



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**

**CAMPO DE CONOCIMIENTO: NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**PREVALENCIA DEL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO Y EFECTO MODERADOR DE  
RESERVA COGNITIVA EN POLICONSUMIDORES DE SUSTANCIAS**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA**

**ALDEBARÁN TOLEDO FERNÁNDEZ**

**TUTORA PRINCIPAL:**

**DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA, MÉXICO**

**COMITÉ TUTORAL:**

**DR. CORINA BENJET  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ, MÉXICO**

**DR. CARLOS RONCERO**

**COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA, ESPAÑA**

**JURADO:**

**DR. RODRIGO MARÍN NAVARRETE  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ, MÉXICO**

**DR. ERNESTO REYES ZAMORANO**

**UNIVERSIDAD ANÁHUAC MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA, CIUDAD DE MÉXICO  
OCTUBRE 2019**



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.

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por arroparme como estudiante y proporcionarme todos los recursos académicos para mi educación de posgrado.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por ser mi sede durante todos los años de formación de maestría y doctorado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por respaldar financieramente mi formación de posgrado mediante la beca nacional para estudios de doctorado número 414858.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, por abrirme sus puertas facilitándome el andamiaje institucional necesario para el desarrollo e implementación del presente proyecto, y el aprendizaje y trabajo conjunto con otros investigadores.

A los centros residenciales de ayuda mutua para la atención de las adicciones, por la apertura a este y otros proyectos de investigación, a la par de su encomiable labor comunitaria.

A mi tutora principal, Dra. Judith Salvador Cruz, por su apoyo fundamental en toda mi educación de posgrado y en el desarrollo de este proyecto.

A mi tutora adjunta, Dra. Corina Benjet, por sus valiosas observaciones a este proyecto, su admirable ética de trabajo y por la hospitalidad de su seminario de investigación.

A mi tutor externo, Dr. Carlos Roncero, por todas sus recomendaciones sabias, puntuales y expeditas, sin que la transcontinentalidad fuera nunca un impedimento.

Al Dr. Rodrigo Marín Navarrete, miembro del jurado, por su mentoría en materia de coordinación de proyectos de investigación que, en su calidad como Director de la Unidad de Ensayos Clínicos en Adicciones y Salud Mental del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, me brindó durante los años de mi formación doctoral.

Al Dr. Ernesto Reyes Zamorano, miembro del jurado y colega en la Universidad Anáhuac, por sus recomendaciones, particularmente en aspectos del proceso de validación psicométrica.

Al Dr. Luis Villalobos Gallegos, por la guía metodológica que me brindó durante todo el desarrollo e implementación de este proyecto de investigación, y por su amistad.

A mis colegas y amigos de la Unidad de Ensayos Clínicos en Adicciones y Salud Mental, Mtro. Alejandro Pérez López, Mtro. Ricardo Sánchez Domínguez, Mtra. Karen Ambriz Figueroa y Lic. Ángel Álvarez Román, por las ideas compartidas, las cuales indudablemente nutrieron el desarrollo de este trabajo.

A la Mtra. Leonor García Gómez, por la conversación constante sobre los conceptos y procedimientos neuropsicológicos abordados en este proyecto.

## Contenido

Resumen .....	1
Abstract.....	3
Introducción.....	6
Trastorno Neurocognitivo.....	6
Fundamento y criterios diagnósticos .....	6
Validez del diagnóstico TNC .....	12
Utilidad del diagnóstico de TNC.....	15
Diferencias entre TNC-L, deterioro cognitivo leve y disfunción cognitiva.....	16
Consideraciones de evaluación de TNC.....	19
Trastorno por Consumo de Sustancias .....	21
Criterios diagnósticos actuales .....	21
Otros criterios diagnósticos: abuso y dependencia.....	23
Epidemiología .....	25
Trastornos mentales inducidos por sustancias.....	26
TNC Inducido por Sustancias.....	27
Criterios diagnósticos .....	27
Evaluación de TNC en el consumo de sustancias .....	29
Reserva Cognitiva.....	32
Fundamentos teóricos.....	32
Medición de reserva cognitiva .....	34
Efectos moderadores de la reserva cognitiva en el TCS .....	37
Planteamiento del Problema .....	39
Objetivos.....	41
Objetivos generales.....	41
Objetivos específicos.....	41

Método.....	43
Diseño.....	43
Sedes.....	43
Participantes.....	44
Criterios de inclusión.....	45
Criterios de exclusión.....	45
Criterios de eliminación.....	45
Variables y Mediciones.....	46
Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA).....	46
Entrevista de tamizaje para TNC.....	47
Figura 1. <i>Propuesta de algoritmo para diagnóstico de trastorno neurocognitivo.</i> .....	49
Cuestionario de Autovaloración de Reserva Cognitiva (CARC).....	50
Inventario de Tamizaje de Patología Dual (DDSI).....	50
Procedimientos.....	51
Estimación del tamaño de muestra.....	52
Análisis estadístico.....	52
Consideraciones éticas.....	55
Aprobación de Comité de Ética.....	55
Consentimiento informado.....	55
Resultados.....	56
Características de los participantes y prevalencia de TNC en la muestra.....	56
Asociación entre las variables de consumo y el TNC.....	57
Propiedades psicométricas del CARC.....	60
Análisis de moderación de reserva cognitiva entre consumo de sustancias y TNC.....	61

Discusión.....	63
Limitaciones del estudio.....	70
Implicaciones de los resultados.....	72
Referencias.....	74
Fuentes de financiamiento.....	90
Apéndices.....	91
Apéndice 1. Revisión de la literatura sobre criterios de TNC.....	91
Apéndice 2. Instrumentos para evaluación de trastorno neurocognitivo y reserva cognitiva.....	97
Apéndice 3. Artículos derivados del proyecto de investigación.....	98
Artículo publicado 1.....	98
Artículo publicado 2.....	99
Artículo enviado a revista y en proceso de revisión 1.....	100
Artículo enviado a revista y en proceso de revisión 2.....	101

## Resumen

*Introducción.* Las alteraciones cognitivas son comunes en el contexto de consumo crónico de sustancias. No obstante, la prevalencia del diagnóstico formal de esta condición, trastorno neurocognitivo inducido por sustancias, es desconocida, pues las estimaciones no suelen considerar todos los criterios para su diagnóstico, particularmente la integración de evidencia objetiva de déficit cognitivo (p. ej. mediante prueba neuropsicológica de desempeño) y evidencia subjetiva (p. ej. escala de autorreporte). Aunado a esto, existen pocas investigaciones en torno a los efectos moderadores de la reserva cognitiva entre el consumo crónico de sustancias y las manifestaciones de trastorno neurocognitivo. Muchos estudios sobre reserva cognitiva se han centrado en la evaluación de involucramiento en actividades cognitivamente estimulantes a partir de criterios *a priori* de qué constituye una actividad de tal naturaleza, además de que han empleado sistemas de medición heterogénea. Una aproximación alternativa es evaluar la reserva cognitiva a partir de la autovaloración de dicho involucramiento en una escala estándar. En este estudio se abordó a una muestra de policonsumidores de sustancias que residen en centros residenciales de ayuda mutua para atención de las adicciones (CRAMAA) en la Ciudad de México, con los siguientes objetivos principales: 1) determinar prevalencia de TNC en policonsumidores de sustancias que acuden a CRAMAA en la Ciudad de México; 2) analizar efectos de moderación de reserva cognitiva entre variables de consumo de sustancias y TNC inducido por sustancias. Previo a estos objetivos principales, para construir los antecedentes y planteamiento del problema del proyecto, se realizó: a) una revisión sistemática de estudios sobre observación de criterios diagnósticos de TNC en los estudios sobre efectos cognitivos del consumo de sustancias; b) un estudio original sobre efectos

diferenciales de reserva cognitiva en el funcionamiento neurocognitivo de policonsumidores de sustancias.

*Método:* Diseño transversal analítico con muestreo por conveniencia. Se administraron: Evaluación Cognitiva Montreal para evaluación de déficit cognitivo, Entrevista de Tamizaje de Trastorno Neurocognitivo, Cuestionario de Autovaloración de Reserva cognitiva y otras escalas para evaluación de años y días recientes de consumo de sustancias. Los participantes fueron reclutados directamente en los centros residenciales bajo consideraciones éticas aprobadas por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

*Resultados:* 753 participantes fueron reclutados. Se encontró que alrededor de 25% de los participantes cumplieron criterios para trastorno neurocognitivo leve inducido por sustancias al integrar evidencias objetiva y subjetiva. Estos indicadores se asociaron parcial y levemente entre ellos y con variables de uso de sustancias en un modelo de regresión multivariada y un análisis bivariado, respectivamente. Con respecto a la reserva cognitiva, se encontró un modelo unifactorial de la autovaloración de las siguientes actividades cognitivamente estimulantes: laboral/educativa, ocio, física, social, entorno habitual y entorno actual. Este factor no mostró un efecto moderador de entre variables de consumo de sustancias e indicadores de TNC, aunque mostró asociación con cada uno de los indicadores de evidencia subjetiva.

*Conclusión:* Un cuarto de la población de policonsumidores de sustancias en centros residenciales de ayuda mutua para las adicciones parece presentar trastorno neurocognitivo leve inducido por sustancias, al integrarse ambas evidencias objetiva y subjetiva; adicionalmente, la autovaloración de reserva cognitiva parece ser una alternativa de medición de este constructo, aunque otros estudios se requieren para evaluar su validez, particularmente en el contexto de otras



neuropatologías y empleando indicadores biológicos de lesión cerebral. Estos hallazgos señalan la importancia de evaluar estos constructos en protocolos de tamizaje para ingreso a CRAMAA o a cualquier otro sitio de atención a las adicciones, de modo que pueda darse seguimiento al funcionamiento cognitivo de los pacientes a la par de que se adecuan algunas características de las intervenciones al interior de los centros de tratamiento, respondiendo a las características de funcionamiento neurocognitivo de cada individuo.

**Palabras clave:** trastorno neurocognitivo; trastorno por consumo de sustancias; reserva cognitiva; trastornos co-ocurrentes; trastorno psiquiátrico; deterioro cognitivo.

### **Abstract**

*Introduction.* Cognitive impairments are common in the context of chronic substance use. However, the prevalence of the formal diagnosis of this condition, substance-induced neurocognitive disorder, is unknown, since estimates do not usually consider all the criteria for its diagnosis, particularly the integration of objective evidence of cognitive deficits (e.g. by testing neuropsychological performance) and subjective evidence (e.g. self-report scale). In addition to this, there is little research on the moderating effects of the cognitive reserve between chronic substance use and the manifestations of neurocognitive disorder. Many studies on cognitive reserve have focused on the evaluation of involvement in cognitively stimulating activities based on *a priori* criteria of what constitutes an activity of this nature, in addition to using heterogeneous measurement systems. An alternative approach is to evaluate the cognitive reserve from the self-assessment of such involvement on a standard scale. In this study, a sample of polysubstance users

residing in community-based residential care facilities for substance use (CRAMAA) in Mexico City was approached, with the following main objectives: 1) to determine the prevalence of NCD in polysubstance users whom reside in CRAMAA; 2) to analyze moderating effects of cognitive reserve between substance use variables and substance-induced NCD. Prior to these main objectives, in order to build the background and to precise the research problem, the following was carried out: (a) a systematic review of studies about the observation of diagnostic criteria for NCD in studies on cognitive effects of substance use; and (b) an original study on differential effects of cognitive reserve in the neurocognitive functioning of polysubstance users.

*Method:* Analytical cross-sectional design with convenience sampling. The following measures were use: Montreal Cognitive Assessment for cognitive deficit assessment, Neurocognitive Disorder Screening Interview, Self-Rated Questinnaire of Cognitive Reserve and other scales for assessment of recent years and days of substance use. Participants were recruited directly within the CRAMAAs, under ethical considerations approved by the Ramón de la Fuente Muñiz National Institute of Psychiatry.

*Results:* 753 participants were recruited. It was found that about 25% of the participants met criteria for mild substance-induced neurocognitive disorder according to objective and subjective evidence. These indicators were partially and slightly associated with each other and with variables of substance use in a multivariate regression model and a bivariate analysis, respectively. With respect to the cognitive reserve, a unifactorial model including the following self-rated cognitively stimulating activities was found: work / education, leisure, physical, social, habitual environment and current environment. This factor did not show a moderating effect

between variables of substance use and indicators of NCD, although it showed association with each of the indicators of subjective evidence.

*Conclusion:* A quarter of the population of polysubstance users in residential centers of mutual help for addictions seems to have mild substance-induced NCD, according to integrated subjective and objective evidence. Additionally, self-rated cognitive reserve seems to be an alternative for measuring this construct, although other studies are required to assess its validity, particularly in the context of other neuropathologies and using biological indicators of brain injury. These findings indicate the importance of evaluating these constructs in screening protocols for admission to CRAMAA or any other care site for substance use, so that the cognitive functioning of patients can be monitored and the treatments can be adapted according to the neurocognitive functioning characteristics of each individual.

**Keywords:** neurocognitive disorder; substance use disorder; cognitive reserve; co-occurring disorders; psychiatric disorder; cognitive impairment

## **Introducción**

### **Trastorno Neurocognitivo**

#### **Fundamento y criterios diagnósticos**

El trastorno neurocognitivo (TNC) es la clasificación diagnóstica que en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-5ta edición (DSM-5, por sus siglas en inglés) (American Psychiatric Association, 2013a) reemplaza a la categoría “Delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos” incluida en la edición previa del manual (Crowe, 2015). El TNC puede distinguirse de la clasificación anterior y de otros trastornos incluidos en el DSM-5 en función de cuatro características básicas: 1) el déficit neurocognitivo es la principal alteración clínica y consecuente motivo de atención; 2) este déficit puede ser atribuido a una enfermedad cerebral metabólica o estructural; 3) es adquirido en vez de asociado al neurodesarrollo (es decir, no estaba presente desde el nacimiento o edades tempranas, y representa la disminución de un funcionamiento previamente alcanzado); 4) el déficit neurocognitivo es distinto de otras alteraciones cognitivas asociadas a diferentes condiciones mentales (p. ej. distorsión cognitiva en trastornos depresivos), y en contraste describe funciones cognitivas estrechamente relacionadas con regiones cerebrales, vías neuronales, y redes corticales o subcorticales en el cerebro (Ganguli et al., 2011)

En el DSM-5, los criterios para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo leve (TNC-L) o trastorno neurocognitivo mayor (TNC-M) se diferencian en función de la severidad del declive cognitivo y la consecuente incapacidad del sujeto para realizar de manera independiente actividades de la vida diaria. Debido a esta distinción de grado y a que el TNC-L es considerado el más frecuente en relación a abuso de sustancias (Copersino et al., 2009), a continuación se

describen los criterios diagnósticos según DSM-5, colocando entre corchetes las diferencias con respecto a TNC-M.

A. Evidencia de declive cognitivo moderado [significativo] en relación a niveles previos de desempeño en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, motor-perceptual, cognición social [tabla 1]), con base en:

1. Preocupación del sujeto, de un informante calificado/adecuado, o del clínico de que ha habido un declive leve [sustancial] en función cognitiva; y

2. Una alteración modesta [sustancial] en desempeño cognitivo, preferentemente documentada por evaluación neuropsicológica estandarizada o, en su ausencia, otra evaluación clínica cuantificada.

B. Los déficits cognitivos no interfieren [interfieren] con la capacidad para realizar de manera independiente actividades de la vida diaria (p. ej. actividades instrumentales complejas, como pagar cuentas o autoadministrar medicamentos, se encuentran preservadas pero pueden demandar mayor esfuerzo, estrategias compensatorias, o acomodación).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej. trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

**Tabla 1.** Dominios neurocognitivos, manifestación de alteraciones, componentes de dominio y ejemplos de tareas para evaluación.

<b>Atención compleja</b>	
<p><i>TNC-M:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultad en ambientes con múltiples estímulos (televisión, radio, etc.)</li> <li>- Distractibilidad ante eventos ambientales en competencia.</li> <li>- Incapacidad para atender a información no simplificada o restringida.</li> <li>- Dificultad para retener mentalmente información nueva (p. ej. recordar números telefónicos o reportar lo que acaba de escuchar).</li> <li>- Incapacidad para realizar operaciones mentales de cálculo.</li> <li>- Pensamiento toma más tiempo que el usual.</li> </ul> <p><i>TNC-L:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El tiempo de resolución de tareas incrementa.</li> <li>- Mayor comisión de errores en tareas rutinarias.</li> <li>- Tareas o trabajo requieren revisión frecuente (doble chequeo).</li> <li>- Pensamiento es más fácil cuando no hay estímulos distractores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Atención sostenida:</i> Mantenimiento de la atención en un periodo de tiempo: Pedir al paciente que presione por un tiempo predeterminado un botón cada vez que un tono específico es escuchado.</li> <li>- <i>Atención selectiva:</i> Mantenimiento de atención a pesar de estímulos distractores: Leer al paciente en voz alta números y letras y pedir que repita las letras únicamente.</li> <li>- <i>Atención dividida:</i> Atender a dos tareas simultáneamente: Pedir al paciente que golpetee con sus dedos sobre una superficie mientras escucha una historia que le es leída.</li> <li>- <i>Velocidad de procesamiento:</i> Se cuantifica con cualquier tarea mediante la toma de tiempo: El tiempo que tarda el paciente en armar un diseño de bloques, o en responder una pregunta, etc.</li> </ul>
<b>Función ejecutiva</b>	
<p><i>TNC-M:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abandono de proyectos complejos.</li> <li>- Necesidad de concentración en una tarea a la vez.</li> <li>- Necesidad apoyo de otras personas para planear actividades de la vida diaria o para tomar decisiones.</li> </ul> <p><i>TNC-L:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor esfuerzo para completar proyectos multietápicos.</li> <li>- Dificultad para realizar varias tareas a la vez o para retomar una tarea.</li> <li>- Sensación de fatiga debido al esfuerzo extra que supone organizar, planear y tomar decisiones.</li> <li>- Sensación de menor goce en encuentros sociales debido al esfuerzo para seguir una conversación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Planeación:</i> Habilidad para encontrar la salida de un laberinto, interpretar una fotografía secuencial, u ordenar objetos.</li> <li>- <i>Toma de decisiones:</i> Desempeño en tareas que evalúan proceso de decisión ante distintas alternativas: Juego de apuesta simulado.</li> <li>- <i>Memoria de trabajo:</i> Habilidad para retener información por un periodo breve de tiempo mientras se le manipula: Sumar una lista de números, o repetir al revés una lista de números o palabras.</li> <li>- <i>Retroalimentación/corrección de errores:</i> Habilidad para beneficiarse de retroalimentación para inferir reglas de resolución de problemas.</li> <li>- <i>Cambio de hábitos/inhibición:</i> Habilidad para elegir una estrategia más compleja, y que requiere mayor esfuerzo, para resolver un problema: Mirar hacia el lado contrario del indicado por una flecha; nombrar el color con el que está escrita una palabra en vez de leer la palabra en sí.</li> <li>- <i>Flexibilidad cognitiva:</i> Habilidad para cambiar entre dos conceptos, tareas, o reglas de respuesta: Cambiar de números a letras, de respuesta verbal a presionar una tecla, etc.</li> </ul>

**Tabla 1.** Dominios neurocognitivos, manifestación de alteraciones, componentes de dominio y ejemplos de tareas para evaluación.

<b>Aprendizaje y memoria</b>	
<p><i>TNC-M:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repetición de sí mismo durante conversaciones.</li> <li>- Incapacidad para recordar listas de compras o de planes para el día.</li> <li>- Necesidad de recordatorios constantes para orientarse en tareas.</li> </ul> <p><i>TNC-L:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultad para recordar eventos recientes; progresiva dependencia de listas o de calendarios.</li> <li>- Necesidad de recordatorios ocasionales, o de relecturas para recordar personajes en una historia.</li> <li>- Repetición ocasional de conversaciones o comentarios a la misma persona.</li> <li>- Pérdida de seguimiento de pago de deudas.</li> </ul> <p>Nota: Excepto en formas severas de TNC-M, las memorias semántica, autobiográfica e implícita están relativamente conservadas, en comparación con memoria reciente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Memoria inmediata:</i> Habilidad para repetir una lista de palabras o dígitos (a veces también considerada como memoria de trabajo).</li> <li>- <i>Memoria reciente:</i> Evalúa el proceso de codificación de nueva información: Repetición de historias, listas de palabras o dibujos complejos no figurativos. Los aspectos de la memoria reciente que pueden ser evaluados incluyen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Recuerdo libre (se le pide que repita tantos elementos como pueda)</li> <li>b) Recuerdo con pistas (el evaluador ayuda a la recuperación de información proporcionando pistas o estructurado el recuerdo)</li> <li>c) Reconocimiento (el evaluador hace preguntas sobre ítems específicos).</li> </ul> </li> <li>- Otros aspectos de la memoria a evaluar incluyen: <i>memoria semántica</i> (recuerdo de hechos), <i>memoria autobiográfica</i> (recuerdo de eventos personales o personas), y <i>memoria implícita o procedimental</i> (aprendizaje no consciente de habilidades).</li> </ul>
<b>Perceptual-motor</b>	
<p><i>TNC-M:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultades significativas con actividades previamente familiares (p. ej. uso de herramientas, conducción de vehículos), y navegando en entornos familiares.</li> <li>- Sensación frecuente de confusión al atardecer, cuando sombras y bajos niveles de luz inciden sobre la percepción visual.</li> </ul> <p><i>TNC-L:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Necesidad frecuente de ayuda de mapas o de otras personas para ubicarse.</li> <li>- Desubicación espacial frecuente cuando no hay suficiente concentración.</li> <li>- Menor precisión para estacionarse.</li> <li>- Mayor esfuerzo en tareas espaciales (p. ej. carpintería, ensamblaje de objetos, tejer, bordar)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Percepción visual:</i> Tareas de bisección de líneas pueden utilizarse para detectar defectos visuales básicos o negligencia atencional. Tareas perceptuales no motoras (incluyendo reconocimiento facial) requieren la identificación y/o emparejamiento de figuras, especialmente cuando las tareas no están verbalmente mediadas (p. ej. las figuras no son objetos); algunos requieren la decisión de si una figura puede ser real o no con base en dimensionalidad.</li> <li>- <i>Visuoconstrucción:</i> Ensamblaje de objetos que requiere de coordinación ojo-mano: Dibujar, ensamblar bloque, etc.</li> <li>- <i>Perceptual motor:</i> Integrar la percepción con movimientos propositivos: Insertar bloques en un tablero con formas sin pistas visuales, por ejemplo).</li> <li>- <i>Praxis:</i> Integridad de movimientos aprendidos, tales como habilidad para imitar gestos (p. ej. despedirse con la mano) o hacer pantomima de uso de objetos ante orden (p. ej. “Enséñeme cómo usa un martillo.”).</li> <li>- <i>Gnosis:</i> Integración perceptual de atención y reconocimiento: De rostros o colores.</li> </ul>

**Tabla 1.** *Dominios neurocognitivos, manifestación de alteraciones, componentes de dominio y ejemplos de tareas para evaluación.*

<b>Cognición social</b>	
<p><i>TNC-M:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conducta fuera del rango social aceptable.</li> <li>- Insensibilidad hacia estándares sociales del vestir o hacia conversaciones sobre temas políticos, religiosos, o sexuales.</li> <li>- Fijación excesiva en un tema a pesar del desinterés del grupo o de retroalimentación directa.</li> <li>- Intención conductual sin atención a la familia o a los amigos.</li> <li>- Toma de decisiones sin cuidado de la seguridad (p. e. vestimenta inapropiada para el clima o el contexto social).</li> <li>- Poco reconocimiento de estos cambios.</li> </ul> <p><i>TNC-L:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios sutiles en actitudes o conductas (descritas como cambio de personalidad).</li> <li>- Menor capacidad para reconocer pistas sociales o leer expresiones faciales.</li> <li>- Empatía disminuida.</li> <li>- Extraversión o introversión incrementada.</li> <li>- Inhibición disminuida.</li> <li>- Sutiles periodos de apatía o inquietud.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Reconocimiento de emociones:</i> Identificación de emociones en imágenes de rostros representando una variedad de emociones tanto positivas como negativas.</li> <li>- <i>Teoría de la mente:</i> Habilidad para considerar los estados mentales (pensamientos, deseos, intenciones) o la experiencia de otra persona: Tarjetas con relato que incluyen preguntas para evocar información acerca del estado mental de los individuos contenidos en esas historias, como “¿Dónde buscará la niña la bolsa perdida?”, o “¿Por qué está triste el niño?”</li> </ul>

Información adaptada del DSM-5 (APA, 2013)

Es importante esclarecer, con respecto al criterio A.1, que una preocupación cognitiva difiere de una queja en que puede o no ser expresada de manera espontánea por el agente informante, sino que puede necesitar ser evocada a partir de un interrogatorio cuidadoso acerca de síntomas específicos que comúnmente ocurren en individuos con disfunción cognitiva. Por ejemplo, preocupaciones sobre problemas de memoria incluyen dificultades para seguir la trama de un programa de televisión, problemas ejecutivos incluyen dificultad para retomar una tarea cuando es interrumpida, organizando contabilidad, o planeando un evento social; al nivel de TNC-L, es probable que un paciente describa estas tareas como más difíciles o que requieren tiempo



extra o mayor esfuerzo o uso de estrategias compensatorias (ver tabla 1). En el nivel de TNC-L, los agentes informantes (paciente o familiares) pueden notar tales síntomas o pueden verlos como normales (en el contexto del uso de sustancias, considérese los efectos confusores de estados constantes de intoxicación), de modo que un buen historial clínico resulta de crucial importancia. Para un diagnóstico preciso de TNC, es crucial que las dificultades cognitivas representen cambios con respecto a una línea base reconocible, en vez de patrones de larga duración (p. ej. en el contexto de retraso mental); el paciente o el informante (familiar o cuidador) debe clarificar esto, o el clínico puede inferir cambios a partir de experiencia previa con el paciente o a partir de su ocupación o de otros indicadores (American Psychiatric Association, 2013a). En este sentido, la preocupación de los agentes informantes puede comprenderse como una forma de reconocimiento subjetivo del problema cognitivo.

Por otro lado, la evaluación neuropsicológica, comparando el desempeño con normas apropiadas a la edad del sujeto, su nivel educativo y antecedentes culturales, es parte del estándar de evaluación del TNC. Un desempeño igual o mayor a dos desviaciones estándar por debajo de normas apropiadas (tercer percentil o menos) se considera indicador de probable TNC-M, mientras que una puntuación de desempeño entre la primera y segunda desviación estándar (tercer y décimo sexto percentil) se considera indicador de TNC-L (American Psychiatric Association, 2013a). Estas reglas de medición, no obstante, deben tomarse con cautela y en el contexto de observación del criterio A.1, pues los umbrales de funcionamiento cognitivo suelen ser muy sensibles a las normas empleadas, a condiciones de evaluación, a limitaciones sensoriales, y otras condiciones patológicas concurrentes (American Psychiatric Association, 2013a; Salem et al., 2013). Además, no se debe

perder de vista que estos puntos de corte basados en desviaciones estándar de manera automática clasifican al 16% de la población dentro de un TNC-L si sólo se considera este criterio diagnóstico.

El DSM-5 requiere especificar si el TNC es debido a alguna de las siguientes condiciones: enfermedad de Alzheimer, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, traumatismo craneoencefálico, infección por VIH, enfermedad de priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, uso de sustancias o medicamentos. El manual proporciona también las siguientes categorías etiológicas alternativas cuando ninguna de las anteriores describe mejor el caso: otras condiciones médicas, etiologías múltiples, y etiología inespecífica. Asimismo, se debe especificar si el TNC se presenta acompañado o no de alteraciones conductuales clínicamente significativas (p. ej. síntomas psicóticos, perturbación anímica, agitación, apatía, u otros síntomas conductuales) y, para el caso exclusivo del TNC mayor, si su grado de severidad es leve (dificultades en actividades instrumentales de la vida diaria, como tareas del hogar o manejo de dinero), moderado (dificultades en actividades básicas de la vida diaria, como comer o vestirse), severo (dependencia completa) (American Psychiatric Association, 2013a).

### **Validez del diagnóstico TNC**

La clasificación del DSM-5 persigue un objetivo primordialmente descriptivo y un objetivo etiológico secundario. De acuerdo a Sachdev et al. (2009), las grandes clasificaciones de los trastornos psiquiátricos (p. ej. trastornos depresivos, TNCs, trastornos del neurodesarrollo) se consideran conjuntos singulares válidos debido a que, en mayor o menor grado, comparten, además de expresiones conductuales específicas, características etiológicas comunes. En este sentido, las

diferentes manifestaciones de TNC (relacionadas a intensidad, etiología, etc.), se consideran un grupo diagnóstico porque comparten las siguientes características según evidencia robusta:

- Factores genéticos y ambientales de riesgo. Anormalidades genéticas se han identificado para, por ejemplo, la enfermedad de Huntington o la Alzheimer de inicio temprano (Ropers, 2010). Neurotóxicos específicos, como pesticidas, metales, o sustancias de abuso como el alcohol, están claramente asociados a desarrollo de alteraciones neurocognitivas (Navarúiz & Méndez-Armenta, 2014).
- Sustratos neurales. Anomalías estructurales ocurren tanto a nivel macroscópico como microscópico; por ejemplo: placas beta-amiloides en la enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy en algunos casos de demencia frontotemporal, o pérdida neuronal en núcleos principales del diencefalo en el síndrome de Korsakoff (asociado a abuso crónico de alcohol) (McKeith et al., 2017).
- Biomarcadores. Entendidos como características biológicas medibles que permiten conocer el estado de una enfermedad, se han identificado biomarcadores para TNC de tipo neural, como los registrados a partir de neuroimagen (p. ej. atrofia hipocampal en la enfermedad de Alzheimer, o lesión focal en algunas alteraciones cognitivas restringidas) o electroencefalograma (como en los síndromes epilépticos), y de tipo genético, como las mutaciones específicas en la enfermedad de Huntington (Ruan et al., 2016).
- Anormalidades de procesamiento cognitivo. La presencia de al menos una función cognitiva alterada es el común denominador de los TNCs, acompañados usualmente de ciertas habilidades conservadas, dependiendo el curso de la etiología. Estas características son mucho más marcadas en el TNC que en lo que respecta a otros trastornos psiquiátricos.

La especificidad de dominio cognitivo, la magnitud de la disfunción, y la naturaleza estable, remitente o progresiva de cada TNC, son características que los diferencian intra-trastorno. Otros criterios de agrupación de trastornos se cumplen asimismo para TNC, aunque de manera menos clara o con menor solidez en evidencia:

- Antecedentes de temperamento. No hay temperamentos comunes asociados a ningún TNC, aunque ciertos rasgos (p. ej. impulsividad, búsqueda de novedad) pueden indirectamente incrementar la probabilidad de TNC asociado a traumatismos craneoencefálicos (Sachdev et al., 2009).
- Anormalidades de procesamiento emocional. Se han identificado claros cambios emocionales en los TNCs; sin embargo, estos no trazan un perfil claro en las diferentes manifestaciones del trastorno. Además, el criterio de cambios emocionales no es una característica diagnóstica esencial para TNC (Kumfor & Piguet, 2012).
- Altas tasas de comorbilidad. No se ha estudiado de manera rigurosa la comorbilidad entre los TNCs, aunque se ha identificado, por ejemplo, que la enfermedad de Alzheimer suele presentarse comórbida a enfermedad cerebrovascular en ancianos (Poblador-Plou et al., 2014).
- Curso de enfermedad. Aunque el TNC suele identificarse principalmente en individuos de edades avanzadas, algunas de sus manifestaciones más funcionalmente restringidas, como agnosias o síndromes disejecutivos, pueden ocurrir en edades más tempranas, asociadas a eventos cerebrovasculares o a traumatismos craneoencefálicos (Sachdev et al., 2009).
- Respuesta a tratamiento. Actualmente, las opciones farmacológicas y conductuales son limitadas y de eficacia restringida, como los inhibidores de colinesterasa para TNC debido

a enfermedad de Alzheimer o a cuerpos de Lewy (McKeith et al., 2017), o las intervenciones neuropsicológicas de rehabilitación cuya efectividad es aún ambigua.

### **Utilidad del diagnóstico de TNC**

El uso de la categoría TNC proporciona varios beneficios prácticos directamente relacionados con el reconocimiento y diagnóstico claro de esta condición mental. Estos beneficios se encuentran inmediatamente relacionados con la práctica clínica en neuropsicología y psiquiatría. A continuación se describen algunos de los más importantes:

Primero, en contraste con el término “demencia”, el cual con mucho mayor frecuencia se utiliza para describir perturbaciones neurodegenerativas en adultos mayores, el término TNC puede ser empleado para describir alteraciones en poblaciones más jóvenes. Estos trastornos usualmente están asociados a lesiones abruptas (p. ej. traumatismo craneoencefálico, evento cerebrovascular) o de probable adquisición y progresión durante esas edades (p. ej. infección por VIH, traumatismo craneoencefálico, abuso crónico de sustancias).

Segundo, la categoría TNC puede especificarse con mayor precisión que el concepto de “demencia”. El término demencia suele emplearse para señalar alteraciones cognitivas difusas o generalizadas. La utilización del TNC como entidad clínicamente reconocible posibilita un diagnóstico formal de individuos con alteraciones en un único dominio cognitivo (Crowe, 2015; Ganguli et al., 2011) o en múltiples dominios.

Por último, el término TNC proporciona una nomenclatura más clara, homogénea y estructurada para comprender tanto la relación (discreta o progresiva) entre el “deterioro cognitivo leve” y la “demencia”, como la posición (discreta o dimensional) que ocupan las alteraciones

neurocognitivas con respecto a los otros trastornos psiquiátricos. Esto también facilita la comunicación interdisciplinaria y con el paciente que recibe el diagnóstico, al proveer de un término que resume lo que muchas veces es difícil de comunicar a partir de los resultados de la práctica clínica neuropsicológica (p. ej. poco parsimoniosas descripciones de relaciones entre procesos cognitivos conservados y alterados) (para una crítica con respecto a este punto, véase Ruff, 2003).

### **Diferencias entre TNC-L, deterioro cognitivo leve y disfunción cognitiva**

Típicamente, el deterioro cognitivo leve (DCL) se define como un estado transicional entre el conjunto de cambios cognitivos asociados al envejecimiento normal, y la constelación de signos y síntomas relacionados con demencia, particularmente debida a enfermedad de Alzheimer (Petersen & Negash, 2008). La justificación que comúnmente se hace para otorgarle un carácter de entidad diagnóstica a este pródromo temprano es simple: en cuanto más pronto se intervenga en un proceso neurodegenerativo hay mayor probabilidad de prevenir el daño al sistema nervioso central. Esta concepción transicional del DCL, no obstante, ha sido cuestionada, pues dos cursos alternativos le son igualmente posibles: total remisión (vuelta a un estado normal de funcionamiento cognitivo), o estabilidad (no progresión a demencia) (Bruscoli & Lovestone, 2004; Ritchie, Artero, & Touchon, 2001).

Aunque comparten características comunes, especialmente en propuestas diagnósticas recientes (Petersen & Negash, 2008), DCL y TNC-L no deben considerarse como entidades equiparables. La distinción entre ambos es marcadamente de uso. El DCL es un fenómeno que ha sido estudiado durante al menos dos décadas, principalmente en muestras de adultos mayores (edad

> 60 años), con un claro sesgo hacia observación de alteraciones de memoria asociadas a enfermedad de Alzheimer, y considerándolo esencialmente como una condición transitoria (Ganguli et al., 2011; Stokin, Krell-Roesch, Petersen, & Geda, 2015). El TNC-L, por su parte, es un término nuevo, no está restringido a grupo etario alguno ni a neuropatologías asociadas al envejecimiento, no es primariamente concebido como una condición transitoria, y considera un espectro más amplio y definido de posibles alteraciones cognitivas. El TNC-L puede finalmente entenderse como una propuesta de formalización del DCL en algoritmos típicos del DSM, con ventajas que el DCL no supone.

Igual de importante para los fines de esta investigación es esclarecer la diferencia entre TNC-L y disfunción cognitiva. Este último término es problemático por dos motivos: traducción y uso. En el inglés, “cognitive impairment”, “cognitive deficit”, y “cognitive decline” suelen utilizarse de manera casi intercambiable, con algunas distinciones de uso: “cognitive impairment” es el término más frecuentemente empleado (una búsqueda rápida por títulos en PubMed arrojó un total de 10528 resultados, versus 2150 para “cognitive deficit\*”, y 2742 para “cognitive decline”), y el espectro de patologías en el que ha sido estudiado es más inclusivo que el de los otros dos términos, en especial con respecto a “cognitive decline”, cuyo uso está prácticamente restringido a cambios cognitivos asociados a envejecimiento o a procesos neurodegenerativos crónicos. En español, una búsqueda rápida en Google Scholar arrojó los siguientes resultados para los términos de común utilizados: “deterioro cognitivo” = 1240, “declive cognitivo” = 17; “déficit\* cognitivo” = 236, “alteración cognitiva” = 22, y “disfunción cognitiva” = 60. Las distinciones de uso entre estos términos parecen estar en función de su número gramatical: “deterioro”, “declive” “alteración”, “déficit” y “disfunción” suelen emplearse como condiciones generales para describir

cualquier perfil cognitivo anómalo, con los primeros dos términos empleados casi exclusivamente en el contexto del envejecimiento o de neurodegeneración crónica; “alteraciones” y “déficits”, por su parte, con mayor frecuencia se emplean para describir cambios cognitivos de modo más específico (p. ej. alteraciones de lenguaje, o déficits visuoperceptuales).

Atendiendo al criterio diagnóstico A (DSM-5) para TNC, la intercambiabilidad de estos términos es insostenible. “Deterioro”, “declive”, e incluso “alteración”, suponen cambios con respecto a una línea base de funcionamiento cognitivo; su uso, en estricto sentido, debe restringirse a condiciones neurodegenerativas abruptas o crónicas. “Déficit” y “disfunción”, por su parte, no requieren de un contexto de cambios cognitivos relativos a línea base para ser empleados; esto es: su uso puede extenderse no sólo a fenómenos neurodegenerativos sino también a condiciones incluidas en los trastornos del neurodesarrollo (como la discapacidad intelectual o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad [American Psychiatric Association, 2013]), y a otros trastornos mentales que gradualmente comienzan a ser considerados propios del neurodesarrollo, como la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, o el TCS (Betts, Williams, Najman, & Alati, 2016; Szerman et al., 2013; Yücel & Lubman, 2007).

Por lo anterior es crucial especificar la terminología para distinguir entre las alteraciones cognitivas debidas al consumo crónico de sustancias y las alteraciones premórbidas o vulnerabilidades cognitivas asociadas al desarrollo ulterior de TCS. Para esta investigación, se utilizará el término disfunción cognitiva como descriptor de una condición general anómala, o de funciones específicas anómalas, no necesariamente debidas a neuropatología adquirida. La elección de este término se hace en función de dos ventajas: 1) neutralidad relativa a los términos “deterioro”, “declive”, o “alteración”, que esencialmente o por uso representan cambios cognitivos



en presencia de neuropatología o trastorno psiquiátrico, y relativa a “vulnerabilidad cognitiva” (Yücel & Lubman, 2007) y a “endofenotipo cognitivo” (Robbins, Gillan, Smith, de Wit, & Ersche, 2012; Solowij & Michie, 2007), que describen un funcionamiento anómalo premórbido, con frecuencia no reconocible si no es por medición neuropsicológica directa; 2) facilidad para utilizar términos que le son antónimos: funcionamiento cognitivo o función cognitiva. El término ha sido empleado de manera similar en investigaciones de diferentes condiciones psiquiátricas (Kéri & Janka, 2004), y en estudios sobre TCS (Ersche et al., 2012; R. Z. Goldstein & Volkow, 2011; Solowij & Michie, 2007).

En este sentido, un diagnóstico de TNC (leve o mayor) inducido por sustancias incluye necesariamente presencia de disfunción cognitiva, y especificación de que ésta ha sido causada por el uso crónico de sustancias. Como se verá más adelante, esta especificación no es siempre observada en los estudios sobre disfunción cognitiva y TCS, pues estos tienden a soslayar la comparación de la disfunción con una línea base de funcionamiento.

### **Consideraciones de evaluación de TNC**

Si bien el TNC no es en absoluto un concepto nuevo (Stokin et al., 2015), bajo las diferentes nomenclaturas de demencia, DCL, disfunción o alteración cognitiva, etc., con las cuales ha sido observado en contextos clínicos y de investigación, no siempre se cumple con el escrutinio cabal de los criterios diagnósticos (Bruscoli & Lovestone, 2004; Salem et al., 2013). No es inusual encontrar que muchos estudios reportan prevalencias de demencia, de DCL o de declive cognitivo basados exclusivamente en criterios de evaluación subjetiva (auto reporte de pacientes o reporte de informantes) o, principalmente, fundamentados en evaluación objetiva según desempeño en

pruebas neuropsicológicas (Bruscoli & Lovestone, 2004). Esto puede tener importantes efectos en la estimación de prevalencias (p. ej. a consecuencia del sobrediagnóstico [Garcia, Reding, & Blass, 1981; Le Couteur, Doust, Creasey, & Brayne, 2013; Salem et al., 2013]), en la comprensión de factores etiológicos y cursos clínicos, y, consecuentemente, en las decisiones de intervención que se toman al respecto (Le Couteur et al., 2013).

Por ejemplo, cuando se atiende de forma exclusiva el resultado de una prueba neuropsicológica, el TNC puede no ser diagnosticado en individuos con alto funcionamiento cognitivo en los cuales el desempeño “normal” (según punto de corte o comparación con baremos) al momento de la evaluación efectivamente representa un declive sustancial en habilidades. Inversamente, el trastorno puede ser diagnosticado de manera incorrecta en individuos cuyo desempeño actual es deficiente pero no representa un cambio con respecto a una línea basal, o es el resultado de factores extraños como las condiciones de evaluación u otras condiciones patológicas (American Psychiatric Association, 2013a), como encefalopatía hepática secundaria al consumo de alcohol, depresión u otro trastorno psiquiátrico crónico (Salem et al., 2013).

Esto es un problema importante si se considera que el consumo crónico de sustancias es, además, un factor que puede inducir el deterioro cognitivo y el TNC. Estudios previos sugieren que los individuos con trastornos por uso de alcohol presentan diversas neuropatologías (Goldstein & Shelly, 2013). Entre las que se pueden mencionar son la disminución volumétrica, metabolismo de glucosa alterado, disminución de la densidad neuronal (Moselhy, Georgiou, & Kahn, 2001; Sullivan et al., 2003). Las principales alteraciones se pueden observar a nivel de lóbulo frontal, teniendo además indicadores activos de atrofia (Pfefferbaum, Rosenbloom, Crusan, & Jernigan, 1988). Por otra parte, también se han evidenciado alteraciones a nivel de circuitos

neuronales a través de la pérdida de materia blanca, particularmente en la corteza prefrontal, cerebelo y cuerpo calloso (Harper & Matsumoto, 2005).

A pesar de que existe mayor evidencia sobre los daños del uso crónico del alcohol, también se ha encontrado que otras sustancias como los inhalables, las metanfetaminas (Moeller, Huttner, Struffert, & Müller, 2016), marihuana (Mandelbaum & de la Monte, 2017) y cocaína (Romero, Asensio, Palau, Sanchez, & Romero, 2010) generan lesiones cerebrales cuando son usadas en cantidades y frecuencias elevadas. Es por esto que a continuación se desarrollará una sección donde se describan las características de los Trastornos por Consumo de Sustancias (TCS)

## **Trastorno por Consumo de Sustancias**

### **Criterios diagnósticos actuales**

Según el DSM-5, el trastorno por consumo de sustancias (TCS) forma parte de los trastornos relacionados a sustancias y trastornos adictivos. El TCS describe un patrón de consumo de sustancias psicoactivas, el cual lleva a un deterioro o malestar clínico significativo que se manifiesta en al menos dos de los siguientes signos y síntomas dentro de un período de 12 meses:

1. Ingesta de la sustancia en grandes cantidades sobre un período de tiempo más prolongado del que originalmente se tenía planeado.
2. Craving: deseo persistente o esfuerzos infructuosos por cesar o controlar el consumo de la sustancia.
3. Inversión de grandes cantidades de tiempo en actividades necesarias para obtener la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos.
4. Presencia de un fuerte deseo, necesidad o urgencia por consumir la sustancia.

5. El consumo recurrente de la sustancia resulta en un fracaso para cumplir obligaciones mayores como las relacionadas con el trabajo, la escuela o el hogar.
6. El consumo de la sustancia continúa a pesar de problemas sociales o interpersonales recurrentes o persistentes causados o exacerbados por la sustancia.
7. Disminución o abandono de actividades sociales, ocupacionales y recreacionales debido al uso de la sustancia.
8. Uso recurrente de la sustancia en situaciones que implican riesgo físico.
9. El consumo de la sustancia continúa a pesar de ser consciente de tener problemas físicos o psicológicos persistentes los cuales son probablemente causados por la sustancia.
10. Tolerancia, caracterizada por: a) necesidad de cantidades significativamente mayores de la sustancia para alcanzar la intoxicación o los efectos deseados; y 2) una disminución significativa de los efectos de la cantidad de sustancia el cual inversamente proporcional a su consumo continuado.
11. Abstinencia, caracterizada síndromes asociados a cada sustancia, los cuales usualmente comprenden malestares fisiológicos (p. e. náuseas, vómito, temblor distal de las manos) y psicológicos (p. e. insomnio, alucinaciones, ansiedad).

Estos criterios diagnósticos pueden comprenderse en cuatro agrupaciones: control alterado (criterios 1 a 4), disfunción social (criterios 5 a 7), uso riesgoso de la sustancia (criterios 8 y 9), y criterios farmacológicos (10 y 11).

El diagnóstico de TCS puede aplicarse a todas las clases de sustancias (alcohol, marihuana, cocaína, inhalables, tranquilizantes, alucinógenos, opioides, estimulantes tipo anfetamínico, y tabaco) con excepción de la cafeína. Para algunas clases de sustancias, algunos síntomas son más

relevantes, y en algunos casos no todos los indicadores sintomáticos aplican (p. ej. síntomas de abstinencia no están especificados para trastorno por consumo de alucinógenos o por uso de inhalables) (American Psychiatric Association, 2013a).

Para el diagnóstico integral de TCS, deben identificarse tanto la severidad como los especificadores. El TCS puede manifestarse en un rango de leve a severo según el número de síntomas presentes en un individuo al momento de la evaluación, de la siguiente manera: leve (dos o tres síntomas), moderado (cuatro o cinco síntomas), y severo (seis o más síntomas). Los cambios de severidad también se reflejan en reducción o aumento de la frecuencia o la dosis de una sustancia, según autorreporte del sujeto, de alguna persona conocida, de observación del clínico o por pruebas de laboratorio. Por su parte, los especificadores para TCS son determinados exclusivamente por el clínico, y se identifican para casi todas las sustancias mediante los siguientes: a) especificadores necesarios: en remisión temprana (ninguno criterio de TCS, excepto craving, se cumple en los últimos tres meses pero sí en menos de doce meses), en remisión sostenida (ninguno criterio de TCS, excepto craving, se cumple en los últimos doce meses o más); y b) especificadores adicionales: en mantenimiento terapéutico (la remisión es paralela a la adherencia a un tratamiento farmacológico), y en un ambiente controlado (la remisión ocurre en el contexto de acceso restringido a la sustancia) (American Psychiatric Association, 2013a).

### **Otros criterios diagnósticos: abuso y dependencia**

La versión cuarta del DSM (American Psychiatric Association, 2000) distingue también otra manifestación del TCS: abuso, como un grado menos severo del trastorno, en contraposición con el grado de dependencia, caracterizado por los signos y síntomas previamente enlistados. El

abuso describe un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado las siguientes características durante un período de 12 meses:

1. Consumo recurrente de sustancias, el cual da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa.
2. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso.
3. Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia.
4. Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.

La distinción entre abuso y dependencia es actualmente motivo de controversia, con algunos autores abogando por continuar empleándola con base en evidencia de claras diferencias en las consecuencias clínicas asociadas a ambas formas del TCS (Szerman et al., 2013). Para este proyecto, el término TCS se usará para englobar ambas variantes. Esto obedece a que la evidencia previa señala que la diferenciación y jerarquización entre la dependencia y el abuso genera una reducción de la confiabilidad del diagnóstico de abuso, y los estudios basados en la Teoría Item-Respuesta señalan que una estructura de un solo factor (un solo proceso patológico subyacente) explica de mejor manera los criterios de ambos trastornos (Hasin et al., 2013).

## **Epidemiología**

El consumo de sustancias es considerado un problema de salud pública en México. Según la Encuesta Nacional de Adicciones (ENCODAT 2016-2017) (Reséndiz Escobar et al., 2018), la dependencia de sustancias y los problemas asociados afectan a una parte importante de la población mexicana, siendo el alcohol la que genera una mayor problemática en el país. Más de la mitad (51.9%) de los adultos entre 18 y 65 años reportan haber tenido al menos un episodio de alto consumo de alcohol en el último año, y 2.5% de la población (1.7 millones) presenta dependencia y 4.4% (3.1 millones) cumplen con criterios para abuso, lo que da un total de casi cinco millones de personas con trastorno por consumo de alcohol. Los resultados de la ENCODAT 2016-2017 también muestran que la prevalencia alguna vez en la vida para el consumo de cualquier droga y cualquier droga ilegal tuvo un crecimiento estadísticamente significativo en comparación con 2011: de 7.8% a 10.3% y de un 7.2% a 9.9% respectivamente. En población adulta, en edades de entre 18 y 34 años, la prevalencia de cualquier droga y cualquier ilegal en el último año casi se duplicó al pasar de 2.8% a 5.0% y de 2.3% a 4.6% respectivamente. Asimismo, casi todas drogas ilegales presentaron mantuvieron una prevalencia similar en comparación con la encuesta de 2011, con excepción de la marihuana, que aumentó de 6.0% a 8.6% en prevalencia alguna vez en la vida, y de 1.2% a 2.1% en la prevalencia en el último año. Este patrón fue similar tanto para edades de entre 18 y 34 años, como para 35 y 65 años. Estas cifras podrían esconder una realidad más preocupante si se considera que el contexto de la muestra que compone la ENCODAT, fueron hogares, excluyendo individuos institucionalizados y personas en inestabilidad residencial. Es por ello que aquellas personas que pertenecen a grupos de alto riesgo (p. ej. personas que viven en la calle), grupos de difícil acceso (p.ej. consumidores de drogas inyectables) o poblaciones en

tratamiento, donde los niveles de consumo son más altos, pudieran estar subrepresentados (Villatoro-Velázquez et al., 2017).

El panorama epidemiológico es mucho más acusado en CRAMAAs (Marín-Navarrete, Benjet, et al., 2013). En estos centros se pueden encontrar prevalencias de trastorno por consumo de alcohol de 87.29%, y de uso de otras sustancias de 72.54% (Marín-Navarrete, Benjet, et al., 2013). Específicamente: alcohol (45.2%), marihuana (10.4%), cocaína (20.7%), inhalables (12.7%), otras (11%).

### **Trastornos mentales inducidos por sustancias**

Comprenden síntomas severos, temporales o permanentes, relacionados con el sistema nervioso central, los cuales se desarrollan como consecuencia de los efectos de sustancias de abuso, medicamentos u otras toxinas. Pueden ser inducidos por cualquiera de las diez clases de sustancias psicoactivas, o por una gran variedad de otros medicamentos utilizados en el tratamiento médico. Todos los trastornos mentales inducidos por sustancias comparten características en común. Es importante reconocer las características comunes para ayudar en la detección de estos trastornos (American Psychiatric Association, 2013a).

Los trastornos mentales inducidos por uso de sustancias se desarrollan en el contexto de intoxicación o abstinencia de sustancias de abuso, y los trastornos mentales inducidos por medicamentos pueden observarse con medicamentos prescritos o no prescritos que son ingeridos en las dosis sugeridas. Ambas condiciones son usualmente temporales y muy probablemente desaparecen durante un mes o más de la cesación de abstinencia aguda, intoxicación severa o uso de medicamentos. Excepciones a estas generalidades ocurren para ciertos trastornos mentales



inducidos por uso de sustancias de larga duración: TNC asociados a sustancias que se relacionan a condiciones tales como TNC inducido por alcohol, por inhalables, por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos. No obstante, varios trastornos mentales inducidos por uso de sustancias, independientemente de la severidad de los síntomas, probablemente mejorarán rápidamente con abstinencia y es improbable que permanezcan clínicamente significativos por más de un mes luego de la remisión de su uso (American Psychiatric Association, 2013a).

En general, para ser considerado un trastorno mental inducido por sustancias, debe haber evidencia de que el trastorno observado no es mejor explicado por una condición mental independiente. Esta última es más probable de observar si el trastorno mental estaba presente antes de la intoxicación severa o de la abstinencia o de la administración del medicamento, o, con excepción de varios trastornos inducidos por sustancia, continúa más de un mes después de la cesación de la abstinencia aguda, intoxicación severa o uso de medicamento. Cuando los síntomas son únicamente observados durante delirium, el trastorno mental debe diagnosticarse como delirium, y el síndrome psiquiátrico co-ocurrente no debe diagnosticarse de manera separada, pues varios síntomas pueden observarse comúnmente durante estado de agitación y confusión (American Psychiatric Association, 2013a).

## **TNC Inducido por Sustancias**

### **Criterios diagnósticos**

- A. Se cumplen criterios para TNC mayor o leve.
- B. Las alteraciones neurocognitivas no ocurren exclusivamente durante el curso de un delirio y persisten más allá de la duración habitual de intoxicación y de la abstinencia aguda.

C. Las sustancias o medicamentos involucrados, así como su duración y extensión de uso, son capaces de producir la alteración neurocognitiva.

D. El curso temporal de las deficiencias neurocognitivas son consistentes con el tiempo de uso y abstinencia de la sustancia o medicamento (p. ej. los déficits permanecen estables o mejoran luego de un periodo de abstinencia).

E. El TNC no es atribuible a otra condición médica o no se explica mejor por otro trastorno mental.

En el contexto de TNC inducido por sustancias, es importante llevar a cabo el diagnóstico diferencial de delirio, pues éste representa una forma transitoria de alteración neurocognitiva distinta de la asociada a abuso crónico de sustancias, la cual, especialmente en situaciones de ingreso reciente a tratamiento para TCS, puede llevar a falsos positivos de TNC. El delirio está tipificado como una perturbación (con relación a una línea basal de funcionamiento) de la atención (p. ej. capacidad disminuida para dirigir, sostener o cambiar la atención), la consciencia (p. ej. orientación disminuida), y algún otro dominio cognitivo (p. ej. déficit de memoria o de habilidad visuoespacial), la cual se desarrolla en un periodo corto de tiempo (usualmente horas o unos pocos días), y cuya severidad tiende a fluctuar a lo largo de dicho periodo. Estas perturbaciones no son mejor explicadas por algún TNC preexistente, establecido o en evolución, no ocurren en el contexto de una severa disminución del estado de alerta (p. ej. coma), y hay evidencia (por historia clínica, examen médico o resultados de laboratorio) de que son consecuencia fisiológica directa de abuso de sustancias, síndrome de abstinencia, exposición a toxinas, u otras condiciones médicas o múltiples etiologías (American Psychiatric Association, 2013a).

La prevalencia de delirio varía considerablemente en relación a características individuales, a entornos clínicos y al uso y sensibilidad de los métodos de detección, aunque en general se considera que es relativamente baja (1%–2%). La edad representa un importante factor de riesgo, incrementando hasta 14% la prevalencia en grupo etario de 85 años o más (American Psychiatric Association, 2013a), y siendo de 1.8% en hombres en edad productiva, con bajo nivel socioeconómico e historial de trastorno por consumo de alcohol (Perälä et al., 2010),

### **Evaluación de TNC en el consumo de sustancias**

La evaluación de los criterios del TNC es un paso crucial para comprender de forma más amplia el deterioro cognitivo en individuos con TCS, además esto permitiría aproximarse de forma más precisa a la prevalencia del TNC en esta población. En primer término, la clasificación de TNC inducido por sustancias requiere que se cumplan criterios para TNC leve o severo, con la finalidad de llevar a cabo un diagnóstico diferencial (American Psychiatric Association, 2013a).

Este problema resulta en preguntarnos sobre conocer con qué frecuencia y qué procedimientos fueron utilizados para evaluar criterios de TNC en los estudios enfocados a evaluar los efectos de los TCS en el funcionamiento cognitivo. Considerando que el TNC es una entidad diagnóstica relativamente nueva, los estudios que se apegan estrictamente a determinar su prevalencia en individuos con TCS todavía no se han publicado, pues la mayoría de los estudios sobre TNC se han enfocado en poblaciones de adultos mayores y personas que viven con VIH. Desde hace varios años, han existido criterios similares para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia (American Psychiatric Association, 2000; Stokin et al., 2015), los cuales pueden ser utilizados para evaluar de forma precisa el deterioro cognitivo secundario a TCS y se encuentran

plasmados en las clasificaciones más recientes de trastornos mentales (American Psychiatric Association, 2013a).

Por otra parte, a pesar de que el TNC ha sido poco estudiado en personas con TCS, el fenómeno del deterioro cognitivo ha sido estudiado de forma extensiva en esta población, lo cual nos puede permitir una aproximación a la prevalencia y características del problema. Recientemente se publicó una revisión de la literatura que se centra en identificar los criterios diagnósticos para TNC en estudios de deterioro cognitivo en personas con TCS (Toledo-Fernández et al., 2018). En dicho estudio se revisan 34 artículos, sólo tres incluyeron un solo grupo como muestra, siete se diseñaron como prospectivos, y uno solo como ensayo clínico. La mayoría de los estudios presentaron diseños de casos y controles, y emplearon muestras menores a 40 participantes para los grupos de casos, con las notables excepciones de dos estudios (Pope et al., 2003; Tait, Mackinnon, & Christensen, 2011). Como se esperaba, la mayoría de los estudios abordó muestras de policonsumidores (dos o más sustancias), y la operacionalización del patrón de consumo no fue explícita para muchos estudios, y heterogénea entre todos (p. ej. algunos preguntaron por ocasiones de consumo semanal, otros observaron cumplimiento de criterios para abuso o dependencia a sustancias, otros registraron a partir de categorías más generales, como “consumo diario”).

Con respecto a la observación de los criterios diagnósticos de TNC, la revisión en cuestión encontró que sólo dos investigaciones registraron reconocimiento de disfunción cognitiva por parte del propio sujeto participante, y sólo uno de estos especificó que este reconocimiento estuviera en contraste con una línea base de funcionamiento cognitivo (Toledo-Fernández et al., 2018). Evidentemente, todos los estudios analizados observaron evidencia objetiva de disfunción cognitiva a partir de desempeño de los participantes en prueba neuropsicológica, y aquellos con

diseño prospectivo compararon esta disfunción con una línea base. Solamente un estudio transversal realizó esta comparación. Sobre los dominios cognitivos afectados por consumo de sustancias, casi todas las publicaciones analizadas se concentraron en la evaluación de atención compleja, funciones ejecutivas, memoria y aprendizaje y, en menor medida, cognición social y lenguaje. Es importante señalar que prácticamente todos los estudios emplearon pruebas o baterías neuropsicológicas con amplia validez de cobertura, y sólo dos reportaron disfunción cognitiva a partir de evaluación cognitiva exploratoria (p. ej. mediante CogState, y MicroCog). En torno a los otros criterios diagnósticos para TNC, se observa que ningún estudio evaluó afectación de actividades de la vida diaria como resultado de la disfunción cognitiva (En el Apéndice 1 se incluye el flujo de selección de estudios y una descripción pormenorizada del cumplimiento de los criterios diagnósticos por estudio).

Lo anterior llevó a los autores a la conclusión de que la evaluación de los criterios diagnósticos de TNC ha pasado desapercibida en casi toda la literatura enfocada a la evaluación de deterioro cognitivo secundario a TCS. Los autores sugieren que se requiere desarrollar y diseminar procedimientos y técnicas estandarizadas para conducir evaluaciones pormenorizadas del TNC inducido por sustancias, con la finalidad de obtener diagnósticos y prevalencias más precisas en individuos con TCS (Toledo-Fernández et al., 2018). Ante la prominencia del deterioro cognitivo en personas que reciben tratamiento por problemas relacionados con el consumo de sustancias, se ha intentado identificar diversos factores que mitigan la relación entre el consumo y el daño neurológico ocasionado por éste. Entre estos factores se encuentra la reserva cognitiva. Dicho concepto será revisado en la siguiente sección.

## **Reserva Cognitiva**

### **Fundamentos teóricos**

Reserva cognitiva (RC) es un constructo que da cuenta de la ausencia de relación lineal entre patología cerebral (debida a lesión abrupta o degeneración crónica) y consecuencias cognitivas y clínicas (Barulli & Stern, 2013). El constructo describe la capacidad de una persona de adaptarse al daño cerebral a partir de procesos cognitivos preexistentes o por el desarrollo de procesos cognitivos compensatorios, debido a una utilización más eficiente de las redes neuronales o a una habilidad optimizada para reclutar redes alternas (Stern, 2002).

Esta capacidad parece manifestarse en estrecha relación con el grado de inteligencia y con un historial de involucramiento en actividades mentales complejas (Valenzuela, Breakspear, & Sachdev, 2007) que pueden reflejarse en el nivel educativo, la ocupación y las actividades de ocio, y los cuales actúan como factores protectores del desempeño cognitivo ante deterioro progresivo o daño abrupto (Richards & Sacker, 2003; Stern, 2009; Villeneuve & Belleville, 2010; R. S. Wilson, Scherr, Schneider, Tang, & Bennett, 2007).

El constructo de reserva cognitiva es alternativo al de reserva cerebral, la cual describe la habilidad del cerebro de adaptarse al daño progresivo, y es comúnmente medida a través del volumen cerebral (Satz, Cole, Hardy, & Rassovsky, 2011). El concepto de reserva cognitiva ha atraído mayor atención en la última década por su énfasis en procesos cognitivos que permiten una respuesta más activa y compensatoria a demandas de tareas o actividades luego de daño cerebral (Satz et al., 2011).

En sus diferentes construcciones teóricas, la hipótesis de reserva cognitiva ha sido estudiada a través de varias aproximaciones operacionales y metodológicas en muestras de sujetos controles

(Nucci, Mapelli, & Mondini, 2012; Stern et al., 2005) y, con mayor o menor frecuencia, en muestras de pacientes con diagnósticos de: enfermedad de Alzheimer (Kalpouzos, Eustache, & Desgranges, 2008; Scarmeas & Stern, 2004; Wilson et al., 2007), deterioro cognitivo leve (Solé-Padullés et al., 2009), epilepsia (Pai & Tsai, 2005), accidente cerebrovascular (Nunnari, Bramanti, & Marino, 2014), traumatismo craneoencefálico (Rassovsky et al., 2006a, 2006b), VIH seropositivo (Stern, Silva, Chaisson, & Evans, 1996), esclerosis múltiple (Mestas, Salvador, & Gordillo, 2012), trastorno por consumo de sustancias (Pedrero-Pérez et al., 2014) y otros trastornos psiquiátricos (Koenen et al., 2003). Los resultados de estas investigaciones tienden a converger en el mismo hallazgo básico: la reserva cognitiva funciona como un factor protector ante daño cerebral, atenuando consecuencias clínicas cognitivas, emocionales y/o conductuales.

Según Satz et al., (2011), se han considerado comúnmente cuatro constructos en los estudios sobre RC: inteligencia general, recursos de procesamiento (p. e. velocidad de procesamiento), funciones ejecutivas, y actividades mentales complejas actuales o a lo largo de la vida. Sin embargo, como remarcan estos autores, la validez convergente y divergente de estos constructos, así como sus interrelaciones, están lejos de ser esclarecidas. Como una vía para la resolución de este problema, recomiendan el uso de modelos estructurales de covarianza en el estudio de la reserva cognitiva para estos constructos. Esta aproximación ha sido utilizada por Rassovsky et al., (2006b, 2006a), quienes investigaron los efectos mediadores de diferentes variables latentes luego de trauma craneoencefálico moderado a severo en consecuencias funcionales a los 12 meses de ocurrida la lesión. El primer estudio utilizó tres constructos moderadores: un factor neurocognitivo compuesto por memoria y funcionamiento ejecutivo; un factor de estado de ánimo compuesto por depresión y ansiedad; y un factor conductual constituido por desinhibición y hostilidad. Los

resultados mostraron que la relación entre el traumatismo craneoencefálico y los desenlaces funcionales eran más fuertemente predichos por un factor neurocognitivo general, que dio cuenta de la mayoría de la varianza. El siguiente estudio de estos autores dividió el factor cognitivo en dos constructos: memoria y funcionamiento ejecutivo, para examinar cuál de los dos constructos moderaba mejor la ruta hacia la consecuencia clínica. Los resultados mostraron que el constructo ejecutivo (que incluía velocidad de procesamiento) proveía una mediación más fuerte.

Metodologías multivariadas con uso de análisis estructural de covarianza como las de estos dos estudios, no han alcanzado una amplia difusión en las líneas de investigación sobre RC, y mucho menos con el TCS y los trastornos co-ocurrentes. Es por esto que en la siguiente sección se abordará el problema de la medición de la RC, con la finalidad de evaluar las alternativas existentes y las posibles contribuciones que se pueden desarrollar en el campo.

### **Medición de reserva cognitiva**

La cuantificación de la reserva cognitiva depende de la medición precisa del desempeño cognitivo. Un amplio rango de dominios cognitivos constituye el funcionamiento cognitivo general y comparten varianza (e.g. factor *g*) que explica la magnitud en que estos dominios se encuentran intercorrelacionados (Whalley, Staff, Fox, & Murray, 2016). La idea fundamental detrás de esta línea de investigación es que la exposición crónica a actividades complejas y cognitivamente estimulantes, como la educación, el trabajo y el ocio fomentan el desarrollo y mantenimiento de redes neurocognitivas eficientes, las cuales sirven como un factor protector para remediar el deterioro cognitivo derivado de las lesiones cerebrales (Stern, 2009). Lo anterior sugiere que el



involucramiento en este tipo de actividades puede tener sumarse y considerarse el resultado como un mismo compuesto que engloba el nivel general de RC.

La operacionalización de la reserva cognitiva a través de la suma de las actividades estimulantes ha sido un tema complicado, debido a que existen problemas inherentes a la medición estandarizada de estas. La mayoría de los estudios se basan en el uso de indicadores únicos o combinados de diversas actividades a través de distintos niveles de medición, por ejemplo, años o grado de educación formal, años en el trabajo, frecuencia de actividad de ocio (en meses, años o veces a la semana) en actividades como el ejercicio físico, lectura, escritura, oír música, ver televisión, jugar videojuegos, reuniones sociales, etc. (Harrison et al., 2015; León, García-García, & Roldán-Tapia, 2016; Nucci et al., 2012). El uso de indicadores tan heterogéneos resulta problemático, pues dificulta la graduación en las respuestas a los participantes, sobre todo en actividades cuya constancia es diferente (p. ej. manejar una cuenta del banco en comparación con manejar una bicicleta o un auto) (Nucci et al., 2012). Otro de los problemas es la graduación de la frecuencia de una actividad en un periodo distante en el tiempo (p. ej. a los seis años usted...) (Wilson et al., 2016).

El uso de medidas indirectas heterogéneas de reserva cognitiva puede también ser cuestionable cuando se suman los ítems en puntajes compuestas, particularmente, para indicadores desiguales de la estimulación cognitiva (p. ej. años de educación formal, la cual es una actividad más constante, en comparación con la lectura de periódico, ir al teatro o la cantidad de hijos) (Nucci et al., 2012).

Existen otras aproximaciones que utilizan medidas multivariadas, entre las que se incluyen medidas indirectas de reserva cognitiva preexistente (Ward, Summers, Saunders, & Vickers, 2015)

como el coeficiente de comprensión verbal, habilidades matemáticas, inteligencia fluida y cristalizada o funciones ejecutivas. Sin embargo, entre las críticas que este tipo de medición han recibido es que la complejidad de llevar cabo las tareas estandarizadas para estas mediciones requieren entrenamiento complejo y recursos más elevados, por lo tanto, no resultan ser factibles en muchos contextos. La segunda crítica que reciben este tipo de mediciones es que resultan ser demasiado heterogéneas, aún en poblaciones con características similares.

Las actividades específicas consideradas como medidas indirectas de la reserva cognitiva en la literatura, comúnmente se asumen como estimulantes cognitivamente basándose solamente en correlaciones previamente reportadas (León et al., 2016; Wilson et al., 2016), por su frecuencia en una población (Maiovis, Ioannidis, Nucci, Gotzamani-Psarrakou, & Karacostas, 2016; Nucci et al., 2012), o basándose en conclusiones sin evidencia empírica, como la creencia de que el trabajo manual es menos estimulante que un profesión (Nucci et al., 2012).

Ante las limitaciones de las formas tradicionales de medir la reserva cognitiva, resulta necesaria la evaluación de métodos alternativos. Uno de ellos es la autoevaluación de las actividades cognitivamente estimulantes (p. ej. preguntando a los individuos sobre qué tan estimulantes son las actividades para ellos, utilizando una escala estandarizada para cada categoría de actividades). Esto permitiría generar una propuesta posterior para evaluar el efecto de la reserva cognitiva en el TNC. Es por ello que en la siguiente sección se revisará la evidencia de la reserva cognitiva como moderar del TNC inducido por sustancias.

## **Efectos moderadores de la reserva cognitiva en el TCS**

Desde el punto de vista teórico, la reserva cognitiva interactúa de alguna forma con las alteraciones cerebrales asociadas con los TCS. Como resultado de esta interacción, modifica su evolución o los desenlaces clínicos asociados con su tratamiento (Barnett, Salmond, Jones, & Sahakian, 2006). Los TCS con evolución crónica se han visto implicados en la degeneración de estructuras cerebrales y consecuentemente, en deterioro cognitivo (Borne, Riascos, Cuellar, Vargas, & Rojas, 2005; Fernández-Serrano, Pérez-García, & Verdejo-García, 2011; Lubman, Solowij, & Brewer, 2007a; Rojas, Riascos, Vargas, Cuellar, & Borne, 2005; Ros-Cucurull et al., 2018), por lo tanto la reserva puede ser utilizada como modificador de efectos en un modelo donde el uso crónico de sustancias es el predictor y el deterioro cognitivo es el desenlace (Satz et al., 2011).

Pedrero-Pérez et al., (2014) encontró que la reserva cognitiva (medida como el auto reporte del involucramiento en actividades cognitivamente estimulantes) se correlacionaba positivamente con la abstinencia, y negativamente con la severidad de la adicción, evidenciando el efecto moderador de la reserva cognitiva en la asociación entre el deterioro neurocognitivo inducido por el uso de sustancias y la expresión clínica del TCS. Otro estudio reciente, derivado de la presente tesis (ver *Apéndice*) y realizado en una muestra de policonsumidores, utilizó un enfoque distinto. En este estudio se utilizó un procedimiento de modelamientos de variables latentes categóricas conocido como regresión mixta (Lamont, Vermunt, & Van Horn, 2016). Este procedimiento trae como resultados la clasificación de los participantes en subgrupos basados en niveles diferenciales de asociaciones entre una medida de reserva cognitiva y medidas de desempeño cognitivo (Toledo-Fernández et al., 2019).

Este estudio encontró agrupaciones de dos clases entre los indicadores de reserva cognitiva y funcionamiento cognitivo medido a través de dos pruebas neuropsicológicas, MoCA y Torre de Hanoi. Por ejemplo, para el resultado del MoCA (funcionamiento cognitivo general) se encontró una clase ( $n=151$ ) donde solamente la educación se asoció de manera positiva, y otra clase ( $n=15$ ) donde tanto la educación como el tiempo de ocio se asociaron también positivamente; y con respecto a la Torre de Hanoi, el tiempo de latencia de respuesta se asoció negativamente con trabajo (esto es, mayor involucramiento laboral disminuía la capacidad de inhibición de respuesta preponderante), y el número de movimientos (secuenciación visuoespacial) se asoció positivamente con trabajo y negativamente con tiempo de ocio, indicando efectos diferenciados de estos dos componentes de reserva cognitiva sobre un mismo proceso neurocognitivo. Tomando el hallazgo de mayor claridad, relativo a la asociación entre reserva cognitiva y MoCA, se puede observar en este estudio cómo un componente de la RC, educación, funciona de manera más eficiente como factor de protección sólo para un cierto grupo de individuos. Una limitante de este estudio es que no se abordan los factores por los cuales se dan estos efectos diferenciados. Otras limitaciones hacen referencia a la necesidad de incluir mujeres para evaluar el efecto específico de género, así como el diseño transversal, que no permite dar cuenta de la evolución de la recuperación de funciones cognitivas después de periodos prolongados de abstinencia (Toledo-Fernández et al., 2019). Además, este estudio empleó una medida de reserva cognitiva basada en un paradigma tradicional de medición de la RC, con las consecuentes limitaciones mencionadas anteriormente (ver *Medición de RC*).

Sin embargo, la evidencia con respecto a los efectos moderados de la reserva cognitiva en el TNC inducido por sustancias no ha sido concluyente. Particularmente, este es un tema de sustancial

relevancia debido a los efectos neuropatológicos del consumo crónico de sustancias (Fernández-Serrano, Pérez-García, & Verdejo-García, 2011).

### **Planteamiento del Problema**

Los efectos neurocognitivos de los consumos agudo y crónico de diferentes sustancias psicoactivas se encuentran ampliamente documentados (American Psychiatric Association, 2013; Borne et al., 2005; Fernández-Serrano et al., 2011; Rojas et al., 2005; Solowij & Michie, 2007; Yücel & Lubman, 2007). Sin embargo, los estudios presentan considerable heterogeneidad en lo que respecta a la observación de los diferentes criterios para justificar una conclusión diagnóstica unívoca de alteración cognitiva resultado de consumo de sustancias (ver tabla 2). En efecto, criterios tales como evidencia de declive cognitivo relativo a una línea base (sea por mediciones repetidas o por autorreporte del sujeto en diseños transversales), evaluación de coincidencia entre evidencia objetiva y evidencia subjetiva de disfunción cognitiva, o rigurosa exclusión de otras posibles etiologías (p. ej. delirium, trastornos depresivos o psicóticos, u otras neuropatologías), no siempre son considerados al momento de reportar resultados y extraer conclusiones. Esto hace difícil discernir qué tanto los hallazgos de disfunción cognitiva en el contexto de patrones de abuso de sustancias son efectivamente resultado de estos y no de otras condiciones premórbidas o situacionales, lo que finalmente impacta en las estimaciones de prevalencia y en las decisiones que consecuentemente puedan tomarse para abordar el problema.

Aunado a esto, la investigación sobre los efectos neurocognitivos del consumo de sustancias se topa regularmente con dificultades metodológicas relacionadas con la “pureza” de sus sujetos

de estudio, pues el monoconsumo es la excepción antes que la regla, y los patrones de uso de sustancias tienden a ser considerablemente heterogéneos como para extraer conclusiones de alteraciones neurocognitivas especiales asociadas a sustancias específicas (Fernández-Serrano et al., 2011). Esto, que es eficientemente abordado en estudios de laboratorio con modelos animales, en contextos humanos naturales es extremadamente complicado, siendo una mejor aproximación la medición de los efectos del policonsumo (los cuales consideren variables como años de consumo, días de uso reciente, tiempos de abstinencia, tamaño de dosis, etc.) que ulteriormente puedan asociarse a alteraciones cognitivas más o menos específicas o a probabilidad general de diagnóstico de TNC.

Proveer únicamente información con respecto a la relación entre variables de consumo y TNC, no obstante, soslaya otros factores que también inciden sobre la variabilidad de la expresión de efectos neurocognitivos asociados a consumo. Específicamente, deja de lado una de las hipótesis más empleadas para dar explicación de diferencias interindividuales en el contexto de una neuropatología específica (en este caso, neurotoxicidad por uso de sustancias): la reserva cognitiva (Nithianantharajah & Hannan, 2009; Stern, 2009). En efecto, es escasa la literatura que indague en qué grado y manera interactúan la reserva cognitiva y los patrones de consumo para resultar en diferentes expresiones de funcionamiento cognitivo, con sólo algunos estudios relacionando directamente abuso de alcohol y drogas con el concepto de reserva cerebral (Fein & Di Sclafani, 2004), muchos estudios que observan el efecto del nivel educativo en el análisis de consecuencias cognitivas y clínicas, pero aparentemente sólo una investigación expresamente diseñada para estudiar la relación entre estas variables (Pedrero-Pérez et al., 2014), con resultados favorables al concepto de reserva cognitiva como un factor de protección para disfunción cognitiva. Sin

embargo, estos resultados fueron obtenidos con una muestra limitada (n=57), sin distinción de patrones de consumo, y a partir del uso de un instrumento de medición de reserva cognitiva (el Cuestionario Índice de Reserva Cognitiva) cuya validez no ha sido adecuadamente probada (p. ej. mediante análisis factorial confirmatorio), que presenta una serie de limitaciones comúnmente halladas en estos instrumentos, a saber: definición a priori y arbitraria de actividad cognitivamente estimulante (p. ej. se establece que cualquier actividad de lectura es automáticamente estimulante), alta susceptibilidad a sesgo de memoria ante solicitud de evocación de experiencias distales (p. ej. se le pide al individuo recordar qué tanto realizaba determinada actividad cuando era niño), ausencia de unidades homogéneas de medición (p. ej. se emplean conteos de años, a pesar de que la experiencia de los sujetos no sea continua), entre otras.

## **Objetivos**

### **Objetivos generales**

1. Determinar prevalencia de TNC en policonsumidores de sustancias que acuden a CRAMAA en la Ciudad de México.
2. Analizar efectos de moderación de reserva cognitiva entre variables de consumo de sustancias y TNC inducido por sustancias.

### **Objetivos específicos**

1. Desarrollar un instrumento de detección de TNC inducido por sustancias, mediante evaluación integral de los criterios diagnósticos del DSM-5. Este objetivo implica:

- a. Diseñar y evaluar validez de entrevista para exploración de criterio A.1 para diagnóstico de TNC (evidencia subjetiva de déficit cognitivo).
  - b. Evaluar precisión diagnóstica de entrevista de detección de TNC conjunta a examen cognitivo breve (evidencia objetiva de déficit cognitivo).
2. Reportar prevalencia de TNC en policonsumidores de sustancias, según integración de evidencias objetiva y subjetiva.
3. Describir la asociación entre las variables de consumo de sustancias (años de consumo, consumo 30 días previos a ingreso a CRAMAA) y el TNC inducido por sustancias
4. Diseñar y validar cuestionario breve de reserva cognitiva basado en autovaloración de involucramiento en actividades cognitivamente estimulante en las siguientes áreas: laboral o educativa, tiempo libre, actividad física, relaciones sociales, entorno habitual y entorno actual.
5. Analizar efectos de moderación de indicadores de reserva cognitiva entre variables de consumo (años de consumo y consumo 30 días previos a ingreso) e indicadores de TNC (evidencia objetiva y subjetiva).



## **Método**

### **Diseño**

El presente estudio tiene un diseño transversal. Los datos se recolectaron como parte de un estudio principal, cuyo objetivo fue explorar la comorbilidad psiquiátrica en CRAMAAs en la ciudad de México (Marín-Navarrete et al., resultados no publicados).

### **Sedes**

Se incluyeron a CRAMAAs ubicados en Ciudad de México con certificación o en proceso de certificación por la Norma Oficial Mexicana NOM-028-SSA2-2009 para la prevención, tratamiento y control de las adicciones. Para ser elegibles tenían que comunicar la disponibilidad para participar en el estudio, debían de contar con infraestructura física adecuada para llevar a cabo los procedimientos del estudio. Se excluyeron a sedes cuya población estuvo constituida en su mayoría por menores de 18 años (más del 50% de la población del centro).

Los CRAMAAs hacen referencia a centros de tratamiento residenciales que se originan como resultado de la necesidad de dar servicios más intensivos para el tratamiento de problemas de consumo de sustancias, adaptando los principios de los grupos de ayuda-mutua (filosofía de los 12 pasos) (Marín-Navarrete, Eliosa-Hernández, et al., 2013). Según la edición más reciente de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (Villatoro et al., 2012), aproximadamente el 32.4% de las personas con problemas de consumo de sustancias en nuestro país son usuarios de los CRAMAA, además al contar con 2291 centros censados hasta finales de 2010 (CONADIC, CENADIC, & CICAD-OEA, 2011) es la principal oferta de tratamiento para la atención a los problemas de adicciones en México.

Dentro de las características de los CRAMAA se ha descrito que son centros sumamente heterogéneos, pues el tiempo de internamiento tiene una duración variable que va desde las cuatro semanas hasta doce meses; presentan diferencias importantes en su infraestructura, debido a que algunos cuentan con instalaciones amplias, mientras que en otros, sus usuarios pueden padecer hacinamiento, debido a la limitación de espacios y limitada infraestructura física (Marín-Navarrete, Eliosa-Hernández, et al., 2013). Aunado a lo anterior, la mayoría de dichos centros no cuentan con personal especializado y/o profesionales de la salud, pues su estructura jerárquica se encuentra constituida por individuos que han logrado mantenerse sin consumo por mayor tiempo y buscan compartir su experiencia induciendo la recuperación en otros (Marín-Navarrete, Eliosa-Hernández, et al., 2013).

## **Participantes**

Se solicitó la participación de personas que se encuentren recibiendo tratamiento por consumo de sustancias en distintos CRAMAA de la Ciudad de México. Estudios previos se han centrado en esta población debido al nivel alto de la severidad de su consumo de sustancias (Marín-Navarrete et al., 2016; Marín-Navarrete, Villalobos-Gallegos, Medina-Mora, & Magis-Rodríguez, 2019). Particularmente, ha resultado de sumo interés el estudio del desempeño cognitivo de las personas que reciben tratamiento en los CRAMAAs, debido a que se han identificado previamente alteraciones cognitivas (Marín-Navarrete, Toledo-Fernández, Villalobos-Gallegos, Pérez-López, & Medina-Mora, 2018; Toledo-Fernández, Villalobos-Gallegos, & Marín-Navarrete, 2016).

Se describen a continuación los criterios de elegibilidad de la muestra:

### **Criterios de inclusión**

- Mujeres y hombres.
- Edad entre 18 y 60 años. La mayoría legal de edad se considera un criterio con el fin de evitar consideraciones éticas de consentimiento informado de familiares para menores de edad, las cuales rebasarían la capacidad del estudio e impactarían en el tamaño de la muestra. El límite superior del rango de edad se considera para evitar heterocedasticidad significativa debida a confusores cognitivos relacionados con la edad (Maroof, 2012), y también para contar con un rango amplio que permita el alcance la meta de tamaño de muestra.
- Saber leer y escribir; pues esto es estrictamente necesario para el procedimiento de consentimiento informado.
- Contar con al menos 5 días de haber ingresado al centro de rehabilitación; con el fin de evitar efectos de reciente intoxicación aguda sobre las variables de interés.
- Comprender y firmar consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

- Los participantes que no completaran la entrevista para TNC o no tuvieran respuestas en el cuestionario de reserva cognitiva fueron excluidos del estudio.

### **Criterios de eliminación**

En cualquier momento del procedimiento del estudio, se excluyeron de la evaluación a aquellos participantes que:

- Retiraron su consentimiento informado, por las razones que fueren. Para este caso, la cantidad de datos que se hayan recabado tampoco fueron utilizados en los análisis.
- Mostraron conducta violenta, agresiva o desafiante que, a consideración del aplicador, pudiera poner en peligro la integridad física del participante, del aplicador o de un tercero.

## **Variables y Mediciones**

### **Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA)**

Es un instrumento breve (8 a 10 minutos), originalmente diseñado para la evaluación de deterioro cognitivo leve en población geriátrica, a partir de la exploración de dominios cognitivos comúnmente alterados en esta neuropatología (Nasreddine et al., 2005). La MoCA está compuesto de 13 tareas organizadas en los dominios: visuoespacialidad/función ejecutiva (5 puntos), identificación (3 puntos) memoria inmediata (sin calificación), atención (6 puntos), lenguaje (3 puntos), abstracción (2 puntos), recuerdo diferido (5 puntos), y orientación (5 puntos). La puntuación total posible es de 30 puntos. La MoCA proporciona tres niveles diagnósticos de funcionamiento cognitivo: normal, leve y severo, de acuerdo con diferentes puntos de corte propuestos en la literatura (Nasreddine et al., 2005), y considerando siempre un punto extra por corrección de escolaridad igual o menor a 12 años.

La MoCA ha mostrado aceptable  $\alpha$  de Cronbach entre .76 y .83 (Nasreddine et al., 2005), valores de confiabilidad aceptables ( $r=.92$ ,  $p<.001$ ) (Gallego et al., 2009; Nasreddine et al., 2005; Tu et al., 2013) y correlaciones de moderadas a altas con el Mini Examen del Estado Mental ( $r=.86$ ) y el Simplified Intelligence Quotients ( $r = .82$ ) (Tu et al., 2013).

Con un punto de corte igual o menor a 25 puntos, el MoCA ha demostrado sensibilidad mayor a 90% y especificidad de 100% para detección de deterioro cognitivo leve en pacientes

diagnosticados con esta condición o con Alzheimer (Nasreddine et al., 2005), sensibilidad de 83.33%, especificidad de 72.92 para detectar disfunción cognitiva secundaria al consumo de sustancias (Oudman et al., 2014), y se ha sugerido un puntaje igual o menor de 18 para disfunción cognitiva severa (Nasreddine et al., 2005). La MoCA muestra mayor sensibilidad que el Mini Examen del Estado Mental para la detección de disfunción cognitiva leve (Oudman et al., 2014; Popovic, et al., 2007; Schweizer et al., 2012) por lo que su uso ha sido recomendado por The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Hachinski et al., 2006).

Se emplea este instrumento porque posibilita una evaluación económica del funcionamiento cognitivo que a su vez permite tanto una conclusión diagnóstica específica (p. ej. disfunción cognitiva leve o severa) como la elaboración de un perfil cognitivo de funciones conservadas y alteradas el cual cubre suficientemente los dominios cognitivos descritos en el DSM-5, con excepción de cognición social (ver tabla 1). Además, el MoCA es actualmente una medida neuropsicológica universalmente aceptada, con puntos de corte mayormente homogéneos, a diferencia de otros instrumentos neuropsicológicos que tienden a presentar muchísima variabilidad en relación a valores normativos, a puntos de corte, y a conclusiones diagnósticas que pueden derivarse de ellos.

### **Entrevista de tamizaje para TNC**

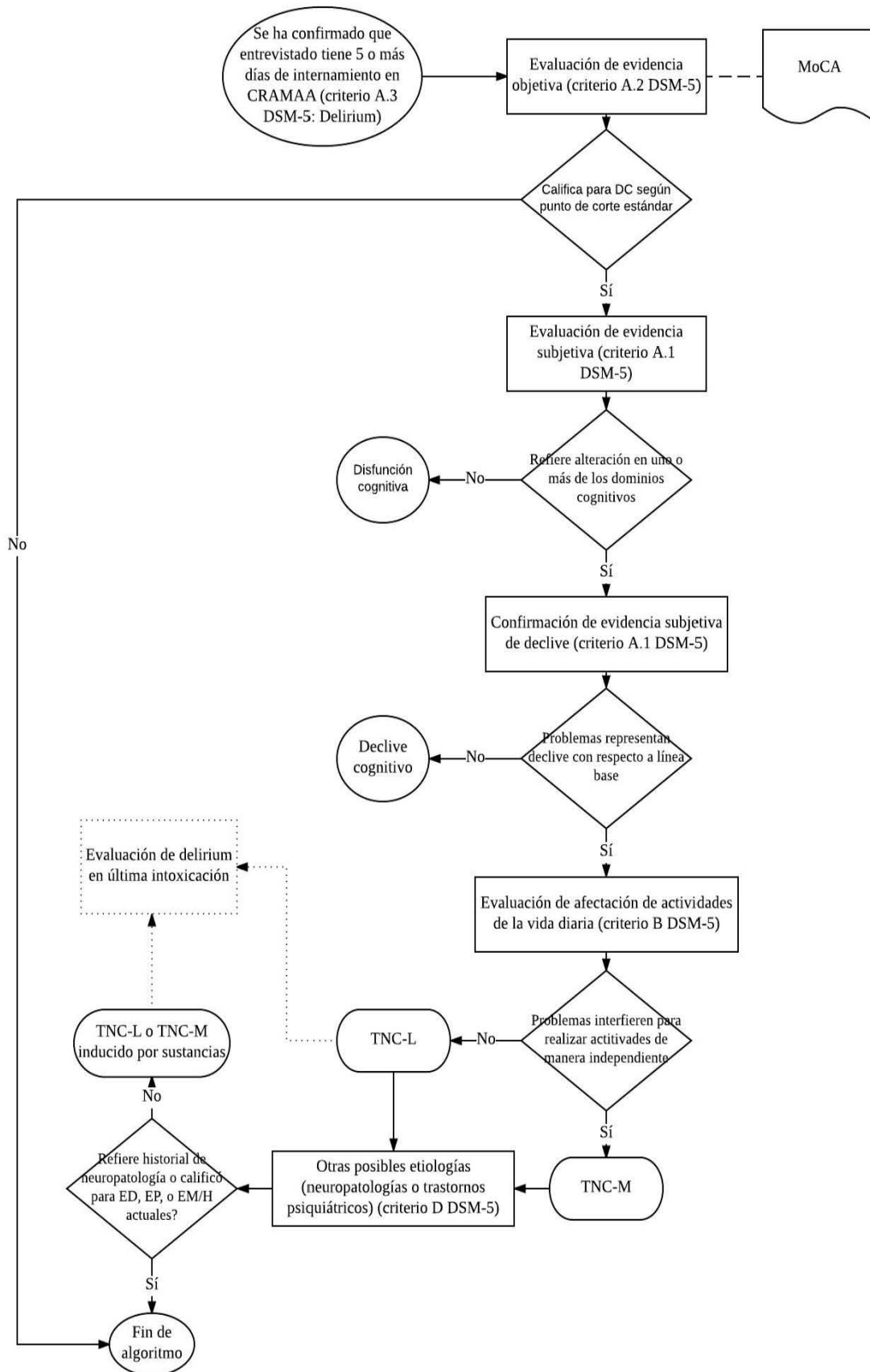
Se propone una entrevista para la exploración de los criterios diagnósticos de TNC (ver Figura 2 y Apéndice 2). La entrevista se basa en la técnica empleada en la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, consistente en algoritmos diagnósticos que parten de la

confirmación de síntomas generales a la especificación del número de síntomas específicos, así como de otras características de manifestación, requeridos para realizar el diagnóstico.

La entrevista comienza con la confirmación de disfunción cognitiva según un punto de corte de evaluación neuropsicológica de tamizaje (MoCA para este estudio). Posteriormente, se realizan preguntas relacionadas con alteraciones conductuales de cada uno de los dominios cognitivos descritos en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013a) (ver tabla 1). Si el entrevistado no identifica para sí mismo alguna de las conductas indicadoras de problemas cognitivos, se concluye disfunción cognitiva, evidenciada sólo por la evaluación neuropsicológica inicial. Por el contrario, si el entrevistado se identifica con alguna de estas conductas, se procede a explorar que éstas no estuvieran presentes antes del último año o en general durante toda la vida del sujeto y, confirmado esto, se concluye declive cognitivo. Posteriormente, se explora en qué grado esta disfunción afecta al sujeto en la realización de actividades de la vida diaria, con el objetivo de especificar diagnóstico de TNC-L o TNC-M.

Por último, se descartan otras posibles etiologías de orden neuropatológico (p. ej. diagnóstico previo de traumatismo craneoencefálico) según informe del propio sujeto con respecto a si ha sido o no diagnosticado o no con alguna neuropatología, y de orden psiquiátrico (específicamente: episodios depresivo, psicótico, maníaco o hipomaníaco actuales) según evaluación con entrevista psiquiátrica.

El algoritmo completo se describe en la figura 1. Para fines de prueba de este, en este estudio todos los pasos del algoritmo se realizaron independientemente de la manera en que se respondieron a las condicionantes.



**Figura 1.** Propuesta de algoritmo para diagnóstico de trastorno neurocognitivo.

Abreviaturas: CRAMAA=centro residencial de ayuda mutua para atención de las adicciones; MoCA=Evaluación Cognitiva Montreal; TNC-L=trastorno neurocognitivo leve; TNC-M=trastorno neurocognitivo mayor.

### **Cuestionario de Autovaloración de Reserva Cognitiva (CARC)**

Se propone este cuestionario (ver Apéndice 2) para evaluar la reserva cognitiva a partir de la autoapreciación del respondiente sobre el grado de estimulación que recibe de las actividades que realiza y de su entorno, particularmente: actividades de tipo laboral o educativa, física y social, entorno habitual (donde reside fuera del CRAMAA) y entorno actual (CRAMAA). Se considera como una respuesta alternativa a las dificultades en la medición de RC.

El CARC comienza con el entrevistador proporcionando una definición clara y puntual de estimulación cognitiva, de la siguiente manera: “Con [actividades] “estimulantes” me refiero al grado en que: se siente voluntariamente involucrado en ellas; que mantienen su atención o su productividad por largo tiempo; que le suponen reto o esfuerzo mental; o que le permiten una interacción dinámica y variada. Lo contrario de esto serían actividades que le son aburridas o tediosas, o que realiza de forma desinteresada y casi automáticamente.” Se le solicita al entrevistado que considere sus respuestas en el contexto del último año, y que gradúe sus respuestas en una escala continua de cero a diez, en donde cero representa al extremo descriptor “Nada o Nunca lo hago” y diez al descriptor “Más que cualquier otra cosa”.

### **Inventario de Tamizaje de Patología Dual (DDSI)**

Se utilizó para clasificar a los participantes en casos con comorbilidad psiquiátrica y controles únicamente con SUD. Evalúa diversos trastornos, entre ellos: depresión, manía, trastorno de pánico, fobia social, fobia simple, psicosis, trastorno por estrés postraumático y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Tiene una sensibilidad entre .80-.92 y una especificidad entre



.81-.97 dependiendo del trastorno (Mestre-Pintó, Domingo-Salvany, Martín-Santos, Torrens, & Group, 2014).

## **Procedimientos**

Los participantes fueron reclutados en cada uno de los CRAMAAs participantes por entrevistadores entrenados. La invitación al estudio fue otorgada de forma individual, a través de proveer un sumario de los objetivos y actividades del estudio. En los casos que mostraron interés, el participante potencial fue acompañado a través de un procedimiento de consentimiento informado con un entrevistador, donde se les dio información detallada del estudio. Al finalizar la lectura del documento de consentimiento informado, se utilizó un breve cuestionario de tres preguntas para corroborar la comprensión de dicho documento previo a la impresión de la firma autógrafa del participante.

El proceso de evaluación tuvo la siguiente secuencia: tamizaje para deterioro cognitivos, y entrevistas para TNC inducido por sustancias, así como evaluación del uso de sustancias. Únicamente los participantes que no cumplieron los criterios de deterioro cognitivo severo (puntaje en MoCA<18) contestaron además la DDSI, y un cuestionario de utilización de uso de servicios (los datos no se muestran en este estudio). La evaluación completa de los participantes tuvo una duración aproximada de una hora, sin embargo, en los casos en que se cumplió el criterio de deterioro cognitivo severo, el tiempo de aplicación fue de aproximadamente 25 minutos.

Todos los procedimientos del estudio se condujeron en los CRAMAAs, en espacios privados y libres de distractores, los cuales fueron provistos en cada una de las sedes. Estos procedimientos fueron conducidos por entrevistadores entrenados, cuyo nivel académico era de

licenciatura en psicología (terminada), bajo la supervisión de un entrevistador experimentado con nivel de Maestría en psicología de las adicciones. Todos los equipos atravesaron por un riguroso proceso de entrenamiento en (a) la MoCA y la entrevista breve para TNC; (b) evaluación de uso de sustancias; y (c) semiología psiquiátrica y aplicación de la DDSI.

### **Estimación del tamaño de muestra**

El cálculo de tamaño de muestra se llevó a cabo a través de un procedimiento para poblaciones finitas. La proporción (p) se estableció en el 52%, de acuerdo a un parámetro obtenido en un estudio reciente en policonsumidores en una muestra similar, con deterioro cognitivo leve (Marín-Navarrete et al., 2018). El tamaño de la población se estimó considerando el producto total de los centros que cumplía con la norma oficial de tratamiento de adicciones (NOM-028-SSA2-2009) en la ciudad de México (N=96), por la cantidad media de individuos recibiendo tratamiento en los centros incluidos en estudios previos (N=22) (Marín-Navarrete et al., 2016, 2018), lo cual da un resultado de N=2112. Considerando el margen de error, el intervalo de confianza y la corrección para datos perdido, en 5%, 95% y 20% respectivamente. La muestra requerida era de por lo menos 390 participantes completos para evaluar la prevalencia de TNC, sin embargo, debido a la necesidad de aumentar la potencia estadística para el resto de los análisis estadísticos, se decidió maximizar la muestra hasta que fuera  $n \approx 700$ .

### **Análisis estadístico**

Como primer paso para llevar a cabo el análisis estadístico se describen las características de la muestra a través de utilizar la media y desviación estándar para variables numéricas y la

frecuencia y porcentaje para variables categorías. Las variables que se describen son la distribución de sexo de los participantes, edad, nivel educativo, puntajes de la MoCA, respuestas de la entrevista de tamizaje para TNC.

Para evaluar la asociación entre variables de uso de sustancias y los diagnósticos de la TNC, se condujeron análisis de regresión a través del modelo lineal general, utilizando como medidas de resultado los años de uso y días de uso en el último mes de alcohol, cocaína, marihuana e inhalables. Debido a que se consideró que estos modelos son para variables de conteo con sobredispersión se optó por utilizar una distribución binomial negativa, con una función de liga de log. Este análisis se condujo a través del paquete MASS del programa estadístico R versión 3.5.2.

Con la finalidad de determinar la validez del cuestionario breve de reserva cognitiva que se desarrolló previamente, se condujo un análisis factorial confirmatorio utilizando los 6 ítems como indicadores numéricos cargando en un solo factor. Para evitar el posible sesgo derivado de la violación del supuesto de normalidad multivariada se decidió utilizar el estimador de máxima verosimilitud con ponderación de la media y la varianza, de tal forma que los estadísticos que se producen son estadísticos escalados, estos eso, medidas de bondad de ajuste con corrección para la violación de la normalidad multivariada (Satorra & Bentler, 2001). Para determinar si el modelo cumplía con adecuados valores de bondad de ajuste se consideró el punto de corte establecido previamente en la literatura que consiste en una chi cuadrada ( $\chi^2$ ) con un valor  $p > .05$ , un índice de ajuste comparativo (CFI) mayor de .95 y un error cuadrático medio de aproximación (RMSEA) menor a .05 (Hu & Bentler, 1999). Posterior se analizaron los valores de los índices de modificación, con la finalidad de determinar si existían ítems cuyos errores compartían suficiente varianza como para estimar libremente su error (Kline, 2011). Debido a las críticas recientes en

relación a la aplicabilidad del coeficiente alfa (McNeish, 2018), se decidió utilizar el coeficiente de confiabilidad de los compuestos, cuya interpretación es similar a la de alfa (Raykov & Marcoulides, 2011). Estos análisis se llevaron a cabo en el software estadístico MPlus versión 7 (Muthén & Muthén, 2017).

Con la finalidad de evaluar el efecto moderador de la reserva cognitiva en la relación entre variables de uso de sustancias y TNC inducido por sustancias, se construyeron modelos de ecuaciones estructurales con las siguientes especificaciones. Las variables de uso de sustancias (años de uso, días de consumo en el mes previo) se consideraron predictores, las variables de TNC inducido por sustancias (indicadores de la entrevista breve de tamizaje para TNC y puntaje total de la MoCA) fueron los desenlaces. En el caso de la RC, fue considerada como un moderador, para ello se retomaron los valores de la variable latente resultante del procedimiento de análisis factorial confirmatorio.

Para que la reserva cognitiva fuera considerada como moderador debía de cumplir con dos características que debían evaluarse de forma secuencial: (1) en un primer momento, debía tener una asociación significativa con el desenlace; (en un segundo momento) el término de interacción reserva cognitiva  $\times$  variable de uso de sustancias debía de ser significativo en  $p < .05$ . Este análisis se llevó a cabo utilizando el estimado robusto de máxima verosimilitud, y estimando interceptos y pendientes aleatorias a través de la opción TYPE = RANDOM, en el software MPlus 7 (Muthén & Muthén, 2017).

## **Consideraciones éticas**

### **Aprobación de Comité de Ética**

Las fases de este protocolo se llevaron a cabo de conformidad con lo establecido en: el Código de Ética y Conducta del INPRFM (emitido en el marco de Código de Ética de los Servidores Públicos), el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (título quinto), y la Ley de los Institutos Nacionales de Salud (en el apartado que define todo lo concerniente en materia de investigación: título tercero, capítulo primero, artículos 37-50). El documento de protocolo, el documento de consentimiento informado y todos los instrumentos de evaluación que se aplicaron a los participantes de este estudio fueron aprobados por la Comisión de Ética en Investigación del INPRFM antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio.

### **Consentimiento informado**

Se informó a detalle al participante potencial sobre la naturaleza de la investigación, el problema estudiado, en qué constó su participación, los procedimientos para mantener su información confidencial, así como cuáles son las alternativas, riesgos y beneficios que obtendrá de su participación y sus derechos a no responder aquellas preguntas que no desee, a solicitar siempre información aclaratoria sobre los procedimientos del estudio, y a retirarse de éste en el momento en el que lo desee. Se obtuvo el consentimiento de todos los participantes por escrito, con su firma y la de algún testigo que avaló la voluntariedad de la participación.

## Resultados

### Características de los participantes y prevalencia de TNC en la muestra

Para este estudio 829 individuos fueron invitados en los CRAMAA, de este total, 25 expresaron falta de interés en el estudio, y 51 no cumplieron con los criterios de inclusión, dejando un total de 753 participantes que completaron la MoCA y la entrevista breve (Tabla 2).

Al observar las variables de funcionamiento cognitivo, aproximadamente la mitad de los participantes tuvieron un estado cognitivo normal ( $n=373$  [49.5%]), de acuerdo con el criterio de puntaje total del MoCA $>24$ ; Con respecto a los resultados de la entrevista breve para TNC, casi tres cuartas partes de los participantes reportaron algún déficit subjetivo (cualquier déficit cognitivo:  $n=535$ [71.0%], piloto); declive cognitivo fue el ítem reportado por la mayoría de los individuos (60%); 5.5% reportaron historial de diagnósticos neurológicos previos (traumatismo craneoencefálico= $7$ [.9%], neuroinfección= $1$ [.1%], enfermedad vascular= $3$ [.4%]). Finalmente, 46% ( $n=667$ , después de excluir por deterioro severo) cumplieron criterios para diagnósticos de cualquier trastorno psiquiátrico, de acuerdo a la DDSI (depresión= $305$ [45.7%], manía= $47$ [7%], psicosis= $201$ [30.1%], TDAH= $134$ [20.1%]).

Cuando se añadían secuencialmente los resultados tanto de la MoCA (puntaje total menor o igual a 24) y de la entrevista breve para TNC subjetivo, las prevalencias fueron las siguientes: MoCA y déficit en cualquier dominio cognitivo = $275$ (36.5%), MoCA y declive= $164$ (21.8%), MoCA y diagnósticos neurológicos pasados= $15$ (2%), MoCa, declive y cualquier trastorno psiquiátrico= $0$ .

**Tabla 2. Características de los participantes (n=753).**

	$\bar{x}$ (SD) o n(%)
<b>Demográficos</b>	
Sexo	
Hombre	700(93.0)
Mujer	53(7.0)
Edad	32.4(11.6)
Educación	
Ninguna	15(2.0)
Básica hasta preparatoria	644(85.6)
≥Universitaria	93(12.3)
<b>MoCA</b>	
Puntuación total	23.7(1.06)
Deterioro leve (score ≤ 24)	380(50.5)
Deterioro mayor (score ≤ 21)	189(25.1)
Deterioro significativo (score ≤ 18)	86(11.4)
<b>Entrevista de tamizaje de TNC<sup>c</sup></b>	
Déficit en dominios cognitivos	
Atención compleja	367(48.7)
Funciones ejecutivas	359(47.7)
Memoria/Aprendizaje	293(38.9)
Lenguaje	237(31.5)
Perceptual/Motriz	132(17.5)
Cognición social	358(47.5)
Dx cualquier déficit	
Dx declive cognitivo	313(58.5)
Dx TNC leve <sup>d</sup>	146(46.6)
Dx TNC mayor <sup>d</sup>	167(53.3)
<b>Uso de sustancias</b>	
Alcohol (n=714)	
Años de uso	10.09(10.1)
Días en el último mes <sup>e</sup>	11.46(11.3)
Marihuana (n=543)	
Años de uso	6.43(7.4)
Días en el último mes <sup>e</sup>	11.11(13.4)
Cocaína (n=556)	
Años de uso	5.53(6.3)
Días en el último mes <sup>e</sup>	11.03(12.2)
Inhalables (n=390)	
Años de uso	4.40(5.8)
Días en el último mes <sup>e</sup>	8.33(11.9)

Notes: <sup>a</sup>2 valores perdidos; <sup>b</sup>1 valor perdido; <sup>c</sup>La sangría indica la secuencia jerárquica relacionada a la especificación progresiva del diagnóstico de TNC; <sup>d</sup>4 valores perdidos; <sup>e</sup>Antes de iniciar tratamiento residencial

Abreviaturas: Dx=diagnóstico; TNC=Trastorno neurocognitivo.

## Asociación entre las variables de consumo y el TNC

Como se observa en tabla 3, el diagnóstico de deterioro leve (MoCA ≤24) se asoció con más años de consumo de alcohol, inhalables y cocaína, y con más días de consumo de marihuana.

**Tabla 3. Modelos de regresión binomial negativa para la asociación de variables de uso de sustancias e indicadores de TNC.**

	Años de uso <sup>b</sup>				Días del último mes <sup>b</sup>			
	B	SE <sub>B</sub>	Z value	p	B	SE <sub>B</sub>	Z value	p
<b>Alcohol (n=714)</b>								
Paso 1								
Constante	<b>2.21</b>	<b>.05</b>	<b>37.32</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>2.41</b>	<b>.06</b>	<b>36.23</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	<b>.17</b>	<b>.08</b>	<b>2.11</b>	<b>.03</b>	.04	.09	.49	.62
Paso 2								
Constante	<b>2.21</b>	<b>.07</b>	<b>28.93</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>2.32</b>	<b>.08</b>	<b>26.8</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	.13	.08	1.5	.12	.03	.09	.33	.74
Atención compleja	.02	.11	.20	.83	-.04	.13	-.37	.70
Funciones ejecutivas	.05	.11	.46	.64	.22	.12	1.71	.08
Aprendizaje/Memoria	.18	.10	1.74	.08	-.02	.12	-.18	.85
Lenguaje	.08	.11	.70	.48	.007	.13	.05	.95
Perceptual/Motor	.10	.12	.87	.38	.16	.14	1.14	.25
Cognición social	<b>-.30</b>	<b>.09</b>	<b>-3.22</b>	<b>.001</b>	-.03	.10	-.34	.73
<b>Inhalables (n=390)</b>								
Paso 1								
Constante	<b>1.21</b>	<b>.11</b>	<b>10.89</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>1.91</b>	<b>.15</b>	<b>12.12</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	<b>.43</b>	<b>.14</b>	<b>2.93</b>	<b>.003</b>	.34	.21	1.62	.10
Paso 2								
Constante	<b>1.22</b>	<b>.14</b>	<b>8.23</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>1.97</b>	<b>.21</b>	<b>9.08</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	<b>.29</b>	<b>.14</b>	<b>2.00</b>	<b>.04</b>	.37	.21	1.72	.08
Atención compleja	-.18	.18	-1.00	.31	-.35	.27	-1.30	.19
Funciones ejecutivas	-.24	.18	-1.32	.18	.16	.27	.59	.54
Aprendizaje/Memoria	.23	.18	1.32	.18	.18	.26	.71	.47
Lenguaje	.00	.18	.003	.99	-.01	.27	-.05	.95
Perceptual/Motor	<b>.71</b>	<b>.18</b>	<b>3.78</b>	<b>&lt;.000</b>	.38	.27	1.38	.16
Cognición social	-.01	.16	-.11	.91	-.29	.23	-1.25	.21
<b>Marihuana (n=543)</b>								
Paso 1								
Constante	<b>1.80</b>	<b>.07</b>	<b>23.28</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>2.35</b>	<b>.01</b>	<b>127.02</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	.10	.11	.93	.34	<b>.10</b>	<b>.02</b>	<b>4.05</b>	<b>&lt;.000</b>
Paso 2								
Constante	<b>1.72</b>	<b>.10</b>	<b>16.29</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>2.08</b>	<b>.02</b>	<b>76.70</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	.03	.11	.34	.72	<b>.07</b>	<b>.02</b>	<b>2.90</b>	<b>.003</b>
Atención compleja	-.24	.14	-1.67	.09	.03	.03	.87	.37
Funciones ejecutivas	.14	.14	1.02	.30	.000	.03	.009	.99
Aprendizaje/Memoria	.13	.13	.98	.32	.02	.03	.72	.46
Lenguaje	.10	.14	.73	.46	<b>.17</b>	<b>.03</b>	<b>5.17</b>	<b>&lt;.000</b>
Perceptual/Motor	.14	.15	.91	.36	.03	.03	.97	.33
Cognición social	.07	.12	.59	.55	<b>.31</b>	<b>.02</b>	<b>10.88</b>	<b>&lt;.000</b>
<b>Cocaína (n=556)</b>								
Paso 1								
Constante	<b>1.59</b>	<b>.07</b>	<b>20.29</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>2.38</b>	<b>.09</b>	<b>24.87</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	<b>.23</b>	<b>.11</b>	<b>2.03</b>	<b>.04</b>	.03	.13	.23	.81
Paso 2								
Constante	<b>1.43</b>	<b>.10</b>	<b>13.58</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>2.27</b>	<b>.13</b>	<b>17.38</b>	<b>&lt;.000</b>
MoCA $\leq$ 24	<b>.19</b>	<b>.10</b>	<b>13.5</b>	<b>&lt;.000</b>	-.00	.14	-.01	.98
Atención compleja	.13	.15	.86	.38	.08	.19	.44	.65
Funciones ejecutivas	<b>.31</b>	<b>.14</b>	<b>2.12</b>	<b>.03</b>	.07	.18	.41	.67
Aprendizaje/Memoria	.20	.13	1.47	.14	.07	.17	.44	.66
Lenguaje	-.10	.15	-.67	.49	.06	.18	.34	.72
Perceptual/Motor	-.04	.16	-.26	.78	-.006	.19	-.03	.97
Cognición social	<b>-.24</b>	<b>.12</b>	<b>-1.98</b>	<b>.04</b>	-.02	.15	-.16	.86

Notes: <sup>a</sup>Ausencia de la condición (por ejemplo, diagnóstico negativo de la MoCA o con cumplir déficit en los dominios cognitivos) es el valor de referenci. <sup>b</sup>Variable en relación a cada sustancia.

En el paso 2 (Tabla 4), la MoCA continuó siendo un predictor significativo de los años de uso de inhalables y cocaína, y de los días de uso de marihuana; los déficits cognitivos,



Perceptual/Motor y Funciones Ejecutivas se asociaron positivamente con años de uso de inhalables y cocaína, respectivamente, y Cognición Social estuvo negativamente asociado con años de consumo de alcohol y cocaína. Déficit en Lenguaje y Cognición social se asociaron con más días de uso de marihuana.

**Tabla 4.** Análisis de las diferencias entre pasos para los modelos de asociación entre TNC y consumo de sustancias.

Modelos	gl	Devianza	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup> de Nagelkerke	<i>R</i> <sup>2</sup> de McFadden	AIC
Alcohol: años de uso <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.009	.005	4790.6
Paso 2 <sup>b</sup>	6	14.63	.02	.038	.022	4788
Alcohol: días en el último mes <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.0005	.0002	4921.6
Paso 2	6	6.37	.38	.013	.007	4927.2
Inhalables: años de uso <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.032	.019	1961.5
Paso 2 <sup>b</sup>	6	20.6	.002	.109	.066	1952.9
Inhalables: días en el último mes <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.010	.006	2124.8
Paso 2	6	4.93	.55	.030	.019	2131.8
Marihuana: años de uso <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.002	.001	3160.4
Paso 2	6	7.55	.27	.022	.013	3164.8
Marihuana: días en el último mes <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.02	.001	11440
Paso 2 <sup>b</sup>	6	289.56	<.000	.43	.030	11163
Cocaína: años de uso <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.0109	.0006	3066.5
Paso 2 <sup>b</sup>	6	15.12	.01	.05	.03	3063.4
Cocaína: días en el último mes <sup>a</sup>						
Paso 1	--	--	--	.0001	.00008	3608.1
Paso 2	6	2.55	.86	.007	.004	3617.5

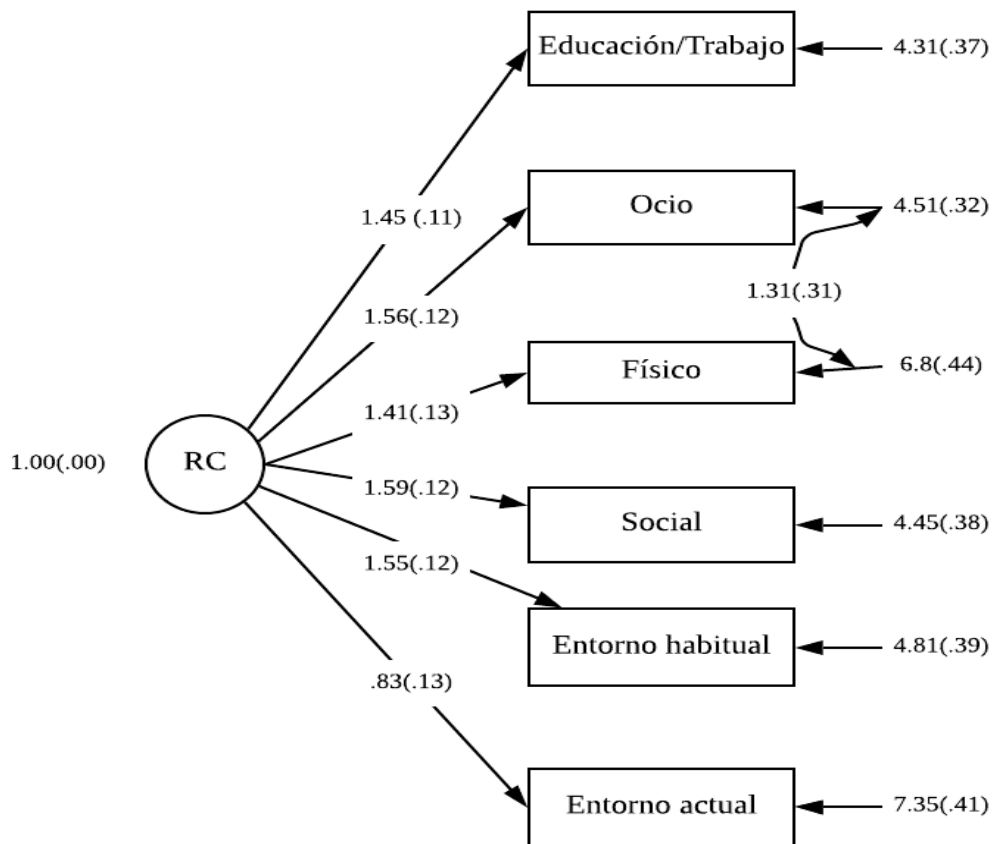
*Notas:* <sup>a</sup>Variable de desenlace. Los predictores son los resultados de la MoCA y la entrevista breve de TNC subjetivo.  
*Abreviaturas:* gl=Grados de libertad; AIC=Criterio de Información de Akaike

De acuerdo a los análisis de diferencias entre los pasos (Tabla 4) el modelo correspondiente al segundo paso (con puntaje total de la MoCA y déficits subjetivos como predictores) resultó ser mucho más informativo para la predicción de los años de consumo de alcohol (3% de la varianza

explicada), inhalables (10% de la varianza explicada) y cocaína (5% de varianza la explicada), y los días de uso de marihuana (43% de la varianza explicada).

### Propiedades psicométricas del CARC

Después de llevar a cabo el procedimiento de Análisis Factorial Confirmatorio, se encontró un índice de modificación elevado entre los ítems 3 y 2, por lo cual se reestimó el modelo, incluyendo un término de error correlacionando entre estos ítems.



**Figura 2.** Diagrama del modelo unifactorial del cuestionario breve de RC. Todos los valores son significativos en  $p < .05$ .

El análisis de los valores de bondad de ajuste arrojó los siguientes resultados;  $\chi^2$  (8) = 11.690,  $p = .165$ ; RMSEA = .025 [IC 90% >.001, .053]; CFI = .993. Estos resultados sugieren que el instrumento cuenta con una adecuada bondad de ajuste, considerando que se cumplen los criterios establecidos por la literatura. Con respecto al coeficiente de confiabilidad de los compuestos, se obtuvo un valor de  $\omega = .701$  [IC 95% .661, .740]. En la Figura 2 se presenta el modelo unifactorial evaluado, con los valores de coeficientes, errores (entre paréntesis) y términos de error.

### **Análisis de moderación de reserva cognitiva entre consumo de sustancias y TNC**

Después de llevar a cabo el primer paso para determinar la moderación de la RC, se encontró lo siguiente (Tabla 5): la reserva cognitiva tuvo asociaciones significativas negativas con todos los indicadores de TNC subjetivo, sin embargo, la relación con el puntaje de la MoCA no fue significativa (por lo tanto, no se analizaron los términos de interacción para este desenlace). Los años de consumo del alcohol estuvieron asociados negativamente con el puntaje total de la MoCA y positivamente con Aprendizaje/Memoria y Lenguaje; mientras que los días de consumo de esta sustancia solamente se asociaron de forma positiva con el dominio Funciones ejecutivas. El consumo de marihuana en el mes previo se asoció significativamente con los dominios Atención compleja, Funciones ejecutivas, Aprendizaje/Memoria, Lenguaje y Cognición social. Los años de consumo de cocaína se asociaron con los dominios Atención compleja y Funciones ejecutivas.

Mientras que los años de consumo de inhalables se asociaron significativamente con casi todos los dominios, con excepción de las Funciones ejecutivas.

Posteriormente se revisó las interacciones para los casos donde la reserva cognitiva y por lo menos una variable de uso de sustancias resultó significativa. En este análisis no se encontraron terminos de interacción significativos, rechazando así la hipótesis de efecto de moderación (Tabla 5).

**Tabla 5.** Evaluación del efecto de moderación del reserva cognitiva en la relación consumo e indicadores de trastorno neurocognitivo.

	MoCA	Atención compleja	Funciones ejecutivas	Aprendizaje/Memoria	Lenguaje	Percepción/Motricidad	Cognición social
	B (EE)	B (EE)	B (EE)	B (EE)	B (EE)	B (EE)	B (EE)
<b>Años de consumo</b>							
Alcohol	-.048 (.019)*	.015 (.010)	.006 (.010)	.029 (.010)*	.025 (.010)*	.021 (.011)	-.017 (.010)
Marihuana	.005 (.028)	-.021 (.014)	.009 (.014)	.001 (.014)	.001 (.015)	-.006 (.17)	.010 (.014)
Cocaína	.052 (.030)	.038 (.016)*	.045 (.016)*	.021 (.017)	.002 (.017)	-.011 (.021)	-.002 (.017)
Inhalables	-.168 (.044)*	.042 (.020)*	.010 (.024)	.053 (.021)*	.055 (.023)*	.116 (.023)*	.054 (.021)*
<b>Días en el último mes</b>							
Alcohol	.035 (.014)	.005 (.008)	.018 (.008)*	-.001 (.008)	.002 (.008)	.007 (.010)	.013 (.008)
Marihuana	.008 (.014)	.026 (.008)*	.020 (.008)*	.021 (.008)*	.024 (.008)*	.014 (.010)	.026 (.008)*
Cocaína	-.001 (.015)	.009 (.008)	.005 (.008)	.009 (.008)	.011 (.008)	.009 (.010)	.008 (.008)
Inhalables	-.021 (.020)	-.007 (.011)	.012 (.012)	.001 (.011)	.007 (.011)	.001 (.013)	-.019 (.011)
RC	.016 (.124)	-.430 (.080)*	-.554 (.097)*	-.461 (.088)*	-.302 (.073)*	-.345 (.087)*	-.501 (.085)*
<b>Interacciones de segundo orden</b>							
<b>Años de consumo</b>							
Alcohol x RC	-	-	-	-.001 (.008)	.000 (.007)	-	-
Marihuana x RC	-	-	-	-	-	-	-
Cocaína x RC	-	-.024 (.015)	-.034 (.019)	-	-	-	-
Inhalables x RC	-	-.001 (.017)	-	-.023 (.022)	-.009 (.022)	-.006 (.016)	-.048 (.026)
<b>Días en el último mes</b>							
Alcohol x RC	-	-	.000 (.007)	-	-	-	-
Marihuana x RC	-	-.006 (.007)	.005 (.006)	-.008 (.007)	-.003 (.006)	-	-.003 (.007)
Cocaína x RC	-	-	-	-	-	-	-
Inhalables x RC	-	-	-	-	-	-	-

\* $p < .05$

## Discusión

El presente estudio tuvo dos objetivos principales: (1) determinar prevalencia de TNC en policonsumidores de sustancias que acuden a CRAMAA en la Ciudad de México; y (2) analizar efectos de moderación de reserva cognitiva entre variables de consumo de sustancias y TNC inducido por sustancias.

En el objetivo principal 1, los resultados indicaron que, basado solamente en la evidencia objetiva de deterioro, aproximadamente 51% de los policonsumidores pudieron ser clasificados con deterioro leve, y 25% con deterioro mayor. Cuando se integró la evidencia subjetiva, 71% de los policonsumidores reportaron por lo menos deterioro en un dominio cognitivo; de esta proporción, el 59% afirmó que el déficit representa un declive con respecto al último año, con casi la mitad de este porcentaje reconociendo la pérdida de funcionalidad e independencia como resultado de este deterioro.

Al realizar una búsqueda sobre la prevalencia de TNC inducido por el uso de sustancias, no se encontraron estudios previos específicos de esta condición. A pesar de esto, existen diversos estudios que han evaluado la prevalencia de deterioro cognitivo en personas con TCS, el cual es sumamente variable. Esto principalmente se ha relacionado con las diferencias metodológicas en los estudios, por lo que a pesar de que la prevalencia de TNC en todos los algoritmos se encuentran dentro del rango previamente reportando, es necesario el desarrollo de más estudios específicos de este trastorno.

Los resultados obtenidos parecen indicar una mayor prevalencia de TNC mayor que TNC leve, lo cual es una contradicción franca si se compara con la prevalencia estimada de casi cero para el TNC mayor indicada en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013a). Existen dos

explicaciones hipotéticas para este hallazgo: (a) el ítem de la entrevista breve que tenía la intención de diferenciar entre el tipo de TNC fue demasiado sensible, y que lo que la entrevista clasificó como TNC mayor, fue la percepción subjetiva de TNC leve; o (b) los participantes del estudio efectivamente experimentaban un declive relativo del funcionamiento diario, correspondiendo al de severidad mayor del deterioro leve, quizá en parte debido a que los participantes abordados, de manera general, tienen un policonsumo severo, mayor de diez años, que los pone en mayor riesgo de TNC mayor.

Con respecto al objetivo principal 2, no se evidencia un efecto de moderación de la reserva cognitiva medida a través de la autovaloración de las actividades cognitivas estimulantes entre los indicadores de uso de sustancias e indicadores de TNC. Esto pudiera ser explicado por el empleo de los años y días de consumo como medidas indirectas de la severidad de la neuropatología. Los modelos teóricos de la reserva cognitiva (Satz et al., 2011; Stern, 2002) indican que la neuropatología (p. ej. traumatismo craneoencefálico, eventos vasculares cerebrales o degeneración inducida por uso de sustancias) deberían de ser considerados como el predictor dentro de los modelos de moderación, y los indicadores de directos integridad cerebral son preferibles para dicho propósito (p. ej. volumen cerebral regional, activación neuronal dependiente de tareas, metabolismo cerebral); debido a que este estudio careció de este tipo de datos, tomamos la severidad del uso de sustancias como una medida indirecta de la integridad cerebral, basado en los efectos anatómicos y fisiológicos previamente estudiados (Borne et al., 2005; Fernández-Serrano et al., 2011; Rojas et al., 2005). Si bien los datos fueron recolectados de una muestra relativamente grande de policonsumidores con prevalencia alta de TNC, la limitación de estas variables como indicadores de disfunción neurocognitiva se hace evidente, además, por las limitadas asociaciones

con la MoCA en este estudio. Se requieren futuros estudios que utilicen medidas directas de neuropatología inducida por el uso de sustancias para soslayar estas limitantes.

A pesar de que no se encontraron efectos de moderación estadísticamente significativos, se encontró que en el modelo donde se agregaron las variables de uso de sustancias como predictores del funcionamiento cognitivo, el factor de reserva cognitiva fue un predictor independiente de los déficits subjetivos en todos los dominios; p. ej. a mayor reporte de estimulación por las actividades diarias, menor reporte de déficits cognitivos, aun cuando se ajustaba el uso de sustancias. Este hallazgo está parcialmente alineado con la relación negativa bivariada encontrada entre reserva cognitiva (medido como la frecuencia de actividades estimulantes) y el funcionamiento cognitivo objetivo medido con la MoCA (Pedrero-Pérez et al., 2014). Esto sugiere, además, que la medición de la autoapreciación de la reserva cognitiva puede ser una fuente útil de información cuando se analiza el estado cognitivo a través del auto-reporte de los déficits cognitivos, como se requiere en el caso del diagnóstico de TNC (American Psychiatric Association, 2013).

Por otra parte, debido a que los efectos de la reserva cognitiva y el uso de sustancias en el autorreporte de los déficits cognitivos resultaron tener efectos independientes (la primera negativos y la segunda positivos), existen dos hipótesis que pueden explicar de forma plausible este hallazgo. En la primera, es posible que el mecanismo a través del cual operan la reserva cognitiva y el consumo de sustancias no estén relacionados; esto es, que la primera funciona a través de la promoción de la neuroplasticidad y la creación de redes neuronales más eficientes, mientras que la segunda variable, se relaciona con el deterioro a través de la atrofia y reducción de cuerpos celulares, así como la alteración del metabolismo de glucosa. La segunda posible alternativa, es

que ambos mecanismos sean tan inespecíficos y generalizados, que no haya covarianza entre ambas, debido a que impactan en distintas regiones del cerebro y a través de distintos procesos.

Adicionalmente, como parte del proyecto se logró desarrollar un instrumento de detección de TNC inducido por sustancias basado en el DSM-5, y se diseñó y validó un cuestionario breve de reserva cognitiva basado en autovaloración de involucramiento en actividades cognitivamente estimulantes. Para el primero se integró una entrevista estructurada para TNC, la cual obtuvo correlaciones significativas entre casi todos los indicadores de déficit subjetivo y los distintos niveles de deterioro cognitivo medidos objetivamente con la MoCA; además en los modelos de regresión, se encontró que añadían información sustancial para la predicción de variables de sustancias. Todos estos elementos hablan de su validez como instrumento de tamizaje el cual puede ser integrados a la evaluación objetiva de déficits cognitivos (p. ej, MoCA). Sin embargo, todavía es necesario realizar un análisis de propiedades diagnósticas, con la finalidad de determinar qué tanto aporta al incremento de la especificidad/sensibilidad para la detección del TNC inducido por sustancias.

Con respecto al segundo instrumento desarrollado, el cuestionario de autovaloración de RC, se realizó un análisis factorial confirmatorio, obteniendo resultados satisfactorios en casi todas las medias, además de estar correlacionado con medidas subjetivas de deterioro cognitivo. Estos resultados son evidencia de validez concurrente y de constructo robustas. Es necesario todavía comprobar que el factor de reserva cognitiva es un moderador de indicadores biológicos de lesión cerebral (p. ej. imageneología), pues la evidencia de este estudio sugiere únicamente que dicho factor no mitiga los efectos dañinos de uso de sustancias, sin embargo, existen otras fuentes de deterioro que si pudieran estar influenciadas.



Como objetivo adicional del estudio se pretendió evaluar las asociaciones entre los resultados de una entrevista breve de TNC subjetivo y los resultados de un estándar de referencia para la evidencia objetiva de deterioro cognitivo. Como se hipotetizó, asociaciones pequeñas pero significativas se encontraron entre los tres resultados ordinales de la MoCA (deterioro leve, mayor y severo) y las preocupaciones subjetivas de déficits en todos los dominios cognitivos, con excepción de Cognición Social, la cual no es evaluada en ninguno de los reactivos contenidos en la MoCA.

Los hallazgos se encuentran alineados a los resultados de estudios previos, en los que se ha encontrado una falta de consistencia en la correlación entre deterioro objetivo y subjetivo a través de diversos estudios (Stewart, 2012). Las pruebas de tamizaje de desempeño cognitivo pueden ser útiles para detectar de forma “gruesa” el deterioro, pero la mayoría no puede detectar déficits sutiles o específicos que son reconocidos solamente por el paciente en contextos particulares (p. ej., dificultad para organizar el trabajo, o constante verificación de actividades rutinarias).

Adicionalmente, existen factores situacionales que ocurren durante el tamizaje cognitivo objetivo, los cuales pudieron haber actuado como factores de confusión, sesgando negativamente los puntajes (p. ej. individuos residiendo en un CRAMAA podrían tener un puntaje bajo en el dominio de Orientación de la MoCa, sin embargo, esto puede ser resultado de su desconocimiento de la localización del centro, o porque hay muy pocas señales contextuales que promuevan la orientación en tiempo); en este sentido, debido a que el recuerdo de la evidencia subjetiva de déficit puede cubrir periodos de tiempo más largos, pudiera proveer información más robusta.

Los dominios Atención compleja, Funciones ejecutivas, Lenguaje y Percetual/Motor se correlacionaron consistentemente con los resultados de la MoCA, mientras que

Memoria/Aprendizaje sólo estuvo correlacionados con el resultado de deterioro leve. Este resultado es acorde con los efectos generales del uso crónico de sustancias en la cognición (Fernández-Serrano et al., 2011). Las funciones básicas perceptuales y de lenguaje usualmente se mantienen casi sin alteraciones en la neuropatología inducida por el uso de sustancias (p. ej. los pacientes no muestran signos claros de agnosia o afasia), por lo tanto, es más común que los participantes de este estudio sólo mostraran déficits en esos dominios debido a que los reactivos incluidos en el dominio Lenguaje, pudieran estar relacionados, además, con Memoria/Aprendizaje. Reportar déficits en dominio Perceptual/Motor pudiera ser el resultado de un deterioro motor, a pesar de tener el dominio Perceptual conservado.

Un objetivo secundario de esta estimación de prevalencia fue evaluar la información provista por un modelo multivariado que integrara la evidencia subjetiva y objetiva de TNC, en comparación con un modelo que únicamente integra evidencia objetiva (como ocurre en estudios de deterioro cognitivo inducido por sustancias), en un modelo donde se asociaba retrospectivamente con el uso crónico y reciente de sustancias. Esto se realizó con la finalidad de demostrar que la integración de la evidencia objetiva y subjetiva sirve como un procedimiento para completar la información y detectar en mejor medida el TNC inducido por sustancias.

Como se supuso inicialmente, se encontró que los modelos multivariados explicaron de forma consistente una mayor cantidad de varianza de años de uso de alcohol, inhalables y cocaína. Además de esto se pudo observar que la magnitud de la varianza explicada en las tres sustancias tenía una semejanza con su toxicidad relativa, con una correlación más alta para el TNC con el uso crónico de inhalables que con alcohol o cocaína (Yücel, Takagi, Walterfang, & Lubman, 2008), a pesar de que estas últimas fueron reportadas con mayor cronicidad que los inhalables (Marín-

Navarrete et al., 2016). Los años de uso de inhalables y cocaína fueron mayores en individuos reportando deterioro Perceptual/Motor y de Funciones ejecutivas, respectivamente, los cuales difícilmente están de acuerdo con los efectos cognitivos comunes de esas sustancias (Fernández-Serrano et al., 2011).

Contrario a la evidencia de la literatura, la cual apunta a una correlación positiva entre los TCS y la desregulación emocional y el procesamiento emocional (Glenn, Johnson, & Raine, 2013; R. Z. Goldstein & Volkow, 2011; Lubman, Solowij, & Brewer, 2007b; McKinley, Patrick, & Verona, 2018), presentar déficits en Cognición social se asoció con menos años de uso de alcohol y de cocaína. Esto puede encontrar una explicación cuando se observa que el ítem 6 de la entrevista breve para TNC subjetivo incluye un ejemplo con oraciones opuestas (“te sientes más inhibido o, por el contrario, eres más tímido o menos sociable”), lo cual puede haber sido respondido por varios participantes como no ser menos social, y por lo tanto más propensos al uso de sustancias debido a la presión de los pares o a la socialización.

Sin embargo, esta interpretación, no es clara si se considera que los días de uso de marihuana en el último mes se asociaron positivamente con Cognición social. Los ítems con oraciones redactadas en forma negativa no son poco comunes en entrevistas psiquiátricas, y el ítem de la entrevista breve, a pesar de ser impreciso, informa acerca de la relación entre Cognición social y uso de sustancias, el cual puede ser posteriormente identificado y evaluado una vez que se ha realizado la detección y el cribado.

Adicionalmente, al tomar en cuenta los criterios de delirium reciente y otras condiciones neurológicas o psiquiátricas para el diagnóstico diferencial, la prevalencia del TNC inducido por sustancias baja casi hasta cero. Es posible que en el contexto de tamizaje y la detección rápida del

TNC, el diagnóstico diferencial no pueda llevarse a cabo sin la posibilidad de diagnósticos erróneos, esto es particularmente relevante debido a que el tiempo y los recursos necesarios para llevar a cabo este procedimiento es mucho menor en comparación con una evaluación a profundidad por parte de un especialista, la cual a su vez tendría como beneficio una mayor precisión diagnóstica.

### **Limitaciones del estudio**

La primera limitación se relaciona con el uso de la MoCA como medida de deterioro cognitivo. Debido a que este instrumento no mide cognición social, el análisis comparativo de la evidencia objetiva y subjetiva no pudo ser realizado. La selección de este instrumento se basó en la intención de que los resultados pudieran ser replicables en otros contextos clínicos, por lo tanto la elección de la MoCA estuvo principalmente sustentada por su amplio uso tanto en la literatura como en la práctica clínica (Julayanont & Nasreddine, 2017). Es necesario mencionar que los estudios posteriores sobre esta línea deberían de considerar la inclusión de medidas breves como el Test de la Lectura de la Mente en los Ojos (Olderbak et al., 2015) junto con otras medidas de cribado del estado cognitivo.

Otra limitación importante es que no se incluyeron en los modelos de regresión los trastornos mentales como factores confusores. Esto se decidió para evitar la reducción sustancial de la potencia estadística, pues los modelos multivariados en muchos de los casos ya eran demasiado grandes, como para añadir todas estas variables. Por otra parte la comorbilidad psiquiátrica es casi una constante dentro de la población estudiada (Marín-Navarrete et al., 2016), por lo cual incluir la comorbilidad psiquiátrica para el diagnóstico diferencial para TNC limitaría

la prevalencia de esta entidad hasta cero. Es posible que en el contexto de la detección rápida de TNC los diagnósticos diferenciales no se pueden llevar a cabo sin una probabilidad sustancial de imprecisión en el diagnóstico.

El control mínimo de los efectos cognitivos residuales de la intoxicación por uso de sustancias puede ser otra limitación, dando como resultado la confusión entre el diagnóstico de TNC inducido por sustancia, con delirium en remisión parcial. Se intentó limitar este fenómeno seleccionando a participantes que tuvieran cinco días o más de abstinencia previa a la evaluación y correlacionando la asociación del auto-reporte de delirium y el resultado categorico de la MoCA (el fue muy debil). Por otra parte, al haber obtenido asociaciones significativas con los años de uso de sustancias y no con los días en el mes previo al internamiento con los indicadores de TNC, sugieren que el efecto cognitivo de la intoxicación aguda podría ser mínimo o inclusive trivial. En cualquier caso, en todos los contextos clinicos, el efecto residual del delirium es un confusor constante cuando se evalúan comorbilidades psiquiátricas de TCS, por lo tanto se debería de considerar siempre en el tamizaje. A este respecto, los efectos de recuperación cognitiva, que han sido observados en distintos periodos de abstinencia deberían ser considerados cuando se evalua el TNC inducido a sustancias (Fernández-Serrano et al., 2011; Ros-Cucurull et al., 2018; Yücel et al., 2008).

Una de las limitaciones más significativas fue la ausencia de medidas directas de integridad estructural o funcional del cerebro. Como se mencionó anteriormente, la correlación entre estas medidas y las variables de disfunción cognitiva subjetiva y neuroimagen han sido reportadas para otras neuropatologías (Stewart, 2012), y podría añadir más evidencia de validez a los instrumentos desarrollados, así como fortalecer los diagnósticos y estimaciones realizadas.

## **Implicaciones de los resultados**

Los presentes resultados nos ayudan a comprender la magnitud del problema en el contexto de los CRAMAA. Considerando que es una de las opciones más utilizada de atención para problemas de consumo de sustancias y teniendo casi una cuarta parte de sus usuarios evidencia objetiva y subjetiva para sospechar la presencia de TNC, sería recomendable la introducción de procedimientos estandarizados para tamizaje de este trastorno, de tal manera que la atención que se les brinda a las personas que acuden a estos centros pueda adecuarse a las necesidades cognitivas (p. ej. simplificación de materiales, disminución de distractores en los espacios de sesión terapéutica, sesiones psicoeducativas personalizadas, etc.). Esto tiene el potencial de incrementar el éxito de la intervención terapéutica, aunque también es necesario investigación al respecto.

Es importante mencionar que la inclusión de este tipo de procedimientos no se da en un vacío, sino que requiere el desarrollo de protocolos estandarizados que tengan precisión diagnóstica aceptable y que sean factibles y de implementación sencilla por parte del personal de dichos centros. Por lo tanto, recomendar los instrumentos provenientes de este estudio como “estándares de oro” para la realización del cribado en centros residenciales para atención de las adicciones sería excesivo, pues la evidencia apenas es incipiente y se requieren tener datos más precisos en estudios posteriores para determinar con más detalle y precisión los beneficios de la utilización de estos instrumentos. Con respecto a la evaluación de TNC, específicamente, ulteriores investigaciones debieran contemplar el abordaje de: diferentes grupos etarios, monoconsumo de sustancias, uso de otras pruebas neuropsicológicas para ampliar la evaluación de déficit objetivo, comparar con otras medidas estándar de funcionamiento cognitivo en vida diaria y, sobre todo, realizar medidas de

seguimiento para observar si el trastorno remite y en qué temporalidad. En torno a la medición de RC, futuros estudios debieran comparar los resultados de la escala de autovaloración con los de otras escalas estándar de RC, abordar poblaciones con diferentes neuropatologías y contrastar las mediciones con medidas de integridad estructural y funcional del sistema nervioso central.

Finalmente, dados los resultados de este estudio, es posible recomendar que las alteraciones cognitivas es uno de los dominios que deberían de ser evaluados en todas las personas con TCS que asisten a tratamiento. Esto podría permitir establecer consideraciones adicionales al tratamiento y con ello mejorar el pronóstico del paciente en cuestión.

## Referencias

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR*.  
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2242-0.00016-X>
- American Psychiatric Association. (2013a). *American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. *American Journal of Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- American Psychiatric Association. (2013b). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®) (Fifth)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., & Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, 36(8), 1053–1064.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291706007501>
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 502–509.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., & Alati, R. (2016). Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *Journal of Psychiatric Research*, 72, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.013>
- Borne, J., Riascos, R., Cuellar, H., Vargas, D., & Rojas, R. (2005). Neuroimaging in drug and substance abuse part II: opioids and solvents. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 16(3), 239–245. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.0000192154.34563.6b>



Bruscoli, M., & Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics / IPA*, *16*, 129–140. <https://doi.org/10.1017/S1041610204000092>

Comisión Nacional contra las Adicciones (CONADIC), Centro Nacional para la Prevención y el Control de las Adicciones (CENADIC), Comisión Interamericana para el control del Abuso de Drogas, & Organización de Estado Americanos (CICAD-OEA). (2011). *Diagnóstico nacional de servicios residenciales de las adicciones: Perfil del recurso humano vinculado al tratamiento de personas con problemas relacionados al abuso y dependencia de drogas y perfil del usuario*. México City, México: CONADIC.

Copersino, M. L., Fals-Stewart, W., Fitzmaurice, G., Schretlen, D. J., Sokoloff, J., & Weiss, R. D. (2009). Rapid cognitive screening of patients with substance use disorders. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *17*(5), 337–344. <https://doi.org/10.1037/a0017260>

Crowe, S. F. (2015). Assessing the Neurocognitive Disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition). *Australian Psychologist*, *50*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1111/ap.12104>

Ersche, K. D., Turton, A. J., Chamberlain, S. R., Müller, U., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence. *American Journal of Psychiatry*, *169*(9), 926–936. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11091421>

Fein, G., & Di Sclafani, V. (2004). Cerebral reserve capacity: Implications for alcohol and drug abuse. *Alcohol*, *32*(1), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2003.10.003>

Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2011). What are the specific

- vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 377–406. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.008>
- Gallego, M. L., Ferrándiz, M. H., Garriga, O. T., Nierga, I. P., López-pousa, S., & Vilalta, J. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment ( MoCA ): test de cribado para el deterioro cognitivo leve . Datos preliminares. *Alzheimer. Real Invest Demenc.*, 43(April 2016), 4–11.
- Ganguli, M., Blacker, D., Blazer, D. G., Grant, I., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., ... Sachdev, P. S. (2011). Classification of Neurocognitive Disorders in DSM-5: A Work in Progress. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(3), 205–210. <https://doi.org/10.1097/JGP.0B013E3182051AB4>
- Garcia, C. A., Reding, M. J., & Blass, J. P. (1981). Overdiagnosis of Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 29(9), 407–410. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1981.tb02379.x>
- Glenn, A. L., Johnson, A. K., & Raine, A. (2013). Antisocial personality disorder: A current review. *Current Psychiatry Reports*, 15(12), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0427-7>
- Goldstein, G., & Shelly, C. (2013). Neuropsychological Investigation of Brain Lesion Localization in Alcoholism. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3632-7\\_54](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3632-7_54)
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Harper, C., & Matsumoto, I. (2005). Ethanol and brain damage. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.06.011>
- Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. M. (2015).

- Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(3), 253–264. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.1002759>
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., ... Grant, B. F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834–851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1–55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
- Julayanont, P., & Nasreddine, Z. S. (2017). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review. In *Cognitive screening instruments* (pp. 139–195). Springer, Cham.
- Kalpouzos, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d ' Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 6(2), 97–105. <https://doi.org/>
- Kéri, S., & Janka, Z. (2004). Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(2), 83–91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00359.x>
- Kline, R. B. (2011). *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*. Guilford Publication. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Koenen, K. C., Lyons, M. J., Goldberg, J., Simpson, J., Williams, W. M., Toomey, R., ... Tsuang, M. T. (2003). A high risk twin study of combat-related PTSD comorbidity. *Twin Research* :

- The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 6(3), 218–226.  
<https://doi.org/10.1375/twin.6.3.218>
- Kumfor, F., & Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: A synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychology Review*, 22(3), 280–297. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9201-6>
- Lamont, A. E., Vermunt, J. K., & Van Horn, M. L. (2016). Regression Mixture Models: Does Modeling the Covariance Between Independent Variables and Latent Classes Improve the Results? *Multivariate Behavioral Research*, 51(1), 35–52.  
<https://doi.org/10.1080/00273171.2015.1095063>
- Le Couteur, D. G., Doust, J., Creasey, H., & Brayne, C. (2013). Political drive to screen for pre-dementia: Not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ (Online)*, 347, f5125.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.f5125>
- León, I., García-García, J., & Roldán-Tapia, L. (2016). Escala de reserva cognitiva y envejecimiento. *Anales de Psicología*, 32(1), 218–223.  
<https://doi.org/10.6018/analesps.32.1.182331>
- Lubman, D. I., Solowij, N., & Brewer, W. J. (2007a). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(12), 957–968. <https://doi.org/10.1080/00048670701689444>
- Lubman, D. I., Solowij, N., & Brewer, W. J. (2007b). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(1), 957–968. <https://doi.org/10.1080/00048670701689444>
- Maiovis, P., Ioannidis, P., Nucci, M., Gotzamani-Psarrakou, A., & Karacostas, D. (2016).

- Adaptation of the Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq) for the Greek population. *Neurological Sciences*, 37(4), 633–636. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2457-x>
- Mandelbaum, D. E., & de la Monte, S. M. (2017). Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. *Pediatric Neurology*, 66, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.004>
- Marín-Navarrete, R., Benjet, C., Borges, G., Eliosa-Hernández, A., Nanni-Alvarado, R., Ayala-Ledesma, M., ... Medina-Mora, M. E. (2013). Comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias con otros trastornos psiquiátricos en Centros Residenciales de Ayuda-Mutua para la Atención de las Adicciones. *Salud Mental*, 36(6), 471–479. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2013.057>
- Marín-Navarrete, R., Eliosa-Hernández, A., Lozano-Verduzco, I., La Fuente, C. F. De, Turnbull, B., & Tena-Suck, A. (2013). Estudio sobre la experiencia de hombres atendidos en centros residenciales de ayuda mutua para la atención de las adicciones. *Salud Mental*, 36(5), 393–402. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2013.049>
- Marín-Navarrete, R., Medina-Mora, M. E., Horigian, V. E., Salloum, I. M., Villalobos-Gallegos, L., & Fernández-Mondragón, J. (2016). Co-occurring disorders: A challenge for Mexican community-based residential care facilities for substance use. *Journal of Dual Diagnosis*, 12(3–4), 261–270. <https://doi.org/10.1080/15504263.2016.1220207>
- Marín-Navarrete, R., Toledo-Fernández, A., Villalobos-Gallegos, L., Pérez-López, A., & Medina-Mora, M. E. (2018). Neuropsychiatric characterization of individuals with inhalant use disorder and polysubstance use according to latent profiles of executive functioning. *Drug and Alcohol Dependence*, 190(104–111).

- Marín-Navarrete, R., Villalobos-Gallegos, L., Medina-Mora, M. E., & Magis-Rodríguez, C. (2019). Rapid testing and counseling for HIV/STIs in Mexican community-based residential care facilities for substance use disorders: A prospective study protocol. *Journal of Substance Use*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/14659891.2019.1572801>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKinley, S., Patrick, C., & Verona, E. (2018). Antisocial Personality Disorder: Neurophysiological Mechanisms and Distinct Subtypes. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s40473-018-0142-0>
- McNeish, D. (2018). Thanks coefficient alpha, We'll take it from here. *Psychological Methods*, 23(3), 412. <https://doi.org/10.1037/met0000144>
- Mestas, L., Salvador, J., & Gordillo, F. (2012). Reserva cognitiva y déficit en la planificación en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista de La Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(113), 56–64. <https://doi.org/10.4321/s0211-57352012000100005>
- Mestre-Pintó, J. I., Domingo-Salvany, A., Martín-Santos, R., Torrens, M., & Group, T. P. (2014). Dual Diagnosis Screening Interview to identify psychiatric comorbidity in substance users : Development and validation of a brief instrument. *European Addiction Research*, 20(1), 41–48. <https://doi.org/10.1159/000351519>
- Moeller, S., Huttner, H. B., Struffert, T., & Müller, H. H. (2016). Irreversible brain damage caused by methamphetamine. *Alcoholism and Drug Addiction*, 29(1), 39–41. <https://doi.org/10.1016/j.alkona.2016.02.001>

- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol and Alcoholism*, 36(5), 357–368. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.357>
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (2017). *Mplus user's guide* (8th ed.). Muthén & Muthén.
- Nasreddine, Z., Phillips, N., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nava-Ruíz, C., & Méndez-Armenta, M. (2014). Cadmium, Lead, Thallium: Occurrence, Neurotoxicity and Histopathological Changes of the Nervous System. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-02387-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-02387-8_6)
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in Neurobiology*, 89(4), 369–382. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.001>
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- Nunnari, D., Bramanti, P., & Marino, S. (2014). Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurological Sciences*, 35(10), 1513–1518. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1897-z>
- Olderbak, S., Wilhelm, O., Olaru, G., Geiger, M., Brenneman, M. W., & Roberts, R. D. (2015). A psychometric analysis of the reading the mind in the eyes test : toward a brief form for research

- and applied settings. *Frontiers in Psychology*, 6(October), 1–14.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01503>
- Pai, M. C., & Tsai, J. J. (2005). Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia*, 46(Suppl. 1), 7–10. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.461003.x>
- Pedrero-Pérez, E. J., Rojo-Mota, G., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Fernández-Méndez, L. M., Morales-Alonso, S., & Prieto-Hidalgo, A. (2014). Reserva cognitiva en adictos a sustancias en tratamiento: Relación con el rendimiento cognitivo y las actividades cotidianas. *Revista de Neurología*, 59(11), 481–489.
- Perälä, J., Kuoppasalmi, K., Pirkola, S., Härkänen, T., Saarni, S., Tuulio-Henriksson, A., ... Suvisaari, J. (2010). Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *British Journal of Psychiatry*, 197(3), 200–206.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070797>
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45–53. <https://doi.org/10.1017/S1092852900016151>
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Crusan, K., & Jernigan, T. L. (1988). Brain CT Changes in Alcoholics: Effects of Age and Alcohol Consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12(1), 81–87. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1988.tb00137.x>
- Poblador-Plou, B., Calderón-Larrañaga, A., Marta-Moreno, J., Hanco-Saavedra, J., Sicras-Mainar, A., Soljak, M., & Prados-Torres, A. (2014). Comorbidity of dementia: A cross-sectional study of primary care older patients. *BMC Psychiatry*, 14(1), 84.  
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-84>



- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, *69*(3), 303–310. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00334-4](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00334-4)
- Rassovsky, Y., Satz, P., Alfano, M. S., Light, R. K., Zaucha, K., McArthur, D. L., & Hovda, D. (2006a). Functional outcome in TBI I: Neuropsychological, emotional, and behavioral mediators. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(4), 567–580. <https://doi.org/10.1080/13803390500434466>
- Rassovsky, Y., Satz, P., Alfano, M. S., Light, R. K., Zaucha, K., McArthur, D. L., & Hovda, D. (2006b). Functional outcome in TBI II: verbal memory and information processing speed mediators. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(4), 581–591. <https://doi.org/10.1080/13803390500434474>
- Raykov, T., & Marcoulides, G. A. (2011). *Introduction to psychometric theory*. Routledge.
- Reséndiz Escobar, E., Bustos Gamino, M. N., Mujica Salazar, R., Soto Hernández, I. S., Cañas Martínez, V., Fleiz Bautista, C., ... Villatoro Velázquez, J. A. (2018). National trends in alcohol consumption in Mexico: results of the National Survey on Drug, Alcohol and Tobacco Consumption 2016-2017. *Salud Mental*, *41*(1), 7–16. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2018.003>
- Richards, M., & Sacker, A. (2003). Lifetime Antecedents of Cognitive Reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, *25*(5), 614–624. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.614.14581>
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology*, *56*(1), 37–42.

<https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.37>

- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: Towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>
- Rojas, R., Riascos, R., Vargas, D., Cuellar, H., & Borne, J. (2005). Neuroimaging in drug and substance abuse part I: cocaine, cannabis, and ecstasy. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, *16*(3), 231–238. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.0000192154.34563.6b>
- Romero, M. J., Asensio, S., Palau, C., Sanchez, A., & Romero, F. J. (2010). Cocaine addiction: Diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *181*(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.07.004>
- Ropers, H. H. (2010). Genetics of Early Onset Cognitive Impairment. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *11*, 161–187. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141640>
- Ros-Cucurull, E., Palma-Álvarez, R. F., Cardona-Rubira, C., García-Raboso, E., Jacas, C., Grau-López, L., ... Roncero, C. (2018). Alcohol use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona. *Psychiatry Research*, *261*, 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.069>
- Ruan, Q., D’Onofrio, G., Sancarlo, D., Bao, Z., Greco, A., & Yu, Z. (2016). Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s disease: A systematic review. *BMC Geriatrics*, *16*(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0281-7>
- Ruff, R. M. (2003). A friendly critique of neuropsychology: Facing the challenges of our future.

*Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(8), 847–864.  
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.07.002>

Sachdev, P., Andrews, G., Hobbs, M. J., Sunderland, M., & Anderson, T. M. (2009). Neurocognitive disorders: Cluster 1 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychological Medicine*, 39(12), 2001–2012. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990262>

Salem, L. C., Andersen, B. B., Nielsen, T. R., Stokholm, J., Jørgensen, M. B., Rasmussen, M. H., & Waldemar, G. (2013). Overdiagnosis of dementia in young patients—a nationwide register-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29(9), 407–410. <https://doi.org/10.1159/000345485>

Satorra, A., & Bentler, P. (2001). A scaled difference chi-square test statistic for moment structure analysis. *Psychometrika*, 66(4), 507–514. <https://doi.org/10.1007/bf02296192>

Satz, P., Cole, M. a, Hardy, D. J., & Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 121–130. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493151>

Scarmeas, N., & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 4(5), 374–380. <https://doi.org/10.1007/s11910-004-0084-7>

Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., ... Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>

Solowij, N., & Michie, P. T. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with

- endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 32(1), 30.  
<https://doi.org/10.1021/nl101923m>
- Stern, R. A., Silva, S. G., Chaisson, N., & Evans, D. L. (1996). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Archives of Neurology*, 53(2), 148–153.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550020052015>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–460.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., ... Van Heertum, R. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15(4), 394–402. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh142>
- Stewart, R. (2012). Subjective cognitive impairment. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(6), 445–450. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283586fd8>
- Stokin, G. B., Krell-Roesch, J., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2015). Mild Neurocognitive disorder: An old wine in a new bottle. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(5), 368–376.  
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000084>
- Sullivan, E. V., Harding, A. J., Pentney, R., Dlugos, C., Martin, P. R., Parks, M. H., ... Pfefferbaum, A. (2003). Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(2), 301–309.

<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000052584.05305.98>

Szerman, N., Martinez-raga, J., Peris, L., Roncero, C., Basurte, I., Vega, P., ... Casas, M. (2013).

Rethinking Dual Disorders / Pathology, 12(1).

<https://doi.org/10.1097/ADT.0b013e31826e7b6a>

Tait, R. J., Mackinnon, A., & Christensen, H. (2011). Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction*, 106(12), 2195–2203.

<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03574.x>

Toledo-Fernández, A., Brzezinski-Rittner, A., Roncero, C., Benjet, C., Salvador-Cruz, J., & Marín-Navarrete, R. (2018). Assessment of neurocognitive disorder in studies of cognitive impairment due to substance use disorder: A systematic review. *Journal of Substance Use*. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/14659891.2017.1397208>

Toledo-Fernández, A., Villalobos-Gallegos, L., & Marín-Navarrete, R. (2016). Is the Mini-Mental State Examination ( MMSE ) useful for eligibility screening of research participants with substance use disorder ? *Revista Internacional de Investigación En Adicciones*, 1(55), 39–44. <https://doi.org/10.28931/riiad.2016.1.06>

Toledo-Fernández, A., Villalobos-Gallegos, L., Salvador-Cruz, J., Benjet, C., Roncero, C., & Marín-Navarrete, R. (2019). Differential effects of cognitive reserve on the neurocognitive functioning of polysubstance users: an exploratory analysis using mixture regression. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1–15. <https://doi.org/10.1007/s11469-019-00090-5>

Tu, Q., Jin, H., Ding, B., Yang, X., Lei, Z., Bai, S., ... Tang, X. (2013). Reliability, Validity, and Optimal Cutoff Score of the Montreal Cognitive Assessment (Changsha Version) in Ischemic

- Cerebrovascular Disease Patients of Hunan Province, China. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 25–36. <https://doi.org/10.1159/000346845>
- Valenzuela, M. J., Breakspear, M., & Sachdev, P. (2007). Complex mental activity and the aging brain: Molecular, cellular and cortical network mechanisms. *Brain Research Reviews*, 56(1), 198–213. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.007>
- Villatoro-Velázquez, J. A., Resendiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Bretón-Cirett, M., Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., ... Mendoza-Alvarado, L. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas*. Ciudad de México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional contra las Adicciones, Secretaría de Salud.
- Villatoro, J., Medina-Mora, M. E., Bautista, C. F., Moreno López, M., Robles, N. O., Gamiño, M. B., ... Buenabad, N. A. (2012). El consumo de drogas en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Adicciones, 2011. *Artículo Original Salud Mental*, 3535(6), 2012–447447.
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, 8(2), 133–140. <https://doi.org/10.1684/PNV.2010.0214>
- Ward, D. D., Summers, M. J., Saunders, N. L., & Vickers, J. C. (2015). Modeling cognitive reserve in healthy middle-aged and older adults: the Tasmanian Healthy Brain Project. *International Psychogeriatrics C International Psychogeriatric Association*, 27(4), 579–589. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002075>
- Whalley, L. J., Staff, R. T., Fox, H. C., & Murray, A. D. (2016). Cerebral correlates of cognitive reserve. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 247, 65–70.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.10.012>

Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, *69*(20), 1911–1920.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb>

Wilson, Robert S, Barnes, L. L., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2016). Assessment of Lifetime Participation in Cognitively Stimulating Activities. *Assessment of Lifetime Participation in Cognitively Stimulating Activities*, *3395*(January).

<https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.634.14572>

Yücel, M., & Lubman, D. I. (2007). Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: Implications for diagnosis, treatment and prevention.

*Drug and Alcohol Review*, *26*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1080/09595230601036978>

Yücel, M., Takagi, M., Walterfang, M., & Lubman, D. I. (2008). Toluene misuse and long-term harms: A systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature.

*Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 910–926.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.006>

### **Fuentes de financiamiento**

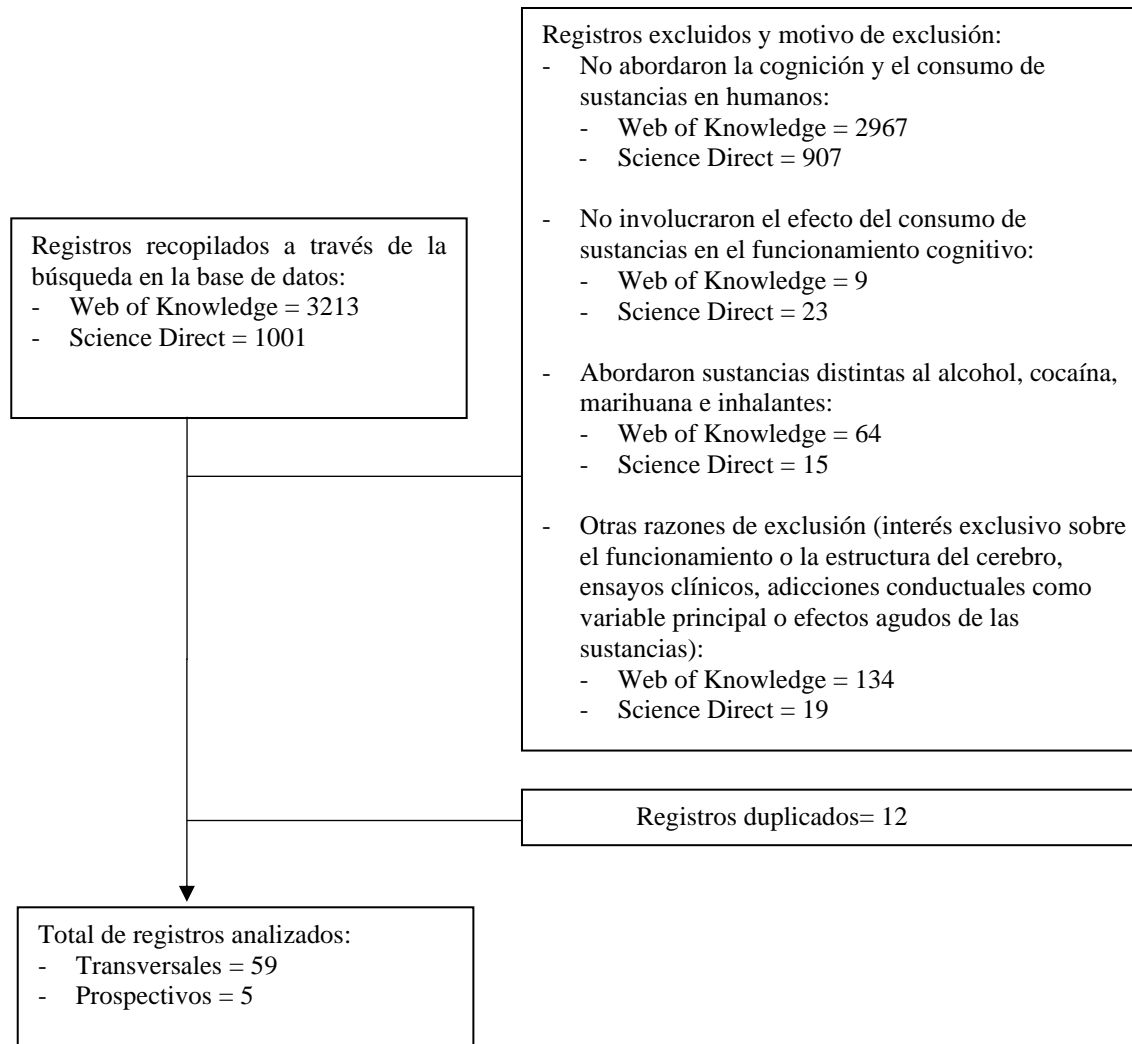
El proyecto original del que derivan los datos recibió financiamiento del Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones en la Ciudad de México, otorgado a la Unidad de Ensayos Clínicos en Adicciones y Salud Mental del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (no. de convenio: IAPA/C-32/2016).

Durante la elaboración de la tesis se recibió financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por medio de la beca de doctorado número 414858.



## Apéndices

### Apéndice 1. Revisión de la literatura sobre criterios de TNC



**Figura A1.** Diagrama de flujo del proceso de selección.

**Tabla A1.** Cumplimiento de los criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo (TNC) en estudios que abordan los efectos del trastorno por consumo de sustancias en el funcionamiento cognitivo (2000-2016).

Autores, año	Muestra (edad: $\bar{x}$ , [DE] <sup>a</sup> )	Sustancia estudiada y cualquier comorbilidad	Criterio de consumo de sustancias para cada grupo	Criterios del TNC								Alteración cognitiva debido a uso de sustancia como hallazgo principal
				Preocupación subjetiva (fuente)	Contraste con la línea de base	A			B	C	D	
						Evaluación objetiva	Contraste con la línea de base	Dominio cognitivo				
<b>Estudios prospectivos</b>												
Cairney et al., 2013	$n_{ca1}=60$ (33.8[4]) $n_{ca2}=17$ (38.3[4.7]) $n_{co}=27$ (34.4[5.2])	Inhalantes  Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	-- <sup>d</sup>	--	Sí	Sí	CT, MA, PM	--	Sí	--	Sí
Mota et al., 2013	$n_{ca}=33$ (18.8[.5]) $n_{co}=40$ (18.5[.5])	Alcohol	Frecuencia	--	--	Sí	Sí	FE, MA	--	Sí	Sí	Sí
Tait et al., 2011	$n_{ca1}=231$ (22.6[2.5]) $n_{ca2}=71$ (22.5[1.5]) $n_{ca3}=60$ (22.5[1.5]) $n_{ca4}=60$ (22.5[1.6]) $n_{ca5}=657$ (22.7[1.5])	Marihuana	Frecuencia			Sí	Sí	MA, FE, L				
Verdejo-García et al., 2007	$n_{ca1}=12$ (36.8[5.1]) $n_{ca2}=11$ (25.7[4.9]) $n_{co}=14$ (30.9[5.9])	Cocaína Marihuana Sin uso de sustancia	Frecuencia			Sí	Sí	FE	--	--	--	Sí
Di Sclafani et al., 2002	$n_{ca1.x1}=37$ (42[6]) $n_{ca1.x2}=28$ (40[8]) $n_{ca2.x1}=20$ (40[7]) $n_{ca2.x2}=13$ (39[8]) $n_{co}=29$ (37[8])	Cocaína y alcohol  Cocaína  Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos, Frecuencia y Dosis	--	--	Sí	Sí	AC, FE, MA, PM, L	--	Sí	Sí	Sí
<b>Estudios transversales</b>												
Bell et al., 2016	$n_{ca1}=34$ (55.1[5]) $n_{ca2}=14$ (46.1[11.9])	Alcohol Otras sustancias	Criterios diagnósticos	--	--	Sí <sup>e</sup>	--	MA <sup>f</sup>	--	Sí	Sí	Sí
Miguel et al., 2016	$n_{ca}=36$ (30.1[7.5]) $n_{ca}=34$ (28.2[6.9])	Cocaína y TDAH TDAH	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	FE, L, AC	--	Sí	No	Sí
Valls-Serrano et al., 2016	$n_{ca}=60$ (35.8[8.9]) $n_{co}=30$ (35.8[10.2])	Policonsumo Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Gil-Hernández & García-Moreno, 2016	$n_{ca1}=48$ (17[1.3]) $n_{ca2}=53$ (16[1.6]) $n_{co}=122$ (14[1.8])	Alcohol  Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	MA, L, PM, FE, AC	--	Sí	Sí	Sí
Wunderli et al., 2016	$n_{ca1}=30$ (26.9[6]) $n_{ca2}=24$ (27.7[6.6]) $n_{co1}=29$ (25.7[6.3]) $n_{co2}=40$ (26.1[5.5])	Cocaína Cocaína y TDAH TDAH Sin uso de sustancia	Dosis Dosis	--	--	Sí	--	AC, FE, MA, CS	--	Sí	Sí	Sí

Cox et al., 2016	$n_{ca}=22$ (43[12]) $n_{co}=22$ (42[9])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	PM	--	Sí	Sí	Sí
Poncin et al., 2015	$n_{ca1}=41$ (51.2[11]) $n_{ca2}=20$ (59.7[10.4]) $n_{co}=20$ (51.1[12.3])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA	--	Sí	Sí	Sí
Meade et al., 2015	$n_{ca1}=48$ (46.9[7.6])  $n_{ca2}=53$ (45.8[9]) $n_{co1}=60$ (46.4[10.6])  $n_{co2}=32$ (44.7[12.5])	Cocaína y VIH(+)  Cocaína y VIH(-) Sin uso de sustancia y VIH(+) Sin uso de sustancia y VIH(-)	Frecuencia y evaluaciones de laboratorio	--	--	Sí	--	AC, FE, MA, PM	--	Sí	Sí	Sí
Dragan, 2015	$n_{ca} =502$ (21.7[1.8])	Alcohol	Frecuencia	Sí (RP)	--	--	--	FE	--	--	No	Sí
Stevens et al., 2015	$n_{ca1}=34$ (30.7[5.9]) $n_{ca2}=25$ (28.4[7.5]) $n_{co}=28$ (30.3[9.7])	Cocaína Cocaína y TDAH Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Soar et al., 2015	$n_{ca1}=21$ (24.4[2]) $n_{ca2}=17$ (24.1[2.5]) $n_{co}=18$ (28.8[8])	Cocaína Policonsumo Sin uso de sustancia	Frecuencia	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Takagi et al., 2014	$n_{ca1}=19$ (17.7[1.8]) $n_{ca2}=19$ (18.9[2]) $n_{co}=19$ (18.4[3.5])	Inhalantes Marihuana Sin uso de sustancia	Frecuencia	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Thames et al., 2014	$n_{ca1}=68$ (35.9[13.9]) $n_{ca2}=41$ (51.2[10]) $n_{co}=49$ (34.9[13.8])	Marihuana Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	FE, AC, MA	--	--	Sí	Sí
Fridici et al., 2014	$n_{ca1}=28$ (45.9[7.3]) $n_{ca2}=28$ (46.6[9.4]) $n_{co}=28$ (44.4[8.6x])	Alcohol Alcohol y depresión Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	FE, AC	--	Sí	Sí	Sí
Nandrino et al., 2014	$n_{ca}=50$ (45[8.7]) $n_{co}=30$ (43.7[10.7])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA, CS	--	Sí	Sí	Sí
Smith et al., 2014	$n_{ca1}=41$ (34.2[--]) $n_{ca2}=26$ (29.1[--]) $n_{co}=47$ (32.5[--])	Cocaína Cualquiera Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos Uso recreativo	--	--	Sí	--	AC	--	Sí	Sí	Sí
Morie et al., 2014	$n_{ca}=23$ (44[6.6]) $n_{co}=27$ (41[8.5])	Cocaína Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Crunelle et al., 2013	$n_{ca1}=11$ (36[6]) $n_{co1}=17$ (33[7]) $n_{co2}=17$ (31[6])	Cocaína y TDAH TDAH Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	AC, FE	--	--	No	Sí
Tamm et al., 2013	$n_{ca1}=42$ (24.4[1.3]) $n_{ca2}=20$ (23.7[1.4]) $n_{co1}=45$ (24.6[1.4])  $n_{co2}=21$ (23.4[1.5])	Marihuana y TDAH Marihuana Sin uso de sustancia y TDAH Sin uso de sustancia	Frecuencia y TDAH Frecuencia	--	--	Sí	--	MA, FE	--	Sí	Sí	Sí
Vonmoos et al., 2013	$n_{ca1}=30$ (32.5[9]) $n_{ca2}=68$ (28.7[6.2])	Cocaína Uso recreativo	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí

	$n_{co}=68$ (30.3[9.2])	Sin uso de sustancia										
Ozsoy et al., 2013	$n_{ca}=21$ (46.2[7.9]) $n_{co}=13$ (37.9[7.9])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA, AC, FE	--	Sí	Sí	Sí
Grant et al., 2012	$n_{ca}=16$ (21.7[2.9]) $n_{co}=214$ (21.1[3.2])	Marihuana Sin uso de sustancia	Frecuencia	--	--	Sí	--	FE	--	--	Sí	Sí
Heffernan & O'Neill, 2012	$n_{ca}=28$ (24.1[5.3]) $n_{co}=28$ (24.3[5.4])	Alcohol Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia	Sí (RP)	--	Sí	--	MA	--	Sí	Sí	Sí
Carmona-Perera et al., 2012	$n_{ca}=32$ (33.5[6.8]) $n_{co}=32$ (26[10])	Policonsumo Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	CS	--	Sí	Sí	Sí
Bogg et al., 2012	$n_{ca}=27$ (20.1[1.3])	Alcohol	Frecuencia	Sí (RP)	--	Sí	--	FE, AC	--	Sí	Sí	Sí
Kreusch et al., 2012	$n_{ca1}=35$ (21.2[2.4]) $n_{ca2}=36$ (21.1[2.3])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos, Frecuencia	Sí (RP)	--	Sí	--	FE	--	--	Sí	Sí
Kopera et al., 2012	$n_{ca}=42$ (43.9[10]) $n_{co}=34$ (40.2[11.3])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	AC, FE, MA	--	Sí	Sí	Sí
Moreno et al., 2012	$n_{ca1}=20$ (20.3[2.3]) $n_{ca2}=22$ (19.5[1.4]) $n_{co}=26$ (20.1[1.7])	Marihuana Alcohol Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia	Sí (RP)	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Parada et al., 2012	$n_{ca1}=30$ (18.7[.59]) $n_{ca2}=32$ (19[.53]) $n_{co1}=29$ (18.8[.53]) $n_{co2}=31$ (18.6[.55])	Alcohol Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia (mujeres) Dosis y Frecuencia (hombres)	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Ashtari et al., 2011	$n_{ca}=14$ (19.3[.8]) $n_{co}=14$ (18.4[1.4])	Marihuana	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA	--	Sí	Sí	Sí
Duva et al., 2011	$n_{ca1}=20$ (38.7[10.6]) $n_{ca2}=20$ (35.9[8.5]) $n_{co}=20$ (39.8[10.4])	Cocaína y esquizofrenia Sin uso de sustancia y esquizofrenia	Autorreporte y evaluaciones de laboratorio Autorreporte	Sí (RP)	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Madoz-Gúrpide et al., 2011	$n_{ca}=24$ (35.9[6.3]) $n_{co}=27$ (33.4[8.1])	Cocaína Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	AC, FE	--	Sí	Sí	Sí
Fernández-Serrano et al., 2010	$n_{ca}=65$ (31.7[8]) $n_{co}=30$ (26.4[8])	Policonsumo Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	CS	--	Sí	Sí	Sí
Shan et al., 2011	$n_{ca1}=19$ (35.4[8.8]) $n_{co1}=28$ (32.1[8.9]) $n_{co2}=22$ (33.2[12.2])	Alcohol y bipolar II Sin abuso y bipolar II Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA, PM, FE, AC	--	--	Sí	Sí
Ferret et al., 2010	$n_{ca}=26$ (14.8[0.6]) $n_{co}=24$ (15[0.6])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA, PM, FE	--	Sí	Sí	Sí
Heffernan et al., 2010	$n_{ca}=21$ (18.7[0.4]) $n_{co}=29$ (18.6[0.4])	Alcohol Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia	--	--	Sí	--	M	--	Sí	No	Sí
Wagner et al., 2010	$n_{ca}=142$ (23[18-35])	Marihuana	Reporte y evaluaciones de laboratorio	--	--	Sí	--	MA	--	Sí	Sí	Sí

Vadhan et al. 2009	$n_{ca}=22$ (40.3[4.4]) $n_{co}=24$ (36.9[7.8])	Cocaína Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
De Oliveira et al. 2009	$n_{ca1}=17$ (22.6[4.3]) $n_{ca2}=24$ (25.9[6.6]) $n_{co}=18$ (24.2[4.2])	Cocaína Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	Sí	--	FE, MA	--	Sí	Sí	Sí
Latvala et al., 2009	$n_{ca}=58$ (29.3[3.7]) $n_{co}=408$ (27.9[3.7])	Policonsumo	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	PM, FE, MA, L	--	--	No	Sí
Levy et al., 2008	$n_{ca1}=13$ (--[-]) $n_{ca2}=9$ (--[-]) $n_{co}=41$ (--[-])	Alcohol y bipolar I Sin uso de sustancia y bipolar I	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	FE, MA	--	Sí	Sí	Sí
Hermann et al., 2009	$n_{ca}=13$ (22[ 2]) $n_{co}=13$ ( 23[ 2])	Marihuana Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	No	Sí
Vadhan et al., 2008	$n_{ca}=22$ (39.3[3.5])  $n_{co}=21$ (38.9[6.6])	Cocaína Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos, Frecuencia y evaluaciones de laboratorio	--	--	Sí	--	MA, FE	--	Sí	Sí	Sí
Verdejo-García & Pérez-García, 2008	$n_{ca}=38$ (29.8[6.5]) $n_{informants}=38$ (--[-])	Policonsumo	Criterios diagnósticos	Sí (RP, RI)	--	--	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Tomasi et al., 2007	$n_{ca}=16$ (39.9[9.2]) $n_{co}=16$ (34[8.7])	Cocaína Sin abuso	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Jockers-Scherübl et al. 2007	$n_{ca1}=19$ (27.7[8.2]) $n_{ca2}=18$ (27.3[7.1]) $n_{co1}=20$ (36.3[10.8]) $n_{co2}=21$ (27.6[9.4])	Marihuana y esquizofrenia Sin uso de sustancia y Marihuana Sin uso de sustancia y esquizofrenia Sin uso de sustancia	Dosis	--	--	Sí	--	MA, AC, FE, PM	--	Sí	Sí	Sí/No
Verdejo-García et al. 2007	$n_{ca1}=12$ (36.8[5.1]) $n_{ca2}=11$ (25.7[4.9]) $n_{co}=14$ (30.9[5.9])	Cocaína Marihuana Sin uso de sustancia	Frecuencia	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Uekermann et al., 2006	$n_{ca}=29$ (41.7[3]) $n_{co}=29$ (42.6[1.4])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	CS, PM, FE	--	Sí	Sí	Sí
Hester et al., 2006	$n_{ca}=23$ (40.3[22-48]) $n_{co}=23$ (39.4[26-51])	Cocaína Sin uso de sustancia	Evaluaciones de laboratorio	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Verdejo-García et al., 2006	$n_{ca}=32$ (30.5 [5.17])	Policonsumo	Criterios diagnósticos	Sí (RP)	--	--	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Medina et al., 2006	$n_{ca}=63$ (32.3[8]) $n_{co}=46$ (35.7[10])	Policonsumo Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	MA	--	Sí	No	Sí
Noël et al., 2005	$n_{ca}=30$ (33.6[8.9]) $n_{co}=30$ (33.2[10.9])	Alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	FE	--	Sí	Sí	Sí
Cairney et al., 2004	$n_{ca1}=15$ (19.3[13-29]) $n_{ca2}=15$ (18.5[13-27]) $n_{co}=15$ (19.3[14-32])	Inhalantes Inhalantes y encefalopatía Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	AC, MA, PM	--	Sí	Sí	Sí

Copersino et al., 2004	$n_{ca1}=20$ (35[8.6])	Cocaína	Criterios diagnósticos y evaluaciones de laboratorio	--	--	Sí	--	AC	--	Sí	Sí	Sí
	$n_{ca2}=23$ (38[6.6]) $n_{co1}=20$ (35[11.2])	Cocaína y esquizofrenia Sin uso de sustancia y esquizofrenia										
	$n_{co2}=20$ (30[9.7])	Sin uso de sustancia										
Whitlow et al., 2004	$n_{ca}=10$ (28[2]) $n_{co}=10$ (25[2])	Marihuana Sin uso de sustancia	Frecuencia	--	--	Sí	--	FE, MA, PM	--	Sí	Sí	Sí
Lusher et al., 2004	$n_{ca}=64$ (40.2[9.1]) $n_{co}=64$ (32.8[9.9])	Alcohol Sin abuso	En tratamiento	--	--	Sí	--	AC	--	Sí	No	Sí
Pope et al., 2003	$n_{ca1}=69$ (36[32-41]) $n_{ca2}=53$ (44[35-50]) $n_{co}=87$ (40[34-45])	Marihuana Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia	--	--	Sí	--	MA, AC	--	Sí	Sí	Sí
Pothos & Cox, 2002	$n_{ca}=38$ (40.2[9.1]) $n_{co}=12$ (32.8[9.9])	Alcohol Sin uso de sustancia	Dosis y Frecuencia	--	--	Sí	--	MA	--	Sí	No	Sí
Fein, 2002	$n_{ca1}=17$ (39[7]) $n_{ca2}=29$ (42[6]) $n_{co}=20$ (39[6])	Cocaína Cocaína y alcohol Sin uso de sustancia	Criterios diagnósticos	--	--	Sí	--	AC, FE, PM, MA	--	Sí	Sí	Sí

Notas: <sup>a</sup>El rango se muestra cuando la desviación estándar no se informa en el artículo. <sup>b</sup>Las sustancias reportadas aquí son aquellas reportadas en el título o en el resumen de los artículos revisados como la sustancia de interés para el estudio o como la sustancia principal de abuso de la muestra del estudio. <sup>c</sup>Los elementos de la columna se muestran al nivel de cada grupo según la columna "Muestra<sub>grupo</sub>". Las celdas en blanco para los casos indican que el elemento se repite para todos los grupos de casos. No se especifica ningún elemento para los controles, ya que su principal criterio es la falta de uso de sustancias. <sup>d</sup>El símbolo "--" indica que los datos no fueron reportados en el artículo. En el caso de los criterios del TNC, esa ausencia se tomó como evidencia de incumplimiento con los criterios diagnósticos. <sup>e</sup>"Sí" indica que el criterio fue de alguna manera observado en el estudio, a pesar del grado de control buscado (p.ej. algunos estudios observaron el criterio B de TNC solo al excluir a los participantes con psicosis, pero no procuraron el control de otras etiologías como la depresión, la manía u otras neuropatologías).  
Abreviaturas: TDAH=Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; Ca=Casos; AC=Atención compleja; Co=Control; FE=Funcionamiento ejecutivo; VIH=Virus de la inmunodeficiencia humana; RI=Reporte del informante; L=Lenguaje; MA=Aprendizaje/Memoria; OS=Otras sustancias; PM = Percepción/Motricidad; RP=Reporte del paciente o participante; CS=Cognición Social; DE=Desviación Estándar.

## Apéndice 2. Instrumentos para evaluación de trastorno neurocognitivo y reserva cognitiva

[tnc] TRASTORNO NEUROCOGNITIVO			
tnc1	EL ENTREVISTADO CALIFICÓ PARA DISFUNCIÓN COGNITIVA SEGÚN EVALUACIÓN CON PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA (p. ej. MoCA <26)	NO →	SÍ
<i>Con respecto a los últimos doce meses, ha notado usted alguno de los siguientes problemas:</i>			
tnc2	<p><i>Problemas para dirigir la atención o para concentrarse; por ejemplo:</i></p> <p><input type="checkbox"/> algunas actividades le toman más tiempo que antes,</p> <p><input type="checkbox"/> con frecuencia comete errores en tareas rutinarias o necesita checar dos veces lo que hace,</p> <p><input type="checkbox"/> pensar o trabajar le es mucho más difícil cuando hay distractores alrededor (p. ej. televisión, celular, otras conversaciones).</p>	NO	SÍ
tnc3	<p><i>Problemas para planificar, organizar sus ideas, o tomar decisiones; por ejemplo:</i></p> <p><input type="checkbox"/> requiere mayor esfuerzo para completar proyectos,</p> <p><input type="checkbox"/> le es difícil retomar una actividad cuando algo lo interrumpe (p. ej. una visita, una conversación, o una llamada telefónica),</p> <p><input type="checkbox"/> tiene problemas para realizar cálculos mentales o para decidir entre múltiples opciones.</p>	NO	SÍ
tnc4	<p><i>Problemas de memoria; por ejemplo:</i></p> <p><input type="checkbox"/> tiene dificultad para recordar eventos recientes,</p> <p><input type="checkbox"/> le es difícil acordarse de cosas como: nombres de personas, rostros, cantidades de dinero, o productos que necesita comprar, o cosas que tiene que hacer,</p> <p><input type="checkbox"/> olvida que ya hizo algo que tenía pendiente (p. ej. comprar algo que necesitaba, pagar una deuda, visitar a alguna persona).</p>	NO	SÍ
tnc5	<p><i>Problemas de lenguaje; por ejemplo:</i></p> <p><input type="checkbox"/> le es difícil encontrar palabras que necesita decir (p. ej. al nombrar cosas),</p> <p><input type="checkbox"/> ha notado que al hablar constantemente omite palabras,</p> <p><input type="checkbox"/> siente que le es difícil comprender lo que dicen otras personas.</p>	NO	SÍ
tnc6	<p><i>Problemas para ubicarse o coordinar ojo y mano; por ejemplo:</i></p> <p><input type="checkbox"/> con frecuencia se siente desorientado o perdido,</p> <p><input type="checkbox"/> depende de mapas para ubicarse (incluso para rutas antes conocidas),</p> <p><input type="checkbox"/> le es muy difícil realizar tareas que implican coordinación de ojos y manos (p. ej. armar objetos, escribir, dibujar, coser...).</p>	NO	SÍ
tnc7	<p><i>Problemas para controlar su conducta o para comprender la conducta de los demás; por ejemplo:</i></p> <p><input type="checkbox"/> siente que es más desinhibido o, por el contrario, es más tímido o menos sociable,</p> <p><input type="checkbox"/> siente menos interés o empatía por lo sentimientos de las demás personas,</p> <p><input type="checkbox"/> con mayor frecuencia realiza actos impulsivos sin tomar en cuenta su seguridad o la de las demás personas.</p>	NO	SÍ
tnc.	¿EL ENTREVISTADO MARCÓ 1 O MÁS PREGUNTAS DE tnc2 A tnc7 como "SÍ"?	NO →	SÍ
dx1		Disfunc.	
tnc.	¿Considera usted que estos problemas <b>no estaban presentes</b> antes de estos <b>doce meses</b> ? ¿O recuerda algún período de su vida adulta en que <b>no los tuviera</b> ?	NO →	SÍ
dx2		Disfunc.	TNC
tnc.	¿Considera que estos problemas interfieren con su capacidad para realizar actividades de la vida diaria de <b>manera independiente</b> (p. ej. trabajar, estudiar, manejar dinero...)	NO	SÍ
dx3		TNC-L	TNC-M



Artículo publicado 1

JOURNAL OF SUBSTANCE USE  
<https://doi.org/10.1080/14659891.2017.1397208>



## Assessment of neurocognitive disorder in studies of cognitive impairment due to substance use disorder: A systematic review

Aldebarán Toledo-Fernández<sup>a,d</sup>, Aliza Brzezinski-Rittner<sup>a</sup>, Carlos Roncero<sup>b</sup>, Corina Benjet<sup>c</sup>, Judith Salvador-Cruz<sup>d</sup>, and Rodrigo Marin-Navarrete<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Clinical Trials Unit on Addiction and Mental Health, National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico; <sup>b</sup>Psychiatric Service, University of Salamanca Health Care Complex, & Institute of Biomedicine of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>c</sup>Department of Epidemiological and Psychosocial Research, National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico; <sup>d</sup>Department of Neuropsychology, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico

### ABSTRACT

**Background:** Cognitive impairments induced by substance use disorders (SUDs) are broadly documented. Evidence for these effects ought to be considered with regard to the new classification of neurocognitive disorders (NCDs). Failing to assess diagnostic criteria for NCD could be a limitation of studies addressing the effects of SUDs on cognition, resulting in misdiagnosis and inaccurate prevalence estimation. **Methods:** A systematic search of original articles (2000–2016) was conducted in Web of Knowledge and Science Direct. Key terms were: NCD and associated terms, and SUDs or alcohol, marijuana, cocaine and inhalants. **Results:** 59 cross-sectional and five prospective studies were reviewed. Criterion A.1 (evaluation of subjective concern of cognitive decline relative to a baseline), and criterion B (evaluation of impairment in daily life activities due to cognitive impairment) were not effectively evaluated in any of the studies. All studies addressed criterion A.2 (objective evidence of cognitive decline) via heterogeneous neuropsychological testing. Criteria C (absence of delirium) and D (absence of other possible etiologies) were frequently considered for control of confounding effects, mostly via methodological procedures (e.g. abstinence before evaluation, and exclusion of participants with comorbid disorders). **Conclusion:** These findings highlight the need to develop and disseminate standard procedures for assessment of substance-induced NCD.

### ARTICLE HISTORY

Received 10 March 2017  
 Revised 2 October 2017  
 Accepted 20 October 2017

### KEYWORDS

Neurocognitive disorder;  
 cognitive impairment;  
 substance use disorder

### Background

Cognitive effects of long-term use of different psychoactive substances are broadly documented, and they encompass mild deficits in cognitive domains such as complex attention, learning and memory, social cognition, perceptual-motor and executive functions (American Psychiatric Association [APA], 2013; Fernández-Serrano, Pérez-García, & Verdejo-García, 2011; Solowij & Michie, 2007; Yücel et al., 2007a). These deficits are consistently correlated with several types of brain lesions (APA, 2013; Borne, Riascos, Cuellar, Vargas, & Rojas, 2005; Rojas, Riascos, Vargas, Cuellar, & Borne, 2005) and are relatively specific to substance class (Fernández-Serrano et al., 2011), though diffuse neural damage and non-specific cognitive deficits are often the expected pathology due to interdomain effects, polysubstance use, psychiatric comorbidity, pre-morbid cognitive functioning, low education, among other variables (American Psychiatric Association, 2013; Miller, 1985; Rogers & Robbins, 2001; Takagi, Lubman, & Yücel, 2008; Yücel et al., 2007a).

These cognitive deficits might express themselves not only as poor performance on neuropsychological tests, but also as impairments in everyday life activities related to work, education and social interaction (Fernández-Serrano et al., 2011).

Furthermore, altered pre-morbid cognition has been reported to participate in some of the basic behaviors that lead to substance use disorders (SUDs) (e.g. disruption of executive functions manifested as behavioral disinhibition) (Fernández-Serrano et al., 2011; Michel-Chávez et al., 2015; Volkow, Koob, & McLellan, 2016; Yücel et al., 2007b), and, in the course of chronic use, increasingly impaired post-morbid cognition has been found to contribute to the clinical development of individuals diagnosed with SUD, as evidenced by their heavier substance use, higher relapse rates, shorter participation in treatment, increased dropout rates, lesser use of aftercare services, and greater post-treatment unemployment (Day, Metrik, Spillane, & Kahler, 2013; Smith, Horton, Saitz, & Samet, 2006; Verdejo-García et al., 2014).

Psychiatric research on the cognitive effects of SUD, however, ought to be considered in light of the new classification of *neurocognitive disorders* (NCDs) (Table 1) proposed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013). The category NCD is an attempt to set internally consistent common terminology (Sachdev et al., 2014) to the often heterogeneous neuropsychological nomenclature (Ruff, 2003). As with every other diagnostic entity within the





## Differential Effects of Cognitive Reserve on the Neurocognitive Functioning of Polysubstance Users: an Exploratory Analysis Using Mixture Regression

A. Toledo-Fernández<sup>1</sup> · L. Villalobos-Gallegos<sup>1</sup> · J. Salvador-Cruz<sup>2</sup> · C. Benjet<sup>3</sup> · C. Roncero<sup>4</sup> · R. Marín-Navarrete<sup>1</sup> 

Published online: 23 May 2019

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

### Abstract

We aimed to identify latent classes based on differential effects of cognitive reserve on neurocognitive variables, and to determine which variables of polysubstance use predict class membership. One hundred sixty-six male participants in residential treatment were recruited in Mexico City and evaluated with Montreal Cognitive Assessment, Tower of Hanoi, Cognitive Reserve Index Questionnaire, and a structured interview for substance use. We performed three independent mixture regression models with cognitive reserve as predictor and neurocognitive variables as outcomes, and we estimated covariate effects of age of onset, years of substance use, and past 30 days of use on class membership. Two class solutions for the three models, all demonstrating differential effects (e.g., for overall cognitive functioning, education seems to serve as a protective factor against impairment for most of the cases, whereas only for some few individuals both education and leisure may protect). No variable of substance use affected the probabilities of membership to latent classes. Individuals at risk of substance-induced neurocognitive impairment may be identified by the association between variables of cognitive performance and cognitive reserve.

**Keywords** Cognitive reserve · Neurocognitive disorder · Substance use disorder · Mixture regression · Latent class analysis

The construct of *reserve* has been proposed to explain the frequent lack of linear association between degree of brain pathology and functionality across individuals (Stern 2002, 2009). This reserve may be inferred, for example, in two individuals that, having similar onset, extension, and location of brain damage, nonetheless show different profiles of cognitive performance in neuropsychological testing. This phenomenon is thought to be determined by the modifying effects of two non-mutually exclusive mechanisms: *brain reserve*, which refers to coping via quantitative differences in brain structures (e.g., brain volume, cortical thickness,

---

✉ R. Marín-Navarrete  
rmarin@imp.edu.mx

## Artículo enviado a revista y en proceso de revisión 1

### Manuscript Details

<b>Manuscript number</b>	PSY_2019_1047
<b>Title</b>	Exploring the prevalence of substance-induced neurocognitive disorder among polysubstance users, adding subjective and objective evidence of cognitive impairment
<b>Article type</b>	Full Length Article

#### Abstract

The objective of this study was to explore the prevalence of substance-induced NCD in a sample of polysubstance users, adding both objective- and subjective cognitive impairment. Method: We collected cross-sectional data from 33 community-based residential facilities for treatment of substance abuse in Mexico City. MoCA was used for measurement of objective cognitive impairment, and a DSM-5-based brief interview for subjective impairment. Years and days of recent use of alcohol, marijuana, cocaine and inhalants were collected for regression analyses. Results: 753 participants were analyzed. Considering both objective and subjective impairment, around one fourth of the sample met criteria for NCD; 50.5% would be identified based on objective evidence only, 71% and 42.5% according to self-report of any cognitive deficit and cognitive decline, respectively. Significant weak associations were found between objective impairment and subjective deficits in all cognitive domains except social cognition. The combined objective and subjective measures explained more variation in the years of alcohol, inhalant and cocaine use than the objective measure alone. Conclusion: An integrative approach to the diagnosis of substance-induced NCD is further needed to refine the nosology of this disorder and to optimize interventions.

<b>Keywords</b>	neurocognitive disorder; subjective cognitive impairment; Montreal Cognitive Assessment; substance use disorder; psychiatric comorbidity.
<b>Corresponding Author</b>	Aidebarán Toledo
<b>Order of Authors</b>	Aidebarán Toledo
<b>Suggested reviewers</b>	Robert Stewart, María José Fernández-Serrano, Eduardo Garza-Villarreal, Marta Torrens, Mario Buenrostro Jauregui

### Submission Files Included in this PDF

#### File Name [File Type]

Cover letter.docx [Cover Letter]

Highlights.docx [Highlights]

Abstract.docx [Abstract]

Title page.docx [Title Page (with Author Details)]

Main text.docx [Manuscript File]

Table 1.docx [Table]

Table 2.docx [Table]

Table 3.docx [Table]

Table 4.docx [Table]

Table 5.docx [Table]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Testing whether cognitive reserve as measured by self-grading of stimulating activities  
moderates the association of polysubstance abuse and neurocognitive disorder**

Toledo-Fernández, A.<sup>1</sup>, Marín-Navarrete, R.<sup>1</sup>, Villalobos-Gallegos, L.<sup>1</sup>, Salvador-Cruz, J.<sup>2</sup>,  
Benjet, C.<sup>3</sup>, Roncero, C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinical Trials Unit on Addiction and Mental Health. National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz. México-Xochimilco 101, Tlalpan, 14370, Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup> Department of Neuropsychology, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico.

<sup>3</sup> Division of Epidemiological and Psychosocial Research, National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico.

<sup>4</sup> Psychiatric Service, University of Salamanca Health Care Complex, & Institute of Biomedicine of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca, Spain.

**Corresponding author:** Aldebarán Toledo-Fernández. National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM), Clinical Trials Unit on Addiction and Mental Health. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, Zip. 14370, Mexico City; e-mail: [atoledo@imp.edu.mx](mailto:atoledo@imp.edu.mx); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6323-2701>

**Running head:** Cognitive reserve in substance use



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Abstract

*Introduction:* We evaluated a sample of polysubstance users at high risk of neurocognitive disorder (NCD) with the following objectives: to identify a latent factor of cognitive reserve (CR) reflective of self-grading of cognitively stimulating activities; to analyze the association between this factor and educational attainment; to test a moderation effect of CR between indicators of substance use and NCD.

*Methods:* We collected cross-sectional data of men and women from 33 community-based residential facilities in Mexico City. A questionnaire for self-grading of stimulating activities (work/education, leisure, physical, social, usual- and current environments) was designed. A confirmatory factor analysis was performed to test unifactorial structure. This CR factor was used within a model of moderation between years of- and recent substance use and indicators of NCD (MoCA and an interview for subjective cognitive deficits).

*Results:* 753 participated. We found acceptable goodness-of-fit values for a unifactorial model, but no association of this factor with educational attainment (only a mild correlation between stimulation from current environment and extremes of attainment) nor with years of- and recent substance use (suggesting independency of CR and severity of neuropathology). Moderation effect of CR was not found within the structural equation model; CR only associated negatively with subjective cognitive deficits.

*Conclusions:* Measurement of self-graded CR may provide complementary information when analyzing cognitive status through self-reporting of deficits.

**Keywords:** cognitive reserve; neurocognitive disorder; substance use disorder; polysubstance use.