- Kavanagh, L., Rowe, D., Hersch, J., Barnett, K. J., y Reznik, R. (2010). Neurocognitive deficits and psychiatric disorders in a NSW prison population. *International Journal of Law and Psychiatry*, 33(1), 20-26. doi: 10.1016/j.ijlp.2009.10.004.

- Kennis, M., Rademaker, A. R., y Geuze, E. (2013). Neural correlates of personality: An integrative review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 73-95.
- Kirby, K. N., Petry, N. M., y Bickel, W. K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of Experimental Psychology. General*, *128*(1), 78-87. doi:10.1037//0096-3445.128.1.78.
- Kleykamp, B. A., Griffiths, R. R., y Mintzer, M. Z. (2010). Dose effects of triazolam and alcohol on cognitive performance in healthy volunteers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *18*(1), 1. doi: 10.1037/a0018407.
- Koenigs, M., Baskin-Sommers, A., Zeier, J., y Newman, J. P. (2011). Investigating the neural correlates of psychopathy: a critical review. *Molecular Psychiatry*, *16*(8), 792-799. doi.org/10.1038/mp.2010.124.
- Lader, M. (2011). Benzodiazepines revisited—will we ever learn?. *Addiction*, *106*(12), 2086-2109. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x.
- Lalive, A. L., Rudolph, U., Luscher, C., y Tan, K. R. (2011). Is there a way to curb benzodiazepine addiction. *Swiss Medical Weekly*, *141*, w13277. doi: 10.4414/smw.2011.13277.
- Landes, R. D., Christensen, D. R., y Bickel, W. K. (2012). Delay discounting decreases in those completing treatment for opioid dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *20*(4), 302-309. doi: 10.1037/a0027391.

- Lane, S. D., Cherek, D. R., y Nouvion, S. O. (2008). Modulation of human risky decision making by flunitrazepam. *Psychopharmacology*, *196*(2), 177-188. doi:10.1007/s00213-007-0951-4.
- Lane, S. D., Tcheremissine, O. V., Lieving, L. M., Nouvion, S., y Cherek, D. R. (2005). Acute effects of alprazolam on risky decision making in humans. *Psychopharmacology*, *181*, 364-373. doi:10.1007/s00213-005-2265-8.
- Lee, S. C., Klein-Schwartz, W., Doyon, S., Welsh, C. (2014). Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug and Alcohol Dependence*, *138*, 118-123. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.02.014.
- Leeman, R. F., y Potenza, M. N. (2012). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology*, *219*(2), 469-490.
- Lerat, M. C., Cabelguenne, D., Lassia, J., Meunier, F., y Zimmer, L. (2011). Impact of pharmacist and clinician dual intervention on prescribed benzodiazepines in prisoner patients: a retrospective study. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, *25*(6), 762-767. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00902.x.
- Lillis, J., Levin, M. E., y Trafton, J. A. (2012). Elevated BMI and illicit drug use are associated with decreased ability to inhibit prepotent behaviors. *Addictive Behaviors*, *37*(4), 544-547. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.033.

- Lintzeris, N., Mitchell, T. B., Bond, A., Nestor, L., Strang, J. (2006). Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(3), 274-283.
- Lintzeris, N., y Nielsen, S. (2010). Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *The American Journal on Addictions*, 19(1), 59-72. doi: 10.1111/j.1521-0391.2009.00007.x
- Littlefield, A. K., Stevens, A. K., Cunningham, S., Jones, R. E., King, K. M., Schumacher, J. A., y Coffey, S. F. (2015). Stability and change in multi-method measures of impulsivity across residential addictions treatment. *Addictive Behaviors*, 42, 126-129. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.11.002.
- Loinaz Calvo, I. (2010). Estudio de las tipologías de agresores de pareja en los centros penitenciarios. Estudio validativo [A study on typologies of partner batterers in imprisonment centers]. Barcelona, Spain: Centro de Estudios jurídicos formación especializada.
- Loree, A. M., Lundahl, L. H., y Ledgerwood, D. M. (2015). Impulsivity as a predictor of treatment outcome in substance use disorders: Review and synthesis. *Drug and Alcohol Review*, 34(2), 119-134.
- Loring, D. W., Marino, S. E., Drane, D. L., Parfitt, D., Finney, G. R., y Meador, K. J. (2011). Lorazepam effects on Word Memory Test performance: A randomized,

double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(5), 799-811. doi: 10.1080/13854046.2011.583279.

Loring, D. W., Marino, S. E., Parfitt, D., Finney, G. R., y Meador, K. J. (2012). Acute lorazepam effects on neurocognitive performance. *Epilepsy and Behavior*, 25(3), 329-333. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.08.019.

Loxton, N. J., Nguyen, D., Casey, L. y Dawe, S. (2008b). Reward drive, rash impulsivity and punishment sensitivity in problem gamblers. *Personality and Individual Differences*, 45, 167-173. doi:10.1016/j.paid.2008.03.017.

Loxton, N. K., Wan, V. L. N., Hob, A. M. C., Cheung, B. K. L., Tamb, N., Leung, F. Y. K., y Stadlin, A. S. (2008a). Impulsivity in Hong Kong-Chinese club-drug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 95, 81-89. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.12.009.

Lykken, D. T. (1995). *The antisocial personalities*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Lynam, D.R., Smith, G.T., Whiteside, S.P., y Cyders, M.A. (2006). *The UPPS-P: Assessing five personality pathways to impulsive behaviour* (Tech. Rep.) West Lafayette, IN: Purdue University.

Lyvers, M., Duff, H., Basch, V., y Edwards, M. S. (2012). Rash impulsiveness and reward sensitivity in relation to risky drinking by university students: Potential roles of frontal systems. *Addictive Behaviors*, 37, 940-946. doi:10.1016/j.addbeh.2012.03.028.

- McCance-Katz, E. F., Sullivan, L. E., y Nallani, S. (2010). Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *The American Journal on Addictions*, 19(1), 4-16. doi:10.1111/j.1521-0391.2009.00005.x.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., y Cohen, J. D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, 306(5695), 503-507.
- McGaughy, J., Sarter, M. (1995). Behavioral vigilance in rats: task validation and effects of age, amphetamine, and benzodiazepine receptor ligands. *Psychopharmacology* 117, (3), 340-357. doi: 10.1007/BF02246109.
- MacKillop, J., Amlung, M. T., Few, L. R., Ray, L. A., Sweet, L. H., y Munafò, M. R. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology*, 216(3), 305-321. doi: 10.1007/s00213-011-2229-0.
- Mahmood, O. M., Goldenberg, D., Thayer, R., Migliorini, R., Simmons, A. N., y Tapert, S. F. (2013). Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addictive Behaviors*, 38(1), 1435-1441. doi:10.1016/j.addbeh.2012.07.012.
- Makaron, L., Moran, C. A., Namjoshi, O., Rallapalli, S., Cook, J. M., y Rowlett, J. K. (2013). Cognition-impairing effects of benzodiazepine-type drugs: Role of GABA A receptor subtypes in an executive function task in rhesus monkeys.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 104, 62-68.
doi:10.1016/j.pbb.2012.12.018.

Manthey, L., Loenen-Frösch, F., Giltay, E. J., Veen, T., Glashouwer, K., Penninx, B. W., y Zitman, F. G. (2014). High dose benzodiazepines prolong reaction times in chronic users who have major depressive and/or anxiety disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(3), 571-577. doi: 10.1111/bcp.12224.

Marhe, R., Luijten, M., y Franken, I. H. (2013). The clinical relevance of neurocognitive measures in addiction. *Frontiers in Psychiatry*, 4. doi: 10.3389/fpsy.2013.00185.

Marsch, L. A., y Dallery, J. (2012). Advances in the psychosocial treatment of addiction: the role of technology in the delivery of evidence-based psychosocial treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(2), 481-493.

Mathias, C. W., Marsh-Richard, D. M., y Dougherty, D. M. (2008). Behavioral measures of impulsivity and the law. *Behavioral Sciences and the Law*, 26, 691-707. doi:10.1002/bsl.841.

Matusiewicz, A. K., Brady Reynolds, B., y Lejuez, C. W. (2015). Assessment Instruments for Impulsivity and Impulse Control Disorders En J E. Grant y M. N. Potenza (Eds.). *The Oxford handbook of impulsive control disorders* (pp. 516-5447). Oxford Library of Psychology. doi:10.1093/oxfordhb/9780195389715.013.0141

- Mazur, J. E. (1987). An adjusting procedure for studying delayed reinforcement. En M. L. Commons, J. E. Mazur, J. A. Nevin, y H. Rachlin, (Eds.), *Quantitative Analysis of Behavior: The Effects of Delay and Intervening Events on Reinforcement Value* (pp. 55–73). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Meador, K. J., Gevins, A., Leese, P. T., Otoul, C., y Loring, D. W. (2011). Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia*, 52(2), 264-272. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02746.x.
- Meijers, J., Harte, J. M., Jonker, F. A., Meynen, G. (2015). Prison brain? Executive dysfunction in prisoners. *Frontiers in Psychology*, 6. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00043.
- Michael, G. A., Bacon, E., y Offerlin-Meyer, I. (2007). Lorazepam induces multiple disturbances in selective attention: attentional overload, decrement in target processing efficiency, and shifts in perceptual discrimination and response bias. *Journal of Psychopharmacology*, 21(7), 691-699. doi:10.1177/0269881106074011.
- Michel, L., y Lang, J. P. (2003). Benzodiazepines and forensic aspects. *L'Encephale*, 29, 479-485.
- Millana-Cuevas, L. C., Portellano, J. A., y Martínez-Arias, R. (2006). [Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-positive children]. *Revista de Neurología*, 44(6), 366-374.

- Miller, J. D., Zeichner, A., y Wilson, L. F. (2012). Personality correlates of aggression: evidence from measures of the five-factor model, UPPS model of impulsivity, and BIS/BAS. *Journal of Interpersonal Violence*, 27, 2903-2919. doi:10.1177/0886260512438279.
- Millon, T. y Davis, R. (1997). Millon Clinical Multiaxial Inventory-III (2nd Ed.). Minneapolis: NCS Pearson, Inc.
- Mintzer, M. Z., Copersino, M. L., y Stitzer, M. L. (2005). Opioid abuse and cognitive performance. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 225-230. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.10.008.
- Mintzer, M. Z., y Griffiths, R. R. (2007). Differential effects of scopolamine and lorazepam on working memory maintenance versus manipulation processes. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 7(2), 120-129. doi:10.3758/CABN.7.2.120.
- Mintzer, M. Z., y Stitzer, M. L. (2002). Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 67, 41-51. doi:10.1016/S0376-8716(02)00013-3.
- Mitchell, J. T., Kimbrel, N. A., Hundt, N. E., Cobb, A. R. Nelson-Gray, R. O., y Lootens, C. M. (2007). An Analysis of Reinforcement Sensitivity Theory and the Five-Factor Model. *European Journal of Personality*, 21, 869-887. doi:10.1002/per.644.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734.
- Mondragón-Egaña, M., Echevarría-Alfonso, A., Díez Aja-López, C., y Madrazo-Maza, M. A. (2010). Agonistas y antagonistas del receptor de benzodiazepinas. En M. Salazar-Vallejo, C. Peralta-Rodrigo, y F. J. Pastor-Rodrigo (Dirs.), *Tratado de psicofarmacología. Bases y aplicación clínica* (2ª Ed.) (pp. 378-391). Madrid: Editorial Médica Panamericana
- Monterosso, J., Ehrman, R., Napier, K. L., O'Brien, C. P., y Childress, A. R. (2001). Three decision-making tasks in cocaine-dependent patients: do they measure the same construct?. *Addiction*, 96(12), 1825-1837.
- Moreno-López, L., Stamatakis, E. A., Fernández-Serrano, M. J., Gómez-Río, M., Rodríguez-Fernández, A., Pérez-García, M., y Verdejo-García, A. (2012). Neural correlates of hot and cold executive functions in polysubstance addiction: association between neuropsychological performance and resting brain metabolism as measured by positron emission tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(2), 214-221. doi: 10.1016/j.psychresns.2012.01.006.
- Morgan, A. B., y Lilienfeld, S. O. (2000). A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clinical Psychology Review*, 20(1), 113-136.

- Moshier, S. J., Ewen, M., y Otto, M. W. (2013). Impulsivity as a moderator of the intention-behavior relationship for illicit drug use in patients undergoing treatment. *Addictive Behaviors*, 38, 1651-1655. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.09.008.
- Motos, P., Cortés Tomás, M. T., Giménez Costa, J. A., y Cadaveira Mahía, F. (2015). Predictors of weekly alcohol drinking and alcohol-related problems in binge-drinking undergraduates. *Adicciones*, 27, 119-131.
- Munoz-Torres, Z., Armony, J. L., Trejo-Martinez, D., Conde, R., y Corsi-Cabrera, M. (2011). Behavioural and neural effects of diazepam on a rule-guided response selection task. *Neuroscience Research*, 70(3), 260-268. doi: 10.1016/j.neures.2011.03.009.
- Munro, G. E., Dywan, J., Harris, G. T., McKee, S., Unsal, A., y Segalowitz, S. J. (2007). Response inhibition in psychopathy: the frontal N2 and P3. *Neuroscience Letters*, 418(2), 149-153. doi:10.1016/j.neulet.2007.03.017.
- Mura, T., Proust-Lima, C., Akbaraly, T., Amieva, H., Tzourio, C., Chevassus, H., ... Berr, C. (2013). Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. *European Neuropsychopharmacology*, 23(3), 212-223. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.05.004.
- Navas, J. F., Torres, A., Cándido, A., y Perales, J. C., (2014). ¿" Nada? o " un poco"? ¿" Mucho" o " demasiado"? La impulsividad como marcador de gravedad en niveles

problemático y no problemático de uso de alcohol e Internet. *Adicciones*, 26, 159-167.

Nielsen, D. A. Ho, A., Bahl, A., Varma, P., Kellogg, S., Borg, L., y Kreek, M. J. (2012). Former heroin addicts with or without a history of cocaine dependence are more impulsive than controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 124, 113–120. doi: 10.1016/j.drugalcdep.

Norman, A. L., Pulido, C., Squeglia, L. M., Spadoni, A. D., Paulus, M. P., y Tapert, S. F. (2011). Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(3), 216-223. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.06.019.

Nydegger, L. A., Ames, S. L., Stacy, A. W., Grenard, J. L. (2014). Response Inhibition Moderates the Association between Drug Use and Risky Sexual Behavior. *Substance Use and Misuse* 49,(11), 1457-1464. doi: 10.3109/10826084.2014.912230.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) (2013). Informe Europeo sobre Drogas

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) (2014). Informe Europeo sobre Drogas

- Odum, A. L. (2011). Delay discounting: trait variable?. *Behavioural Processes*, 87(1), 1-9. doi: 10.1016/j.beproc.2011.02.007.
- Ogilvie, J. M., Stewart, A. L., Chan, R. C., y Shum, D. H. (2011). Neuropsychological Measures of executive function and antisocial behavior: A meta-Analysis *Criminology*, 49(4), 1063-1107.
- Ortiz-Tallo, M., Fierro, A, Blanca, M. J., Cardenal, V., y Sánchez L. M. (2006). Factores de personalidad y delitos violentos. Universidad de Oviedo. Recuperado de <http://repositoriodigital.academica.mx/jspui/handle/987654321/282876>.
- Pattij, T., y De Vries, T. J. (2013). The role of impulsivity in relapse vulnerability. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 700-705. doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.023.
- Peña-Casanova, J., Fombuena, N. G., y Fullà, J. G. (2004). *Test neuropsicológicos: fundamentos para una neurología clínica basada en evidencias*. Masson. Barcelona.
- Perales, J. C., Nogueira-Cruz, J., Cruz-Quintana, F., Láynez-Rubio, C., Verdejo García, A., y Pérez-García, M. (2014). The role of motor impulsivity in socioemotional adjustment in high-risk seven year old children and healthy controls: A follow-up study. *Anales de Psicología*, 30(1), 221-231. doi:10.6018/analesps.30.1.145201.
- Perales, J. C., Verdejo-García, A., Moya, M. I., Lozano, O., y Pérez-García, M. (2009). Bright and dark sides of impulsivity: Performance of individuals with high and low

trait impulsivity on neuropsychological tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*, 927-944. doi: 10.1080/13803390902758793.

Perales, J. C., Catena, A., Shanks, D. R., y González, J. A. (2005). Dissociation between judgments and outcome-expectancy measures in covariation learning: a signal detection theory approach. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *31*(5), 1105-1120. doi:10.1037/0278-7393.31.5.1105.

Perry, J. L., y Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behaviour in drug abuse. *Psychopharmacology*, *200*, 1-26. doi: 10.1007/s00213-008-1173-0.

Pietras, C. J., Lieving, L. M., Cherek, D. R., Lane, S. D., Tcheremissine, O. V., y Nouvion, S. (2005). Acute effects of lorazepam on laboratory measures of aggressive and escape responses of adult male parolees. *Behavioural Pharmacology*, *16*(4), 243-251. doi:10.1097/01.fbp.0000170910.53415.77.

Pollmann, A. S., Murphy, A. L., Bergman, J. C., y Gardner, D. M. (2015). Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacology and Toxicology*, *16*(1), 19. doi: 10.1186/s40360-015-0019-8.

Pomara, N., Lee, S. H., Bruno, D., Silber, T., Greenblatt, D. J., Petkova, E., y Sidtis, J. J. (2015). Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: Pharmacokinetic and clinical predictors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *56*, 129-135. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.014.

- Pompéia, S., Manzano, G. M., Pradella-Hallinan, M., y Bueno, O. F. A. (2007). Effects of lorazepam on deductive reasoning. *Psychopharmacology*, 194(4), 527-536. doi:10.1007/s00213-007-0864-2.
- Prosser, J., Cohen, L. J., Steinfeld, M., Eisenberg, D., London, E. D., y Galyner, I. I. (2006). Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 84, 240-247. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.02.006.
- Rapeli, P., Fabritius, C., Kalska, H., y Alho, H. (2009). Memory function in opioid-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 4, 6. [http://doi.org/10.1186/1747-597X-4-6-](http://doi.org/10.1186/1747-597X-4-6)
- Rapeli, P., Fabritius, C., Kalska, H., y Alho, H. (2011). Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 11(1), 13. doi: 10.1186/1472-6904-11-13.
- Rapeli, P., Fabritius, C., Kalska, H., y Alho, H. (2012). Do drug treatment variables predict cognitive performance in multidrug-treated opioid-dependent patients? A regression analysis study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 7, 45. doi: 10.1186/1747-597X-7-45.

- Ratchford, M., y Beaver, K. M. (2008). Neuropsychological deficits, low self-control, and delinquent involvement toward a biosocial explanation of delinquency. *Criminal Justice and Behavior*, *36*, 147-162. doi:10.1177/0093854808325967.
- Redick, T. S., Calvo, A., Gay, C. E., y Engle, R. W. (2011). Working memory capacity and go/no-go task performance: Selective effects of updating, maintenance, and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *37*(2), 308-324. doi: 10.1037/a0022216.
- Redondo, S. y Andrés Pueyo, A. (2007). Psicología de la delincuencia. *Papeles del Psicólogo*, *28*(3), 187-195.
- Reitan, R. M., y Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Tests Battery. Theory and clinical interpretation. 2ª ed. Tucson, USA: Neuropsychology Press.*
- Reynolds, B., Richards, J. B., Dassinger, M., y de Wit, H. (2004). Therapeutic doses of diazepam do not alter impulsive behavior in humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *79*(1), 17-24. doi:10.1016/j.pbb.2004.06.011.
- Robinson, T. E., y Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, *18*, 247-291. doi:10.1016/0165-0173(93)90013-P.

- Robles, E., Huang, B. E., Simpson, P. M., y McMillan, D. E. (2011). Delay discounting, impulsiveness, and addiction severity in opioid-dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 41(4), 354-362. doi: 10.1016/j.jsat.2011.05.003.
- Rodríguez Fornells, A., López Capdevila, J. M., y Andrés Pueyo, A. (2002). Personalidad y comportamiento penitenciario. *Psicothema*, 2002, vol. Spl, num. 14, p. 90-100.
- Rudolph, U., y Knoflach, F. (2011). Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(9), 685-697. doi:10.1038/nrd3502.
- Ruiz Sánchez de León, J. M. y Pedrero Pérez, E. J. (2014). *Neuropsicología de la adicción.*: Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Schiffer, B., y Vonlaufen, C. (2011). Executive dysfunctions in pedophilic and nonpedophilic child molesters. *The Journal of Sexual Medicine*, 8(7), 1975-1984. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02140.x.
- Schiffer, B., Pawliczek, C., Mu, B., Forsting, M., Gizewski, E., Leygraf, N., y Hodgins, S. (2014). Neural mechanisms underlying cognitive control of men with lifelong antisocial behavior. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 222(1), 43-51. doi:10.1016/j.psychresns.2014.01.008.
- Schmack, K., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Wrase, J., Beck, A., Demberler, T., ... Gallinat, J. (2008). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *NeuroImage*, 42, 1631-1638.

Secretaría General de Instituciones Penitenciarias (2014). El sistema penitenciario español.

Ministerio del Interior - Secretaría General Técnica

Secretaría General de Instituciones Penitenciarias (2014). Programas de Intervención con drogodependientes en Centros Penitenciarios. Memoria 2013. Servicio de Drogodependencias de la Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria.

Secretaría General de Instituciones Penitenciarias. Ministerio del Interior (2013). Informe General 2012.

Sedó, M. (2005). *Test de los Cinco Dígitos: Five Digit Test*. TEA Ediciones, Madrid.

Serafim, A. D. P., Saffi, F., Silva, T. G. B. D., Almeida, C. V. D., Hokama, E., Barros, D. M. D., y Dias, A. M. (2015). Forensic neuropsychological assessment: a review of its scope. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 42(2), 63-67.

Silver, J. A., Hughes, J. D., Bornstein, R. A., y Beversdorf, D. Q. (2004). Effect of anxiolytics on cognitive flexibility in problem solving. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17(2), 93-97. doi:10.1097/01.wnn.0000119240.65522.d9.

Smith, G. T., Fisher, S., Cyders, M. A., Annus, A. M., Spillane, N. S., y McCarthy, D. M. (2007). On the Validity and Utility of Discriminating Among Impulsivity-Like Traits. *Assesment*, 14, 155-170. doi:10.1177/1073191106295527.

- Sokolic, L., y McGregor, I. S. (2007). Benzodiazepines impair the acquisition and reversal of olfactory go/no-go discriminations in rats. *Behavioral Neuroscience*, 121(3), 527. doi:10.1037/0735-7044.121.3.527.
- Stahl, S. M. (2012) *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Madrid: Aula Médica.
- Staiger, P. K., Kambouropoulos, N., y Dawe, S. (2007). Should personality traits be considered when refining substance misuse treatment programs?. *Drug and Alcohol Review*, 26, 17–23. doi:10.1080/09595230601036952.
- Stanislaw, H., Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 31(1), 137-149. doi:10.3758/BF03207704.
- Stautz, K., y Cooper, A. (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 33, 574-592. doi:10.1016/j.cpr.2013.03.003.
- Stevens, L., Verdejo-García, A., Goudriaan, A. E., Roeyers, H., Dom, G., y Vanderplasschen, W. (2014). Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: A review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47(1), 58-72. doi:10.1016/j.jsat.2014.01.008.

Stewart, S. A. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, (Supl. 2), 9-13.

Stranks, E. K., y Crowe, S. F. (2014). The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(7), 691-700. doi: 10.1080/13803395.2014.928268

Subdirección General de Sanidad Penitenciaria (2007). Estudio sobre salud mental en el medio penitenciario.

Tan, K. R., Rudolph, U., y Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines: GABA A receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 188-197. doi:10.1016/j.tins.2011.01.004.

Tanaka, S. C., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S. (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neuroscience*, 7(8), 887-893.

Tannenbaum, C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J., y Carnahan, R. (2012). A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs and Aging*, 29(8), 639-658. doi: 10.2165/11633250.

- Torrubia, R., Ávila, C., Moltó, J., y Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*, 31, 837-862. doi:10.1016/S0191-8869(00)00183-5.
- Varghese, F. P., Charlton, S. R., Wood, M., y Trower, E. (2014). Temporal discounting and criminal thinking: Understanding cognitive processes to align services. *Psychological Services*, 11(2), 171. doi: 10.1037/a0035004.
- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E. C., y Perez-Garcia, M. (2006). Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(03), 405-415. doi:10.1017/S1355617706060486.
- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E. C., y Pérez-García, M. (2007c). Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2), 213-219. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.025.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A.J., y Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gambler and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 777-810. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.11.003.

- Verdejo-García, López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F., y Pérez-García, M. (2005). 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. doi:10.1016/j.addbeh.2004.04.015.
- Verdejo-García, A., Lozano, O., Moya, M. I., Alcázar, M. A., y Pérez-García, M. (2010b). Psychometric Properties of a Spanish Version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale: Reliability, Validity and Association with Trait and Cognitive Impulsivity. *Journal of Personality Assessment*, *92*, 70-77. doi:10.1080/00223890903382369.
- Verdejo-García, A., Pérez-García, M., Sánchez-Barrera, M., Rodríguez-Fernández, A., y Gómez-Río, M. (2007a). Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Revista de Neurología*, *44*(7), 432-439.
- Verdejo-García, A., Sánchez-Fernández, M. M., Alonso-Maroto, L. M., Fernández-Calderón, F., Perales, J. C., Lozano, O., y Pérez-García, M. (2010a). Impulsivity and executive functions in polysubstance-using rave attenders. *Psychopharmacology*, *210*, 377-392. doi: 10.1007/S00213-010-1833-8.
- Verdejo-García, A., Vilar-López, R., Pérez-García, M., Podell, K., y Goldberg, E. (2006). Altered adaptive but not veridical decision-making in substance dependent individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(1), 90-99. doi:10.1017/S1355617706060127.

- Verdejo-García, A., y Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190(4), 517-530. doi:10.1007/s00213-006-0632-8.
- Verdejo-García, A., Perales, J. C., y Pérez-García, M. (2007b). Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addictive Behaviors*, 32, 950-966. doi: 10.1016/j.addbeh.2006.06.032
- Verdejo-García, López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F., y Pérez-García, M. (2005). 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. doi:10.1016/j.addbeh.2004.04.015.
- Verdejo-García, A. y Moreno-López, L. (2014). Corteza prefrontal y adicciones. En J. Tirapu-Ustarroz, A. García-Molina, M. Rios Lago, y A. Ardila Ardila (Eds.) *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp.499-511). Barcelona: Viguera Editores S.L.
- Vicens, E., Tort, V., Dueñas, R. M., Muro, Á., Pérez-Arnau, F., Arroyo, J. M., ... Sarda, P. (2011). The prevalence of mental disorders in Spanish prisons. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 21(5), 321-332. doi:10.1002/cbm.815.
- Vogel, M., Knöpfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L...Dürsteler-Macfarland KM. (2013). Treatment or "high": benzodiazepine use in patients on injectable

heroin or oral opioids. *Addictive Behaviour*, 38(10), 2477-84.
doi:10.1016/j.addbeh.2013.05.008.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale, 3rd Edition*. The Psychological Corporation. San Antonio, Texas.

Weich, S., Pearce, H. L., Croft, P., Singh, S., Crome, I., Bashford, J., y Frisher, M. (2014). Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*, 348. doi: 10.1136/bmj.g1996.

Whisman, M. A., Richardson, E. D., y Smolen, A. (2011). Behavioral inhibition and triallelic genotyping of the serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphism. *Journal of Research in Personality*, 45, 706-709.
doi:10.1016/j.jrp.2011.08.009.

Whiteside, S. P., y Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669-689. doi:10.1016/S0191-8869(00)00064-7.

Wright, L., Lipszyc, J., Dupuis, A., Thayapararajah, S. W., y Schachar, R. (2014). Response inhibition and psychopathology: A meta-analysis of go/no-go task performance. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2):429-39. doi: 10.1037/a0036295. doi:10.1037/a0036295.

Yacubian, J., Sommer, T., Schroeder, K., Gläscher, J., Kalisch, R., Leuenberger, B., ... Büchel, C (2007). Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 104(19), 8125-8130.

Yechiam, E., Kanz, J. E., Bechara, A., Stout, J. C., Busemeyer, J. R., Altmaier, E. M., y Paulsen, J. S. (2008). Neurocognitive deficits related to poor decision making in people behind bars. *Psychonomic Bulletin and Review*, 15(1), 44-51. doi.org/10.3758/PBR.15.1.44.

Zermatten, A., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Jermann, F., y Bechara, A. (2005). Impulsivity and decision making. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 647–650. doi:10.1097/01.nmd.0000180777.41295.65.