



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**FUNCIONES EJECUTIVAS Y PROCESO  
ADICTIVO EN LA COCAÍNA**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**  
**P R E S E N T A:**  
**ATENEA RAMÍREZ RUIZ**

DIRECTORA DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLÍS

REVISORA DE TESIS: DRA. ALICIA VÉLEZ GARCÍA

SINODAL: MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODAL: MTRA. VERONICA ALCALÁ HERRERA

SINODAL: LIC. AZUCENA LOZANO GUTIÉRREZ

Junio, 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Esta tesis fue realizada con el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, Secretaria de Desarrollo Institucional, Programa Transdisciplinario en Investigación y Desarrollo para facultades y escuelas, Unidad de Apoyo a la Investigación en facultades y escuelas, a través de su macroproyecto: SDEI-PTID-06-12.

**DESARROLLO DE NUEVOS MODELOS PARA LA  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDUCTAS  
ADICTIVAS.**



## DEDICATORIA

A las personas que han inspirado mi amor y pasión por la vida.  
Mi familia: Gila, Alfredo, Frida y Oasis.

## AGRADECIMIENTOS

A la UNAM y a la Facultad de Psicología por las numerosas oportunidades.

Al equipo del Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología, en especial a la Dra. Feggy Ostrosky por su apoyo y entusiasmo, por que cada día nos enseña más de lo que pretende.

A mis compañeros y amigos: Andrea, Casilda, Karina, Susana, Cesar, Cecilia, Juan Carlos, Guadalupe, Ana, Karla, Daniel, Geraldine, Diana, Alicia, Gabriela, Maura, Azucena, Nallely y Sofía. Gracias a ellos este proceso fue divertido y enriquecedor, sus diferencias me llenaron de aprendizaje.

A la Mtra. Verónica Alcalá por su tiempo y sugerencias.

A la Mtra. Gabriela Orozco por su esmero y su jovialidad.

A la Dra. Alicia Vélez por su ayuda e interés.

A la Lic. Azucena Lozano por su paciencia y su disposición.

Al Centro de Integración Juvenil Ecatepec (CIJ Ecatepec) por brindarme la oportunidad de pertenecer a su equipo y de crecer con esa experiencia.

Al Centro de Adicciones Acasulco por su apoyo.

A mis pacientes por su respeto y su participación entusiasta.

A Pedro por su amor incondicional, su confianza y por que me llena de vida todos los días.

A mis padres por ser a las personas que más admiro y por ser mí ejemplo a seguir.

A mis hermanos: Frida y Oasis por creer en mí y por que los amo profundamente.

A Edith mi amiga por estar conmigo en los momentos malos pero sobre todo por acompañarme en los buenos momentos.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b>	I
<b>I. ANTECEDENTES DE LA COCAÍNA</b>	1
1.1 Aproximación Histórica	1
1.2 Formas de consumo	2
1.3 Efectos agudos de la cocaína	5
1.4 Farmacología de la cocaína.	7
1.5 Mecanismos de acción de la cocaína	8
1.6 Efectos Orgánicos	10
1.7 Efectos Psiquiátricos y Psicológicos	12
1.8 Epidemiología del consumo de cocaína	13
<b>II. ADICCIÓN A LA COCAÍNA</b>	14
2.1 Adicción: Uso, Abuso y Dependencia	14
2.2 Neurobiología de la adicción.	15
2.3 Neurobiología de la adicción a los psicoestimulantes.	17
2.4 Adicción a la cocaína	19
2.5 Fenómenos de la adicción a la cocaína	21
<b>III. NEUROPSICOLOGIA</b>	24
3.1 Definición de Neuropsicología	24
3.2 Antecedentes Históricos	24
3.4 Enfoques modernos en neuropsicología	26
3.4 Diferencias entre la evaluación psicométrica y neuropsicológica	28
3.5 Neuropsicología de los lóbulos frontales	30
3.6 Batería de Funciones Ejecutivas	34
<b>IV. EFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DEL CONSUMO A LA COCAÍNA</b>	40
4.1 Efectos del consumo de cocaína en la corteza prefrontal	40
4.2 Funciones ejecutivas y consumo de cocaína	41
4.3 Efectos del consumo de la cocaína: Persistencia vs Recuperación	43
<b>V. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN</b>	48
5.1 Justificación	48
5.2 Metodología	52
<b>VI. RESULTADOS</b>	58
6.1 Características demográficas	58
6.2 Variables psicológicas	58
6.3 Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas	60
6.4 Perfiles Neuropsicológicos	63
6.5 Variables de consumo	65
<b>VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b>	66
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	77

## RESUMEN

**Introducción:** La cocaína es la segunda droga ilegal más consumida en México. El consumo de esta sustancia, a pesar de los esfuerzos para prevenirlo, se ha mantenido y ha alcanzado poblaciones más jóvenes en los últimos años. **Justificación:** El hipofuncionamiento de la corteza prefrontal es uno de los factores que puede estar subyaciendo los fenómenos que caracterizan la dependencia a la cocaína, por lo que el evaluar las funciones ejecutivas y conocer el funcionamiento de la corteza prefrontal, es de suma importancia en la investigación de la adicción a la cocaína. En estudios anteriores se han encontrado alteraciones en las funciones ejecutivas y en el metabolismo de la corteza prefrontal, lo cual se ha visto relacionado con el desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva. **Objetivo:** Evaluar el efecto del consumo de la cocaína en las funciones ejecutivas, en abstinentes con 1 a 6 meses y conocer su perfil neuropsicológico. Compara su desempeño con un grupo control. **Metodología:** Se evaluaron 30 sujetos, 15 controles y 15 experimentales con una abstinencia de 1 a 6 meses, con la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas. **Resultados:** Existe déficit en el desempeño neuropsicológico de los exconsumidores de cocaína. El perfil neuropsicológico es diferente en los dos grupos, mostrando puntos más bajos en el grupo experimental, principalmente en tareas que miden toma de decisiones riesgo-beneficio, flexibilidad mental y Stroop que mide control inhibitorio. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. **Discusión:** Las alteraciones encontradas reflejan la deficiencia para controlar conductas inapropiadas, para posponer recompensas y para cambiar de conductas a pesar de sus consecuencias negativas, lo cual es característico del comportamiento adictivo. Los resultados apoyarían la teoría en la que se plantea que el consumo compulsivo de la droga (dependencia), sucede principalmente por la pérdida del control ejecutivo de la corteza prefrontal. Los deterioros encontrados impactan en la calidad de vida de los abstinentes y representan una limitante para el seguimiento de los tratamientos de rehabilitación, por lo que es importante su rehabilitación.

## CAPITULO I: ANTECEDENTES DE LA COCAÍNA.

La cocaína se define como una droga de abuso. Este término se refiere según la OMS (1982) a las “sustancias de uso no médico con efectos psicoativos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser autoadministrada”. Desde una perspectiva médica y científica una droga de abuso debido a sus efectos induce a la repetición de la autoadministración, y el cese de su consumo puede causar malestar somático y psicológico (dependencia) (Becoña, 2002; Lorenzo, Ladero, Leza y Lizasoain, 1998).

### 1.1 Aproximación histórica

La cocaína es un alcaloide\* que se obtiene de las hojas del arbusto del Coca (*Erythroxylon coca*), una planta originaria de los Andes, que se cultiva en América del Sur, en Indonesia y en algún estado africano. Este arbusto contiene hasta 17 alcaloides distintos de los cuales la cocaína es la más conocida y estudiada. Existen 200 variedades de este tipo de arbustos de los cuales solo 4 producen dicho alcaloide:

- *Erythroxylum coca* o coca boliviana (Perú y Bolivia).
  - *Erythroxylum coca* variedad ipadu o coca del Amazonas.
  - *Erythroxylum novo granatense* o coca colombiana (Colombia y Ecuador)
  - *Erythroxylum truxillense* o coca de Trujillo: (cordillera de los Andes y Perú).
- (Brailowsky, 1998; Roncero, Ramos, Collazos y Casas, 2001)

A lo largo de la historia la cocaína ha tenido diferentes usos, la huella más antigua de su uso data de los años 5000 a. C. en Perú, en donde se ha encontrado en tumbas bolsas y sacos con hojas de coca, como un símbolo de ofrenda. En las sociedades precolombinas, la coca servía de planta medicinal, de droga estimulante para la realización de trabajos pesados, como objeto ritual. En la cultura Inca la coca se encontraba entre sus valores de intercambio, y a la llegada de los españoles estos, la utilizaban para intercambiarla por oro y plata a los esclavos (Brailowsky, 1998; Roncero et al, 2001).

La cocaína se ha utilizado también para calmar el hambre, la sed y la fatiga. Estos efectos han servido para elevar la producción sobre todo en trabajos pesados, por

---

\* Alcaloide: Compuesto orgánico nitrogenado de origen vegetal.

ejemplo, en la época colonial los españoles daban esta sustancia a sus esclavos en Latinoamérica con el fin de que éstos tuvieran más energía y realizaran más trabajo en menos tiempo. En la actualidad todavía muchas personas se autoadministran cocaína para aumentar su actividad en el trabajo. Se sabe que la administración de 200 miligramos de esta sustancia, eleva los niveles de producción (Julien, 2005).

En 1860 el alcaloide de activo se separó por primera vez de la planta de coca, y fue en 1880 cuando se hace el primer reporte médico del uso de la cocaína como anestésico local, pero se sabe que ya las culturas andinas lo utilizaban para las operaciones cerebrales, alrededor del año 1500 a. de C. El uso de la cocaína como anestésico local fue sustituido por el de la procaína en 1918, ya que esta última sustancia no desarrolla dependencia (Julien, 2005; Pascual, 2001).

A finales del siglo XIX, no existía ninguna restricción para la venta o consumo de la cocaína, de hecho se incorporaba en numerosos medicamentos y bebidas tónicas y estimulantes como la coca-cola, el “Vin Mariani” o “la chispa de la vida”, los cuales se recomendaban como estimulantes cerebrales y por sus efectos energéticos. Sigmund Freud utilizó la cocaína para el tratamiento de la dependencia de la morfina y la recomendaba ampliamente para el cansancio crónico y la depresión (Julien, 2005).

A finales de 1800s se reportaron una gran cantidad de casos de intoxicación y muertes por el uso de la cocaína. A partir de 1910 en Estados Unidos se empezaron a plantear restricciones para el uso de la cocaína, así como, la prohibición de su inclusión en bebidas y medicamentos, ya que su consumo se vio asociado con efectos secundarios graves y síntomas de adicción. Debido a esto su consumo bajó considerablemente, pero en los 60's el consumo de cocaína volvió a tener auge, culminando este problema con la aparición del “Crack”<sup>\*</sup> a finales de los 70's y principios de los 80's, ya que esta sustancia era mucho más barata y desarrollaba mayor dependencia. (Julien, 2005). Desde ese momento la cocaína ha representado un problema de salud a nivel mundial, el cual se ha ido incrementado con el paso de los años.

---

<sup>\*</sup> Crack: Derivado de la cocaína, se obtiene añadiendo amoníaco a una solución acuosa de clorhidrato de cocaína en presencia de bicarbonato sódico para alcalinizarla.

La cocaína actualmente tiene usos médicos, como anestésico local en oftalmología y otorrinolaringología, y como parte de “cócteles” para combatir el dolor en pacientes con cáncer terminal (contiene cocaína, morfina, alcohol y azúcar, usado en Inglaterra y Canadá) (Brailowsky, 1998).

## **1.2 Formas de consumo**

Como mencionan Lizasoain, Moro y Lorenzo (2001) y Guisa, Quintanilla, García y Díaz-Barriga (2006), existen diferentes formas del uso de la cocaína, de las cuales dependerán las vías de administración. Lo anterior determinará la farmacocinética, la actividad farmacológica, la toxicidad y el grado de adicción de la droga.

1) Hoja de coca. La absorción de esta forma de uso será muy variada, ya que, el tipo de planta consumida, el contenido alcalino y la preparación de estas, la determinarán. Este tipo de consumo difícilmente ocasiona dependencia.

2) Pasta de coca. También es conocida como pasta base, sulfato de cocaína o solo pasta; este es el producto bruto que resulta del primer proceso de extracción de la cocaína a partir de las hojas de coca. Este producto se fuma y sirve de base para la posterior elaboración del clorhidrato de cocaína.

3) Clorhidrato de cocaína. Es la sal de la cocaína formada con ácido clorhídrico. Se presenta en forma de cristales blancos, la cual regularmente esta adulterada. Existen dos vías de administración para esta forma de uso: intranasal e intravenosa, la primera tiene un absorción y aparición de los efectos rápida, la segunda se caracteriza por tener una aparición inmediata de los efectos, con una duración muy breve, a la cual le sucede un intenso “bajón”, es decir, los efectos contrarios a los producidos por el consumo (disforia, irritabilidad, etc.).

4) Cocaína base. Se obtiene mezclando el clorhidrato de cocaína con una solución básica, luego se filtra el precipitado o se disuelve con éter y se deja que se evapore. Se consume de dos formas: “*free base*” se inhalan los vapores de la base libre, extraída del clorhidrato con solventes volátiles a muy alta temperatura (800°C) utilizando mecheros de propano. Y “*Crack*” o “*rock*”, se obtiene añadiendo amoníaco a una solución acuosa

de clorhidrato de cocaína en presencia de bicarbonato sódico para alcalinizarla; se calienta a 98°C; la base libre precipita en forma de pasta, esta se inhala en recipientes calentados o se fuma pulverizada. El crack llega rápidamente al cerebro, apareciendo de esta manera los efectos de manera inmediata (5 segundos), los cuales van a ser sumamente intensos (incluso 10 veces superiores a la cocaína aspiradas o por vía intravenosa) y muy fugaces (4 minutos); así mismo, se presenta un fuerte “bajón”, que puede provocar el deseo incontrolable de volver a consumir, y por lo tanto el uso compulsivo de la droga.

En la tabla 1 se muestran las características de cada una de las formas de consumo de la cocaína.

**TABLA 1: FORMAS DE CONSUMO**

<b>Tipo de sustancia</b>	<b>Concentración de cocaína</b>	<b>Vía de Administración</b>	<b>Velocidad aparición de efectos</b>	<b>Duración de efectos</b>	<b>Desarrollo de dependencia</b>
Hojas de coca.	0.5-1.5%	Mascando, infusión oral.	Lenta	30-60 min.	No
Clorhidrato de cocaína.	12-75%	Tópica: ocular,genital, intranasal	Rápida	30-60 min.	Si Largo Plazo
Clorhidrato de cocaína.	12-75%	Parenteral: endovenosa, subcutanea, intramuscular	Rápida	10-20 min.	Si Corto Plazo
Pasta de coca	40-85%	Fumada	Muy rápida	5-10 min.	Si Corto Plazo
Cocaína base	30-85%	Inhalada-fumada.	Muy rápida	5-10 min.	Si Corto Plazo

Tabla tomada y adaptada de Lizasoain et al, 2001.

La capacidad de las distintas formas de desarrollar dependencia se va a ver mediatizada, por la concentración de cocaína, la vía de administración, velocidad de aparición y duración de los efectos. Siendo las formas de uso con más concentración de cocaína, la vía de administración con más rápida absorción, en donde aparezcan más rápidos los efectos y su duración sea breve, las que tengan una mayor potencialidad para desarrollar dependencia, a más corto plazo (Lizasoain et al, 2001; Guisa et al., 2006).

### **1.3 Efectos agudos de la cocaína**

La cocaína es un potente estimulante del SNC (Caballero, 2005; Guisa, 2006) por lo que afectará el funcionamiento del cerebro y la conducta. Sus efectos dependen de factores como: vía de administración (oral, intranasal, tópica, parenteral, fumada e inhalada) dosis, ambiente y el tipo de consumidor. (Caballero, 2005)

#### **a) Dosis bajas.**

Se considera dosis bajas al consumo de 25 a 75 miligramos de cocaína, esta cantidad puede causar los siguientes efectos a nivel central: Euforia, alerta, aumento subjetivo de las capacidades y habilidades, sentimiento de bienestar, incremento de energía, hiperactividad motora, verbal e ideativa y decremento de apetito, sueño y fatiga (considerados como efectos positivos) (Caballero, 2005; Fernández, 2006; Guisa et al 2006; Julien, 2005; Lizasoain et al, 2001; Robbins, Trevor, Everitt y Barry, 1999).

A nivel periférico el consumo de cocaína provoca una activación fisiológica muy parecida a la que se presenta en el estado de estrés o alerta, los efectos característicos son: vasoconstricción, incremento en el latido cardiaco, taquicardia, incremento de la presión sanguínea, abastecimiento de sangre a los músculos, incremento en el nivel de glucosa en la sangre, temblor, sudoración, midriasis, aumento de la temperatura corporal, y broncodilatación (Caballero, 2005; Fernández, 2006; Julien, 2005; Guisa, 2006; Lizasoain et al, 2001)

Los efectos descritos anteriormente duran aproximadamente 30 minutos, después de esto se experimenta un estado mixto de euforia y ansiedad el cual puede durar de 60 a 90 minutos, predominando con el paso del tiempo la ansiedad la cual puede persistir por

horas. Frecuentemente en el estado de intoxicación aguda, los individuos muestran un lenguaje muy rápido pero en ocasiones incoherente y disperso. Los síntomas positivos van desapareciendo progresivamente y en cambio aparecen los contrarios, es decir, les sigue un rebote de sueño, hambre, fatiga, etc., y el estado de alerta, actividad mental euforia, se cambia por depresión (Caballero, 2005; Fernández, 2006; Julien, 2005; Lizasoain et al, 2001; Robbins et al., 1999).

El uso de la cocaína difícilmente se mantiene en este tipo de consumo, ya que, la capacidad reforzante de la sustancia y el efecto de tolerancia causada por su uso, propician la mayoría el consumo de dosis más altas y más frecuentes, lo cual aumentará los riesgos del desarrollo de la dependencia y de los efectos que la caracterizan como el craving (conducta de búsqueda) o el riesgo de la intoxicación (Julien, 2005).

#### b) Dosis moderadas

A medida que la dosis ingerida aumenta los efectos descritos anteriormente se intensifican y lo mismo sucede con el efecto de rebote, así mismo, progresivamente se presentan problemas de coordinación, temblores, etc. La activación de sistema nervioso central es seguido por: disforia, ansiedad, depresión, somnolencia y una intensa necesidad de volver a consumir (Julien, 2005). La intensidad de los efectos positivos producido por la ingestión de dosis más altas, así como, la intensa sensación de malestar al desaparecer los primeros, incrementa la apetencia por el consumo de la sustancia (Fernández, 2006).

#### c) Dosis altas.

El consumo de dosis altas de cocaína provoca activación del sistema nervioso central y también periférico, pero a diferencia de los efectos producidos por dosis bajas y moderadas, éstos se caracterizan principalmente por ser negativos: ansiedad, insomnio, hipervigilancia, irritabilidad, suspicacia, paranoia y delirios de persecución. Las personas que consumen altas dosis de cocaína, pueden presentar hiperactividad, paranoia, conductas impulsivas y repetitivas hasta llegar a ser compulsivas. (Julien, 2005)

Cuando la dosis aumenta, el incremento de ansiedad e irritabilidad pueden ser incontrolables, la excitación puede ser extrema y pueden aparecer patrones de conductas psicóticas. (Caballero, 2005; Fernández, 2006 Lizasoain et al, 2001)

Se ha estimado que una dosis tóxica de cocaína es 2 miligramos por kilogramo de peso corporal. Esta dosis provoca serios efectos tóxicos tanto físicos como psicológicos. (Julien, 2005)

## **1.4 Farmacología de la cocaína**

### **-Farmacodinamia**

La cocaína atraviesa de forma eficaz y rápida las membranas celulares, debido a que es una base débil. La cocaína llega al cerebro en 30 segundos si se consume por vía intravenosa o aspirada y 5 segundos si es fumada, ya que, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (Caballero, 2005; Guisa et al., 2006; Lizasoain et al, 2001).

*Absorción:* La cocaína es absorbida por diversos sitios de aplicación. La cantidad absorbida a nivel sistémico depende principalmente por la vía de administración. Por ejemplo: por vía nasal y oral, la absorción es lenta (60 minutos) en cambio es mucho más rápida si se fuma o se administra por vía intravenosa. Cabe mencionar que la variabilidad de absorción individual es muy grande, por lo que en cada consumidor la sustancia tendrá diferentes niveles. La biodisponibilidad también será dependiente de la vía de administración, de la dosis y de la frecuencia del consumo, el porcentaje de esta será muy variable y bajo cuando la cocaína es fumada (10% y 20%). (Caballero, 2005; Guisa et al., 2006; Lizasoain et al, 2001).

*Distribución:* La cocaína una vez administrada se distribuye ampliamente por todo el organismo, llegando a diferentes tejidos y atravesando la barrera hematoencefálica y la placentaria.

*Metabolismo y excreción:* El metabolismo de la cocaína es muy rápido y tiene lugar principalmente mediante una hidrólisis enzimática hepática\* hepática para producir benzoilecgonina, ecgonina metil ester y posteriormente ecgonina (Guisa et al., 2006;

---

\* Hidrólisis enzimática hepática: Reacción de escisión de una molécula por acción del agua mediante enzimas hepáticas.

Lizasoain et al, 2001). Todos los metabolitos de la cocaína tienden a acumularse en el tejido graso desde el cual se libera lentamente. Los metabolitos de la cocaína como el benzoilecgonina aparece en la orina hasta al menos 3-4 días después de un consumo moderado, este puede detectarse también en saliva, cabello y sudor (Caballero, 2005; Guisa et al., 2006; Lizasoain et al, 2001). Por medio de técnicas cromatográficas\* se pueden detectar metabolitos de cocaína hasta 10-20 días después de consumo moderados (Caballero, 2005)

*Cocaína y Alcohol:* El uso del alcohol es muy común en consumidores de cocaína. Las razones del coabuso no es muy claro, pero se ha propuesto que se debe a la capacidad del alcohol para potenciar los efectos eufóricos de la cocaína, así como, a la disminución de los efectos indeseables del consumo de esta como la migraña. La combinación del uso de estas sustancias supone un riesgo y un aumento de la morbimortalidad asociada a la cocaína (Guisa et al., 2006; Lizasoain et al, 2001). El consumo conjunto de alcohol y cocaína da lugar por transesterificación hepática a etilenococaína o cocaetileno, el cual es un metabolito que posee actividad farmacológica y tóxica, es un estimulante potente y tiene una vida media 2 o 3 veces más larga que la de la cocaína. El cocaetileno se puede determinar en orina, saliva, cabello o sudor (Caballero, 2005; Lizasoain et al, 2001)

## **1.5 Mecanismos de acción**

### **- Mecanismos de Acción de la cocaína.**

Como menciona Julien (2005), farmacológicamente la cocaína tiene 3 principales acciones que la caracterizan, y dichas acciones van a explicar los efectos fisiológicos y psicológicos del consumo de esta sustancia.

- 1.- Es un potente anestésico local.
- 2.- Es un vasoconstrictor.
- 3.- Es un potente psicoestimulante y altamente reforzante.

---

\* Cromatografía: es un conjunto de técnicas basadas en el principio de adsorción (proceso por el cual átomos, iones o moléculas son retenidos en la superficie de un material) selectiva cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla

La cocaína se comporta como una amina simpatoicomimética de acción indirecta (Guisa et al., 2006; Lizasoain et al, 2001), esto quiere decir que van a aumentar la disponibilidad de las catecolaminas en el espacio presináptico, no actuando directamente en los receptores dopaminérgicos, sino en los transportadores de la neurona presináptica (figura 1). Esta sustancia actúa principalmente bloqueando el transportador de la dopamina, aumentando de esta manera la transmisión dopaminérgica (Caballero, 2005; Fernández, 2006; Guisa et al., 2006; Julien, 2005), la acción de la inhibición de este neurotransmisor ha sido el más estudiado y es el más conocido, pero no explica del todo los efectos clínicos de la cocaína (Caballero, 2005).

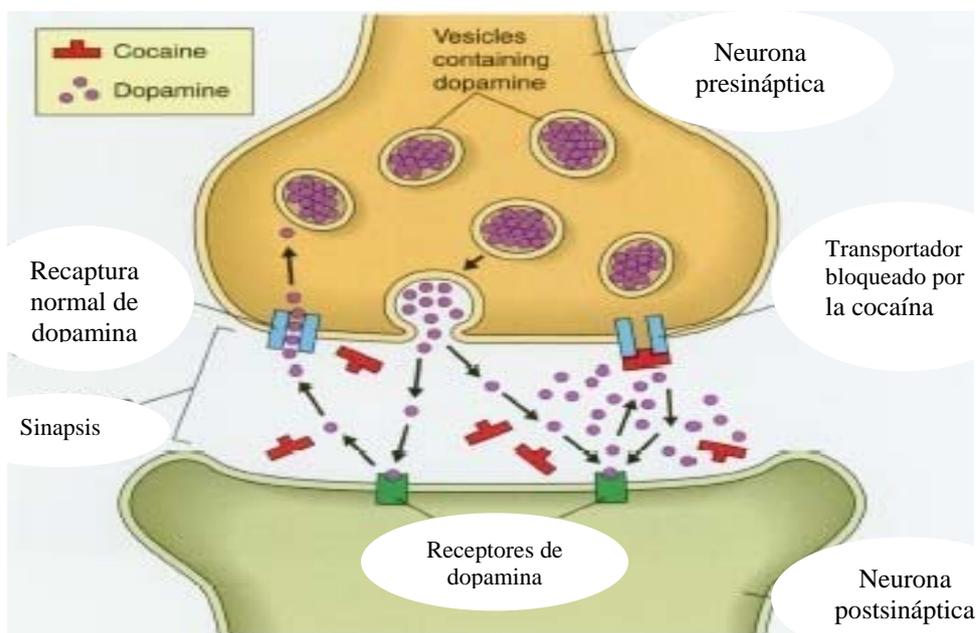


Figura 1: Mecanismo de acción de la cocaína.

La serotonina al igual que la dopamina se ha visto relacionada con la capacidad reforzante y motivante de la autoadministración de la cocaína mediante la inhibición de su recaptura (Caballero, 2005; Guisa et al., 2006; Julien, 2005), así la acción de la cocaína en estos dos neurotransmisores, es la base de la capacidad dependiente de la droga (Lizasoain et al, 2001). Por otro lado el exceso de norepinefrina (debido al bloqueo del transportador) que se produce por el consumo de cocaína, es el responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos y las complicaciones agudas de la cocaína como son: el aumento de presión cardíaca, sudoración, temblor, etc., (Caballero, 2005; Lizasoain et al, 2001). El glutamato también se ha visto relacionado en el mecanismo de acción de la cocaína, ya que el aumento de este en el núcleo estriado (región

relacionada con el aprendizaje) por el consumo de cocaína, esta implicado en el aprendizaje del hábito adictivo (Fernández, 2006).

Se han encontrado también implicadas en la acción farmacológica de la cocaína, la activación adrenérgica (Lizasoain et al, 2001), gabaérgica, (Fernández, 2006), acetilcolinérgica e histaminérgica. (Caballero, 2005), sin embargo, los detalles de su acción son desconocidos todavía.

La inhibición de la recaptura de dichos neurotransmisores ocasiona dos efectos: 1) Aumenta de manera inmediata la disponibilidad del neurotransmisor, 2) Retroalimentación positiva, lo que provocará que en futuros mensajes exista una mayor biodisponibilidad del transmisor, ya que, al no haber la suficiente recaptura en la neurona existe una regulación hacia arriba en los siguientes impulsos. Estos cambios pueden modificar a largo plazo el funcionamiento dopaminérgico (Roncero et al, 2001) serotoninérgico (Lizasoain et al, 2001) noradrenérgico, etc. (Fernández, 2006), por cambios en la información genética debido a segundos mensajeros. Lo anterior puede provocar una disminución de la biodisponibilidad de algunos neurotransmisores implicados en la acción de la cocaína, como la dopamina y la serotonina (Fernández, 2006; Lizosain et al, 2001; Roncero et al, 2001).

El cocaetileno que se conforma por el alcohol y la cocaína, tiene un mecanismo de acción muy similar a la cocaína sobre la neurotransmisión dopaminérgica, pero posee menos afinidad para los transportadores de la serotonina y la noradrenalina, y también cuenta con un mayor riesgo tóxico (Caballero, 2005), aunque esto no está todavía del todo claro, ni suficientemente investigado.

#### **- Cocaína y el circuito de recompensa.**

La cocaína actúa en los circuitos dopaminérgicos, especialmente en el circuito de recompensa (Brailoswky, 1998; Caballero; 2005) dicho circuito está compuesto principalmente por: área ventral tegmental (“lugar de recompensas naturales”), el núcleo accumbens (“lugar universal de las adicciones”), el núcleo pálido ventral y la corteza prefrontal (“lugar de las funciones ejecutiva”), (Caballero, 2005). Este circuito da soporte neuronal a las experiencias placenteras y reforzantes básicas como son: el comer, el beber, el tener sexo, etc., (Caballero, 2005) (Figura 3). El circuito de

recompensa se encarga de hacer la distinción de los estímulos en agradables y desagradables, otorándoles un marcaje emocional que facilitará su clasificación en una nueva aparición, de esta manera este circuito permitirá el acercamiento o alejamiento del estímulo en cuestión, lo anterior en función de la adaptación al medio y a la sobrevivencia.

La cocaína activa dicho circuito de forma intensa y anómala, dando lugar a un placer distorsionado y muy apetitivo (Caballero, 2005), es decir, la cocaína debido a su poder reforzante provocará una confusión en dicho circuito lo que ocasionará una búsqueda intensa de este estímulo, ya que, las consecuencias negativas no se dan de manera inmediata, sino que el marcaje emocional estará en función de la recompensa inmediata la cual es muy intensa y placentera.

La acción principal de la cocaína en el circuito de recompensa puede dar explicación a su pontencialidad adictiva, y a una serie de fenómenos que caracterizan su consumo como: la búsqueda intensa y desesperada (“craving”), las recaídas constantes y el fracaso en los tratamientos de rehabilitación, lo cual se explicará con más detalle en el siguiente capítulo.

## **1.6 Efectos orgánicos**

Como menciona Balcells (2001), la cocaína cuenta con una alta toxicidad orgánica, las complicaciones médicas asociadas al uso de esta sustancia cada vez son más frecuentes, y pueden afectar una gran variedad de órganos, así mismo, se pueden presentar distintos grados de gravedad, pudiendo ocasionar la muerte. Algunas de las alteraciones y complicaciones que Balcells expone son las siguientes:

- a) **Vasculares** relacionadas con el consumo de la cocaína son muy variadas y representan problemas graves de salud, estas son entre otras: arritmias, isquemia cerebral, infarto agudo de miocardio y muerte súbita, además se asocia a hipertensión, taquicardia, etc.
- b) **Cardiacas**: Son las más comunes y abarcan una gran variedad; entre estas se encuentran miocarditis (inflamación del miocardio) y miocardiopatía (afecciones en el miocardio). La cocaína produce a nivel cardíaco un marcado incremento de la actividad adrenérgica, lo que provoca el aumento de la

contractibilidad como la conducción cardiaca por un lado, pero por el otro su efecto anestésico produce los efectos contrarios en esta función.

- c) **Respiratorias:** dependerán del patrón de consumo y de la vía de administración. El uso de cocaína intranasal provocará complicaciones en las vías respiratorias altas como: sinusitis, perforación del tabique nasal, etc. Y las vías aéreas inferiores se verán afectas por el uso de la base o el crack, presentando complicaciones como: hemorragia pulmonar, Síndrome del pulmón por cocaína o “crack luna”, neumotórax (acumulación de aire en la cavidad torácica) , etc.
- d) **Endocrinas:** Los hombres consumidores de cocaína frecuentemente presentan impotencia con dificultades para la erección y eyaculación, en consumidores crónicos hay pérdida de la libido. En las mujeres puede aparecer amenorrea (ausencia de menstruación), infertilidad y galactorrea (secreción excesiva de leche). Estas alteraciones pueden persistir en un largo periodo de tiempo posterior al cese del consumo.
- e) **Gastrointestinales.** El consumo de cocaína se ha visto asociada a diversas alteraciones gastrointestinales como: dolor abdominal agudo, perforación intestinal por isquemia intestinal (uso inhalado o esnifado), pancreatitis agudas en casos de intoxicación agudas, etc.
- f) **Hepáticas.** La cocaína provoca una alta toxicidad hepática que se verá aumentada por el consumo simultáneo de alcohol y otras drogas.
- g) **Neurológicas:** la cefalea es un síntoma muy frecuente en consumidores y abstinentes de cocaína, se ha asociado también al síndrome de abstinencia. Las cefaleas migrañosas se pueden explicar farmacológicamente por medio de la depleción serotoninérgica. Por otro lado el uso de la cocaína causa accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, así como, la aparición de ictus\* . Esto puede deberse a la elevación aguda e intensa de la presión arterial, vasoespasmosa nivel cerebral, vasculitis\* , etc. Se sabe que el uso crónico de dicha sustancia disminuye el umbral convulsivo aumentando la probabilidad de estas crisis. Y estas convulsiones son unas de las principales causas de muerte asociadas al consumo de cocaína.

---

\* Ictus: Accidente vascular cerebral que determina la aparición de un cuadro de apoplejía.

\* Vasculitis: Inflamación de los vasos sanguíneos.

## **1.7 Efectos psiquiátricos y psicológicos**

Según el DSM-IV (1995), los trastornos psiquiátricos inducidos por cocaína se caracterizan por ser aquellos cuyos síntomas persisten pasada la intoxicación o abstinencia aguda. Los trastornos como el delirium, por ansiedad, los sexuales, psicosis cocaínica, del estado de ánimo, etc., son algunos de los que relacionados con el uso de la cocaína (Caballero, 2005; Roncero et al, 2001).

En el CIE-10 (2004) no se describen trastornos causados por la cocaína específicamente (excepto la intoxicación, dependencia o síndrome de abstinencia), sin embargo, se describe un trastorno psicótico inducido por alcohol u otras sustancias psicotrópicas como la cocaína, y este se define como un grupo de fenómenos psicóticos que se producen durante el consumo de una sustancia psicoactiva o inmediatamente después de él, pero no se explica por la intoxicación aguda y tampoco forma parte del síndrome de abstinencia. Se caracteriza por alucinaciones, distorsiones de la percepción, ideas delirantes (paranoicas o persecutorias), alteraciones psicomotoras y estado emocional anormal que puede ir del miedo intenso al éxtasis.

En el DSM-IV (1995) como en el CIE-10 (2004) los trastornos descritos anteriormente se definen como una consecuencia del consumo, pero no se explican por los efectos agudos de la sustancia ni por síntomas del síndrome de abstinencia.

**Psicosis cocaínica:** los síntomas psicóticos son unas de las principales complicaciones psiquiátricas que se encuentran en consumidores crónicos de cocaína. Éstas psicosis se caracterizan por una intensa sensación disforica, suspicacia y conductas compulsivas, a lo cual le sigue síntomas paranoides (son los más característicos), irritabilidad, agresividad, delirios de persecución, presentan ideas o conductas de celotipia, trastornos perceptivos; ilusiones o alucinaciones auditivas, visuales o táctiles (Caballero, 2005; Roncero et al., 2001). Se ha propuesto la teoría de la afección de sistemas importantes para la sobrevivencia (Caballero, 2001), ya que, la mayoría y los más evidentes de los síntomas se ven relacionados con conductas de autoprotección expresados de forma patológica (celopatía, agresión, paranoia, etc.).

**Psicosis afectivas:** Se ha reportado que los trastornos afectivos relacionados al consumo de la cocaína son cada vez más comunes. La depresión, la bipolaridad y las

ciclotimias, entre otros trastornos, son de los más asociados al consumo crónico. Los síntomas de psicosis afectivas van mejorando en gran medida con el tiempo de abstinencia (Roncero et al., 2001), posiblemente por la recuperación de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos, tras su alteración provocada por el uso crónico.

**Efectos psicológicos:** Las consecuencias psicológicas producidas por el consumo de la cocaína son diversas, los cambios conductuales como la disforia, la ansiedad y la irritabilidad (Julien, 2005), así como, las complicaciones de salud física que el consumo trae consigo, pueden comprometer el bienestar psicológico (baja autoestima, poca motivación, etc.) y social del consumidor o exconsumidor, provocando aislamiento y la complicación de su comportamiento adictivo. Lo anterior repercutirá en la calidad de vida.

- **Efectos neuropsicológicos:** El consumo de cocaína se ha visto asociado con alteraciones en funcionamiento cerebral y con déficits cognitivos. El deterioro ocasionado por el consumo de esta sustancia abarca diversos procesos como: atención memoria, y funciones ejecutivas (Bolla et al, 2003; Bolla et al 2004; Caballero, 2005; Di Sclafani , Tolou-Shams, Price, Fein, 2002; Verdejo, Orozco, Meersmans, Aguilar de Arcos y Pérez, 2004 ; Verdejo et al., 2004; Verdejo, Perez, Sánchez, Rodríguez y Gómez, 2007). El presente trabajo se enfoca en estas consecuencias del consumo, por lo que en el cuarto capítulo se profundizará en este tema.

## **1.8 Epidemiología del uso de la cocaína**

De acuerdo al Reporte Mundial de Drogas (World Drug Report 2007) realizado por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD) (United Nations Office on Drugs and Crime UNODC) se estima que 14 millones de personas entre los 15 a 64 años consumen cocaína a nivel mundial, es decir, el 0.3% de la población. Se estima que la cocaína es la tercera droga ilegal más usada en el mundo.

La prevalencia de consumo de cocaína es mayor en Norteamérica (6.4 millones de personas), enseguida Europa específicamente occidental y central (3.9 millones),

después Sudamérica que incluye América central y el Caribe (2.2 millones), África (1.1 millones) y por último Asia (0.3 millones) (ONODC, 2007).

En México de acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA, 2002), la cocaína es la segunda droga ilegal más consumida, 857,766 personas entre los 12 a los 65 años (1.23% de la población) han consumido alguna vez cocaína, siendo la población masculina la más afectada (H= 700,033, M= 157,733), por cada mujer cuatro hombres consumen esta sustancia. El consumo de cocaína en México comparado con el resto del mundo es más alto, ya que por cada persona que usa esta sustancia en el mundo, 1.75 personas la consumen en este país.

La población de adultos jóvenes en el rango de 18 a 34 años de edad es en donde se encuentra la mayor prevalencia de consumo, sumando aproximadamente 36,946 personas que han probado la cocaína. El promedio de edad de inicio de consumo de la cocaína es de 22 años, sin embargo, la edad más frecuente de inicio es de 16 años, esto refleja la vulnerabilidad de esta población y la mayor afección debido al estado de desarrollo de los jóvenes (ENA, 2002). En esta edad (18-34) existen grandes demandas, y el consumo inadecuado de cocaína limita el desempeño académico y laboral, lo cual puede impactar en la productividad del país (ENA, 2002).

A pesar de los esfuerzos para prevenir el uso de cocaína, el nivel de consumo en el país se ha mantenido, en 1998 el 0.45% de la población de entre 12-65 años había probado esta sustancia y en el 2002 fue el 0.38% de la población. Además desde la última encuesta realizada por la ENA (2002) se han iniciado en el consumo 397,772 personas (57% de la población) (ENA, 2002). La ONUDD (2007) reporta en el 2005 en México del 100% de las solicitudes hechas para el tratamiento de consumo de drogas, el 56.4% fue por el uso cocaína, siendo para esta sustancia el mayor porcentaje de demanda. Lo anterior refleja que el consumo de cocaína es un problema de salud pública. Así mismo, el uso inadecuado de la cocaína impacta en la economía del país, ya que las personas que se encuentran en el proceso adictivo de la cocaína no solo tendrán una menor producción, sino que se invertirá más recursos para su rehabilitación.

## CAPITULO II: ADICCION A LA COCAÍNA

### 2.1 Adicción: uso, abuso y dependencia

Los términos adicción, dependencia y abuso, en ocasiones son confundidos o erróneamente delimitados, por lo que es de suma importancia aclarar sus definiciones.

La adicción es la implicación extrema en una conducta de tipo apetitivo, la cual, esta motivada por las expectativas de refuerzo\* inmediato, por lo tanto se repite de manera recurrente a pesar de tener consecuencias perjudiciales, en la que evidentemente existe una disminución o pérdida del control (Cortés, 2002).

Según Cortés (2002) la adicción es un proceso, el cual comienza desde el primer contacto con la sustancia y abarca hasta la abstinencia. Este proceso se va a dividir en distintas fases según el involucramiento en el consumo:

- a) **Intervalo adictivo (adquisición);** esta fase abarca desde la primer toma hasta la dependencia. Dentro de este intervalo se dan 3 diferentes pasos; El **uso**, el cual es el consumo prudente, se caracteriza por que existe todavía control, y aquí no hay consecuencias negativas. El **abuso** es el consumo continuado e inadecuado, en este paso se da un deterioro del funcionamiento bio-psico-social, el abuso se diagnostica por el DSM-IV; American Psychiatric Association, 1996 (El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales). Y por último la **dependencia** es el estado físico y psicológico causado por el consumo de alguna droga, que provoca un deseo intenso por consumirla de manera continua, para obtener reforzadores positivos o negativos. La dependencia se caracteriza por el consumo excesivo, perjudicial y compulsivo, así como, por la pérdida de control. Existen consecuencias bio-psico-sociales y se da una búsqueda ansiosa y malestar si no se consume. La dependencia se diagnostica también por el DSM-IV 1996. (Becoña, 2002; Cortés, 2002).
- b) **Fase de Cambio:** Se caracteriza por el abandono de la sustancia, ya sea, por medio de un tratamiento para la rehabilitación o sin el apoyo de este. En esta fase se puede dar repetidas recaídas en el consumo (recaídas), lo cual esta

---

\* En esta tesis se refirieren los términos refuerzo o recompensa como aquellos estímulos cuyas consecuencias mantienen una conducta. Por ejemplo, los efectos placenteros del consumo de cocaína, mantendrán y motivarán un nuevo consumo.

mediado por diferentes factores entre ellos los cambios en el cerebro debido al consumo.

El proceso adictivo es continuo, y en el existen grados, severidad y tiempo en que expresa, dichas características van a depender del individuo y de la sustancia, siendo los psicoestimulantes, entre ellos la cocaína, las sustancias con un mayor potencial adictivo. (Becoña , 2002; Cortés, 2002).

## **2.2 Neurobiología de la adicción**

La adicción es una enfermedad que resulta del uso recurrente de alguna droga y esta modulada por diversos factores como son: genéticos, sociales, personales, ambientales, etc. Los cambios que propician esta enfermedad no han sido entendidos por completo. Anteriormente se había acentuado el papel que juegan estructuras límbicas en la adicción, debido al incremento de dopamina en estas zonas es considerado crucial para la capacidad reforzante de las drogas, sin embargo ahora se sabe que este fenómeno no es suficiente para explicar del todo la adicción, y que las zonas corticales están también implicadas de manera importante (Goldstein y Volkow, 2002).

Recientemente se ha planteado que a la adicción le subyacen alteraciones en procesos relacionados con el funcionamiento cortical tanto cognitivo como emocional, dichas alteraciones resultan en una sobrevaloración de los reforzadores dados por las sustancias, y la poca valoración de otros reforzadores (Goldstein y Volkow, 2002), así como, en el déficit de los procesos de inhibición de las respuestas relacionadas al consumo de la droga (Bolla et al, 2004; Fernández, 2006; Goldstein y Volkow, 2002; Goldstein, Volkow, Wang, Fowler, y Rajaram, 2001; Robbins et al., 1999; Volkow y Fowler, 2000).

Goldstein y Volkow (2002) proponen un modelo explicativo de la adicción a las drogas, al cual denominan Deterioro en al inhibición de respuesta y atribución de saliencia (Impaired Response Inhibition and Salient Attribution I-RISA), es decir, en este modelo se plantea una alteración y deficiencia en las respuestas de inhibición paralelamente con una atribución de valor muy importante al consumo de la sustancia. Este modelo tiene 4

paradigmas o dimensiones principales que sustentan la explicación del proceso adictivo, y son los siguientes:

- 1) Los efectos agudos de la droga son asociados como fuertes reforzadores positivos y negativos, esta asociación se hace cada vez más fuerte con la repetición de la autoadministración de la sustancia y esto puede impedir asociaciones placenteras de otros estímulos reforzantes. Es así como sucede la atribución de un valor reforzante más intenso para la droga que para cualquier otro estímulo (comer, hacer deporte, etc.). Es la corteza orbitofrontal la que se encarga de otorgarle dicha saliencia al reforzador de la droga, con base en la información almacenada en circuitos de la memoria como son: el hipocampo y la amígdala (Figura 2). Esta interacción probablemente propicia y mantiene la conducta compulsiva en la adicción (Goldstein y Volkow, 2002; Robbins et al., 1999).
- 2) La alteración o deficiencia en el control inhibitorio de la conducta, la cual se expresa claramente en los periodos de consumo compulsivo y en las recaídas. La corteza orbitofrontal, y el cíngulo anterior (Figura 5) se encargan de las respuestas inhibitorias, las cuales permiten una mejor adaptación al medio, y es la alteración en el funcionamiento de estas áreas las que dan lugar a la deficiencia en la inhibición de respuestas inapropiadas relacionadas con el comportamiento adictivo (Bolla et al, 2004; Fernández, 2006; Goldstein y Volkow, 2002; Goldstein, Volkow, Wang, Fowler, y Rajaram, 2001; Robbins et al., 1999; Volkow y Fowler, 2000).
- 3) Expectativa de los efectos de la droga, los cuales pueden ser reforzadores positivos o negativos, este componente está estrechamente relacionado con el craving (conducta de búsqueda). En diversos estudios con PET (Tomografía por Emisión de Positrones) se ha encontrado relación entre la corteza orbitofrontal y este efecto de expectativa (Goldstein y Volkow, 2002; Volkow y Fowler, 2000)
- 4) La distimia (o depresión) es uno de los síntomas centrales de la abstinencia. El cese abrupto del consumo de la sustancia da lugar a la disrupción del comportamiento de distintos circuitos que han sufrido una neuroadaptación (autorregulación) por el aumento de dopamina, la serotonina, etc., lo cual ocasiona disforia, anhedonia e irritabilidad, y esto posiblemente se relacione con

las recaídas. (Goldstein y Volkow 2002; Perrine, sheik, Nwahiudu, Schroeder, y Untewald, 2008; Rubin et al, 2007)

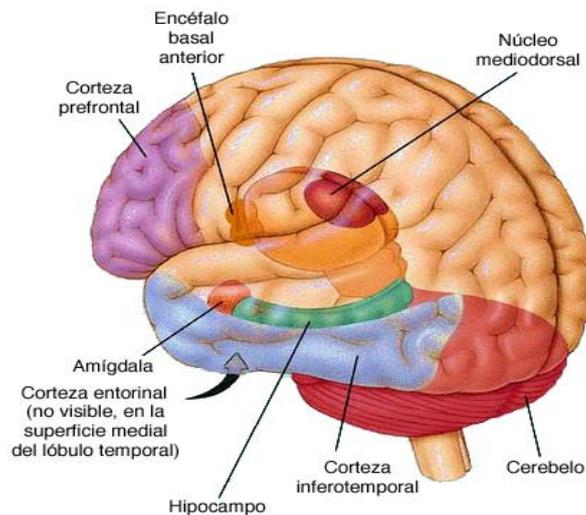


Figura 2: Áreas involucradas en la Memoria.

En conclusión la corteza prefrontal juega un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de conductas adictivas, debido a su participación en cambios cognitivos, conductuales y emocionales que perpetúan la autoadministración y que son puntos centrales en el modelo expuesto.

### 2.3 Neurobiología de la adicción a los psicoestimulantes

Los psicoestimulantes se dividen en tres grandes familias: anfetamínicos, alcaloides naturales como la cocaína, y las metilxantinas (Fernández, 2006).

Comprender la neurobiología de la adicción a la cocaína es muy importante, ya que esta sustancia actúa directamente en el circuito de recompensa (Figura 3) debido a su mecanismo de acción principalmente en la dopamina. Por esta razón se ha planteado que la cocaína tiene un mayor potencial adictivo que otras sustancias también causantes de la adicción (como el alcohol, la marihuana, etc.) que solo actúan de manera indirecta en dicho circuito por su capacidad reforzante.

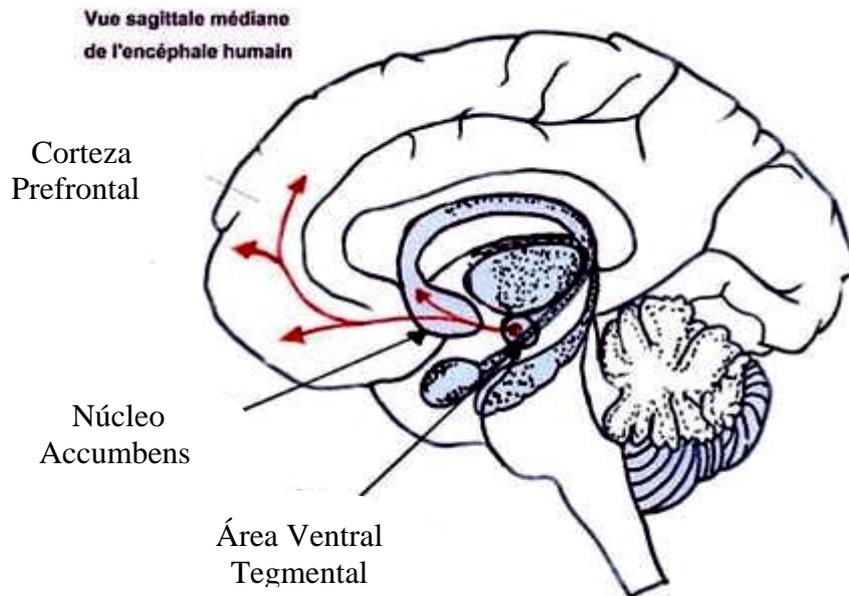


Figura 3. El Circuito de recompensa: incluye el área ventral tegmental, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal.

La neurobiología del proceso adictivo a los psicoestimulantes, tiene como primer planteamiento que el uso repetido de este tipo de sustancias da lugar a la sensibilización (Fernández, 2005; Kalivas, 1995; Pierce y Kalivas, 1997; Sorg y Kalivas, 1993; Robbins et al., 1999), a este proceso se le considera que representa la expresión de cambios plásticos cerebrales debidos al consumo crónico de droga y los fenómenos de la adicción. Lo anterior generará cambios en el funcionamiento y estructura del cerebro (Fernández, 2006). En los últimos años se han realizado investigaciones importantes que permiten plantear y confirmar esta hipótesis, y con base en estas aportaciones se plantea una aproximación para explicar este proceso, el cual es compleja e implica diversos procesos paralelos. Esta aproximación se explica en el presente trabajo de forma resumida y simplificada.

Fernández-Espejo (2006) menciona que el proceso adictivo de los psicoestimulantes se divide en dos fases y que tienen las siguientes características:

A) Inducción de la sensibilización, la cual sucede durante el consumo inicial de la droga, esta fase abarca desde la primera toma de la sustancia hasta la conducta próxima

al abuso. Estos cambios se dan principalmente por el incremento de la transmisión dopaminérgica y glutamatérgica en el área ventral tegmental (área relacionada con la recompensa y reforzadores), tras el consumo de la sustancia, y cuyo incremento se ve potencializado por el consumo repetido (Pierce y Kalivas, 1997; Kalivas, 1995, Sorg y Kalivas, 1993; Fernández, 2005). Este efecto dura de 4-6 días de administración diaria, y no se observa al 14 día. Estos cambios en la neurotransmisión en dichas áreas relacionadas con la recompensa, facilita la sensibilización a la sustancia y el aprendizaje adictivo, y dará paso a la siguiente fase.

B) Expresión de la sensibilización: En esta fase se consolida la adicción, y se da el abuso y dependencia. Esto sucede principalmente por dos sucesos en paralelo:

1) Área ventral tegmental estimula, la actividad dopaminérgica de la amígdala, la cual a su vez excita la neurotransmisión de glutamato y dopamina en el estriado dorsal (núcleo accumbens) y ventral (áreas relacionadas con la adquisición y consolidación de hábitos y aprendizaje condicionado y operante). (Fernández, 2005; Kalivas, 1995; Pierce y Kalivas, 1997; Robbins et al., 1999; Sorg y Kalivas, 1993.)

2) Hipoactividad dopaminérgica en zonas prefrontales, lo que disminuye el control inhibitorio sobre el núcleo accumbens y amígdala.

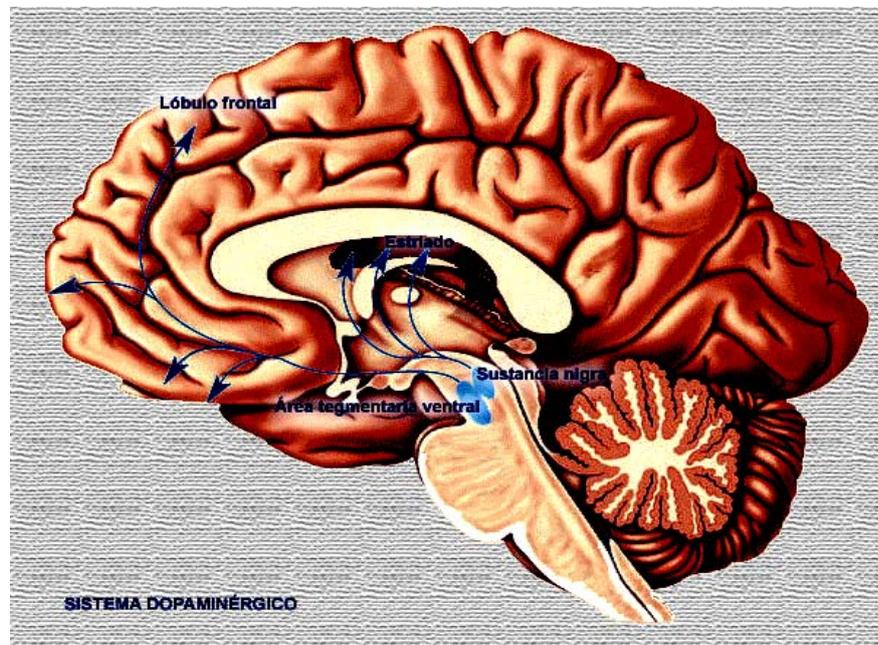


Figura 4. Áreas implicadas en proceso de la adicción a los psicoestimulantes.

## **2.4 Adicción a la cocaína**

Para comprender el proceso de la adicción a la cocaína es necesario realizar una integración de las dos aproximaciones expuestas anteriormente (Fernández, 2006; Goldstein y Volkow 2002), lo cual permitirá tener una visión general del proceso adictivo en la cocaína.

En la adicción a la cocaína suceden diversos procesos en paralelo que van a interactuar entre si, para dar lugar a los cambios que permiten se adquiera y se exprese dicha adicción. El primer paso que se da una vez consumida la sustancia, es la activación del área ventral tegmental y amígdala, lo que permitirá se experimenten los efectos intensos y placenteros de la droga, así como su marcaje emocional que le permitirá que esta información recompensante y emotiva se almacene con mayor facilidad. Por otro lado en áreas orbitofrontales se dará una valoración subjetiva de los efectos experimentados, los cuales se catalogarán como muy agradables, y debido a las características de la cocaína será difícil que otros estímulos proporcionen la intensidad de placer otorgados por la droga. Esto ocasionará distorsión del valor dado al consumo, de esta manera, la expectativa de consumo será muy alta en comparación con otras situaciones reforzantes. Es así como el circuito de recompensa (área ventral tegmental, amígdala, corteza prefrontal, etc.) jugará un papel primordial para que se inicie el proceso, ya que, es aquí en donde se llevarán a cabo las experiencias reforzadores y recompensantes inmediatas, así mismo, se les marcará emotivamente y se les evaluará subjetivamente. Estas sensaciones y valoraciones serán almacenadas en circuitos de memoria, y esto dará paso al siguiente evento.

Es en el estriado dorsal (núcleo accumbens) y ventral, en donde se llevará a cabo el aprendizaje y consolidación de conductas condicionadas y operantes relacionadas al consumo y su efecto, en un principio estas asociaciones se desecnderán cuando el estímulo esta presente o en el momento de la autoadminstración de la droga, pero posteriormente estos patrones y tendencias de conducta se automatizan, y se da el aprendizaje del hábito. El aprendizaje del comportamiento adictivo y de la expectativa de consumo se ha visto relacionado con los cambios emocionales y motivacionales en el consumo y en la abstinencia. El incremento del valor motivacional de la droga va a propiciar en gran medida el uso compulsivo de la sustancia, debido a la anticipación del reforzador por consumos previos. Estos cambios motivacionales también van a ser de

suma importancia en la abstinencia, ya que, contribuirán a la búsqueda intensa de la sustancia y por lo tanto a las recaídas.

De forma paralela en la corteza prefrontal suceden cambios que darán lugar al proceso adictivo. El hipofuncionamiento de zonas frontales va a dar lugar a la pérdida del control inhibitorio, lo que favorecerá la expresión de conductas impulsivas y automatizadas como es el hábito del consumo de la sustancias que además esta acompañado por un alto valor motivacional y alta expectativa. A su vez, la forma anómala en que es evaluada la conducta de consumo, debido a la inmediatez de los efectos positivos y el retardo de los negativos, llevará a una valoración parcial e inadecuada del evento, que propiciará que estas conductas adictivas se den con mayor facilidad. Cuando las consecuencias negativas son más evidentes y el consumo se intenta detener, el bajo control de las respuestas no permite el cese de la conducta, ya que, el hábito esta muy automatizado y la inhibición es ineficiente. En la abstinencia el deseo intenso por consumir es difícil de controla también debido a esta alteración de la corteza orbitofrontal. Es de esta manera como se establece y se mantiene el proceso adictivo.

En conclusión las dos posturas aportan puntos importantes acerca del papel fundamental que juega la corteza prefrontal en la adquisición, la expresión y el manteamiento del comportamiento adictivo. Los cambios en el procesamiento y las alteraciones que provoca el consumo de la sustancia en las zonas frontales, dan lugar a puntos clave a lo largo del proceso adictivo.

Son diversas las áreas de la corteza prefrontal que tienen participación; la corteza orbitofrontal y en cíngulo anterior, se encargan de la conciencia de las experiencias de intoxicación, la expectativa del consumo, y de la importancia dada al reforzador o efectos de la droga. La pérdida de control inhibitorio por el hipofuncionamiento de estas áreas, podrían explicar fenómenos característicos de la adicción a la cocaína, como: consumo compulsivo, binge (patrón de consumo intenso y en breve periodo de tiempo), conducta de búsqueda (craving), hábito adictivo, etc. Así mismo, la ineficiencia del control ejecutivo de la corteza prefrontal sobre el aprendizaje anómalo de la adicción da lugar a la transición desde el consumo controlado de la droga hasta el consumo compulsivo, es decir, la dependencia sucede principalmente por la pérdida del control

inhibitorio (Bolla, et al, 2004; Caballero, 2005; Fernández, 2006; Goldstein y Volkow, 2002). El déficit del funcionamiento en áreas prefrontales dorsolaterales, pueden explicar la inflexibilidad que caracteriza la conducta adictiva, ya que a pesar de las consecuencias negativas del consumo, se da una perseveración en la conducta (Fernández, 2006).

Debido a la implicación de la corteza prefrontal en el proceso adictivo, es de suma importancia estudiar las deficiencias y alteraciones en su funcionamiento causadas por el uso de la cocaína, ya que, esto nos permitirá entender, prevenir y tratar el proceso adictivo.

## **2.5 Fenómenos de la adicción a la cocaína**

En al adicción a los psicoestimulantes, entre estos la cocaína suceden fenómenos que caracterizan su adicción. Estos fenómenos expresan el poder adictivo de la sustancia (debido a la intensidad de sus efectos placenteros) y los cambios en el funcionamiento cerebral por su consumo crónico (explicados en el apartado anterior). En ellos se pueden observar los síntomas que propician el consumo de la sustancia, así como, el patrón de consumo el cual se va a diferenciar de otros por la creciente frecuencia y la cantidad de consumo.

A continuación se describen algunos de estos fenómenos:

- **“Rush” ó “Subidón”:** Intensa sensación de placer comparable con el orgasmo, la cual sucede de manera casi inmediata al consumo. A esto le sigue una sensación de aumento de energía y alerta, a su vez la disminución del apetito y sensación de cansancio. Se reduce el tiempo de sueño, sobre todo de la fase REM. Se experimenta un aumento subjetivo de las habilidades y capacidades. Este efecto dependerá de la manera de consumo, la cocaína aspirada no produce este cuadro, en cambio el consumo del crack produce un efecto pronunciado de “Rush”. (Fernández-Espejo 2006).
- **“Crash” ó “Bajón”:** A medida que los efectos del “Rush” desaparecen, se experimenta una sensación de disforia, malestar, fatiga, insomnio, hipersomnia, incremento del apetito, agitación o retardo psicomotor, irritabilidad y alteración gastrointestinales, las cuales son más intensas mientras más rápidos y

pronunciados son los efectos del consumo. Lo anterior se ve acompañado de un deseo de volver a consumir. El “Crash” es el nombre que se le da a la abstinencia aguda (Caballero, 2005; Fernández, 2006; Lizasoain, Moro, Lorenzo, 2001). Estos dos primeros fenómenos van a inducir a siguientes eventos de consumo, ya que el “Rush” dotará de una sensación intensamente placentera (reforzamiento positivos\*) y el deseo de eliminar los efectos negativos del consumo (reforzamiento negativo\*) que trae consigo el “Crash”, son dos elementos importantes para el desarrollo y mantenimiento de la adicción.

- **“Priming” o “apremio”:** incremento intenso e incontrolable del deseo por consumir una vez iniciado el consumo (Caballero, 2005), es decir, una vez que se tiene contacto con la sustancia en un momento determinado, es difícil detener el consumo, debido en gran parte por los efectos de esto y por la ineficiencia del control inhibitorio de las respuestas. La autoadministración cesa hasta que la sustancia se agota.
- **“Craving” ó “Conducta de búsqueda”;** deseo intenso e incontrolable de consumir cocaína, se caracteriza por sobrepasar los límites establecidos por el consumidor. Esta necesidad de consumo puede ser tan grande que puede llegar a provocar actos delictivos para conseguir la sustancia. El “Craving” esta relacionado con el aprendizaje de la asociación del contexto del consumo y la intensidad de las experiencias debidas a los efectos de la droga. Diversas áreas se han visto implicadas en este fenómeno como son: amígdala y el hipocampo que tiene que ver con la consolidación de la memoria, el circuito del tálamo-orbitofrontal y el cíngulo anterior son áreas que definen la experiencia del “Craving”. Lo anterior sugiere que este fenómeno tiene que ver con la anticipación del refuerzo. Este fenómeno se ha visto estrechamente relacionado con las recaídas en la abstinencia (Caballero, 2005 y Goldstein y Volkow, 2002).
- **“Binge” ó “atracción”;** Es un patrón particular de consumo en donde el autoadministración es intensa y constante durante 8 a 12 horas, en un periodo de tiempo que va de 3 a 4 días, y raramente se come, se bebe o se duerme, toda la energía y tiempo se enfoca en la preparación, el consumo de la sustancia. En estos episodios infrenables de consumo, se experimentan ciclos de euforia-

---

\* Reforzamiento positivo: Otorgar o aumentar la intensidad de un estímulo agradable.

\* Reforzamiento negativo: Eliminar o disminuir la intensidad de un estímulo desagradable.

disforia extrema. Estos episodios se detienen por falta de la sustancia, o por razones externas al sujeto. (Caballero, 2005; Di Sclafani et al., 2002).

## **CAPITULO III: NEUROPSICOLOGIA**

### **3.1 Definición de Neuropsicología**

La neuropsicología es una disciplina que estudia las relaciones que existen entre la función cerebral y el comportamiento de los humanos (Castaño, 2007; (Hécaen y Albert, 1978, en Ardila y Ostrosky, 1994; Rufo, 2006), y su estudio se basa en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales que se ven asociadas a trastornos de la actividad cerebral, cuyas causas se encuentran en la enfermedad, daño o modificaciones experimentales. (Hécaen y Albert, 1978, en Ardila y Ostrosky, 1994; Rufo, 2006)

La neuropsicología tiene dos objetivos principales según Luria (1970): 1) Gracias a ella se pueden desarrollar métodos de diagnóstico tempranos y efectuar la localización precisa del daño, con lo que se puede tratar lo antes posible reduciendo consecuencias. Esto se debe a la localización de lesiones cerebrales correspondientes a determinadas alteraciones conductuales. 2) La investigación neuropsicología a su vez permite el mejor entendimiento de los componentes de las funciones psicológicas complejas, las cuales son producto de la actividad cerebral integrada. Debido a estos objetivos esta disciplina ha tenido un gran impacto no solo en el diagnóstico de las enfermedades sino en la investigación del funcionamiento del cerebro y por lo tanto en la rehabilitación específica según las necesidades particulares de los pacientes. Es así como la neuropsicología en la actualidad ha tendido importantes avances y aportaciones al estudio de la actividad cerebral (Ardila y Ostrosky, 1994)

### **3.2 Antecedentes Históricos**

En este apartado se presenta una cronología histórica de la neuropsicología, con los acontecimientos más importantes.

- El punto de partida para el nacimiento de la neuropsicología, fue el planteamiento de la hipótesis cerebral, en la cual se estableció por primera vez el cerebro como el órgano biológico que controla y dirige el comportamiento. (Rains, 2004)
- Una vez establecido el planteamiento anterior, el problema de la localización de funciones. Un enfoque fue la hipótesis ventricular la cual se mantuvo hasta el renacimiento, en esta se planteaba que era en los ventrículos cerebrales en donde

se ubicaban el pensamiento y otros procesos psicológicos. Por otro lado la teoría de la frenología (1820) en donde se relacionaba regiones cerebrales específicas con facultades o funciones particulares, las cuales se evaluaban por medio de la forma del cráneo, esta teoría fue muy defectuosa y no tuvo evidencia empírica (Rains, 2002).

- Por otro lado se la planteó la teoría del Holismo, la cual sostiene que todo el cerebro media todo el funcionamiento y que en él no se ubican funciones particulares. Algunos de sus seguidores fueron: Jean-Pierre Flourens (1794-1867) y Karl Lashley. (Rains, 2002)
- El inicio de la neuropsicología moderna se marcó por la primera evidencia empírica de la ubicación de función dentro del cerebro humano y fue elaborada por Paul Broca en 1865, quien después de realizar diversos estudios cerebrales post mortem de individuos que había perdido la capacidad del habla y en encontrar en ellos lesiones en el hemisferio izquierdo específicamente en una área llamada actualmente área de Broca (es la parte inferior y posterior de la región anterior de la corteza), concluyó que el hemisferio izquierdo es dominante para el lenguaje, cuya afirmación fue incorporada al concepto de dominancia cerebral para el lenguaje. Lo anterior se tomó como el primer apoyo confiable para lo que se conoce ahora como especialización intrahemisférica de función, que es la especialización de funciones dentro del hemisferio. (Ardila y Rosselli, 2007; Rains, 2002; Rufo, 2006; Seguí, 2003)
- En 1874 Carl Wernicke describió un tipo diferente de afasia a la encontrada por Broca. los pacientes de Wernicke habían perdido la habilidad de comprender el lenguaje, pero no de producirlo aunque este frecuentemente eran palabras bien articuladas pero sin sentido. La lesión asociada a este trastorno se presentaba en el hemisferio izquierdo en un área específica llamada ahora área de Wernicke (corteza posterior izquierda). Los hallazgos de Wernicke y Broca demostraron que diferentes lesiones dentro del hemisferio izquierdo producen diferentes deterioros en el lenguaje, apoyando con esto la idea de la especialización intrahemisférica de función. Ambos trabajos también apoyan la noción de que el lenguaje esta compuesto por varias funciones, y que bajo ciertas condiciones, estas se pueden separar (Ardila y Rosselli, 2007; Rains, 2002).
- Gustav Fritsch y Eduard Hitzing en 1870, descubrieron que la estimulación de una región específica de la corteza provocaba movimientos de las extremidades

contralaterales. Ésta área encargada del movimiento fue llamada corteza motora. Este hallazgo fue importante ya que fomentó la idea de especialización funcional de la corteza, además aportó nueva información sobre la corteza: ésta se encarga solo de funciones superiores y asociativas, sino que también conductas menos complejas y movimientos simples, se llevan a cabo por la corteza. (Rains, 2002; Rufo, 2006)

- El concepto de especialización hemisférica o asimetría funcional hemisférica, surgió debido a los hallazgos que surgieron claramente en los años 1950', en donde se encontró que el hemisferio derecho también estaba especializado, aunque no para funciones lingüísticas sino en los procesamientos perceptual y espacial. Lo anterior provocó la invalidez de la idea de dominancia del hemisferio izquierdo. (Rains, 2002)
- Wernicke introdujo un enfoque en el que conceptualizó a la corteza como compuestos de áreas o centros, cada uno de los cuales regula una serie de procesos relativamente sencillos que interactúan para dar lugar a los procesos complejos. Además argumentó que los trastornos se podían dar por el daño de estos centros o por la interrupción de su conexión, estos últimos tiempo después se llegaron a conocer como síndromes de desconexión. Este enfoque tuvo mucho éxito a finales del siglo XIX y XX, y favoreció la comprensión de los trastornos tras alguna anomalía cerebral. (Rains, 2002)

### **3.3 Enfoques modernos en Neuropsicología**

En el libro Daño cerebral (Ardila y Ostrosky 1994) se realiza una revisión en donde se exponen las nuevas nociones planteadas para la explicación del funcionamiento del cerebro, estas se resumen a continuación.

#### **-Enfoque localizacionista vs holístico.**

Gracias a los avances tecnológicos que se dieron después de la Segunda Guerra Mundial, las orientaciones simplistas localizacionista y globalista, se descartan y se desarrolla una nueva forma de explicar la función cerebral. En esta se destaca la importancia de la conexión de las diferentes partes del cerebro para funciones complejas. Se han aportado datos importantes para entender la complejidad del funcionamiento cerebral, como la organización del cerebro cuando se ejecutan actividades, es decir su conexión, pero una vez se ha podido delimitar ciertas

actividades específicas en determinadas áreas como de asociación, integración, etc. Es así como la organización funcional del cerebro se puede definir, como una combinación dinámica de sistemas de áreas cerebrales complejas, que se relacionan entre sí con fines específicos o inespecíficos y que tienen conexiones múltiples. Los mensajes que llegan a corteza cerebral se van integrando progresivamente, y es el sistema nervioso central el que se encarga de aceptar o rechazar estos mensajes.

Luria ha aportado un concepto muy importante: sistema funcional, en el que plantea que las funciones cerebrales superiores se llevan a cabo debido a la integración dinámica de aportaciones específicas por parte de estructuras cerebrales bien diferenciadas. El sistema en sí mismo es autorregulador, en tanto que la acción terminará cuando se ha completado de manera satisfactoria la tarea de ejecución. Así que la falla de alguna de estas partes participantes en el todo dará lugar a un trastorno específico o a una alteración diferenciada.

Esta autor explica a su vez el concepto de doble disociación establecido por Teuber, en el que se plantea que existen procesos comunes a diferentes funciones cognitivas superiores, de tal forma que al alterarse un mismo sistema afectará a funciones cognitivas muy diferentes (aparentemente), ya que todas las funciones que lo contengan se verán alteradas.

#### **-El enfoque de sistemas aplicado a la organización cerebral.**

En la actualidad se hace una aproximación para la descripción de la organización funcional cerebral, en la que se integran los conceptos del síndrome de desconexión y el de sistema funcional. El primer planteamiento que se hace es que el cerebro es como un sistema de comunicación que codifica y decodifica diferente información, proveniente de distintos canales de transmisión, que conducen desde y hacia puntos de decisión. La alteración en la función puede resultar de un daño en el punto de decisión y/o de una interrupción de la entrada o salida de ese punto. Las neuronas que constituyen estos puntos de decisión se encuentran distribuidos sobre la corteza cerebral, pero su forma de unión dará resultados diferentes, más que su propia anatomía (Walsh, 1978).

Este concepto permite un nuevo enfoque para la evaluación psicológica para el diagnóstico de condiciones neurológicas, ya que, el daño de cualquier parte del sistema provocará un cambio en la función en la que este implicado, y así mismo, la naturaleza del cambio dependerá de la parte dañada o del conjunto de conexiones que han sido alteradas, por lo que es necesario observar detenidamente la alteración en el funcionamiento para relacionarla con la localización cerebral.

### **3.4 Diferencias entre la evaluación Psicométrica y Neuropsicológica**

La psicometría y la neuropsicología clínica han desarrollado enfoques independientes para la evaluación clínica, los cuales son notoriamente diferentes debido a sus distintas presuposiciones y técnica para la evaluación conductual del daño cerebral (Davison, 1974 en Ardila y Ostrosky, 1995).

Una descripción de los dos enfoques realizada por Ardila y Ostrosky (1995) se sintetiza a continuación con el fin de diferenciar estos dos tipos de evaluación y conocer las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

#### **-Evaluación Psicométrica.**

En la evaluación psicométrica el principal objetivo es diferenciar un síndrome orgánico de la normalidad, sin embargo no se identifica el tipo de daño ni las alteraciones específicas. Así mismo, en este enfoque se plantea el concepto de organicidad, el cual indica que cualquier tipo de lesión cerebral altera la conducta de forma similar, y que las diferencias conductuales se observan debido a la severidad de la afección y a las características de personalidad premórbida. Se analiza únicamente desviaciones de la ejecución, sin estudiar cualitativamente las causas de estas desviaciones, de manera que se omite información muy valiosa. Por ejemplo, diversas pruebas psicométricas se proponen establecer si el sujeto puede o no realizar la tarea, sin embargo, la flexibilidad de los mecanismos cerebrales es tal, que la mayor parte de los ítems puede ser ejecutados a partir de diversas estrategias, es así como el procedimiento que el sujeto utilice, será de más importancia para conocer más acerca del daño, que si se realizó con éxito o no la tarea. Por otro lado en la evaluación psicométrica independientemente del problema se aplica una batería estandarizada, la cual no se puede modificar para adecuarla a la necesidad del paciente, además las pruebas psicométricas son demasiado

gruesas o inapropiadas para detectar algunos daños en particular, por lo que se dan resultados negativos

### **-Evaluación Neuropsicológica.**

Este tipo de evaluación es una parte de la investigación clínica del paciente, y tiene características propias, esta se centra en el examen evaluativo de los defectos, mediante este examen se analiza una serie de síntomas y signos. Entre los objetivos de evaluación neuropsicológica no se encuentra únicamente el diagnóstico de daño cerebral, sino también el proporcionar un análisis cualitativo del síndrome observado, enfocar el carácter del defecto a que corresponde, indicar las causas o factores que hacen frecuente este defecto y a ayudar al diagnóstico topográfico, esto es posible ya que la neuropsicología tiene conceptos teóricos que guían tanto la evaluación como la interpretación de los datos. En la evaluación neuropsicológica se toman en cuenta muchos aspectos, ya que la investigación ha demostrado que los cambios conductuales debidos a daño cerebral están determinados por múltiples factores, tales como: el tamaño, la localización y el tipo de lesión. Así mismo, la duración de la condición, la edad del paciente, su patrón de dominancia cerebral, su sistema de vida y su constitución psicológica son otras variables que tiene que ver en el diagnóstico neuropsicológico.

En este enfoque se plantea que la significación los síntomas y signos que presenta un paciente con daño cerebral puede comprenderse en el contexto de la noción de sistema funcional. Las formas complejas de conducta dependen de la operación conjunta de varias habilidades que se correlacionan con la actividad de diferentes zonas. El compromiso de alguna de estas habilidades altera la conducta, pero la alteración de cada factor en específico cambiará de forma diferente esta conducta. Mientras que e daño en cualquier parte del sistema produce un cambio en la función en al que ese sistema participa, la naturaleza del cambio depende de la parte del sistema que es dañado, o del conjunto de conexiones que han sido alteradas, ya que cada parte contribuye con algo específico al todo.

Otra ventaja de este enfoque es que con el fin de establecer con mayor precisión en qué consisten los defectos que dificultan la realización de una tara determinada, es necesario no limitarse a aplicar la prueba de una forma estandarizada, sino introducir cambios,

adaptándolos al problema en particular para que nos de mas información. Así la evaluación neuropsicológica no sólo se refiere a la elección de métodos adecuados de evaluación, sino también a un modo específico de llevarla a cabo y de analizar el material.

En conclusión los dos tipos de evaluaciones tienen distintos objetivos y su utilización dependerá de estos. La evaluación del daño cerebral tendrá un mayor éxito mediante la aplicación neuropsicológica debido a sus bondades como: el sustento teórico, la valoración de datos cualitativos, adaptación del material según el problema, lo cual permite explorar más a fondo y de forma más específica de la naturaleza del problema y las áreas implicadas, lo que aumentará la probabilidad de un diagnóstico y pronóstico adecuado, así como el tratamiento preciso para la rehabilitación de funciones afectas.

### **3.5 Neuropsicología de los Lóbulos Frontales**

La corteza prefrontal es la parte más anterior de los lóbulos frontales (Flores, 2006), esta zona representa el 30% de la corteza cerebral en los humanos, es una región con un desarrollo filogenético y ontogenético más reciente (Muñoz, Céspedes y Tirapu, 2001). La corteza representa desde un enfoque funcional y cognitivo, un sistema de coordinación y selección de múltiples procesos, de diversas conductas y de estrategias (Flores, 2006). Las funciones cognitivas más complejas del humano, entre ellas las funciones ejecutivas son soportadas principalmente por la corteza prefrontal (Muñoz et al., 2001).

#### **-Funciones ejecutivas.**

Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades superiores de organización e integración y existen diferentes procesos que convergen en este concepto, la anticipación y establecimiento de metas, planeación, la inhibición de respuestas inapropiadas, flexibilidad cognitiva, solución de problemas comportamientos creativos, toma de decisiones, la adecuada selección de conductas y su organización en el espacio y en el tiempo, monitoreo de estrategias, la estimación cognitiva (estos dos últimos procesos relacionados con la metacognición), la supervisión de las conductas en función de estados motivacionales y afectivos, comportamiento social (Muñoz et al., 2001; Verdejo et al, 2004).

Uno de los principales objetivos de este conjunto de funciones es facilitar la adaptación a situaciones nuevas, poniendo en juego las habilidades cognitivamente y optimizándolas para construir nuevos esquemas o estrategias de acción (Muñoz, Céspedes y Tirapu, 2001). La alteración en el funcionamiento ejecutivo va a comprometer la capacidad para el comportamiento independiente, constructivo y productivo (Muñoz, Céspedes y Tirapu, 2001), y en general va a limitar la adecuada adaptación y el éxito en los diferentes actividades humanas.

La importancia del procesamiento de información de estas áreas radica en que éste es fundamental para la experiencia autoconciente (Verdejo et al; 2004), ya que, su función incluye múltiples procesos y representaciones cognitivas, motivacionales, emocionales, afectivas, y conductal, los cuales se relacionan e interactúan entre si, por lo que su afectación funcional tiene consecuencias muy heterogéneas e importantes en las conductas más complejas del humano (Muñoz et al., 2001; Verdejo et al., 2004).

En resumen esta área se encarga de integrar, interpretar la información proveniente de otras zonas del cerebro, lo anterior con el fin de organizar, orientar y utilizar dicho análisis para la acción, la iniciación de la conducta, así como, su monitoreo y cambio de pautas de acción con el fin de responder mejor a las exigencias del medio.

#### **-Regiones de la corteza prefrontal.**

La corteza prefrontal se divide funcionalmente en 3 regiones para su estudio: región dorsolateral, región orbitofrontal y la región medial o anterior (Flores, 2006). En al figura 5 se exponen dichas regiones.



Figura 5 Corteza Prefrontal. 1) Orbitofrontal, 2) Dorsolateral, 3 y 4) Medial.

### **-Corteza frontal dorsolateral**

La corteza frontal dorsolateral es la región más grande y filogenéticamente más nueva de la corteza frontal, presenta un desarrollo y organización funcional exclusivos de la especie humana (Stuss & Levine, 2000 en: Flores; 2006).

El área dorsolateral se encuentra estrechamente relacionada con las siguientes habilidades cognitivas: memoria de trabajo, atención selectiva, formación de conceptos, flexibilidad mental (Verdejo et al, 2004), generación de hipótesis, solución de problemas, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación (Stuss & Alexander, 2000 en: Flores, 2006). Así mismo, alteraciones en esta región se han visto relacionadas con déficit en la programación motora, fluidez verbal, disociación entre la conducta verbal y motora, una mayor indiferencia y aplaneamiento afectivo (Muñoz et al., 2001). Se ha encontrado que esta área participa también en los aspectos psicológicos evolutivos más recientes del humano como la cognición social y la conciencia autoconsciente o autoconocimiento (integración entre la conciencia de sí mismo y el conocimiento autobiográfico), logrando una completa integración de las experiencias emocionales y cognitivas de los individuos (Stuss & Levine, 2000, en: Flores; 2006).

El déficit en el funcionamiento de esta área se ha visto relacionado con la inflexibilidad que caracteriza la conducta adictiva (Fernández, 2006)

### **-Corteza Orbitofrontal**

Esta región se encuentra estrechamente relacionada con el sistema límbico (Verdejo et al., 2007) y su función principal es el procesamiento y regulación de emociones y estados afectivos, así como la regulación y el control de la conducta (Damasio, 1998 en: Flores, 2006). Se encuentra involucrada en el procesamiento del refuerzo y la recompensa, en la toma de decisiones relacionadas con estados afectivos (y situaciones inciertas) y basadas en la estimación del riesgo-beneficio de las mismas (Bolla et al, 2003). Por otro lado esta área se ha visto relacionada también con la capacidad de inhibición de la interferencia de estímulos exteriores e interiores (autocontrol).

La afección de esta región puede asociarse con cambios en la personalidad como comportamientos irresponsables, conductas impulsivas por ejemplo: incapacidad de interrumpir conductas autodestructivas, y en general un comportamiento irritable, desinhibido y egocéntrico, además muestran falta de juicio social, por lo que se ha dicho que esta área es de suma importancia en aspectos de ajuste social y personal (Bolla et al; 2003, Muñoz et al., 2001). En general en la alteración de este sistema sucede una pérdida de control inhibitorio que se refleja en distintas funciones, procesos y patrones de conductas.

En cuanto a las conductas adictivas, la alteración en el funcionamiento de la región orbitofrontal se ha visto relacionada con fenómenos como el: “binge”, “craving” y el consumo compulsivo, debido a la pérdida de control inhibitorio que está presente en el proceso adictivo (Bolla et al, 2004; Fernández, 2006; Goldstein y Volkow, 2002).

### **-Corteza prefrontal-anterior o medial.**

Esta región incluye la corteza del cíngulo anterior y se encarga de tareas cognitivas de alto nivel, tales como; atención sostenida (regulación y esfuerzo atencional), detección y solución de conflictos, respuesta de inhibición, metacognición, monitoreo del desempeño y retroalimentación valorando los errores de la ejecución (Bolla et al., 2004, Verdejo et al., 2004). Lo anterior se lleva a cabo gracias a su procesamiento de señales

somática-emocionales que sirven como guían para verificación y regulación de la cognición, de las emociones y las conductas (Verdejo et al; 2004).

Se ha encontrado que la alteración del funcionamiento zona medial-frontal (anterior) o del cíngulo anterior, puede impedir el monitoreo e inhibición comportamientos inapropiados o inadecuados. (Bolla et al, 2004). También se ha visto que la afectación de este circuito se ha visto relacionada con la alteración de las capacidades volitivas, mostrándose los pacientes abúlicos, con poca iniciativa, interés e imaginación, por lo que se ha planteado que esta región se encarga de la regulación de los estados motivacionales (Muñoz et al., 2001).

El área prefrontal anterior y la orbitofrontal, tienen una importante participación en el proceso adictivo, ya que, se encargan de la conciencia de las experiencias de intoxicación, la expectativa del consumo y de la importancia dada al reforzador de los efectos de la droga (Goldstein y Volkow, 2002)

### **3.6 Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas**

Una forma de conocer indirectamente el funcionamiento de la corteza prefrontal y saber si existe daño en ella, es evaluando las funciones ejecutivas. Existen diversas pruebas para medir estas funciones frontales, pero su exploración es limitada debido a su uso individual, es decir, las pruebas miden exclusivamente alguna región de la corteza prefrontal o solo se incluyen pocas pruebas de distintas áreas, lo anterior no permite un análisis general de las funciones ejecutivas y su exploración a fondo de cada una de las regiones implicadas. Además estas pruebas frecuentemente no cuentan con la adaptación y estandarización en población mexicana, ni tienen normas de edad y escolaridad lo cual contribuye a su uso limitado.

La “Batería de funciones frontales y ejecutivas” (Flores, Ostrosky-Solís y Lozano, 2008; Arias Ostrosky-Solís, 2008; Ostrosky-Solís, Madrazo y Vélez, 2008) , es una batería neuropsicológica, construida en el Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología de la Facultad de Psicología de la UNAM., adaptada y estandarizada en población mexicana, cuenta con normas de escolaridad y edad (de 6-85 años), tiene como objetivo evaluar 3 distintas áreas de la corteza prefrontal; orbitofrontal-frontal,

dorsolateral y prefrontal anterior, y cuenta con tareas o subpruebas específicas para cada región mencionada lo que permite una exploración completa de la corteza prefrontal. A continuación se exponen las distintas subpruebas organizadas por áreas, así como sus objetivos de cada una de estas (tomadas del manual de la batería).

**-Región dorsolateral:**

- 1) **LABERINTOS:** el objetivo es evaluar las capacidades de control motriz y planeación viso-espacial. Esta prueba consta de cinco laberintos, los cuales van incrementando la dificultad en el proceso de planeación viso-espacial, se toma el tiempo de la ejecución, y se registra las veces que toca y atraviesa las paredes, así como las veces que entra en caminos sin salida. El mejor desempeño está en función del menor tiempo y menor cantidad de errores cometidos.
- 2) **SEÑALAMIENTO AUTODIRIGIDO:** se evalúa la capacidad de memoria de trabajo viso-espacial en una tarea auto-dirigida. Se le da al sujeto una carta con 25 figuras y se le pide que señale cada figura, sin repetir (perseveración) ni omitir ninguna figura, con la instrucción extra, que las figuras no deben señalarse de forma contigua en el cuadrante inmediato, sino de forma salteada. Se registra el tiempo, las perseveraciones, omisiones y los aciertos, y de esto dependerá el puntaje.
- 3) **ORDENAMIENTO ALFABÉTICO DE PALABRAS:** el objetivo es evaluar la capacidad para mantener información en la memoria de trabajo y manipularla de forma mental. La prueba consiste en tres listas de palabras bisilábicas, la primera lista contiene palabras que comienzan con vocal, la segunda comienza con consonantes y la última lista comienza con vocales y consonantes. Se tienen hasta cinco ensayos para reproducir correctamente la lista de palabras. La finalidad es reproducir la lista en el menor tiempo posible, y no cometer de errores al ordenar la lista, omisiones o perseveraciones.
- 4) **RESTAS CONSECUTIVAS:** Evalúa la capacidad para desarrollar operaciones mentales consecutivas e inversas. Consta de 2 tareas, éstas implican realizar una resta consecutiva, en ambos casos se pide que a partir del número especificado (100 ó 40) se vaya restando de forma consecutiva (de 7 en 7 o de 3 en 3), hasta que llegue a cero. Se cronometra el tiempo, el objetivo es realizar la prueba en el menor tiempo posible cometiendo la menor cantidad de errores posibles.

- 5) **SUMA CONSECUTIVA.** El objetivo de esta tarea es medir la capacidad para desarrollar operaciones mentales consecutivas. La tarea consiste en desarrollar una suma consecutiva (5 en 5) empezado por el uno se le indica a la persona que se detenga cuando haya llegado al 101. Se mide el tiempo de la ejecución y se contabilizan los errores.
- 6) **CLASIFICACION DE CARTAS.** Evalúa los siguientes procesos: Capacidad para generar hipótesis de clasificación, para inhibir una respuesta equivocada y evitar la tendencia a utilizarla de forma repetitiva (flexibilidad mental) y capacidad para mantener una conducta en relación a reforzamiento positivo. Esta prueba consiste en la categorización de 64 cartas por color, forma o número, tendiendo como base una lamina con la que se guiarán. El evaluador tendrá un criterio de clasificación y el sujeto tendrá que encontrarlo, esto sucederá, ya que el evaluador le indicará cuando la clasificación sea correcta o no. El criterio será cambiado durante la prueba por lo que el sujeto tendrá que cambiar también su forma de clasificación. Se registra el tiempo de la ejecución, los errores cometidos, las perseveraciones, perseveraciones de criterio, errores de mantenimiento y los aciertos.
- 7) **GENERACION DE CLASIFICACIONES SEMÁNTICAS** El Objetivo es evaluar la capacidad de abstracción por medio de la generación de categorías abstractas (tipo de categorías), así como también la capacidad de “productividad”, evaluadas por el número de categorías producidas y el número de elementos contenido en cada una de ellas. En esta prueba consiste en darle una lámina al sujeto con diferentes dibujos de animales y se le pide que realice criterios de clasificaciones de esos animales y que mencione los que pertenece a cada grupo puede volver a mencionar diversas figuras en clasificaciones diferentes. La finalidad es hacer la mayor cantidad posible de agrupaciones en 5 minutos. Los grupos se clasifican por 1) concretas: describen características perceptuales o físicas de los animales (“tienen cuatro patas”, “son grandes”, etc.), 2) funcionales: Describen propiedades activas de los animales (“son peligrosos”, “son rápidos”, “muerden”, “viven en...” etc.) 3) abstractas: Definen propiedades semánticas-abstractas de los animales (mamíferos, domésticos, marinos, etc.).

- 8) FLUIDEZ VERBAL: Esta prueba evalúa la capacidad de fluidez verbal. Se le pide al sujeto que mencione en un minuto todos los verbos que pueda. Se registran las perseveraciones e intrusiones.
- 9) TORRE DE HANOI: Evalúa la capacidad de planeación secuencial, la cual requiere de realizar diversos pasos intermedios en una secuencia para llegar a una meta final. Esta prueba se conforma de dos tareas, la primera con tres fichas y la segunda con cuatro. Se colocan tres fichas (de la más grande a la más pequeña) en uno de los postes, se coloca frente a la persona y se le pide que pase las fichas de ese poste hasta el poste del extremo opuesto y que queden en este mismo orden. Puede mover las fichas a cualquiera de los postes y solamente se puede mover una ficha a la vez, no puede tomar más de una ficha. Una ficha chica no puede estar en ningún momento por debajo de una ficha más grande. Para la tarea de 4 fichas se dan las mismas instrucciones. Se registra el tiempo en cada tarea, el tipo de error y el número de movimientos realizados hasta completar el arreglo original en el poste opuesto. El objetivo es realizar la tarea en la menor cantidad de movimientos posibles, en el tiempo más corto y sin errores.
- 10) MEMORIA DE TRABAJO VISO-ESPACIAL: Evalúa la capacidad de la memoria de trabajo viso-espacial para un orden específico de figuras. Se le pide a la persona que reproduzca el orden de señalamiento de una serie de figuras. La tarea consta de 4 listas que van incrementando en el número de figuras, desde 4 hasta 7. Por cada lista de palabras, se proporcionan dos ensayos. Se registran las sustituciones, las perseveraciones y los errores de orden. Se toma en cuenta la secuencia máxima de ejecución.

### **-Región orbitofrontal**

- 11) EFECTO STROOP (FORMA A): Evalúa la capacidad para inhibir una respuesta altamente automatizada (leer) y producir otra (nominar el color). Se le da una lámina al sujeto la cual contiene 14 columnas con palabras impresas en diferentes colores. Se le pide que lea lo más rápido posible las columnas con las palabras, pero que cuando vea una palabra subrayada, tiene que mencionar el color con el que esa palabra está pintada. Se cronometra el tiempo y el objetivo es cometer la menor cantidad de errores.

12) JUEGO DE CARTAS: El objetivo es evaluar la capacidad para determinar relaciones riesgo-beneficio y obtener el mayor provecho de ellas en la toma de decisiones. Esta prueba consiste en cinco grupos de cartas que la persona tiene que escoger a criterio propio con el objetivo de lograr la mayor cantidad de puntos posibles en un tiempo límite de 5 minutos. Los grupos 1 al 5, contienen cartas con valor de 1 a 5 puntos respectivamente. Estas cartas se colocan en fila enfrente de la persona y son las cartas que seleccionará. Enfrente de cada uno de estos grupos de cartas, se colocan las cartas de castigo que corresponden a cada grupo. Para las cartas de 1 el castigo es de -2, para las cartas de 2 el castigo es de -3, para las de 3 el castigo es de -5, para las de 4 es -8 y para las de 5 es de -12 (cada grupo de cartas tiene una numeración que las distingue). La frecuencia de estos castigos varía de acuerdo al valor de las cartas, entre mayor valor, mayor frecuencia de castigos. Estas cartas de castigo se colocan de forma que la persona no vea qué números contiene. La suma de los castigos se le restan a los puntos obtenidos. Además se calcula el porcentaje de cartas de riesgo alto (4 y 5). La finalidad es que el sujeto procese la información de riesgo de las cartas de más altos puntos y que sus elecciones con el paso de la prueba sea menos riesgosas y que por el contrario tome las cartas que más beneficios de le den, y así la cantidad de puntos se mayor.

13) EFECTO STROOP Forma B: el objetivo es evaluar la capacidad para inhibir una respuesta altamente automatizada (leer) siempre que se presenta una palabra. Se presenta al sujeto una lamina que contiene 14 columnas con palabras impresas en diferentes colores y se le da la siguiente instrucción: “Lea cada palabra columna por columna, iniciando con las columnas de la parte superior y continuando con las de abajo. Cuando yo señale una columna con mi dedo y diga “color”, usted debe mencionar en toda esa columna el color en que están escritas las palabras y así iremos alternando cada columna hasta terminar la prueba”. Se registra el tiempo de ejecución y los errores.

#### **-Región prefrontal anterior.**

14) SELECCIÓN DE REFRANES: Se evalúa la capacidad de selección del significado abstracto por medio de la comparación entre varias alternativas posibles. Esta prueba consiste en cinco refranes, para los cuales se presentan tres

probables opciones de repuesta, se tiene que seleccionar la que mejor describa el significado del refrán. Se cuenta el tiempo de la ejecución

15) METAMEMORIA: el objetivo es evaluar el proceso de metamemoria (monitoreo y control metacognitivo). Esta prueba consiste en memorizar una lista de 9 palabras bisilábicas durante cinco ensayos. Se le pide al sujeto que prediga cuantas palabras aprenderá en el primer ensayo, y a continuación que las diga, después de la ejecución se le dice cuantas aprendió, y el siguiente ensayo se da la misma instrucción, y lo mismo en los 5 ensayos. El fin es que la persona ajuste su predicción según las palabras que va aprendiendo. Los errores se obtienen a través de la resta del número predicho de palabras y el número de palabras dichas en cada ensayo. Los errores positivos resultan de la sobrestimación del número de palabras predichas por el sujeto. Los errores negativos resultan de la subestimación del sujeto. Se toman en cuenta las Intrusiones y las perseveraciones.

### **Calificación**

En esta prueba se da un puntaje total del desempeño de las funciones ejecutivas, además, se da un total de puntos por cada área evaluada: dorsolateral, orbitofrontal y prefrontal anterior. De estos cuatro totales, se ofrece un puntaje crudo por medio de las normas por edad y escolaridad se obtienen los puntajes normalizados ( $M= 100$ ,  $DE=15$ ), así mismo, estos puntajes totales se pueden clasificar en: normal alto (116 en adelante), normal (85-115), alteración leve a moderada (70-84) y alteración severa (69 o menos).

Con el fin de observar el desempeño de los sujetos a través de la prueba, e identificar los puntos altos y bajos de la ejecución, así como ubicar las subpruebas y áreas problemáticas y las conservadas, se puede realizar el perfil del desempeño con los puntajes crudos, el cual también está dado por rangos de edad y escolaridad.

### **Conclusión.**

Para los objetivos de este trabajo se utiliza la evaluación neuropsicológica, ya que, es una herramienta muy importante en la investigación, debido a todos los beneficios expuestos. Se empleó la “Batería de funciones frontales y ejecutivas” (Flores, Ostrosky-Solís y Lozano, 2008; Arias Ostrosky-Solís, 2008; Ostrosky-Solís, Madrazo y Vélez,

2008), ya que, la conforman una gama amplia de pruebas para evaluar la corteza prefrontal en sus distintas áreas, además esta estandariza en población mexicana y cuenta con normas de edad y escolaridad.

## **CAPITULO IV. EFECTOS NEUROPSICOLOGICOS DEL CONSUMO A LA COCAINA.**

### **4.1 Efectos del consumo de la cocaína en la corteza prefrontal**

Se han reportado diversas alteraciones en el funcionamiento y estructura del cerebro debido al consumo de la cocaína, estas son las evidencias.

El consumo de cocaína produce cambios químicos en el cerebro, los cuales tienen consecuencias directas en su funcionamiento y estructura (Bolla et al., 2004). Se ha postulado que los deterioros por el consumo de esta sustancia se deben al efecto de neuroadaptación por la sobreestimulación de las vías dopaminérgicas y la consecuente hipoactivación de dichos circuitos una vez abandonado el consumo. Y se han observado reducciones persistentes de la concentración basal de los receptores y los transportadores dopaminérgicos en el estriado y el córtex prefrontal en consumidores de cocaína. No obstante, también se ha encontrado evidencia de alteraciones de los circuitos serotoninérgicos en consumidores de cocaína. (Verdejo, Pérez, Sánchez, Rodríguez y Gómez; 2007).

Apoyando esta hipótesis se encuentran los siguientes resultados. Se ha reportado la existencia de alteraciones morfológicas por el consumo de cocaína, especialmente en regiones prefrontales y regiones límbico-subcorticales. Estudios recientes han revelado alteraciones de la sustancia blanca localizada entre las regiones prefrontales inferiores y la corteza insular y la amígdala, por lo que pueden asociarse con disrupciones del circuito orbitofrontal. También se han encontrado reducciones en la integridad de las fibras de la sustancia blanca en la sección anterior del cuerpo calloso que pueden también relacionarse con las alteraciones de la corteza frontal y el déficit en las funciones ejecutivas (Verdejo et al.; 2007). En consumidores crónicos de cocaína se ha encontrado reducciones de la concentración de la sustancia gris en regiones prefrontales, como: la corteza insular, orbitofrontal y cíngula de pacientes cocainómanos (Caballero; 2005; Verdejo et al., 2007). Goldstein y Volkow (2002) mencionan que en los últimos estudios realizados, reportan una correlación negativa entre normalidad en el volumen de la corteza prefrontal y los años de consumo de cocaína, lo que sugiere un efecto acumulativo.

En diversos estudios se han detectado alteraciones en el flujo sanguíneo, la perfusión y el metabolismo regional del cerebro en consumidores de cocaína, las áreas más afectadas son las corticales prefrontales, incluyendo la corteza del cíngulo anterior y la corteza prefrontal lateral (Bolla et al., 2004; Verdejo et al., 2007).

Se ha reportado una relación consistente entre las alteraciones estructurales de la corteza prefrontal, y los resultados en estudios de imagen funcional. Se encuentra actividad reducida en respuesta a las demandas de tareas de memoria de trabajo, inhibición y toma de decisiones, en dichas tareas la corteza prefrontal juega un papel muy importante. Se observan también correlaciones significativas entre el metabolismo basal de las áreas prefrontales y el rendimiento en tareas de función ejecutiva. Por lo que se concluye, que las alteraciones observadas pueden contribuir a explicar los déficits cognitivos y motivaciones de los consumidores de cocaína (Verdejo et al., 2007).

#### **4.2 Funciones ejecutivas y consumo de cocaína**

Las alteraciones en el funcionamiento de la corteza prefrontal, se expresa claramente en el bajo desempeño neuropsicológico de sujetos consumidores o exconsumidores de cocaína. En diversas investigaciones se han encontrado alteraciones en diversos procesos neuropsicológicos entre estas el aprendizaje y las funciones ejecutivas. (Caballero; 2005, Jovanosky, Erb y Zakzanis; 2005 Verdejo et al.; 2007).

Jovanosky et al., en el 2005, realizaron un metanálisis en donde se incluyeron 15 estudios (las características de estos se muestran en la tabla 2), los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) Publicación entre 1987-2002, 2) Incluyeran pacientes con abuso o dependencia a la cocaína según el DSM- III-R o IV y 3) Inclusión de grupo control para comparar los resultados del grupo experimental.

Los autores encontraron un claro consenso en cuanto a la alteración de la funciones ejecutivas, pero el grado y el tipo de las anormalidades del funcionamiento tuvo una gran variabilidad la cual dependió de las diferentes prueba utilizadas y sensibilidad de estas, ya que en tareas muy sencillas tuvieron un funcionamiento relativamente normal y en tareas más complejas el deterioro fue evidente. Se reporta mayor deterioro en

funciones ejecutivas como: la memoria de trabajo, atención sostenida y dividida, control inhibitorio (Stroop), flexibilidad mental y categorización. Los autores sugieren que estas funciones más complejas o tardías en el procesamiento son más sensibles al consumo de cocaína.

Estos resultados fueron consistentes con lo reportado en estudios de neuroimagen y neuroquímica (Bolla et al., 1998; Yamasaki, LaBar y McCarthy, 2002 en Jovanosky et al., en el 2005), en donde se ha asociado el uso de la cocaína con anomalías en el funcionamiento de la corteza del cíngulo anterior y de la corteza orbitofrontal.

En este metanálisis se incluyeron estudios en donde se evaluaron consumidores de cocaína y abstinentes de esta sustancia (rango: 0 a 3 años de abstinencia), lo cual por un lado puede ser una limitación o la explicación de la varianza de los resultados, pero por otro sugiere que los deterioros observados por el uso de la sustancia tienen una persistencia aun cuando la sustancia se abandona. Los autores afirman que son un basto número de estudios en donde se reporta que las alteraciones cerebrales y los déficits cognitivos persisten aun después de largos periodos de abstinencia. Manschereck et al, (1990) menciona que los efectos de recuperación en algunas habilidades cognitivas después de la abstinencia de cocaína son mínimas (Jovanosky et al., 2005). Sin embargo, el tema de la persistencia de los efectos del uso de la cocaína no ha sido del todo aclarado.

**TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**

<b>Variables demográficas</b>	<b>N= 15 estudios</b>	<b>M</b>	<b>DE</b>	<b>RANGO</b>
Muestras de consumidores de cocaína		34	15	16-61
Muestras sujetos control		36	32	16-138
<b>Características de consumidores de cocaína</b>				
Edad		34	4	26-40
Porcentaje de hombres		87	17	53-100
Educación		12.2	2.2	5.4-14.1
Tiempo de abstinencia (días)		128.7	317.0	0-1076

Se muestran la media, la desviación estándar y el rango de valores para las variables demográficas. N= 15 estudios. Total consumidores de cocaína= 481 Total sujetos control= 586

### **4.3 Efectos del consumo de la cocaína: Persistencia vs Recuperación**

Aunque existe un consenso casi general de la evidencia de alteración neuropsicológica, en particular en el funcionamiento ejecutivo debido al consumo crónico de la cocaína, hay controversia en cuanto al perfil del déficit específico, así como también, en el tema de la persistencia (o recuperación) de los efectos en abstinencia, ya que los resultados de diversas investigaciones son en ocasiones contradictorios.

Algunos estudios muestran evidencia de efectos residuales del consumo de cocaína a largo plazo, por ejemplo:

En un estudio realizado por Di Sclafani et al., (2002), en donde el objetivo principal fue conocer si el desempeño neuropsicológico era diferente entre un grupo de abstinentes de crack y un grupo de exconsumidores de crack y alcohol, y explorar si existían diferencias en la ejecución de estos grupos con una abstinencia de 6 semanas y 6 meses, con el fin de saber el patrón de recuperación o la persistencia de las alteraciones.

Se evaluaron 29 sujetos control, 57 en abstinencia de 6 semanas (20 solo crack y 37 crack y alcohol), y 41 sujetos en abstinencia tardía (13 crack y 20 crack y alcohol). Los sujetos dependientes cumplían con los criterios de dependencia al crack o al alcohol y crack del DSM-IV, además se incluyeron sujetos que cumplían criterios de abuso a otras sustancias según el DSM-IV, pero no con dependencia. A los tres grupos diferentes se les aplicó la batería neuropsicológica MicroCog<sup>\*</sup>, a la cual se agregaron subtest para medir fluidez verbal, habilidades motoras y psicomotoras. La batería final consto de 9 áreas para examinar: 1) Atención, 2) Funciones Ejecutivas, 3) Procesamiento espacial, 4) Codificación (Memoria), 5) Evocación (Memoria), 6) Tiempos de reacción, 7) Fluidez verbal, 8) Funciones Psicomotoras y 9) Motoras. Para su calificación se incluyó un puntaje global de alteración clínica, además del puntaje total de la prueba.

Los resultados fueron los siguientes: se encontró alteración significativa en ambos grupos dependientes en comparación con el grupo control, el desempeño fue más bajo en general, sin embargo, los efectos más pronunciados se encontraron en tareas de funciones ejecutivas (medidas con subpruebas de analogías, categorización y fluidez

---

\* MicroCog: Evalúa el funcionamiento cognitivo mediante 18 subpruebas que miden el desempeño en atención, funciones ejecutivas, procesamiento espacial, codificación y evocación en memoria, calculo y tiempos de reacción.

verbal) y de procesamiento espacial. El patrón y la magnitud de la alteración fueron similares en ambos grupos en abstinencia. Y el bajo desempeño permaneció aun después de 6 meses de abstinencia en ambas muestras experimentales, y las mejorías que se observaron fueron principalmente en tareas de memoria, cuyas pruebas eran propensas a recordarse en una segunda aplicación sin un material alternativo. También se encontró una correlación entre los resultados en ambos periodos de abstinencia con la dosis y la cronicidad del consumo.

Este estudio es muy completo y explora dos tipos de consumidores, por lo que ofrece valiosas aportaciones, sin embargo; una de sus limitaciones más importantes fue el uso o abuso de otras sustancias ilegales por parte de los sujetos experimentales, lo anterior pudo contaminar los resultados.

En otra investigación se demostró la persistencia de las alteraciones en un periodo de tiempo más largo. Toomey et al., en el 2003 compararon el desempeño en pruebas neuropsicológicas de 50 gemelos, en donde uno de ellos había presentado consumo de psicoestimulantes (cocaína y anfetaminas) y el otro hermano no tenía historia de abuso de ninguna sustancia. Encontraron déficit en el desempeño neuropsicológico en el grupo experimental, específicamente en atención y habilidades motoras, dicha alteración en el funcionamiento persistió aún con un año de abstinencia. No obstante, el grupo control puntuó más bajo en la tarea de vigilancia. Ambos tipos de puntajes los que reflejaron desventajas y ventajas, se correlacionaron con la cantidad de consumo, aunque en el primer caso dichas asociaciones fueron fuertes, en el segundo las correlaciones fueron baja.

La muestra tuvo diversas limitaciones ya que, estuvo contaminada con el uso de la anfetamina y cannabis (en algunos de ellos), además los sujetos fueron militares en la guerra de Vietnam, por lo que pueden tener otra serie de características (depresión, estrés post-traumático, trastornos de ansiedad, etc.) que afecten los resultados.

Un estudio que reporta evidencia sobre efecto de recuperación una vez abandonado el consumo es el realizado por Bartzokis et al., (2000). Ellos evaluaron 6 sujetos en abstinencia de cocaína con más de 4 días (rango de 4 a 21 días) y 6 consumidores de cocaína activos (pero no bajo los efectos agudos del consumo, de 1 a 3 días sin

consumo). Se le aplicó una prueba que mide flexibilidad mental (Wisconsin Card Sorting Test<sup>\*</sup>) relacionada con el área prefrontal dorsolateral, otra que evaluaba el aprendizaje verbal (California Verbal Learning<sup>\*</sup>) relacionada con la región temporal izquierda y por último se examinó la capacidad para la toma de decisiones (Iowa Gambling Task<sup>\*</sup>) asociada con la corteza prefrontal ventromedial, las dos primeras se utilizaron como tareas control, ya que, la hipótesis estaba en función de la capacidad de toma de decisiones.

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las dos primeras tareas, sin embargo, si en la tercera, el grupo en abstinencia puntó significativamente más alto que el grupo dependiente a la cocaína, lo que sugiere una mejoría a los 4 días de abstinencia en el procesamiento de toma de decisiones, es decir, se valora mejor el riesgo y se toman decisiones más ventajosas. Los autores señalan que son los efectos agudos de la cocaína los responsables de un mal desempeño en toma de decisiones y que existe una recuperación relativamente rápida de dicha función. Además mencionan que posiblemente la cocaína tiene un efecto específico en la corteza prefrontal ventromedial. Las limitaciones de este estudio son: el tamaño de la muestra (12 sujetos), no incluyeron a un grupo control con quien comparar ambas ejecuciones, los resultados no se clasificaron según las normas, por lo que no fue posible saber si el desempeño de ambos grupos fue normal o tuvo desviaciones clínicas. El tiempo de abstinencia de los sujetos, representa dos desventajas: 1) los síntomas del síndrome de abstinencia pueden influir en los resultados, 2) la eliminación completa de la cocaína no ha sucedido hasta las 3 semanas de abstinencia aproximadamente (Llopis, 2001).

Por otro lado Bolla et al., en 2003 evaluaron el desempeño de 13 sujetos control y de 13 sujetos con 25 días de abstinencia a la cocaína, en una tarea que evalúa la toma de decisiones basada en la valoración riesgo beneficio (Iowa Gambling Task), además les realizaron una Tomografía por Emisión de Positrones (PET) mientras ejecutaban la

---

\*Wisconsin Card Sorting Test: consiste en la categorización de 128 cartas por color, forma o número, tendiendo como base una lámina con la que se guían. El sujeto tiene que encontrar el criterio que el evaluador tiene mediante la indicación de correcto o incorrecto. Los criterios se van cambiando.

\* California Verbal Learning: Consistente en 5 ensayos de aprendizaje de una lista de 16 palabras divididas en categorías conceptuales. Se le pide al sujeto que reproduzca de manera inmediata las palabras de la primera lista y luego por categorías, éste último con una pausa de 10 minutos.

\* Iowa Gambling Task: Se presenta al sujeto cuatro conjuntos de cartas todas dan dinero, pero unas dan más que otras, además unas cartas traen consigo castigos que son sustraer parte del dinero. El objetivo es conseguir la mayor cantidad de dinero. El sujeto tendrá que encontrar las cartas más beneficiosas.

prueba. Encontraron un peor desempeño en el grupo de abstinentes, además una menor diferencia en las elecciones entre los ensayos, lo que los autores describen como un menor aprendizaje, pero estas diferencias en el desempeño entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas.

Se observaron anormalidades en la actividad cerebral; durante la ejecución de la prueba el grupo de abstinentes mostró mayor activación en la corteza orbitofrontal derecha, menor activación en la corteza dorsolateral derecha y en la corteza prefrontal medial izquierda, lo que sugiere que exconsumidores de cocaína tienen anormalidades persistentes en circuitos cerebrales relacionados con la toma de decisiones. Los autores aclaran que la mayor activación en el área orbitofrontal en los abstinentes probablemente refleje diferencias en la anticipación del refuerzo mientras que la menor activación en área dorsolateral puede significar diferencias en la planeación y memoria de trabajo, lo que explicaría la peor toma de decisiones característica de consumidores y exconsumidores de cocaína (siguen consumiendo a pesar de los costos negativos). Se reportan correlaciones entre las dosis de cocaína usada con las anormalidades encontradas en el funcionamiento de la corteza cerebral.

Se han observado alteraciones estables de la perfusión y metabolismo cerebral en regiones prefrontales, así como en su estructura y funcionalidad (Verdejo et al.; 2007). Por ejemplo: Chang, Ernst, Stricklan y Mehringer (1999), con 64 exconsumidores de cocaína, con más de 5 meses de abstinencia, con una edad de entre 18 y 39 años. Mediante un análisis metabólico, encontraron en el grupo experimental muerte y disfunción neuronal, en la materia blanca en los hombres y en la materia gris en mujeres, en ambos casos las alteraciones se reportan en regiones prefrontales. Este estudio es importante ya que demuestra la persistencia de las alteraciones por el consumo de cocaína aun con un periodo de más de 5 meses de abstinencia, en personas jóvenes. Además demuestra diferencias que los hombres y mujeres responden diferente a los efectos de la cocaína. Chang, Ernst, Stricklan y Mehringer (1999),

Los resultados en ocasiones no demuestran alteraciones claramente en determinadas funciones ejecutivas, aunque si se encuentran anormalidades en áreas cerebrales correspondientes a las funciones evaluadas. En el 2004 Bolla et al., realizaron una investigación en donde evaluaron 13 sujetos con 23 días de abstinencia de cocaína y 13

sujetos controles, les aplicaron la prueba del Stroop, la cual es una tarea que demanda el control cognitivo y el monitoreo de la ejecución, esta mide la capacidad de inhibición de respuestas automatizadas a favor de otra menos habitual, al mismo tiempo se les realizaba un PET en la ejecución. El objetivo fue determinar si los exconsumidores de cocaína tenían alguna alteración en el funcionamiento en áreas prefrontales (corteza del cíngulo anterior y corteza prefrontal lateral) relacionadas con esta función ejecutiva.

En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la ejecución de la prueba, sin embargo, la activación cerebral fue diferente: se observó una menor activación en la corteza del cíngulo anterior del lado izquierda y en la parte derecha de la corteza prefrontal lateral y mayor activación en la parte derecha de la corteza del cíngulo anterior, durante la ejecución de la tarea Stroop de interferencia\* ambas alteraciones en el grupo experimental. En esta misma muestra se mostró un menor volumen en ambas áreas (cíngulo anterior y corteza prefrontal lateral). Las anomalías en la activación se relacionaron con la dosis y frecuencia de consumo. En cuanto al Stroop sin interferencia\*, no se reportan diferencias significativas en la actividad cerebral de ambos grupos, lo cual sugiere que el grupo experimental tiende a fracasar o expresar una activación anormal en las tareas cognitivas con mayor demanda.

Los autores concluyen que aún con 23 días de abstinencia a la cocaína, se muestran alteraciones en el funcionamiento y estructura de áreas prefrontales relacionadas con las funciones ejecutivas, y que estas anomalías se correlacionan con el consumo de cocaína. Además aclaran que el hecho de no haber encontrado diferencias en la ejecución de la prueba entre los dos grupos, puede deberse a que mecanismos alternos o compensatorios se han desarrollado para llevar a cabo la función, sin embargo, estos al no ser especializados en un momento de mayor demanda o en periodos de estrés en donde se exija controlar o inhibir una conducta, pueden no responder de forma adecuada ante las exigencias de monitoreo de sí mismo o de situaciones conflictivas.

Estos datos muestran la heterogeneidad de los resultados encontrados en los consumidores y abstinentes de cocaína. Aunque parece muy claro que el consumo de

---

\* Stroop de interferencia: Los colores en que están escritas las palabras no corresponden a lo que dicen. Por ejemplo: rojo esta escrito en color azul.

\* Stroop sin interferencia: El color en el que esta escrita la palabra corresponde al que indica. Por ejemplo: rojo esta escrito en color rojo.

esta sustancia afecta especialmente el funciones ejecutivas como: memoria de trabajo, valoración riesgo-beneficio, control inhibitorio, flexibilidad metal, categorización, atención dividida y sostenida, los artículos expuestos anteriormente reportan diferencias en el grado de alteración de las distintas áreas prefrontales y en los resultados obtenidos en las pruebas relacionadas con dichas regiones. Por otro lado en algunos estudios se muestran claramente las alteraciones del funcionamiento ejecutivo en consumidores o abstinentes de cocaína, en otros solo existe una tendencia y en la minoría no se encontraron diferencias significativas con el resultado del grupo control. En cuanto al tema de la persistencia de los efectos del consumo y la recuperación en la abstinencia existe controversia, en algunos artículos se exponen daños hasta 1 año después de abstinencia y otros mencionan que existe una mejoría del desempeño en el cuarto día de haber abandonado la sustancia. Los estudios expuestos tienen ciertas limitaciones que pueden influir a la varianza en los resultados tales como: contaminación del consumo de otras sustancias, muestras pequeñas, falta de grupo control, etc.

## **CAPITULO V: DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **5.1 Justificación**

#### **-Consumo de la cocaína**

A pesar de los esfuerzos por prevenir el consumo de cocaína, el nivel de consumo se ha mantenido en los últimos años, así mismo, ha alcanzado a población más joven (ENA, 2002). La cocaína se ha relacionado con diversos tipos de problemas de salud, tales como afecciones: cardiacas, respiratorias, vasculares, endocrinas, gastrointestinales y neurológicas (Balcells; 2001). También se ha relacionado con la presencia de síntomas psiquiátricos, problemas psicológicos y sociales (Caballero, 2005; Julien, 2005; Roncero et al., 2001). Por lo que en nuestro país el consumo de cocaína esta afectando de manera importante la calidad de vida de cada vez más personas y más vulnerable.

Según la ENA (2002) es entre los 18 a 34 años en donde se encuentra la mayor prevalencia de consumo de cocaína, por lo que son los adultos jóvenes los más afectados. En este rango las personas se encuentran en una de las etapas de mayor productividad, por lo que representa un problema a nivel social y económico, ya que, estas personas no solo producirán menos que una persona no consumidora, sino que para su rehabilitación se tendrán que destinar más recursos.

Estos puntos hacen considerar la importancia de estudiar factores que influyan en el comportamiento adictivo de la cocaína, ya que, esto nos permitirá prevenirlo y tratarlo adecuadamente, optimizando los programas preventivos y de rehabilitación.

#### **- Funciones Ejecutivas y comportamiento adictivo en la cocaína.**

Uno de estos factores que pueden influir en los fenómenos que caracterizan la dependencia a la cocaína como el consumo compulsivo, las recaídas y el abandono del tratamiento cuando se intenta dejar el consumo de la sustancia, es el hipofuncionamiento de la corteza prefrontal (Bolla et al., 2004; Verdejo et al.; 2007; Volkow y Fowler, 2000).

El deterioro y las alteraciones detectados tanto en la corteza prefrontal como en las funciones ejecutivas tiene gran importancia debido a sus implicaciones en la vida

cotidiana, y debido a que pueden explicar los cambios en el comportamiento por el uso repetido de la cocaína (Woolverton y Johnson; 1992), esto va a tener repercusiones importantes en la funcionalidad del individuo.

El deterioro de las funciones ejecutivas puede influir en la adquisición, la expresión y el mantenimiento del proceso adictivo, y la consecuencias de estas alteraciones en la calidad de vida puede ser un factor de riesgo de recaídas, por lo que es importante evaluar las funciones ejecutivas y conocer el funcionamiento de la corteza prefrontal, en la investigación de la adicción a la cocaína.

#### **-Síntomas de depresión y ansiedad en el consumo de cocaína.**

El consumo de drogas de abuso como la cocaína se ha visto asociado a síntomas de depresión y ansiedad. Estos síntomas pueden ser consecuencia del consumo de cocaína debido a la neuroadaptación, o se pueden deber a factores premorbidos (Goldstein y Volkow, 2002; Khantzian, 1997, Perrine et al, 2008; Rubin et al, 2007). Es importante explorar la prevalencia de estas variables en el fenómeno de la adicción para determinar la comorbilidad psiquiátrica y su influencia en el funcionamiento ejecutivo. También es importante considerar la influencia de estas variables como factores de riesgo para el inicio, desarrollo y mantenimiento de las conductas adictivas.

#### **- Heterogeneidad de los datos.**

Los datos encontrados en diferentes investigaciones muestran la heterogeneidad de los resultados, aunque existe un consenso casi general de la alteración de las funciones ejecutivas por el uso de la cocaína, se reportan diferencias importantes en el grado de alteración de las distintas áreas prefrontales y en los resultados obtenidos en las pruebas relacionadas con dichas regiones. (Bartzokis et al., 2000; Bolla et al., 2003; Bolla et al, 2004; Di Sclafani et al, 2002; Jovanovsky, et al., 2004 y Toomey et al., 2003). Además los datos no son consistentes en lo que se refiere a la persistencia de los efectos del consumo y la recuperación en la abstinencia, en algunos artículos se exponen daños todavía a los 6 meses (Di Sclafani et al, 2002) y hasta 1 año (Toomey et al., 2003) después de abstinencia y otros mencionan que existe una mejoría del desempeño en el cuarto día de haber abandonado la sustancia (Bartzokis et al, 2000)

### **-Limitaciones de otros estudios.**

Los estudios expuestos tienen ciertas limitaciones que pueden influir en la varianza de los resultados, estas son:

1) Tiempo de abstinencia: En la evaluación dentro de los primeros 28 días de abstinencia, pueden influir los síntomas del síndrome de abstinencia (Llopis, 2001). Dentro de las primeras 3 semanas de abandono de la sustancia, existen todavía residuos dentro del cuerpo (Caballero, 2005). En los siguientes estudios se presenta esta limitante: Bartzokis et al 2000, Bolla et al, 2003 y Bolla et al., 2004.

2) La contaminación de la muestra por el uso de otras sustancias como: la marihuana, anfetaminas, opiáceos y/o sedantes, representa una limitante, ya que, es difícil determinar el grado en que influyen el consumo de otras sustancias o la combinación de estas en el daño cerebral. Diversas investigaciones tienen esta limitante: Bolla, 2003; Bolla, 2004; Di Sclafani et al, 2002; Jovanovsky et al., 2004 y Toomey et al., 2003.

3) Características de las pruebas utilizadas: a) Sensibilidad de las pruebas aplicadas como exponen Jovanovsky et al., (2004), es muy importante, ya que, en esto radicarán en gran parte los resultados encontrados. b) Especificidad, la cual depende de la estandarización en la población en que se aplicará y de las normas de edad y escolaridad para cada sujeto. c) En algunos estudios se evalúan solo algunas zonas de la corteza prefrontal con solo una o pocas tareas (Bartzokis et al 2000; Bolla et al 2003; Bolla et al 2004) lo cual limita la exploración completa de la corteza prefrontal, además los resultados nos dan información específica de un solo proceso, y la facilidad que tenga el sujeto en dicha tarea influirá en los datos. Es importante también que se elija una batería que evalúe la corteza prefrontal de forma completa y por áreas, así mismo, que haya un número suficiente de pruebas que evalúen dichas regiones.

4) Características de la muestra: En algunos artículos revisados existen diferencias significativas entre el grupo control y experimental, en edad y escolaridad (Bolla et al, 2003; Di Sclafani et al.; 2002 y Bolla et al., 2004).

5) El tamaño de la muestra es otra limitante, por ejemplo, en los estudios de Bolla et al, 2003 y 2004, sólo se incluyen 13 sujetos control y 13 experimental, por otro lado

Bartzokis et al 2000 sólo evalúan 6 sujetos en abstinencia y 6 consumidores, y en este estudio además no se incluye un grupo control lo cual también es una desventaja.

En resumen, existe la necesidad de diseñar un estudio en donde se explore el funcionamiento ejecutivo de los exconsumidores de cocaína, así como, determinar el efecto residual y la persistencia de las alteraciones por el uso crónico. Es necesario también controlar las variables que afecten la interpretación de los datos. El uso una batería completa que evalúe el funcionamiento general y por áreas de la corteza prefrontal, por medio de diversas tareas, así mismo que cuente con estandarización mexicana y con normas por edad y escolaridad, facilitará este objetivo. La “Batería de funciones frontales y ejecutivas” (Flores, Ostrosky-Solís y Lozano, 2008; Arias Ostrosky-Solís, 2008; Ostrosky-Solís, Madrazo y Vélez, 2008) (expuesta en el capítulo 3), cumple con estas características.

#### **-Características de la muestra.**

A partir del análisis y crítica de los puntos anteriores se establecieron los siguientes criterios para reclutar la muestra experimental.

1) El grupo experimental cumplió con el criterio de 1 a 6 meses de abstinencia. Se determinó un mes como mínimo, ya que, a pesar de que el síndrome de abstinencia raramente tienen fases bien definidas, y los síntomas algunas veces aparecen meses o hasta años después de haber abandonado la sustancia, en un estudio realizado en el 2000 (Coffey et al., en: Llopis, 2001), se encontró que en pacientes ambulatorios (como los evaluados en este trabajo) no se encontraron las etapas típicas de dicho síndrome, ni los trastornos de sueño ni cognitivos. Además de que el craving era muy bajo, a los 28 días de abstinencia (Llopis, 2001). También es importante evaluar cuando la sustancia se ha eliminado por completo del cuerpo (10-20 días de abstinencia). Se establecieron 6 meses de abstinencia como límite, para determinar si existe recuperación o si las alteraciones persisten en los primeros 6 meses de abstinencia.

2) Se investigaron los efectos del consumo de la cocaína en la población más afectada, que es de los 18 a los 34 años (ENA, 2002). No existe un basto número de estudios en donde se reporten los efectos del consumo de la cocaína en esta edad, la mayoría de los estudios realizados han sido en adultos de 30 años en adelante (Bartzokis et al, 2000;

Bolla, 2003; Bolla, 2004; Di Sclafani et al, 2002; Jovanovsky et al., 2004; Toomey et al., 2003, etc.)

3) Los abstinentes de cocaína, no tenían historia de consumo de ninguna otra sustancia ilegal. Solo se incluyó el consumo de alcohol para esta muestra, pero dicho consumo fue según el Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT), seguro o riesgoso pero no dañino (Saunders, Aasland, Babor, De la Fuente y Grant, 1993). Aunque este test no da un diagnóstico, se puede atribuir el primer rango a uso responsable, el segundo (riesgoso) a abuso y el dañino una fase de entre el abuso-dependencia. Se permitió este criterio de consumo mezclado debido a la dificultad de encontrar sujetos con un uso exclusivo de esta droga y por la posibilidad de generalizar de los datos de estos resultados, ya que la gran mayoría de los consumidores de cocaína consumen también alcohol. Además no se han encontrado diferencias significativas entre el perfil neuropsicológico de abstinentes de crack y exconsumidores de crack y alcohol dentro de los 6 meses de abstinencia (DiSclafani et al 2002), lo cual sugiere que el uso del alcohol no es un factor que altere los resultados.

## **5.2 Metodología**

### **a) Preguntas de investigación.**

¿Existen deficiencias significativas en el perfil neuropsicológico de sujetos en abstinencia de cocaína en comparación con sujetos controles?

¿Existen alteraciones neuropsicológicas en el funcionamiento ejecutivo en abstinentes de cocaína?

### **b) Objetivos**

*Objetivo general:*

Evaluar el efecto del consumo de la cocaína en las funciones ejecutivas, con una abstinencia de 1 a 6 meses, así mismo, describir las alteraciones específicas por el uso de dicha sustancia.

*Objetivo específico:*

1. Determinar si existen diferencias en el puntaje de la Batería de funciones frontales y ejecutivas entre los abstinentes de cocaína y los sujetos del grupo control.

2. Determinar si existen deterioro en el funcionamiento ejecutivo de los abstinentes.
3. Determinar el grado y el tipo de alteración de los sujetos en abstinencia.
4. Determinar si las alteraciones neuropsicológicas persisten dentro del primer al sexto mes de abstinencia.
5. Determinar la prevalencia de depresión y ansiedad asociada al consumo de cocaína.

#### **a) Hipótesis**

##### Hipótesis Nulas

H0: No existen diferencias significativas en el puntaje total y por áreas de la Batería de Funciones Frontales Ejecutivas entre los sujetos en abstinencia y el grupo control, esperando un peor desempeño en el grupo experimental.

H0: No existen diferencias en los perfiles neuropsicológicos entre los abstinentes y el grupo control.

H0: No existe deterioro en el funcionamiento ejecutivo del grupo experimental.

H0: No existen alteraciones en este periodo de tiempo de abstinencia (1-6 meses)

H0: No existe mayor sintomatología de depresión y ansiedad en el grupo experimental.

##### Hipótesis Alternas

H1 : Existen diferencias significativas en el puntaje total y por áreas de la Batería de Funciones Frontales Ejecutivas entre los sujetos en abstinencia y el grupo control, esperando un peor desempeño en el grupo experimental.

H1: Existen diferencias en los perfiles neuropsicológicos entre los abstinentes y el grupo control.

H1: Existe deterioro en el funcionamiento ejecutivo del grupo experimental.

H1: Existen alteraciones en este periodo de tiempo de abstinencia (1-6 meses)

H1: Existe mayor sintomatología de depresión y ansiedad en el grupo experimental.

#### **d) Variables**

*Variable Independiente:*

-Historia de consumo de cocaína y tiempo de abstinencia.

*Variable dependiente:*

-Ejecución en la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas, que evalúa el funcionamiento de tres distintas áreas de la corteza prefrontal; orbitofrontal-medial, dorsolateral y prefrontal anterior.

- Puntuación total.
- Puntuaciones por área
- Puntuación en cada una de las subpruebas.

#### **e) Diseño y tipo de estudio**

*Muestreo:* Muestreo no probabilístico por cuota, ya que, se seleccionó la muestra de acuerdo a variables como edad, escolaridad y consumo de alcohol.

*Diseño de estudio:* No experimental transversal,

*Tipo de estudio:* Ex post facto, comparativo, sin intervención.

#### **f) Sujetos**

Se evaluó una muestra total de 30 sujetos, dividida en 15 sujetos del grupo control (ausencia de historia de consumo a alguna sustancia) y 15 sujetos en abstinencia de cocaína de 1 a 6 meses.

El grupo experimental fue reclutado en centros de rehabilitación: Centro de Integración Juvenil Ecatepéc (CIJ Ecatepéc) y Centro de Adicciones Acasulco.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Grupo experimental.

- Cumplir con los criterios de dependencia a la cocaína, según el CIDI drogas.
- Haber consumido por más de un año y por lo menos una vez por semana.
- No presentar historia de abuso o dependencia de ninguna otra sustancia ilegal.
- “Consumo seguro o riesgoso” de alcohol según el AUDIT (dicho instrumento mide el consumo de alcohol en el último año).
- Abstinencia de 1-6 meses a la cocaína.

### Grupo Control

- Ausencia de historia de consumo de alguna sustancia adictiva.

### Ambos grupos

- Ausencia de desordenes psiquiátricos o neurológicos.
- Sin traumatismos craneoencefálicos.
- Escolaridad de 10 a 22 años.
- Edad: 16- 30.

### **g) Instrumentos y material**

1) **Entrevista inicial:** se obtuvieron los datos generales del sujeto y se registra información referente a su consumo tales como la frecuencia, cantidad y cronicidad, así mismo la edad de inicio de consumo y los meses de abstinencia., etc., posteriormente estos datos se analizaron. Por otro lado, se indagó sobre el uso de otras sustancias, y sobre otros aspectos que fueron requisitos para incluirse en la muestra.

2) Para evaluar el patrón de consumo y conocer si encontraban en la fase de dependencia antes del abandono de la sustancia se aplicó la **Entrevista Compuesta Internacional Diagnóstica (CIDI drogas)**, pidiendo al sujeto que lo contestara pensando en el momento en que decidió dejar su consumo.

3) Se aplicó el **Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT)** (Saunders, Aasland, Babor, De la Fuente y Grant, 1993) para conocer el tipo de consumo de alcohol, cuyo puntaje se clasifica en consumo seguro, riesgoso y dañino.

4) **Inventario de Depresión de BECK (BDI)** ( Beck & Steer, 1993) es una prueba de 21 reactivos presentada en un formato de opción múltiple la cual pretende medir la presencia y el grado de depresión en adolescentes y adultos. Cada uno de los reactivos del inventario corresponde a una categoría específica de un síntoma y/o actitud depresivo(a). Los reactivos están resumidos para obtener un puntaje total que puede ir de 0 a 63 de acuerdo con la versión estandarizada en población mexicana (Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Lopereña, Varela, 1988), un puntaje entre 0-9 es normal,

de 10-16 corresponde a una depresión leve, de 17-29 a una depresión moderada, y de 30-36 a una depresión severa.

5) **Inventario de Ansiedad de BECK (BAI)** Inventario de ansiedad de Beck (Beck, Epstein, Brown, 1988) consiste de 21 reactivos, cada uno describe un síntoma común de ansiedad. El sujeto califica el grado en que se ha sido afectado por cada síntoma durante la semana anterior a la evaluación, en una escala de 4 puntos que va de 0 a 3. Los reactivos se suman para obtener un resultado total que puede ir de 0 a 63. De acuerdo con la versión estandarizada en población mexicana (Robles, Varela, Jurado, Pérez, 2001), un resultado entre 0-5 es normal, 6 a 15 ansiedad leve, 16-30 ansiedad moderada y 31 a 63 ansiedad severa.

Ambos inventarios se aplicaron para determinar la comorbilidad psiquiátrica en los abstinentes.

6) Para la evaluación neuropsicológica se aplicó la **“Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas”** (Flores, Ostrosky-Solís y Lozano, 2008; Arias Ostrosky-Solís, 2008; Ostrosky-Solís, Madrazo y Vélez, 2008), para medir el funcionamiento de tres distintas áreas de la corteza prefrontal; la orbitofrontal-medial, la dorsolateral y la prefrontal anterior (Descrita detalladamente en el capítulo 3).

7) **Pruebas de orina:** se monitoreó la abstinencia de los sujetos por medio de pruebas de orina, en las cuales se detectan metabolitos de cocaína hasta las 3 semanas después del abandono de la sustancia. Cuando algún sujeto sufría una recaída en el proceso de la evaluación, era detectada por medio de estas pruebas realizadas en los respectivos centros de rehabilitación, y el terapeuta responsable nos lo hacía saber, cabe mencionar que en todas las ocasiones los sujetos nos informaban de la recaída aun sin saber si los terapeutas nos lo comunicaban.

#### **h) Procedimiento**

Los estudios se realizaron en dos sesiones de una hora y media aproximadamente y se llevaron a cabo en el centro de rehabilitación en donde se reclutaron los abstinentes, el grupo control se evaluó en la Facultad de Psicología de la UNAM.

1.- En la primera sesión se aplicó una historia clínica para descartar problemas médicos y obtener datos sobre su edad, escolaridad, y en el caso de los abstinentes conocer los patrones e historia de consumo, así como, para descartar la historia de consumo de alguna otras sustancias. En esta sesión también se aplicó el BAI, el BDI, el CIDI Drogas y el AUDIT.

2.-Una vez realizado el *expediente clínico* del participante se aplicó la Batería de Funciones Ejecutivas en la siguiente sesión.

#### **i) Consideraciones éticas**

Cada participante firmó un consentimiento informado donde se le indicaron todos los detalles acerca del procedimiento, así mismo se le garantizó la confidencialidad de sus datos personales. Al terminar su participación en la investigación se le entregaron al sujeto y al terapeuta los resultados de su desempeño en la batería neuropsicológica junto con una explicación de las calificaciones obtenidos.

#### **j) Análisis estadístico**

Los datos se analizaron estadísticamente por una T de Student, para muestras independientes, se realizó para cada una de las subpruebas y para los totales de cada prueba, así como, al total de la batería, de las calificaciones obtenidas de los sujetos controles y el grupo experimental. Se realizó un análisis de covarianza para determinar si las variables de ansiedad, depresión y consumo de alcohol influían en los resultados de la Batería de funciones ejecutivas en el grupo experimental. También se hizo una regresión lineal, con variables de consumo y los puntajes de la Batería de funciones ejecutivas.

## CAPITULO VI: RESULTADOS

### 6.1 Características Demográficas

En la tabla 3 se muestran las características descriptivas de la muestra. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de abstinentes de cocaína y el control en la edad ( $t = -1.637$ ,  $p = 0.113$ ), ni en la escolaridad (en años) ( $t = 1.857$ ,  $p = 0.076$ ).

En cuanto al Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos controles y experimentales ( $t = -5.409$ ,  $p = 0.000$ ), puntuando más alto el grupo experimental sin embargo, ambos grupos se situaron en el rango de consumo seguro de alcohol.

TABLA 3.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

N= 30	CONTROL H= 13, M= 2		ABSTINENTES H= 13, M= 2		T	P $\leq$ 0.05
	M	DE	M	DE		
Edad	23.1	3.2	25	3.3	-1.637	0.113
Escolaridad (en años)	15.3	1.8	13.5	2.8	1.852	0.076
<b>AUDIT</b>	<b>1.8</b>	<b>1.2</b>	<b>7.9</b>	<b>4.2</b>	<b>-5.409</b>	<b>0.000</b>

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P de las características demográficas. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

### 6.2 Variables Psicológicas

Las variables psicológicas medidas en ambos grupos se presentan en la tabla 4. Respecto a los resultados en el BDI fueron diferentes significativamente, mostrando una mayor media el grupo experimental ( $t = -2.828$ ,  $p = 0.010$ ), el puntaje del grupo control corresponde a un rango normal, en cambio el grupo experimental obtuvieron sintomatología de depresión leve según la norma. En el grupo experimental el 40% (6 sujetos) obtuvo un puntaje normal, 33% (5) de los sujetos presentaron sintomatología de

depresión leve y el 27% (4 sujetos) moderada. En cuanto al grupo control el 87% (13) puntuaron normal y solo el 13% (2) de ellos obtuvieron un puntaje de depresión leve.

En el BAI también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $t=-2.877$ ,  $p=0.010$ ) entre ambos grupos, siendo los abstinentes quienes obtuvieron puntajes más altos. Este grupo clasificó en sintomatología de ansiedad leve mientras que el grupo control obtuvo puntajes dentro del rango normal. El 27% (4 sujetos) de los abstinentes puntuaron en un rango normal, en la clasificación de ansiedad leve se encontró el 33% (5 sujetos), el mismo porcentaje (33% =5 sujetos) fue para ansiedad moderada y el 7% (1 sujeto) correspondió a sintomatología severa de ansiedad. En el grupo control el 53% (8 sujetos) obtuvo una sintomatología normal de ansiedad y el 47% (7 sujetos) correspondió al rango de ansiedad leve.

**TABLA 4.- VARIABLES PSICOLOGICAS.**

	CONTROL H= 13, M= 2		ABSTINENTES H= 13, M= 2		T	P $\leq$ 0.05
	M	DE	M	DE		
N= 30						
<b>Depresión (BDI)</b>	<b>5.1</b>	<b>3.8</b>	<b>10.5</b>	<b>6.5</b>	<b>-2.828</b>	<b>0.010</b>
<b>Ansiedad (BAI)</b>	<b>4.9</b>	<b>3.9</b>	<b>14.1</b>	<b>11.7</b>	<b>2.877</b>	<b>0.010</b>

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P de las variables psicológicas. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

Se realizó un análisis de covarianza para determinar si las diferencias entre los dos grupos encontradas en los puntajes del BDI, BAI y en el AUDIT afectaban el desempeño en el total de la batería de funciones ejecutivas y en cada una de sus divisiones, se encontró que ninguna de las variables mencionadas covariaban significativamente con los puntajes en la ejecución de dicha batería.

Éstos fueron los resultados: a) Total de la Batería y Puntaje AUDIT ( $f=1.325$ ,  $p=0.261$ ), Total de la Batería y Puntaje BDI ( $f=0.018$ ,  $p=0.895$ ) y Total de la Batería y Puntaje BAI ( $f=0.955$ ,  $p=0.338$ ), b) Total área orbitofrontal y AUDIT ( $f=1.435$ ,  $p=0.242$ ), Total área orbitofrontal y BDI ( $f=0.291$ ,  $p=0.595$ ) y Total área orbitofrontal y BAI

( $f=0.015$ ,  $p=0.903$ ), c) Total área dorsolateral y AUDIT ( $f=1.738$ ,  $p=0.199$ ), Total área dorsolateral y BDI ( $f=0.438$ ,  $p=0.514$ ) y Total área dorsolateral y BAI ( $f=0.465$ ,  $p=0.502$ ), y d) Total área anterior y AUDIT ( $f=0.146$ ,  $p=0.705$ ), Total de la área anterior y BDI ( $f=0.162$ ,  $p=0.691$ ), y Total área anterior y BAI ( $f=0.008$ ,  $p=0.930$ ),

### 6.3 Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas

#### -Resultados globales.

En la tabla 5 se muestran los resultados del análisis del total de la prueba y de los totales por área. Se encontraron diferencias significativas en el total general ( $t=6.970$ ,  $p=0.000$ ), en área orbitofrontal ( $t=4.005$ ,  $p=0.001$ ), y en la dorsolateral ( $t=5.398$ ,  $p=0.000$ ). En cuanto a la región anterior no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, si se encontró una tendencia ( $t=2.041$ ,  $p=0.051$ ). Los resultados indican un peor desempeño en el grupo experimental, clasificando en alteración leve en la región orbitofrontal y dorsolateral. En el total de la batería el puntaje se encontró en el rango alteración severa, y en la región anterior a pesar de que puntuaron dentro del rango normal, su calificación fue menor que la del grupo control. Todos los puntajes del grupo control se encuentra dentro del rango normal.

**TABLA 5: RESULTADOS TOTALES BATERIA FUNCIONES FRONTALES Y EJECUTIVAS.**

	CONTROL N= 15		ABSTINENTES N=15		T	P $\leq$ 0.05
	M	DE	M	DE		
Total de funciones ejecutivas	<b>110.7</b>	<b>16.9</b>	<b>64.5</b>	<b>19.2</b>	<b>6.970</b>	<b>0.000</b>
Total región orbitofrontal	<b>101.5</b>	<b>16.3</b>	<b>69.7</b>	<b>26.1</b>	<b>4.005</b>	<b>0.001</b>
Total región dorsolateral	<b>110.7</b>	<b>14.8</b>	<b>76.4</b>	<b>19.6</b>	<b>5.398</b>	<b>0.000</b>
Total región prefrontal anterior	104.1	14.7	92.1	17.4	2.041	0.051

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P del Total de la Batería y por Regiones. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

### -Región orbitofrontal

Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las subpruebas de: Stroop a (errores tipo Stroop) ( $t=-3.372$ ,  $p=0.003$ ), en el tiempo del Stroop b ( $t=-2.078$ ,  $p=0.047$ ), así como, en el puntaje total de la prueba de juego ( $t=2.530$ ,  $p=0.017$ ) la cual mide toma de decisiones riesgo-beneficio, por último, en una calificación de la prueba clasificación de cartas: errores de mantenimiento ( $t=-2.269$ ,  $p=0.033$ ). Siendo todas las diferencias a favor del grupo control (Tabla 6).

**TABLA 6: RESULTADOS REGIÓN ORBITOFRONTAL**

	CONTROL		ABSTINENTES		T	P<0.05
	N= 15		N=15			
	M	DE	M	DE		
<b>REGIÓN ORBITOFRONTAL</b>						
Laberintos (atravesar)	0.3	0.6	0.8	0.9	-1.705	0.099
Stroop a (errores)	<b>0.3</b>	<b>0.6</b>	<b>1.8</b>	<b>1.6</b>	<b>-3.372</b>	<b>0.003</b>
Stroop a (tiempo)	82.3	19.3	80.7	15.2	0.262	0.795
Stroop a (puntaje total)	81.7	5.5	81.7	2.4	0.000	1.000
Prueba de juego (% cartas riesgo)	31.1	11.4	33.3	8.7	-0.596	0.556
Prueba de juego (total de puntos)	<b>40.8</b>	<b>16.0</b>	<b>25.9</b>	<b>16.2</b>	<b>2.530</b>	<b>0.017</b>
Clasificación de cartas (errores mantenimiento)	<b>0.2</b>	<b>0.6</b>	<b>0.9</b>	<b>1.0</b>	<b>-2.269</b>	<b>0.033</b>
Stroop b (errores)	0.6	0.8	1.5	1.6	-2.009	0.058
Stroop b (tiempo)	<b>67.6</b>	<b>7.8</b>	<b>76.3</b>	<b>14.2</b>	<b>-2.078</b>	<b>0.047</b>
Stroop b (puntaje total)	83.4	0.9	82.3	1.6	2.009	0.058

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P de las de las subpruebas de la región orbitofrontal. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

### **-Región dorsolateral**

En la tabla 7 se muestran los resultados del análisis de las subpruebas que evalúan la región dorsolateral. En esta área, el grupo control y el de abstinentes fueron diferentes significativamente en las tareas: resta consecutiva aciertos ( $t=2.486$ ,  $p=0.022$ ) y tiempo ( $t= -3.118$ ,  $p=0.004$ ), en la tarea que mide flexibilidad mental: clasificación de cartas aciertos ( $t=3.841$ ,  $p=0.001$ ), así como también, en las perseveraciones ( $t=-2.409$ ,  $p=0.019$ ), perseveraciones de criterio ( $t=-3.255$ ,  $p=0.003$ ), tiempo ( $t=-2.651$ ,  $p=0.013$ ) y total de errores ( $t=-3.841$ ,  $p=0.001$ ), de la misma subprueba. Los puntajes fueron distintos también en el total de verbos en la tarea de fluidez verbal ( $t=5.407$ ,  $p=0.000$ ). En cuanto a las medias obtenidas en las pruebas de memoria de trabajo, se observaron diferencias significativas en las perseveraciones ( $t=-2.598$ ,  $p=0.017$ ), aciertos ( $t=4.474$ ,  $p=0.000$ ) y tiempo ( $t=-3.052$ ,  $p=0.006$ ) de la tarea de señalamiento autodirigido. Y en los errores de orden de la prueba de ordenamiento alfabético ( $t=-3.213$ ,  $p=0.00$ ) los resultados fueron distintos entre los dos grupos. Las diferencias descritas en este apartado indican siempre una peor ejecución en el grupo experimental.

**TABLA 7: RESULTADOS REGIÓN DORSOLATERAL**

	CONTROL N= 15		ABSTINENTES N=15		T	P <sub>≤</sub> 0.05
	M	DE	M	DE		
<b>REGIÓN DORSOLATERAL</b>						
Laberintos (errores de planeación)	1.0	0.8	1.9	1.8	-1.859	0.079
Laberintos (tiempo promedio)	21.9	5.9	25.7	8.3	-1.412	0.169
Restas consecutivas 1 (aciertos)	<b>13.9</b>	<b>1.4</b>	<b>11.9</b>	<b>2.8</b>	<b>2.486</b>	<b>0.022</b>
Restas consecutivas 1 (tiempo)	<b>61.6</b>	<b>34.4</b>	<b>102.5</b>	<b>37.5</b>	<b>-3.118</b>	<b>0.004</b>
Clasificación de cartas (aciertos)	<b>51.0</b>	<b>5.7</b>	<b>41.5</b>	<b>7.8</b>	<b>3.841</b>	<b>0.001</b>
Clasificación de cartas (errores)	8.3	1.5	9.6	2.4	-1.697	0.101
Clasificación de cartas (perseveraciones)	<b>2.1</b>	<b>2.9</b>	<b>5.4</b>	<b>4.3</b>	<b>-2.489</b>	<b>0.019</b>
Clasificación de cartas (perseveraciones de criterio)	<b>2.4</b>	<b>2.7</b>	<b>6.7</b>	<b>4.3</b>	<b>-3.255</b>	<b>0.033</b>
Clasificación de cartas (tiempo)	<b>309.7</b>	<b>63.7</b>	<b>376.7</b>	<b>74.2</b>	<b>-2.651</b>	<b>0.013</b>
Clasificación de cartas (total de errores)	<b>13.0</b>	<b>5.7</b>	<b>22.5</b>	<b>7.8</b>	<b>-3.841</b>	<b>0.001</b>
Clasificación semántica (total de categorías)	10.3	1.6	10.4	2.6	-0.084	0.933
Clasificación semántica (promedio de animales)	6.8	1.3	6.1	1.7	1.196	0.242
Clasificación semántica (puntaje total)	26.4	3.2	23.9	5.9	1.424	0.169
Fluidez verbal (total de verbos)	<b>24.9</b>	<b>3.4</b>	<b>15.9</b>	<b>5.5</b>	<b>5.407</b>	<b>0.000</b>
Fluidez verbal (perseveraciones)	0.4	0.6	0.7	1.0	-1.122	0.271
Fluidez verbal (intusiones)	0	0	0	0	0	0
Torre de Hanoi 1 (movimientos)	9.3	2.4	9.9	4.6	-0.398	0.694
Torre de Hanoi 1 (tiempo)	26.9	17.9	35.1	39.8	-0.728	0.473
Torre de Hanoi 2 (movimientos)	22.8	8.0	27.8	10.0	-1.515	0.141
Torre de Hanoi 2 (tiempos)	64.1	40.1	94.1	41.6	-2.015	0.054
<b>Memoria de Trabajo</b>						
S. Autodirigido (perseveraciones)	<b>1.0</b>	<b>1.4</b>	<b>3.1</b>	<b>2.8</b>	<b>-2.598</b>	<b>0.017</b>
S. Autodirigido (aciertos)	<b>23.6</b>	<b>1.5</b>	<b>19.1</b>	<b>3.6</b>	<b>4.474</b>	<b>0.000</b>
S. Autodirigido (tiempo)	<b>56.8</b>	<b>21.3</b>	<b>96.2</b>	<b>45.2</b>	<b>-3.052</b>	<b>0.006</b>
O. Alfabético (errores de orden)	<b>4.4</b>	<b>4.0</b>	<b>9.3</b>	<b>4.4</b>	<b>-3.213</b>	<b>0.003</b>
M. Visoespacial (nivel máximo)	3.8	0.4	3.5	0.6	1.355	0.188
M. Visoespacial (errores de orden)	0.7	0.6	1.1	1.1	-1.473	0.152
M. Visoespacial (perseveraciones)	0	0	0.1	0.3	-1.468	0.164

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P de las de las subpruebas de la región dorsolateral. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

### **-Región anterior**

El grupo control puntuó significativamente más alto que el grupo experimental en la generación de categorías abstractas ( $t=2.600$ ,  $p=0.015$ ) en la tarea de clasificación semántica, dicha tarea corresponde al área anterior. Los resultados se muestran en la tabla 8.

**TABLA 8: RESULTADOS REGIÓN PREFRONTAL ANTERIOR**

	CONTROL		ABSTINENTES		T	P<0.05
	N= 15		N=15			
	M	DE	M	DE		
<b>REGIÓN PREFRONTAL ANTERIOR</b>						
C. Semántica (abstractas)	<b>6.9</b>	<b>1.7</b>	<b>5.1</b>	<b>2.0</b>	<b>2.600</b>	<b>0.015</b>
C. Semántica (abstractas: promedio de animales)	6.6	1.2	6.9	2.5	-0.513	0.612
Refranes (aciertos)	3.9	0.8	4.0	0.8	-0.577	0.569
Refranes (tiempo)	74.4	20.7	79.2	32.4	-0.484	0.632
Metamemoria (errores negativos)	1.6	1.4	1.7	1.2	-0.283	0.779
Metamemoria (errores positivos)	1.4	1.3	2.6	2.6	-1.491	0.151
Metamemoria (total de errores)	3.1	1.5	4.3	2.5	-1.568	0.128

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P de las subpruebas de la región anterior. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

### **6.4 Perfiles Neuropsicológicos**

En las figuras 6 y 7 se presentan los perfiles del grupo experimental y del control, lo cual nos permite ver los puntos bajos y altos de la ejecución, así como, su clasificación en normal o alteración (leve-moderada o severa).

En el siguiente perfil (figura 6) se grafican los puntajes en el área dorsolateral, como se puede observar todos los puntajes son más bajos en el grupo experimental y solo en algunos iguales a los del grupo control. Algunos de los puntos obtenidos por los abstinentes corresponden al rango de alteración leve.

REGIÓN DORSOLATERAL

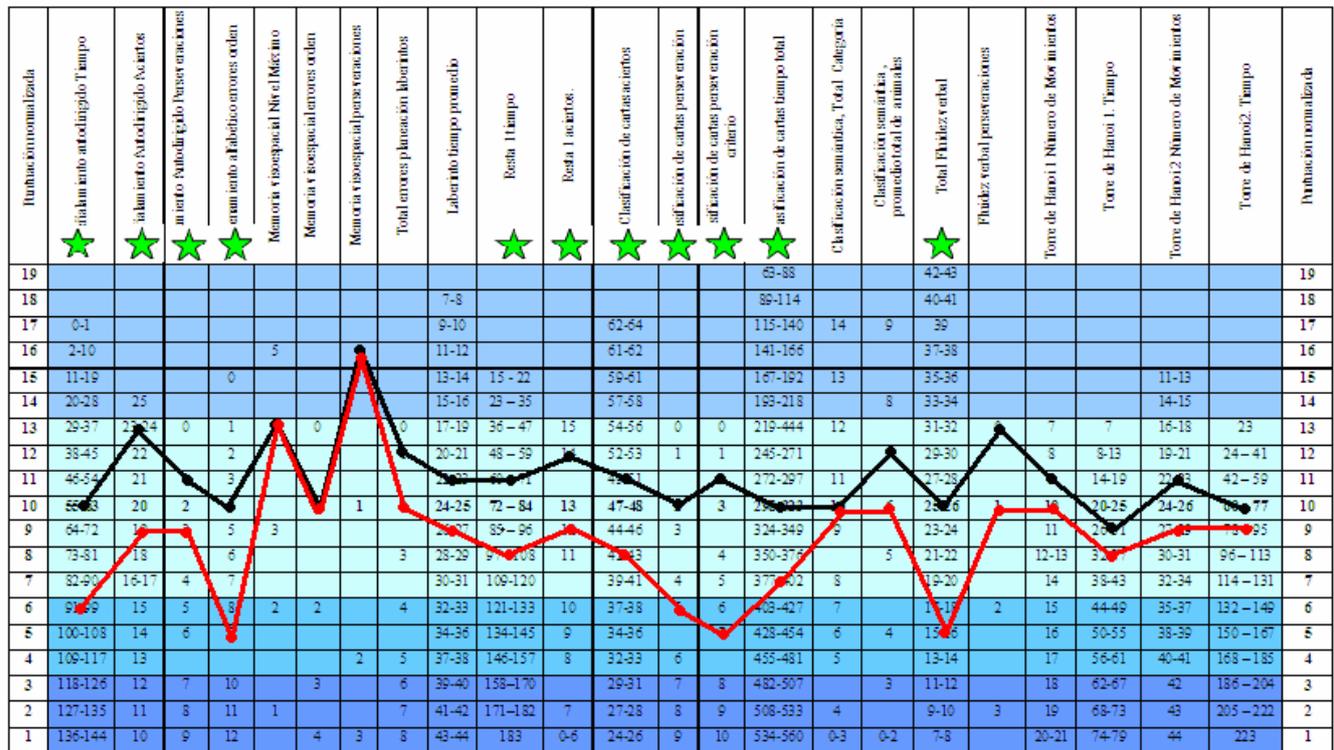
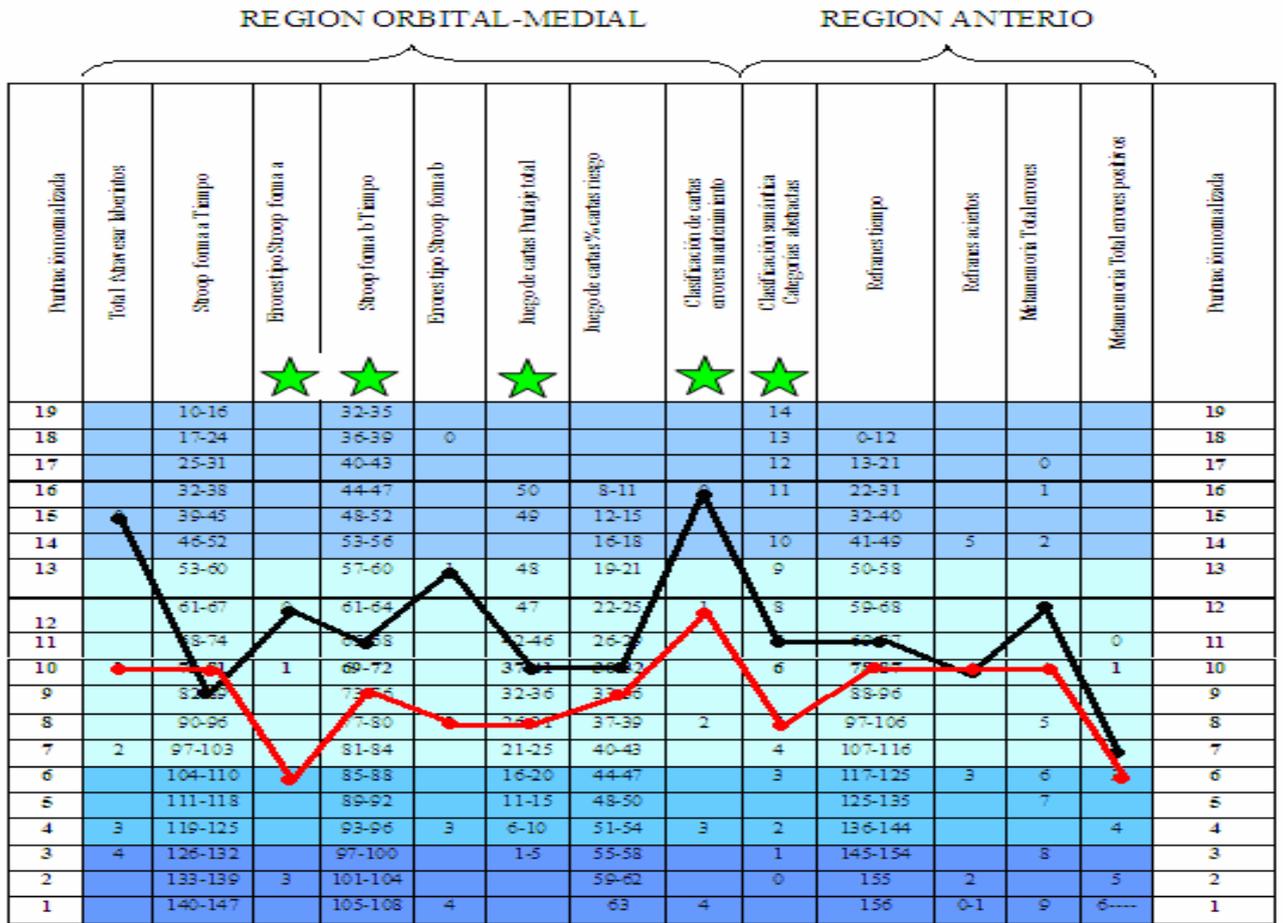


Figura 6: Perfil región dorsolateral.

(Media= 10, DE= 3. Se muestra con línea negra el grupo control y la línea roja corresponde al grupo experimental. Se señala con una estrella las tareas en donde se encontraron diferencias significativas)

En figura 7 se muestra el perfil de la región orbitofrontal y prefrontal anterior los puntajes del grupo experimental son en todas la pruebas más bajos o iguales que los del grupo control, excepto en la tarea de stroop tiempo en la cual los abstinentes puntúan ligeramente más alto que los sujetos control, sin embargo, cometieron más errores en la misma tarea.



**Figura 7: Perfil región orbitofrontal y prefrontal anterior.**

(Media= 10, DE= 3. Se muestra con línea negra el grupo control y la línea roja corresponde al grupo experimental. Se señala con una estrella las tareas en donde se encontraron diferencias significativas)

## 6.5 Variables de consumo

En la tabla 9 se muestran las características de consumo del grupo experimental, como se puede observar existe gran varianza en el tipo de consumo de los sujetos, desde los años de consumo y los gramos en la vida, hasta la cantidad y frecuencia de este.

**Tabla 9: VARIBALES DE CONSUMO**

<b>VARIABLES DE CONSUMO</b>	<b>M</b>	<b>DE</b>	<b>Rango</b>
Tiempo de consumo (en años)	5.4	3.3	2-14
Edad de inicio	17.7	2.8	12-23
Cantidad más frecuente de consumo (en el último año)	1.3	0.4	0.5-1.7
Días de consumo (en la semana en el último año)	5.8	1.8	2-7
Tiempo de abstinencia (en meses)	3.2	2.1	1-6
Gramos en la vida	1194.5	899.3	180-3436
AUDIT	7.9	4.2	2-17

Se muestran los valores de la media, la desviación estándar, el valor de T y P de las variables de consumo. Se marca con negrita las diferencias significativas entre los grupos.

Con el objetivo de determinar si algunas de estas variables de consumo: cantidad (gramos por ocasión y gramos en la vida), la frecuencia (días a la semana), la cronicidad (años de consumo y edad de inicio) y el tiempo de abstinencia (en meses), explicaban los datos encontrados se realizó una regresión lineal. Ninguna de las variables analizadas fue significativa con respecto al puntaje de la Batería de funciones frontales ejecutivas y sus divisiones.

## **CAPITULO VII: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.**

Los resultados analizados son consistentes con la hipótesis propuesta: se encontraron diferencias significativas en el desempeño neuropsicológico entre el grupo control y el grupo experimental. El grupo de abstinentes mostró una ejecución por debajo de la norma, lo cual indica alteraciones severas en el total del funcionamiento ejecutivo. Estos datos sugieren la persistencia del déficit neuropsicológico aún entre el mes y seis meses de abstinencia de cocaína. El grupo control puntuó en el rango de normalidad en los totales de la batería y en todas las subpruebas.

Estos hallazgos concuerdan con otros trabajos de investigación, por ejemplo: DiSclafani et al, (2002) evaluaron 29 sujetos control, 57 en abstinencia de 6 semanas (20 solo crack y 37 crack y alcohol), y 41 sujetos en abstinencia tardía (13 crack y 20 crack y alcohol), se encontró alteración significativa en ambos grupos dependientes en comparación con el grupo control, el desempeño fue más bajo en general, sin embargo los efectos más pronunciados se encontraron en tareas de funciones ejecutivas y de procesamiento espacial. El bajo desempeño permaneció aun después de 6 meses de abstinencia en ambas muestras experimentales. Toomery et al., en el 2003 compararon el desempeño en pruebas neuropsicológicas de 50 gemelos, en donde uno de ellos había presentado consumo de psicoestimulantes (cocaína y anfetaminas) y el otro hermano no tenía historia de abuso de ninguna sustancia. Encontraron déficit en el desempeño neuropsicológico del grupo experimental, dicha alteración persistió con un año de abstinencia. En un metanálisis realizado por Jovanosky et al. (2005), que incluyó 15 estudios, se reporta alteraciones en las funciones ejecutivas como: control inhibitorio, memoria de trabajo, atención sostenida y dividida, flexibilidad mental y categorización.

En los estudios analizados se evaluaron abstinentes de cocaína (rango: 0 a 3 años de abstinencia), lo cual sugiere que el deterioro observado tienen una persistencia aun cuando el consumo de la sustancia se abandona.

Existe un claro consenso en la literatura sobre la alteración del funcionamiento ejecutivo por el consumo de cocaína, sin embargo, en relación a la interrogante sobre la persistencia o la recuperación de las deficiencias en el funcionamiento ejecutivo después de un periodo de abstinencia, hay desacuerdo. Jovanosky et al., (2005) afirman

que son un basto número de estudios en donde se reporta que tanto las alteraciones cerebrales como los déficits cognitivos persisten aun después de largos periodos de abstinencia.

Di Sclafani et al (2002), evaluaron los efectos neuropsicologicos a las 6 semanas y 6 meses de abstinencia al crack y encontraron: 1) alteraciones generales en el funcionamiento cerebral, que persistieron a los 6 meses de abstinencia, 2) Recuperación en tareas de memoria en la segunda evaluación, sin embargo, los autores mencionan este efecto de mejoría, puede deberse al aprendizaje de las tareas ya que no aplicaron una forma alterna de la batería, y dicho efecto sólo se encontró en pruebas de memoria.

Los resultados del presente estudio no concuerdan con los hallazgos de Bartzokis et al., (2000), quienes evaluaron 6 sujetos en abstinencia de cocaína con más de 4 días (rango de 4 a 21 días) y 6 consumidores de cocaína activos (pero no bajo los efectos agudos del consumo, de 1 a 3 días sin consumo). Los autores reportan una mejoría a los 4 días de abstinencia en el procesamiento de toma de decisiones, y sugieren que son los efectos agudos de la cocaína los responsables de una inadecuada valoración del riesgo-beneficio, pero que existe una recuperación relativamente rápida de dicha función con la abstinencia. Este estudio presenta limitaciones en relación al tamaño de la muestra, no reportan el grado de mejoría, no se compararon los resultados con un grupo control, ni se clasificaron según las normas, por lo que no se sabe si existe alteración o no en el funcionamiento de la corteza prefrontal.

Cabe mencionar que los resultados encontrados en la presente tesis referentes a la persistencia del daño en la abstinencia, no son concluyentes, ya que, no contamos con una evaluación previa al abandono de la sustancia que nos permita confirmarlos, sin embargo, los puntos de referencia para sugerir dicho efecto fueron los resultados del grupo control y los datos reportados en la literatura a cerca las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en consumidores de cocaína (sin abstinencia) (Caballero, 2005; Jovanosky et al., 2005; Verdejo et al., 2007)

A diferencia de otros estudios, (Bartzokis et al., 2000; Bolla et al., 2003; Bolla et al, 2004; Di Sclafani et al, 2002), en esta investigación fue posible evaluar el

funcionamiento ejecutivo general y por áreas, lo cual permitió detectar que el efecto del abuso de cocaína es diferente de acuerdo a la región frontal.

En el área orbitofrontal el grupo experimental obtuvo un puntaje correspondiente a alteración leve-moderada. Mostrando diferencias estadísticamente significativas en el: Stroop a en aciertos, Stroop b tiempo, en el total de puntos de la prueba de juego la cual mide la toma de decisiones basada en el análisis y valoración del riesgo y beneficio y en errores de mantenimiento en clasificación de cartas.

Los resultados obtenidos en esta área concuerdan con estudios realizados por Bolla et al., en 2004 quienes registraron PET durante la prueba del Stroop, a una muestra de 13 sujetos controles y 13 abstinentes de cocaína (23 días), y encontraron diferencias en el metabolismo de la corteza del cíngulo anterior y la corteza prefrontal áreas que se encargan de los procesos de inhibición de la conducta, pero no en la ejecución de la tarea. Los autores señalan que la carencia de diferencias en la ejecución se debe a que en estos sujetos se han desarrollado mecanismos alternos o compensatorios. Por otro lado, unas de las limitaciones de este estudio que puede afectar los datos obtenidos es el número de sujetos evaluados y el uso de una versión simplificada del Stroop.

Bolla et al (2003), evaluaron 13 sujetos controles y 13 abstinentes de cocaína (25 días) con la prueba de Iowa Gambling Task (que mide toma de decisiones) y registraron PET durante la ejecución. Los autores reportan anomalías en la actividad cerebral del grupo como mayor activación en la corteza orbitofrontal derecha, menor activación en la corteza dorsolateral derecha y en la corteza prefrontal medial izquierda. En relación a la ejecución de la prueba, a pesar, de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los sujetos experimentales tuvieron un peor desempeño, es decir, no mostraron aprendizaje a lo largo de la prueba, continuaban haciendo elecciones riesgosas.

El deterioro en la región orbitofrontal implica deficiencias en el control y la regulación de los estados afectivos, emocionales y de la conducta, lo cual se reflejó en los resultados, por ejemplo: 1) El grupo experimental mostró deficiencias en la toma de decisiones, su valoración del riesgo-beneficio y de las consecuencias a corto y largo plazo fueron inadecuadas, por lo tanto su desempeño se caracterizó por elecciones

riesgosas. 2) Los bajos puntajes en el Stroop refleja un pobre control inhibitorio de emociones y conductas, lo cual favorece la expresión de las conductas más automatizadas como el hábito del consumo. 3) Los abstinentes de cocaína cometieron errores de mantenimiento en la prueba de clasificación de cartas, lo cual indica un peor monitoreo de la conducta, ya que, a pesar de que se le indica que las clasificaciones hechas eran correctas, realizaban un cambio de agrupación.

Estos hallazgos señalan un comportamiento impulsivo, deficiencias para controlar conductas inapropiadas, posponer recompensas, así como, la falta de habilidades de monitoreo. Estas alteraciones se relaciona con rasgos del comportamiento adictivo, ya que impiden la discontinuación de las conductas autodestructivas, la búsqueda compulsiva de la droga, la cuales llevan al consumo no controlado de la sustancia ó la recaída e interferencia del tratamiento

En cuanto a la región dorsolateral el grupo experimental obtuvo un puntaje correspondiente al rango de alteración leve a moderada. Las subpruebas en donde se encontraron alteraciones y diferencias significativas fueron: restas consecutivas (aciertos y tiempo) la cual mide secuenciación, en clasificación de cartas que mide flexibilidad mental, en la tarea de fluidez verbal y en memoria de trabajo

Estos resultados concuerdan con el metanálisis de Jovanosky et al. (2005), quienes reportan que las funciones ejecutivas más vulnerables al deterioro por el consumo de cocaína son: la memoria de trabajo y la flexibilidad mental. También con los hallazgos reportados por Bolla et al., (2003), quienes encuentran anormalidades en la activación en el área dorsolateral en abstinentes de cocaína. Verdejo et al., (2007) reportan que en otros estudios se ha encontrado alteraciones estructurales (como reducción en la sustancia blanca) en regiones de la corteza prefrontal y con estudios de imagen funcional han demostrado que estas mismas regiones muestran menor actividad en respuesta a las demandas de tareas de memoria de trabajo.

El deterioro en el funcionamiento de la corteza dorsolateral, refleja una conducta rígida y una inhabilidad para generar diversas alternativas para solucionar un problema, así como, la dificultad para cambiar de estrategia (pensamientos, emociones, conductas) cuando ésta es inadecuada. Como señala Fernández (2006), el consumo compulsivo de

las sustancias adictivas se caracteriza por ser una conducta inflexible de hábito persistente a pesar de su costo negativo, por lo que los hallazgos reportados tienen repercusiones importantes en el comportamiento adictivo.

En general se encontró un procesamiento más lento en el grupo experimental a lo largo de la Batería, a pesar de que en algunas subpruebas las diferencias en el tiempo fueron significativas entre grupos y en otras no, lo anterior puede reflejar una dificultad en el procesamiento, ya que, aún cuando este se lleva a cabo correctamente existe un costo en el tiempo. Esto se puede explicar, ya que, existen mecanismos compensatorios que se desarrollan para realizar las funciones (Bolla et al., 2004), sin embargo al no ser especializados tendrán deficiencias como puede ser el tiempo requerido para la ejecución.

De acuerdo a Verdejo et al., (2007), el deterioro encontrado en las funciones ejecutivas, puede estar relacionado con cambios en la acción dopaminérgica. El consumo repetido de la cocaína causa afecciones en circuitos dopaminérgicos (como el de recompensa) y en las áreas que los forman por ejemplo: la corteza prefrontal, debido a su principal mecanismo de acción en dicho neurotransmisor. Es así como se ve asociado las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo con la neuroadaptación en zonas frontales por el consumo de cocaína.

En el análisis de regresión se encontró que ninguna de las variables de consumo (gramos por ocasión, gramos en la vida, días a la semana y años de consumo, edad de inicio y tiempo de abstinencia) explicaba la varianza de los puntajes de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas. Estos resultados no concuerdan con los estudios de: Bolla et al, 2003; Bolla et al, 2004, Di Sclafani et al, 2002.

La discordancia entre los resultados se puede deber a: 1) la heterogeneidad del consumo tanto en la frecuencia, cantidad y cronicidad, 2) La fuente de información; los datos sobre la cantidad y frecuencia de consumo a través de los años, se obtuvieron mediante el autoreporte, y los sujetos no recordaban su consumo en años pasados, 3) No fue posible determinar la pureza de la sustancia y 4) El tamaño de la muestra no permitió la caracterización de grupos por tipos de consumo.

En relación a la comorbilidad psiquiátrica en la adicción a la cocaína, se encontraron más síntomas de depresión y ansiedad en el grupo experimental, sin embargo, el puntaje en ambos inventarios no afectaron el desempeño en la batería. Estos resultados son similares a los encontrados por Di Sclafani et al, (2002), quienes observaron en los abstinentes evaluados un puntaje más alto en el BDI. Los déficit neuropsicológicos permanecieron después controlar estadísticamente la severidad de los síntomas depresivos.

Estos datos se pueden interpretar bajo distintas posturas. En una de ellas se plantea que la depresión y la ansiedad son consecuencia de la adicción a la cocaína (Rubin et al, 2007) o a la abstinencia de esta (Perrine et al, 2008). Goldstein y Volkow (2002) plantean a la distimia como uno de los síntomas centrales de la abstinencia, debido a que el cese abrupto del consumo de la sustancia da lugar a la disrupción del comportamiento de distintos circuitos que han sufrido una neuroadaptación (autorregulación) por el aumento de dopamina, la serotonina, etc., lo cual ocasiona disforia, anhedonia e irritabilidad, y esto posiblemente se relacione con las recaídas.

Otra postura para explicar los síntomas de depresión y de ansiedad se han planteado como variables de premorbididad en población consumidora de sustancias tanto legales como ilegales, las cuales pueden ser un factor de riesgo para este tipo de conducta autodestructiva (la adicción). Khantzian (1997) postula la hipótesis de automedicación en la cual se propone que el uso de sustancias adictivas sucede como medicación primaria a trastornos psiquiátricos previos que sufre el consumidor. Rousaville et al (1991) aporta evidencia a esta postura, en una revisión de casos clínicos encuentran que los dependientes a cocaína en tratamiento padecen trastornos psiquiátricos, algunos de los cuales precedieron el consumo de esta sustancias como los trastornos por ansiedad. Caballero (2005) afirma también que los trastornos afectivos como la depresión le preceden a la adicción de la cocaína.

El consumo de alcohol fue más alto en el grupo experimental, sin embargo, se clasificó según el AUDIT en un “consumo seguro”. Mediante un análisis de covarianza no se encontró que este factor afectará los puntajes obtenidos en la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas. En el estudio de DiSclafani et al 2002, no se encontraron diferencias significativas entre el perfil neuropsicológico de un grupo que consumía

crack y alcohol contra uno que solo consumía sólo crack, los datos fueron muy similares en ambos grupos tanto a las 6 semanas como a los 6 meses de abstinencia, lo que nos indica que el uso del alcohol no es un factor que altere los resultados.

La muestra evaluada estuvo formada por sujetos con una edad de entre 22 a 30 años, rango de edad de mayor prevalencia de consumo de cocaína (18-34) según la ENA (2002). Los resultados encontrados en esta población son importantes debido a que: esta es la población más afectada y existen escasos estudios que analicen los efectos del consumo en esta población, es un rango de edad de alta productividad y las alteraciones encontradas representan desventajas académicas y laborales, lo cual será un factor de riesgo para el mantenimiento de la adicción. Esto podría representar un problema a nivel social y económico, ya que, estas personas no sólo producirán menos laboralmente que una persona no consumidora, sino que en caso de su rehabilitación se tendrán que destinar más recursos.

Existe evidencia sobre factores premorbidos en la adicción (Caballero, 2005; Khantzian, 1997; Rousaville et al., 1991), por ejemplo: se han reportado anormalidades en los lóbulos frontales que pueden aumentar el riesgo para el abuso de alcohol y otras sustancias. Algunos de estos individuos muestran insensibilidad al reforzamiento, desordenes de atención, impulsividad y de personalidad antisocial (Di Sclafani et al, 2002). Las variables premorbidas son difíciles de controlar y posiblemente afecten los resultados encontrados en abstinentes de cocaína, por lo que los hallazgos de este estudio deben tomarse con cautela.

## **CONCLUSIÓN**

En el presente estudio se encontró deterioro leve a moderado en el funcionamiento por el uso de cocaína, aún con 1-6 meses de abstinencia, estos resultados fueron significativamente diferentes a los obtenidos por un grupo control. El perfil neuropsicológico del grupo experimental se caracterizó por deficiencias en la memoria de trabajo, flexibilidad mental, control inhibitorio y en la valoración del riesgo-beneficio en toma de decisiones, además mostraron en general un procesamiento más lento que el del grupo control.

El deterioro del funcionamiento ejecutivo encontrado en los abstinentes de cocaína, apoyan los dos modelos (expuestos en el capítulo dos) que explican el proceso adictivo en general (Goldstein y Volkow, 2002) y de la cocaína en particular (Fernández, 2006), en donde se plantea el papel fundamental de la alteración del funcionamiento de la corteza prefrontal para la adquisición, la expresión y el manteamiento del comportamiento adictivo. La ineficiencia del control ejecutivo de la corteza prefrontal sobre el aprendizaje anómalo de la adicción es el punto clave que da lugar a la transición desde el consumo controlado de la droga hasta el consumo compulsivo (Bolla et al., 2004; Caballero, 2005; Fernández-Espejo 2006).

Las alteraciones detectadas en el funcionamiento ejecutivo tienen implicaciones importantes en la vida cotidiana de los abstinentes, además puede explicar los cambios en el comportamiento por el uso repetido de la cocaína (Woolverton y Johnson; 1992), lo cual va a tener repercusiones en la funcionalidad y en la calidad de vida del individuo.

Debido a las implicaciones de la disfunción de la corteza prefrontal en el proceso adictivo y en la calidad de vida, así como a la mínima recuperación de algunas funciones ejecutivas aún a los 1-6 meses de abstinencia, es importante la evaluación neuropsicológica y la rehabilitación de las áreas afectadas. También es indispensable la adecuación de los tratamientos a las necesidades de los abstinentes, ya que, la mayoría de los programas de rehabilitación demandan habilidades cognitivas intactas (Di Sclafani, 2002; Jovanosky et al, 2005), y los déficits encontrados representan resistencia a los diferentes programas.

Las limitaciones del presente estudio son: el tamaño de la muestra, la diferencia entre el número de mujeres y hombres en ambos grupos, la ausencia de un evaluación previa a la abstinencia y la heterogeneidad de la muestra experimental; tanto en la cantidad, frecuencia y cronicidad del consumo, y el tipo de sustancia consumida, ya que, algunos consumían clorhidrato de cocaína, otros cocaína base (crack) y otros ambas.

El estudio de las consecuencias neuropsicológicas por el consumo de cocaína, tiene complicaciones inherentes al tema y las muestras por lo general se ven contaminadas por diversos factores, por ejemplo: la cuantificación de la sustancia, la pureza de esta, y

la obtención de la información la cual por lo general es por autoreporte. Además, la alta tasa de recaídas de abstinentes no permite la continuación de la evaluación lo que limita el número de sujetos incluidos en la muestra.

Es recomendable que en futuras investigaciones se realicen estudios longitudinales para confinar la persistencia de las alteraciones. Es importante también que se evalúen muestras más grandes, en donde se incluyan la misma cantidad de hombres y mujeres. Se sugiere que se compare el desempeño por género para determinar si existen diferencias en las alteraciones neuropsicológicas entre estas dos muestras, ya que estudios anteriores han demostrado que los efectos por el consumo de cocaína en el metabolismo cerebral son diferentes en estos dos grupos (Chang et al., 1999). Otras recomendaciones son que se controlen variables de consumo y se incluyan muestras más homogéneas, así mismo, que se amplíe el tiempo de abstinencia, para conocer los efectos de recuperación o persistencia con el cese del consumo.

Es importante continuar con investigaciones que aborden el tema del comportamiento adictivo, ya que, el mayor conocimiento de este proceso nos permitirá prevenirlo y tratarlo adecuadamente, optimizando y adaptando los programas de rehabilitación.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. (1995). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (1a ed.). Washington, DC: Author. Pp 909.
- Ardila, A; Ostrosky, F. (1994) *Diagnóstico del daño cerebral: Un enfoque Neuropsicológico*. Trillas. México. Pp 349.
- Ardila, A y Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología clínica*. Manual Moderno. México. Pp1-7.
- Arias, N. y Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de la Violencia y sus clasificaciones. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Vol: 8 (1); Pp 95-114.
- Balcells O. (2001) Complicaciones orgánicas de la cocaína. Monografía de cocaína. *Revista adicciones*. Vol. 13. Suplemento 2. Pp 167-175.
- Bartzokis, G., Lu, P., Beckson, M., Rapoport, R., Grant, S., Wiseman, E. y London, E. (2000) Abstinence from Cocaine Reduces High-Risk Responses on a Gambling Task. *Neuropsychopharmacology*: 22: 1: 102-103.
- Brailoswky, Simón. (1998) *Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología*. Fondo de cultura económica, segunda edición. México. Pp 355.
- Becoña, E. (2002) *Bases científicas de la prevención a las drogodependencias*. PND. Madrid, España.
- Bolla, K., Eldreth, D., London, E., Kiehl, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J., Kurian, V., Cadet, J., Kimes, A., Funderburk, F., y Ernst, M. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*: 19: 3: 1085-1094.
- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., Eldreth, D., Contoreggi, C., Matochik, J., Kurian, V., Cadet, J., Kimes, A., Funderburk, F., y London, E. Prefrontal Cortical Dysfunction in Abstinent Cocaine Abusers. (2004). *Neuropsychiatry Clin Neurosci*: 16: 4: 456-464.
- Caballero, Luis. *Adicción a Cocaína: Neurobiología, clínica, diagnóstico y tratamiento*. PNSD; Madrid, España; 2005. Pp 236.
- Castaño, J. (2007). Neuropsicología y Pediatría. *Arch Argent Pediatr*; 105 (3): 320-327.

- Chance, P. (2001). *Aprendizaje y conducta*. Manual Moderno. Tercera Edición. México, D.F. Pp 111-119.
- Chang, L., Ernst, T., Strickland, T. y Mehringer, M. (1999) Gender Effects on Persistent Cerebral Metabolite Changes in the Frontal Lobes of Abstinent Cocaine Users. *Am J Psychiatry*: 156 (5): 716-722.
- CIE-10 (2004): *Guía de Bolsillo de clasificación CIE-10. Clasificación de los Trastornos Mentales y del comportamiento. Con glosario y Criterios Diagnósticos de investigación CIE-10: CDI-10*. Editorial Médica Panamericana. Madrid España. Pp 50-70
- Cortés, M., Mayor, L. (2002) La Psicología de l' Adicción. Server de Publicacions de Universitat de Valencia. Valencia, España. Pp 15-68.
- Di Sclafani, V., Tolou-Shams, M., Prince, L., y Fein, G. (2002) Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*: 66: 161-171.
- Dorsch, F. (1994) *Diccionario de Psicología*. Editorial Herder. Séptima Edición. Pp. 694.
- Encuesta Nacional de Adicciones (2002) Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría, Dirección General de Epidemiología & Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, México.
- Fernández, E. (2006). Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. *Revisión en Neurociencias*: 43 (3): 147-154.
- Flores, J. (2006) *Neuropsicología de los Lóbulos Frontales*. Colección Juan Manssur OCAÑA; Vida y salud social. Tabasco, México. Pp 35-51.
- Flores, J., Ostrosky-Solís, F., y Lozano A. (2008). Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Vol 8 (1); Pp 141-158.
- Grijalbo. (1986) *Diccionario Enciclopédico*. Ediciones Grijalbo. España, Barcelona.
- Goldstein, R., Volkow, N., Wang, G., Fowler, J. y Rajaram, S. (2001) Adiction changes orbitofrontal gyrus function: involment in response inhibition. *Neuroreport*, 12: 2595-2599.

- Goldstein, R. y Volkow, N. (2002) Drug Addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*: 159 (10): 1642-1652.
- Guisa, U., Quintanilla, J., García, R., y Díaz-Bariga, L. (2006). Pautas de tratamiento para la atención de usuarios de cocaína. Centros de Integración Juvenil. México, D.F. Pp 1-16.
- Jovanovski, D., Erb, S. y Zakzanis, K. (2005) Neurocognitive Deficits in Cocaine Users: A Quantitative Review of the Evidence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; Vol: 27; 189-204.
- Julien, M. (2005). *A primer on drug action*. Worth Publisher; 10a edición. New York,
- Jurado, S., Villegas, ME., Mendez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., y Varela, R. (1998). *La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México*. *Salud mental*, 21-3, 26-31.
- Kalivas, P. Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants. (1995). *Drug and Alcohol Dependence*; 37 (2): 95-100.
- Khantzian, E. (2006) The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. *Harvard Review of Psychiatry*; X1997: 4,5. Pp 231-244.
- Lizasoain, I., Moro, M. y Lorenzo, P. (2001) Cocaína: aspectos farmacológicos. Monografía de cocaína. *Revista adicciones*. Vol. 13. Suplemento 2. Pp 37-45.
- Llopis L. (2001) Dependencia, intoxicación aguda y síndrome de abstinencia por cocaína. Monografía de cocaína. *Revista adicciones*. Vol. 13. Suplemento 2. Pp 147-165.
- Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoain, I. (1998) *Drogodependencias. Farmacología. Patología. Psicología. Legislación*. Editorial Médica Panamericana. España. Pp 3-11.
- Muñoz, J., Céspedes, J. y Tirapu, U. (2001) *Rehabilitación Neuropsicológica*. Editorial Síntesis. Madrid, España. Pp 132-151.
- Ostrosky-Solís, F., Madrazo, I. y Vélez, A. (2008). Demencia Frontotemporal: Estudio Neuropsicológico y Neuroradiológico de un caso. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Vol 8 (1); Pp 127-139.

- Pascual, F (2001). Aproximación histórica de la cocaína. De la coca a la cocaína. *Revista adicciones*. Vol. 13. Suplemento 2. Pp 7-22.
- [Perrine, S.](#), Sheikh, I., Nwaneshiudu, C., Schroeder, J y Unterwald, E. (2008). Withdrawal from chronic administration of cocaine decreases delta opioid receptor signaling and increases anxiety- and depression-like behaviors in the rat. *Neuropharmacology*: 54, 2. Pp:355-364.
- Pierce, C. y Kalivas, P. (1997). A circuitry model of the expresión of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Rev*; 25: 192-216.
- Rains, D. (2002). *Principios de Neuropsicología Humana*. McGraw Hill. México. Pp 3-19.
- Rancero, J., Ramos, J.A., Collazos, F. y Casas, M. (2001) Complicaciones psicóticas del consumo de cocaína. *Revista adicciones*. Vol. 13. Suplemento 2. Pp 179-189.
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., y Páez, F. (2001). *Versión Mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas*. *Rev Mex Psicol*; 18(2):211-218.
- Robbins, Trevor, W., Everitt y Barry J. (1999). Drug addiction: bad habits add up. *Nature*: 398 (6728): 567-570.
- Rufo, M. (2006). La Neuropsicología: historia, conceptos básicos y aplicaciones. *Revista de Neurología*; 43 (1): S57-S58.
- Rounsaville, B., Antón, S., Carroll, et al. (1991). Psychiatric diagnosis of treatment seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry*. Vol 48: 43-51
- Rubin, E., Aharonovich, E., Bisaga, A., Levin, F., Raby, W. y Nunes, E. (2007) Early Abstinence in Cocaine Dependence: Influence of Comorbid Major Depression. *American Journal on Addictions*. Vol. 16, 4. Pp283-290.
- Saunders, J.B., Aasland, O.G., Babor, T.F., de la Fuente, J.R., Grant M. (1993) *Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II*. *Addiction* 88: 791-804.
- Seguí, J. (2003) Psicología y Neuropsicología: Pasado, Presente y Futuro. *Revista Argentina de Neuropsicología*; 1: 1-7.

- Sorg, B. y Kalivas, P. (1993). Behavioral sensitization to stress and psychostimulants: Role of dopamine and excitatory amino acids in the mesocorticolimbic system. *Seminars in Neuroscience*; 5 (5): 343-350.
- Toomery, R., Lyons, J., Eisen, S., Xian, H., Chantarujikapong, S., Seidman, L., Faraone, S., y Tsuang, M. (2003). A Twin Study of the Neuropsychological Consequences of Stimulant Abuse. *Arch Gen Psychiatry*. Vol: 60; 303-310.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2006). *World Drug Report*. New York, NY: United Nations Publications
- Verdejo, A., Orozco, C., Meersmans, M., Aguilar de Arcos, F. y Pérez, M. (2004) Impacto de la gravedad del consumo de drogas sobre distintos componentes de la función ejecutiva. *Revista de neurología*; 38 (12): 1109-1116.
- Verdejo, A; Pérez, M; Sánchez, M; Rodríguez, A y Gómez, M. (2007) Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Revista de Neurología*. 44 (7): 432-439.
- Volkow, N. y Fowler, J. (2000) Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*; 10 (3): 318-325.
- Woolverton, W. y Johnson, K. (1992) Neurobiology of cocaine abuse. *TiPS*: Vol: 13; 193-200.