

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II



**TESIS DOCTORAL**

**Alteraciones cognitivas, conectividad funcional y personalidad en el  
drogodependiente**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**María Iria Arbaiza del Río**

Directores

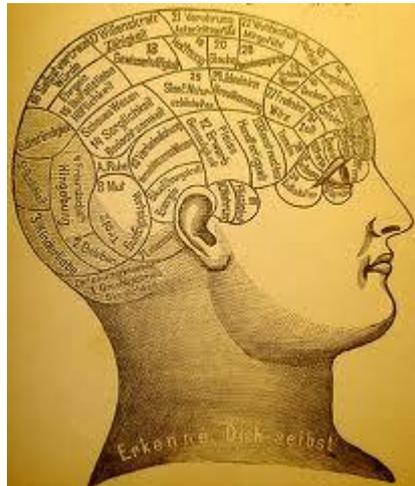
Fernando Maestú Unturbe  
Ricardo Bajo Bretón

**Madrid, 2014**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II

**Alteraciones cognitivas, conectividad funcional  
y personalidad en el drogodependiente**



TESIS DOCTORAL

M<sup>a</sup> Iria Arbaiza Díaz del Río

Madrid 2014



# Alteraciones cognitivas, conectividad funcional y personalidad en el drogodependiente

Trabajo de Investigación que presenta

M<sup>a</sup> IRIA ARBAIZA DIAZ DEL RÍO

para optar al grado de Doctora en Neurociencias

por la Universidad Complutense de Madrid

dirigido por

Fernando Maestú Unturbe

Doctor en Psicología y Profesor Titular del Departamento de

Psicología Básica de la Facultad de Psicología de la

Universidad Complutense de Madrid

y

Ricardo Bajo Bretón

Doctor en Neurociencias por la Universidad Complutense de

Madrid

Madrid, 2014.



**Si el cerebro fuera tan simple que pudiéramos entenderlo,  
Seríamos tan simples que no lo entenderíamos.**

**Lyll Watson**

## ***Agradecimientos***

*A mis directores de tesis, Fernando Maestu y Ricardo Bajo, por su sabiduría, sus consejos y todo el tiempo empleado en trabajar conmigo para poder realizar esta tesis.*

*A todos los participantes de la tesis, por su colaboración, ya que sin ellos hubiera sido imposible llevarla a cabo.*

*A Luis, mi marido, por haberme siempre apoyado, motivado y empujado tanto en la realización de este trabajo como en todos los quehaceres de mi vida.*

*A Rafa, mi compañero y amigo, que siempre me ha brindado su apoyo incondicional.*

*A todos mis familiares y amigos, especialmente a mi hermana Belén, por su ayuda y cariño.*

## **ÍNDICE**

## ÍNDICE

• Resumen.....	9
• Abstract.....	13
• Motivación para realizar la tesis.....	17
• Introducción .....	22
○ Neuropsicología.....	25
▪ Memoria.....	29
▪ Funciones ejecutivas.....	30
○ Conectividad cerebral .....	33
○ Personalidad.....	38
• Objetivos e hipótesis.....	43
• Metodología.....	46
○ Participantes.....	47
○ Descripción de pruebas utilizadas.....	49
○ Procedimiento.....	56
○ Análisis estadístico.....	57
• Resultados.....	59
• Deterioro cognitivo secundario al consumo de distintas sustancias psicoactivas.....	60
○ Drug polyconsumption is associated with increased synchronization of brain electrical-activity at rest and in a counting task. ....	63
○ Diferencias de personalidad y síndromes clínicos en el drogodependiente. ....	66
• Discusión.....	70
• Conclusiones.....	84
• Limitaciones del estudio y líneas futuras.....	88
• Bibliografía .....	91
• Artículos en los que se basa la presente tesis.....	108
• Artículos del autor.....	110

## **RESUMEN**

## **RESUMEN**

El estudio de los déficits neuropsicológicos y psicopatología asociada al consumo de sustancias tóxicas ha cobrado gran relevancia en los últimos años debido a las graves repercusiones sobre salud física y psicológica de los consumidores. La bibliografía existente indica cómo el consumo de sustancias afecta a las funciones ejecutivas y a la presencia de psicopatología, y cómo estas alteraciones influyen directamente en la evaluación y en el pronóstico de la dependencia. En la actualidad, en concreto, en el área de las drogodependencias los estudios de conectividad cerebral son escasos pero se está incrementando el interés en estudiar la sincronización cerebral en estos pacientes, debido a que esta patología involucra a un amplio conjunto de estructuras cerebrales que se ven afectadas durante el desarrollo de la adicción. Por ello la tesis, apoyada en tres artículos, tiene como objetivos: evaluar el grado de afectación de la memoria y funciones ejecutivas en función del tipo de consumo y años de evolución; conocer los perfiles de conectividad funcional del drogodependiente y analizar si existe alguna alteración comparándola con un grupo control; y determinar rasgos de personalidad y psicopatología asociada al drogodependiente, analizando si alguna de estas variables influyen en el pronóstico de un alta terapéutica.

Para el estudio de la tesis, se obtuvo una muestra de pacientes en tratamiento por abuso/dependencia de sustancias, en una Comunidad Terapéutica. Se aplicaron diversos test neuro-psicológicos (Escala de memoria de Wechsler-III, Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, Test de Stroop, Test de fluidez verbal, Trail Making Test), un Electroencefalograma (EEG), para el estudio de la conectividad

cerebral y el Inventario Clínico Multiaxial de Millon (MCMI-III) para el estudio de personalidad.

Los resultados del estudio indican la presencia de un mayor déficit en la memoria de trabajo en sujetos con mayor duración de consumo de alcohol y/o cannabis. Estos sujetos presentan también una peor capacidad a la interferencia, es decir, poseen una menor inhibición a las respuestas automáticas. Reflejan, a su vez, una atención alternante disminuida, necesitando más tiempo para realizar actividades que requieren un pensamiento lógico y secuencial. El estudio muestra la importancia de la duración del consumo como una variable significativa en el aumento de los déficits cognitivos.

Respecto a la conectividad funcional, los sujetos drogodependientes presentan valores de sincronización promedio más altos en algunos canales EEG (regiones corticales específicas) respecto al grupo control. Los resultados indican que las diferencias son más pronunciadas en la región pre-frontal, particularmente en el hemisferio derecho, y en regiones posteriores. Los adictos tienen niveles más altos de sincronización tanto en las frecuencias bajas en reposo como en frecuencias altas, mientras llevaban a cabo una tarea sencilla de conteo. Este aumento de la sincronización durante las tareas cognitivas podría significar una ineficiencia en su ejecución en los adictos en tratamiento, en un intento por compensar el deficiente funcionamiento de su red cortical; dicho fenómeno ha sido también asociado por ejemplo, con las primeras etapas de la demencia.

El estudio también indica psicopatología asociada y rasgos de personalidad específicos en la población adicta. La escalas de personalidad más prevalentes en los sujetos consumidores fueron la escala antisocial seguida por la escala paranoide. También presentan sintomatología asociada con trastorno de ansiedad, trastorno

bipolar y trastorno del pensamiento. Al centrarnos en el tipo de consumo, se observa que los sujetos alcohólicos presentan sintomatología asociada con la distimia, mientras que los policonsumidores reflejaban rasgos más narcisistas. Cabe destacar que los rasgos de la personalidad límite y sintomatología bipolar dificulta el alta terapéutica, y en consecuencia, muestran un peor pronóstico de recuperación.

De los resultados de los tres artículos, podemos concluir que la población drogodependiente muestra un perfil neuropsicológico disfuncional que se sustenta a nivel neurofisiológico en una mayor sincronización funcional que puede indicar un intento de compensar el mal funcionamiento de las redes cerebrales. También el tipo de consumo y la duración del mismo, alcohol y cannabis principalmente, afectan en mayor medida a la memoria de trabajo y funciones ejecutivas. A su vez, los drogodependientes presentan un estilo de personalidad caracterizado por rasgos de personalidad antisociales y paranoides más acentuados, que vienen acompañados de sintomatología ansioso-depresiva y trastornos del pensamiento.

Los resultados del estudio indican la importancia de realizar una evaluación minuciosa a los drogodependientes, con el fin de una mejor comprensión de las características clínicas de estos pacientes, pudiendo ser éstas un factor de vulnerabilidad o una consecuencia directa y mantenedora del consumo de drogas. Este conocimiento nos permitirá crear y diseñar tratamientos específicos en función del perfil cognitivo y psicopatológico del paciente. Es probable que una mejoría en la evaluación y en el diagnóstico de estos trastornos, así como el diseño de estrategias de intervención terapéutica específicas, mejore la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

## **ABSTRACT**

## **ABSTRACT**

The study of psychopathology and neuropsychological deficits associated with the ingestion of toxic substances has become important in recent years due to its severe impact on the physical and psychological health of consumers. The existing literature indicates how the substances consumption affects executive functions and the presence of psychopathology, and how these changes directly affect the evaluation and prognosis of dependence. Today, in particular in the area of drug addiction, brain connectivity studies are scarce, but it is increasing the interest in studying brain synchronization in these patients, which due to this pathology, involves a broad set of structures that are affected during the development of addiction. Therefore this thesis, supported by three articles; aims to analyze memory deficits and executive functions, based on the type of consumption and years of evolution; to know the functional connectivity profiles of drug addicts and analyze if there is any alteration comparing it with a control group; and to determine personality traits and psychopathology associated with drug addicts, analyzing whether any of these variables affect the prognosis of a therapeutic discharge.

For the thesis, a sample was obtained from patients undergoing treatment for substance abuse/dependency, in a therapeutic community. Various neuropsychological tests were applied: (Wechsler Memory Scale, Wisconsin Card Sporting Test, Stroop Test, Verbal Fluency Test and Trail Making Test); also, one Electroencephalography (EEG), for the study of brain connectivity and Millon Clinical Multiaxial Inventory –III (MCMI-III) for the personality study.

The results indicate the presence of a larger deficit in working memory in patients with longer duration of alcohol and / or cannabis use. These individuals also have a poorer ability for interference, that is to say, they have a lower inhibition automatic response. They reflect, in turn, a highly diminished attention, needing more time to perform activities that require a logical and sequential thinking. The study shows the importance of the duration of consumption as a significant variable in increasing cognitive deficits.

Regarding functional connectivity, drug- dependent subjects had higher average values in some EEG synchronization channels (specific cortical regions) compared to the control group. The results indicate that the differences are more pronounced in the prefrontal region, particularly in the right hemisphere and posterior regions. Addicts have higher levels of synchronization at low frequencies at rest and at high frequencies, while conducting a simple counting task. This increase in synchronization during cognitive tasks could mean an inefficiency in its execution in addicts in treatment, in an attempt to compensate for the poor performance of its cortical network; this phenomenon has also been associated for example with the early stages of dementia.

The study also indicates associated and specific personality traits in the addicted population's psychopathology. The most prevalent personality scales in the consumer subjects were the antisocial scale followed by the paranoid scale. They also show symptomatology associated with anxiety disorder, bipolar disorder and thought disorder. By focusing on the type of use, it is observed that alcoholic subjects had symptomatology associated with dysthymia, while polyconsumers reflected more narcissistic symptoms. Note that the features of borderline personality and bipolar

symptomatology have a difficult therapeutic discharge, and therefore show a worse prognosis for recovery.

From the results of the three articles, we can conclude that the addict population shows a Neuropsychological Dysfunctional profile, which is based on a Neurophysiological level in a greater functional synchronization that can indicate an attempt to compensate for the malfunction of the brain networks. Also the type of consumption, alcohol and cannabis mainly, and the duration of it, most affect the working memory and executive functions. At the same time, drug addicts have a personality style characterized by antisocial personality traits and more accented paranoids, which are accompanied by anxious-depressive symptomatology and disorders of thinking.

Study results indicate the importance of a thorough evaluation to drug addicts, to a better understanding of the clinical features of these patients; these may be a vulnerability factor or a direct consequence and maintainer of drug consumption. This knowledge will allow us to create and design specific treatments based on cognitive and psychopathological profile of patients. It is likely that an improvement in the assessment and diagnosis of these disorders, as well as the design of specific therapeutic intervention strategies, will improve the course and outcome of these patients.

## **MOTIVACIÓN PARA REALIZAR LA TESIS**

## **MOTIVACIÓN PARA REALIZAR LA TESIS**

La motivación para realizar los artículos en que se basa la tesis doctoral surgió tras llevar varios años trabajando en la Comunidad Terapéutica Municipal de Barajas. El tratamiento consistía en un tratamiento residencial para la desintoxicación y rehabilitación de drogodependientes, de seis meses de duración y con una ocupación de 42 plazas (8 mujeres y 34 hombres). Era un tratamiento multidisciplinar: psiquiatría, psicología, medicina interna, enfermería, educación social, trabajo social y terapia ocupacional. El perfil del paciente derivado a nuestro centro era pacientes mayores de edad, diagnosticados de un trastorno de dependencia a sustancias.

Desde las diversas áreas se observó que el perfil de los adictos era muy diverso, y desde el área de psicología dimos especial relevancia a la importancia de las características cognitivas y psicológicas de los pacientes. Desde esta área se observó que las capacidades neuropsicológicas de muchos pacientes y los trastornos de patología dual impedían a muchos de ellos aprovechar el tratamiento al máximo. Tanto en las psicoterapias de grupo como individual, en el taller de prevención de recaídas como la participación en diversos talleres existían pacientes que mostraban un mayor esfuerzo para seguir la actividad o interrumpían la actividad con perseveraciones, faltas de atención donde se veía afectado todo el grupo. A partir de esta observación, nos dimos cuenta de la importancia de realizar un estudio acerca de las funciones cognitivas y de personalidad de los pacientes para poder crear pautas de intervención más personalizadas.

Dentro de las funciones cognitivas en la observación directa con los pacientes, se apreciaban dificultades en la memoria, fundamentalmente inmediata, que en algunos pacientes les impedía adaptarse al funcionamiento del centro. Esta capacidad mermada de la memoria iba acompañada de dificultades en el mantenimiento de la atención, que les impedía prestar atención en las actividades del centro y por consiguiente, no implicarse en las mismas. Otra de las características observadas fue la baja flexibilidad cognitiva, impulsividad y dificultad en la toma de decisiones. Por ello, empezamos a realizar el estudio de la memoria mediante la prueba Wechsler de memoria. Aunque es una prueba larga y cansada para algunos pacientes, es una prueba muy completa ya que mide tanto la memoria inmediata y demorada como la memoria visual o auditiva.

Dentro del estudio de las Funciones ejecutivas, elegimos el Stroop para medir la capacidad de inhibición de respuestas automáticas. Otra prueba escogida fue Trail Making Test. La parte A, mide atención sostenida mientras que la parte B mide el componente de flexibilidad de la función ejecutiva. Para evaluar la fluidez verbal se utilizó la prueba FAS. Otra de las características que observamos en algunos de los pacientes fue su baja flexibilidad cognitiva y una consiguiente tendencia a la perseveración. Para la evaluación de esta capacidad optamos por elegir la prueba Wisconsin que mide perfectamente la flexibilidad mental, su capacidad para adaptarse a cambios en el ambiente y la perseveración.

Otra de las características del paciente que intervienen en el aprovechamiento del tratamiento eran sus características de personalidad. Se observaban principalmente rasgos de labilidad emocional, suspicacia, agresividad e impulsividad. Todos estos rasgos impedían al paciente una adecuada adaptación al centro, creando problemas de relación con los compañeros y, en determinados casos, con los profesionales. Para la

evaluación de los rasgos de personalidad, elegimos Inventario Clínico Multiaxial de Millon-III al ser una prueba completa, que recoge todas las características de los distintos perfiles de personalidad y es más reducida respecto a otras pruebas (ej. MMPI-2).

La idea respecto a realizar un estudio sobre conectividad cerebral surgió tras una reunión con mis directores de tesis acerca de la similitud de algunos pacientes con el inicio de una enfermedad neurodegenerativa en cuanto al perfil cognitivo. Ellos habían realizado varios estudios acerca de la sincronización cerebral en pacientes diagnosticados de Alzheimer y creímos conveniente realizar el mismo estudio con consumidores de sustancias. Para ello elegimos la técnica de Electroencefalografía (EEG), al ser una prueba menos costosa que otras y de más fácil aplicación debido a su portabilidad que nos permitía su utilización en el mismo centro. Gracias a este tipo de técnicas, podemos evaluar qué tipo de cambios cerebrales ocurren en los adictos, encontrar marcadores de las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes drogodependientes y conocer cómo se traduce esta reorganización cerebral en modificaciones en la conectividad funcional del cerebro.

Aunque todos los pacientes que realizan tratamiento tienen el mismo diagnóstico de drogodependencia, la evolución y repercusiones de la enfermedad son diferentes dependiendo de múltiples factores, y por tanto también resultan desiguales las posibilidades de "rehabilitación social", pues la comorbilidad asociada (orgánica, mental) en el caso de existir, la motivación para la recuperación, impide la adaptación de un patrón predeterminado y uniforme para todas las personas. De ahí, creemos conveniente realizar un estudio de las características neuropsicológicas y de personalidad de los pacientes que nos permita crear perfiles distintos. También con ello poder crear tratamientos más personalizados, poniendo énfasis en aquellas

características más dañadas, ya sea un tratamiento centrado en la rehabilitación cognitiva para aquellos pacientes con un deterioro cognitivo moderado como un tratamiento más psicológico-psiquiátrico para aquellos pacientes con una patología psiquiátrica.

Otro de los objetivos del estudio, y no menos importante, es conocer el impacto del consumo de sustancias en las áreas neuropsicológicas y psicopatológicas para poder evidenciar, transmitir y enseñar a los más jóvenes las repercusiones, algunas irreversibles, que tiene el consumo de sustancias psicoactivas en el cerebro y en nuestra conducta.

## **INTRODUCCIÓN**

## **INTRODUCCIÓN**

Los problemas de adicción son un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica cotidiana y supone un grave problema para la salud pública en todo el mundo. Además de sus evidentes repercusiones sobre la salud física y psicológica de los consumidores, tiene importantes implicaciones familiares, sociales, culturales, políticas y económicas, por lo que constituye un fenómeno de enorme complejidad, pero también de relevancia equiparable.

En 1964, la OMS define la drogodependencia como "el estado psíquico, y a veces físico, resultante de la interacción de un organismo vivo y una droga, caracterizado por un conjunto de respuestas comportamentales que incluyen la compulsión a consumir la sustancia de forma continuada con el fin de experimentar sus efectos psíquicos o, en ocasiones, de evitar la sensación desagradable que su falta ocasiona". En 1981, la misma OMS, amplía la definición indicando que debe contemplarse la dependencia como un conjunto de fenómenos cognitivos, comportamentales y fisiológicos que exigen la utilización de una serie de criterios de referencia para su delimitación y diagnóstico, entre los que incluye; la evidencia subjetiva de conductas compulsivas dirigidas al consumo, el deseo de cesar el consumo, la presencia de conductas de administración estereotipadas, la evidencia de neuroadaptación con fenómenos de tolerancia y abstinencia, el predominio de conductas tendentes a la búsqueda de la droga y por último la facilidad para la reinstauración del consumo compulsivo después de un periodo de abstinencia.

A pesar de las repercusiones físicas del consumo de sustancias, ya sea la cirrosis hepáticas en el alcohol, una de las principales causa de muerte en la edad adulta, como el SIDA en el consumo de drogas, también el consumo de alcohol y drogas pueden afectar gravemente a otros órganos y sistemas, entre ellos el sistema nervioso central. Los efectos que tiene sobre el cerebro el consumo agudo o continuado sustancias posibilitan la aparición de múltiples daños y deterioros neurológicos de frecuente aparición así como la propia enfermedad adictiva.

La prevalencia de deterioro cognitivo evaluada en adictos presenta un rango de variación amplio, entre el 30-80%, dependiendo de las técnicas de evaluación utilizadas y de las funciones medidas (Bates y Convit, 1999). El grado de deterioro fluctúa desde un deterioro cognitivo leve hasta un deterioro grave comparable al del daño cerebral traumático (Bates et al., 2006), pudiendo tener graves consecuencias en el funcionamiento diario de estos pacientes (Goldstein et al., 2004).

Se han descrito diversos mecanismos explicativos de las adicciones, desde factores biológicos, genéticos y de personalidad, aprendizaje e influencias culturales. Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios han destacado la relevancia de las alteraciones cognitivas y emocionales asociadas a los efectos del consumo sobre el funcionamiento del cerebro de los individuos drogodependientes. Específicamente, se ha incrementado espectacularmente el interés por conocer los correlatos neuropsicológicos y neuroanatómicos del consumo de distintas drogas.

## **La neuropsicología**

La neuropsicología puede ser definida como la ciencia que estudia las relaciones entre el cerebro y la conducta. Quizá podríamos también hablar de neuropsicología clínica, que ha sido definida como la práctica de la neuropsicología cuyo objetivo es la aplicación de los principios sobre la relación cerebro-conducta con fines de evaluación, tratamiento y rehabilitación a los pacientes con patología neuropsiquiátrica.

Desde una perspectiva neuropsicológica, se considera que la adicción lleva a un conjunto de alteraciones cerebrales que afectan a múltiples sistemas neurobiológicos y que resultan en disfunciones en procesos motivacionales, emocionales, cognitivos y conductuales.

Un reciente trabajo (Verdejo y Tirapu, 2011) expone los diferentes modelos neuropsicológicos para el estudio de la adicción. Por un lado, los modelos clásicos de la adicción destacaron el papel del llamado "circuito de la recompensa" o "del placer" en el consumo de drogas. De esta idea proviene los modelos hedónicos, según los cuales las drogas se consumen fundamentalmente porque son fuertes reforzadores, y por tanto, son placenteras. Posteriormente se han desarrollado varios modelos explicativos de las adicciones. Los modelos neuroevolutivos apuntan a la adolescencia como un momento evolutivo en el que se produce un desequilibrio entre el nivel de maduración de las estructuras implicadas en el procesamiento de la recompensa y en las implicadas en la regulación de la motivación y la conducta (Ernst y Fudge, 2009). Así, es un periodo crítico de vulnerabilidad a los efectos reforzantes de las drogas, debido a la relativa inmadurez de las conexiones entre la corteza prefrontal y la amígdala. Los

modelos basados en la transición entre impulsividad (o búsqueda de recompensa inmediata) y compulsión (o alivio momentáneo del malestar) de Everit y Robbins 2005,2008, y el modelo de alostasis y estrés de Koob y Le Moal de 2001,2008 explican la adicción como una transición desde una fase inicial en la que las drogas se consumen por sus efectos reforzantes (siendo más vulnerables los individuos con altos niveles de impulsividad premórbida) hacia una fase de dependencia en la que las conductas de consumo se transforman en rituales compulsivos que se mantiene a pesar de sus consecuencias negativas (Belin, Mar, Dalley, Robbins y Everitt, 2008, Dalley et al., 2007). Este modelo plantea que las conductas adictivas en su inicio se mueven por la búsqueda del placer para pasar de forma progresiva a transformarse en conductas cuyo último fin es la evitación del malestar. Es decir, la conducta pasa de ser motivada por un reforzamiento positivo (búsqueda de gratificación) a estar motivada por un reforzamiento negativo (reducción del malestar). Por otro lado, los modelos basados en la sensibilización de los mecanismos motivacionales (Robinson y Berridge, 2001,2003, 2008) indican que la exposición repetida a distintas drogas de abuso puede producir neuroadaptaciones de los circuitos asociados a la motivación. El resultado de estas neuroadaptaciones es que el circuito se vuelve hipersensible a los estímulos relacionados con la droga de consumo. Este modelo explica la disociación entre los efectos del placer o displacer producidos por las drogas (que denomina "Liking") y los efectos asociados a la valoración motivacional generada por las drogas (que denomina "wanting"). Conforme a este modelo, según avanza el proceso adictivo los efectos de "liking" se reducen de manera proporcional al incremento de los efectos del "wanting", lo que explica que los individuos con trastornos por uso de sustancias permanezcan en el consumo de drogas a pesar de que éstas van perdiendo sus efectos placenteros. Por último, los modelos basados en las alteraciones de la toma de decisiones, en el que se encuentra el modelo de marcador somático aplicado a las

adicciones (Verdejo García y Bechara, 2009a; Verdejo García, Pérez- García y Bechara, 2006a) y el modelo unificado de adicción asociado a vulnerabilidades en los procesos de decisión (Redish, Jensen, Jonhson, 2008), asumen que la toma de decisiones es un proceso guiado por señales emocionales (“marcadores somáticos”) que anticipan los resultados potenciales de distintas opciones de decisión. Este modelo propone que determinadas sustancias consumidas repetidamente pueden “secuestrar” los sistemas motivacionales y emocionales prevaleciendo las señales emocionales asociadas al consumo y bloqueando la posibilidad de que la experiencia negativa asociada a su consecuencias aversivas se transforme en aprendizaje beneficioso.

Dentro de las investigaciones acerca del efecto del consumo de sustancias sobre el cerebro, cabe destacar el estudio de Iruarrizaga, Miguel y Cano (2001), que parten de tres hipótesis: *Hipótesis del Continuo*, sugiere que el deterioro en el funcionamiento ejecutivo encontrado en los alcohólicos forma parte de un continuo en cuyo polo inferior se encontrarían los bebedores ocasionales y en el superior los afectados por el síndrome de Wernicke- Korsakoff. *Hipótesis del envejecimiento Prematuro*, apunta que todas las áreas cerebrales padecen un deterioro similar gradual como consecuencia de los efectos tóxicos del alcohol. Aquellos que participan de esta hipótesis plantean que los alcohólicos crónicos muestran déficit similares a los encontrados en la vejez. *Hipótesis del Hemisferio Derecho* plantea que los individuos con alcoholismo crónico reflejan un deterioro desproporcionadamente mayor en las funciones del hemisferio derecho en comparación con las funciones del hemisferio izquierdo.

En los últimos años la drogadicción se ha asociado a una amplia gama de diferentes alteraciones cognitivas y déficits neuropsicológicos (Goldstein y Volkow, 2002; Vik, Cellucci, Jarchow y Hedt, et al., 2004). Dentro de los estudios de

consumidores de cocaína se ha evidenciado que el consumo produce un efecto sobre la atención y funciones ejecutivas como la toma de decisiones y la flexibilidad mental (Jovanovski et al., 2005), y también un peor rendimiento en tareas relacionadas con el procesamiento de la información e inhibición de respuestas (García-Fernández et al., 2008). En sujetos dependientes de distintas sustancias se ha detectado una relación entre la gravedad del consumo y el rendimiento en pruebas de función ejecutiva (Verdejo-García et al., 2005), y se han encontrado tasas más altas de impulsividad y mayores dificultades en la toma de decisiones en usuarios de sustancias en comparación a no usuarios (Hanson et al., 2008). Respecto a la relación entre los déficits cognitivos y los resultados de tratamiento, algunos estudios han encontrado que la impulsividad (Moeller et al., 2001), y el rendimiento en pruebas de toma de decisiones (Passeti et al., 2008), se relacionan con las tasas de abandono del tratamiento, y también que un peor funcionamiento cognitivo se asocia a peores tasas de retención (Aharonovich et al., 2006).

Las aportaciones de la neuropsicología a la psicología clínica ayudan a mejorar el conocimiento acerca de la adicción, así como su evaluación y tratamiento. Estudios anteriores han comenzado a recalcar la utilidad de la evaluación neuropsicológica en la evaluación clínica de los pacientes, en la elección y adaptación del tratamiento. Igualmente, se ha investigado el papel de las alteraciones neuropsicológicas como un factor de vulnerabilidad o como consecuencia directa y mantenedora del consumo de drogas. Se ha estudiado la influencia de las alteraciones neuropsicológicas sobre la evaluación, prevención del éxito en el tratamiento de las adicciones. Por ello, es imprescindible incorporar test neuropsicológicos que permitan obtener una valoración de los déficits ejecutivos en estos pacientes, siendo la Neuropsicología una herramienta imprescindible para ajustar mejor los programas de rehabilitación o de intervención.

## **Memoria**

La memoria es la función neurocognitiva que permite codificar, consolidar, retener, almacenar, recuperar y evocar la información previamente almacenada. Pero más importante es la que nos da identidad y continuidad biográfica. El estudio de la memoria ha ocupado un lugar significativo dentro del estudio de los déficits cognitivos en sujetos politoxicómanos y alcohólicos desde que Sergei Korsakov en 1890 describiera por primera vez el síndrome amnésico que lleva su nombre.

Los estudios acerca del consumo agudo de alcohol evidencian una disfunción cortical predominantemente frontal, y por lo tanto tienen alteraciones de la memoria de trabajo, de la atención y de la función ejecutiva (Quesada, Herrera, y Tamayo, et al., 2007). Otros estudios coinciden en señalar el déficit en la memoria de trabajo en los alcohólicos, mientras que la memoria declarativa se hallaría más conservada (Ambrose et al., 2001; Sullivan, Rosenbloom y Pfefferbaum, 2002).

Las investigaciones realizadas acerca del funcionamiento de la memoria en adictos a cocaína señalan la existencia de déficit de memoria, tanto en la memoria visual (Cunha et al., 2004, Goldstein et al., 2004, Klüber et al., 2005) como en la memoria verbal (Goldstein et al., 2004, Rosselli et al., 2001). Estos resultados indican que los pacientes adictos a cocaína pueden tener problemas en el almacenamiento y recuperación de la información, tanto verbal como visual, posiblemente asociados con alteraciones funcionales de los lóbulos frontales y temporales (Cunha et al., 2004). El déficit de memoria verbal en consumidores de cocaína se mostraría más acusado durante la abstinencia prolongada que durante la abstinencia inicial (Woicik et al., 2009). La memoria de trabajo también se encuentra afectada, principalmente durante

la abstinencia reciente (Cunha et al., 2004, Browndyke et al ., 2004), pero sólo cuando el consumo es crónico y no cuando es un consumo recreacional, sin criterios de abuso o dependencia (Pace-Schott et al., 2008, Colzato et al., 2009).

Respecto a la afectación en la memoria por consumo de cannabis, los resultados de varios estudios indican un deterioro de la memoria reciente, y existe dificultad en la concentración, disminución de la atención e incoordinación motora (Asthon, 2001; Abanades et al., 2005, Quickfall y Crockford, 2006); aunque las secuelas irreversibles se encuentran en la memoria y la atención con consumo crónicos (Verdejo et al., 2004a). Los cannabinoides empeoran todas las etapas de la memoria incluyendo la codificación, consolidación y recuperación (Ranganathan y D'Souza, 2006). Cabe destacar, que la existencia de deterioros en la memoria y las funciones ejecutivas en consumidores de cannabis depende en gran medida de la edad de inicio del uso, apreciándose mayores déficits ejecutivos en consumidores más severos y con edades de inicio más tempranas (Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar de Arcos y Pérez-García, 2005; Fernández-Serrano, Pérez-García, Schmidt, Verdejo-García, 2010).

## **Funciones**

Las funciones ejecutivas (FE) son una función supramodal que organiza la conducta humana permitiendo la resolución de problemas complejos. Están implicadas en la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes, la inhibición de respuestas inapropiadas, la adecuada selección de conductas y su organización en el espacio y en el tiempo, la flexibilidad cognitiva en la monitorización de estrategias, la supervisión de las conductas en función de estados motivacionales y afectivos y en la toma de decisiones (Damasio, 1994; Lezak, 1995; Pineda, 2000; Stuss, 2000).

Las Funciones ejecutivas son responsables directa o indirectamente de todas las funciones que realiza el lóbulo frontal, ya que supervisan y coordinan las actividades relacionadas con inteligencia, atención, memoria, lenguaje, flexibilidad mental, control motor y regulación de la conducta emocional. Estas funciones son de crucial importancia, ya que constituyen el nivel superior de organización cerebral e implican mecanismos de control de impulsos, de toma de decisiones que pueden condicionar el funcionamiento diario del sujeto, comprometer su capacidad de autocontrol y resistencia a posibles estresores relacionados o no con el consumo e incrementar el riesgo de recaídas.

Desde el punto de vista neuroanatómico se han descrito diferentes circuitos funcionales dentro del córtex prefrontal implicados en las funciones ejecutivas. Por un lado, se encuentra el circuito dorsolateral, relacionado con actividades puramente cognitivas, como la memoria de trabajo, la atención selectiva, la formación de conceptos o la flexibilidad cognitiva. Por otro lado, se encuentra el circuito ventromedial, que se asocia con el procesamiento de señales emocionales que guían nuestra toma de decisiones hacia alternativas éticas y prosociales (Damasio 1995, Bechara y Damasio, 2000).

En una reciente publicación acerca de aspectos teóricos y metodológicos de la neuropsicología y drogodependencias (Verdejo-García y Bechara, 2009b) se examinan los principales hallazgos neuropsicológicos relacionados con los efectos secundarios del consumo crónico de distintas drogas. En el caso de la adicción a la cocaína, la mayoría de estudios indican la presencia de alteraciones en funciones como memoria, atención, habilidades psicomotoras y funciones ejecutivas (inhibición de respuesta, flexibilidad y toma de decisiones). Respecto a las alteraciones neuropsicológicas asociadas al uso de alcohol, las investigaciones relacionan el consumo abusivo de esta sustancia con

alteraciones estables en la velocidad de procesamiento de información, habilidades psicomotoras, organización visoperceptiva, memoria y control ejecutivo. El cannabis se ha relacionado reiteradamente con alteraciones temporales en atención, memoria, velocidad de procesamiento, control ejecutivo y toma de decisiones durante las horas y días posteriores al consumo. Aunque, estudios recientes que han comparado la ejecución de consumidores de cannabis en distintos momentos temporales de abstinencia, sugieren que la mayoría de estas alteraciones parecen recuperarse durante la abstinencia. Los deterioros más estables parecen producirse en procesos de memoria y, además, las alteraciones en el rendimiento ejecutivo parecen más estables entre los consumidores con mayor gravedad de la adicción y con una historia de edad de inicio de consumo más temprana. Por lo que se refiere a la heroína y opiáceos, los efectos de su consumo pueden afectar los procesos ejecutivos de flexibilidad, planificación e inhibición, impulsividad y toma de decisiones. También, se observa con frecuencia alteraciones en velocidad de procesamiento, atención, procesos visoespaciales y memoria operativa. En función del tiempo de abstinencia, algunos de estos deterioros de la atención y flexibilidad parecen reversibles.

Examinando la relación entre la gravedad del consumo de alcohol, cannabis, cocaína y heroína sobre los procesos ejecutivos de fluidez, memoria de trabajo, inhibición de respuesta, formación de conceptos y toma de decisiones se evidencia un deterioro del funcionamiento ejecutivo que podría tener un impacto negativo en la eficacia de los tratamientos. El deterioro cognitivo interfiere de forma importante en el aprendizaje y la capacidad de implementación de la nueva información y, por ello, se relaciona con peores resultados del tratamiento a corto, medio y largo plazo. Específicamente, se ha encontrado que el deterioro cognitivo en adictos en tratamiento se asocia a baja adhesión (Bates et al., 2006), menor cumplimiento de pautas (Streeter et al., 2008), recaída temprana (Bowden-Jones et al., 2005, Passeti et al.,

2008), menor compromiso con el tratamiento (Katz et al., 2005), peor disposición para el cambio (Blume et al., 2005), menor atribución de autoeficacia (Bates et al., 2006), menor capacidad para reconocer la gravedad de la adicción (Rinn et al., 2002), menor nivel de retención (Aharonovich et al., 2006, Aharonovich et al., 2003) y menor nivel de abstinencia tras el tratamiento (Aharonovich et al., 2006).

## **Conectividad**

Nuestro cerebro es una red. Se trata de una red constituida por un gran número de regiones cerebrales diferentes, cada una de las cuales tiene su propia tarea y función, pero que comparten continuamente información entre ellas. Resulta una red integrada compleja, en la que la información es procesada y transportada de forma continua entre regiones cerebrales relacionadas estructural y funcionalmente: la llamada "la red cerebral".

Actualmente, el estudio del cerebro se ha beneficiado de los avances tecnológicos alcanzados por las técnicas de neuroimagen, particularmente aquellas relacionadas con la resonancia magnética (RM) y las mediciones de la actividad eléctrica cerebral conocida como electroencefalograma (EEG). El EEG es una técnica capaz de medir en milisegundos el potencial eléctrico en unos electrodos situados en el cuero cabelludo. Es decir, el EEG es un reflejo de la suma de la actividad eléctrica (potenciales postsinápticos) de millones de neuronas (López da Silva, 1987).

La mayoría de la comunicación dentro del cerebro se realiza por conexiones físicas entre las neuronas que pueden vincular zonas lejanas (del orden de los cm) entre sí. En la corteza cerebral se estima existen cerca de  $10^{10}$  neuronas y unas  $10^{13}$  conexiones. Sin embargo las redes corticales están bastante distribuidas con una razón

entre el número de conexiones presentes y todas las posibles de solo  $10^{-6}$ . Las redes cerebrales no son aleatorias sino que forman patrones específicos, predominando conexiones entre grupos locales. Dentro del ámbito de las técnicas de neuroimagen funcionales, se alude que la conectividad funcional describe la relación entre los patrones de activación neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas, con lo que refleja el nivel de comunicación funcional entre ellas. Para describir como se coordinan (sincronizan) las distintas regiones del cerebro al ejecutar tareas cognitivas, se acuñó el término "conectividad funcional" (Friston, 1994; Varela et al., 2001).

La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de los patrones de actividad neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas (Aertsen et al., 1989; Friston et al., 1994). La función estaría definida por un patrón de activación determinado, de un conjunto de neuronas distribuidas espacialmente, pero interconectadas entre sí, en una ventana de tiempo y con un orden temporal específico. La integración funcional ocurre cuando diversas redes se acoplan selectivamente mediante sincronía en distintas frecuencias.

La palabra sincronización viene del griego "syn"= comun, y "Chronos" =tiempo, pudiéndose traducir "sucede al mismo tiempo". En el siglo XVII, el científico holandés Christiaan Huygens descubrió un extraordinario fenómeno: si se colocan dos relojes de pared sobre el mismo muro, y a poca distancia, éstos terminan por mover sus manecillas en sincronía, aun cuando inicialmente marcaran las horas a diferente ritmo. Huygens comprendió que dicho fenómeno se debía a la imperceptible influencia de un reloj sobre el otro, lo cual en lenguaje cotidiano se denomina "acoplamiento débil". Se sabe que este fenómeno está presente tanto en los procesos físicos y químicos como en los biológicos. Dentro de los biológicos, la sincronía se ha observado en el cerebro a

nivel de neuronas individuales y también, a una escala mayor, entre áreas distantes de la corteza.

En la actualidad, en concreto, en el área de las drogodependencias los estudios de conectividad cerebral son escasos pero se está incrementando el interés en estudiar la sincronización cerebral en estos pacientes debido a que esta patología presenta un amplio conjunto de estructuras cerebrales que se ven afectadas durante el desarrollo de la adicción. Dentro de los estudios existentes, se ha evidenciado que la adicción a la cocaína se ha asociado a alteraciones de la conectividad cerebral, que afectan principalmente a la función de regiones prefrontales encargadas de procesos de control cognitivo (Garavan y Hester, 2007; Goldstein y Volkow, 2002). Un estudio reciente ha comprobado que la adicción a la cocaína se asocia a alteraciones en la conectividad funcional interhemisférica de la red fronto-parietal implicada en el control "top-down" de la atención y conducta (Kelly et al., 2011). En este trabajo, y en otros anteriores (Tomasi et al., 2010; Gu et al., 2010), los adictos a la cocaína demostraron una menor conectividad funcional en reposo en comparación con sujetos control. Posiblemente este déficit de conectividad contribuye a una mayor dificultad en los procesos de regulación conductual que estos pacientes presentan en su comportamiento y que requieren de un adecuado funcionamiento de áreas prefrontales dorsolaterales y orbitales, áreas que son afectadas generalmente por el consumo continuado de cocaína (Dackis y O'Brien, 2001).

Estudios sobre pacientes alcohólicos, refieren la existencia de diferencias en los circuitos cerebrales activados que indican que los alcohólicos activan redes neuronales más extensas y con mayor afinidad frontal-ejecutiva al realizar tareas atencionales o de memoria operativa, mientras que sujetos control utilizan regiones del prosencéfalo basal (De Rosa, Desmond, Anderson, Pfefferbaum y Sullivan, 2004; Desmond et al.,

2003; Pfefferbaum et al., 2001). Estas diferencias apuntan que el cerebro de los alcohólicos utiliza mecanismos de compensación neuronal para realizar tareas cognitivas y se ha sugerido que este "sobreesfuerzo" podría disminuir los recursos disponibles en estos sujetos para realizar actividades en paralelo (Oscar-Berman y Marinkovic, 2007; Sullivan, Harris y Pfefferbaum, 2010).

Los estudios acerca de la conectividad cerebral y el consumo de opiáceos, apuntan también a una disminución de la conectividad funcional (Dalglish et al., 2003; Yuan et al., 2010; Wang et al., 2010). Fingelkurts y colegas utilizaron la sincronía estructural para evaluar la conectividad de un grupo de pacientes dependientes de opiáceos durante dependencia aguda (Fingelkurts et al., 2006) y durante la abstinencia a corto plazo (Fingelkurts et al., 2007). Dichos estudios sugieren que los pacientes dependientes a opiáceos disminuyeron significativamente la conectividad en reposo, durante la influencia opioide aguda pero aumentaron durante la abstinencia a corto plazo, es decir, después de un periodo de dos semanas de desintoxicación, para frecuencias tanto de  $\alpha$  como de  $\beta$ .

Respecto al consumo de cannabis, se han encontrado resultados que indican que la administración aguda de THC se relaciona con el aumento de actividad en el cíngulo anterior, ínsula, *cortex* prefrontal y orbitofrontal y cerebelo (Martin-Santos et al., 2010). Sin embargo, los consumidores habituales de cannabis presentan un flujo cerebral menor que controles en el cíngulo anterior y área prefrontal, alteraciones que se han asociado con un menor rendimiento cognitivo en tareas de atención, estimación de tiempo, memoria operativa y flexibilidad cognitiva (Solowij et al., 2002), toma de decisiones y velocidad psicomotora (Bolla et al., 2002). Se han hallado diferencias entre consumidores de cannabis y controles en la extensión de activación de los circuitos neuronales al ejecutar tareas cognitivas, donde los consumidores de

cannabis añaden la activación de regiones como el *cortex* prefrontal e hipocampo (Jager et al., 2007; Kanayama et al., 2004), sugiriendo un incremento de recursos cognitivos para realizar tareas ejecutivas y de memoria. En algunos casos, también es frecuente encontrar que el rendimiento cognitivo es similar entre los grupos (Martin-Santos et al., 2010), pudiendo el cerebro emplear mecanismos de reorganización y activar regiones que no se activan en sujetos controles para mantener un determinado nivel de ejecución.

En general, los sujetos adictos a sustancias presentan patrones alterados de activación al realizar tareas de procesamiento emocional, de atención, memoria operativa, inhibición o toma de decisiones. Se ha planteado que el cerebro podría estar empleando mecanismos de compensación en los que las funciones se han desplazado hacia estructuras adyacentes, aunque no siempre con resultados equivalentes. Gracias a las técnicas de neuroimagen, podemos encontrar marcadores de las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes drogodependientes y conocer cómo se traducen esta reorganización cerebral en modificaciones en la conectividad funcional del cerebro. Se abren nuevas perspectivas de futuro que permitirán evaluar qué tipo de cambios cerebrales ocurren en los adictos no sólo durante la abstinencia de drogas, sino también durante un tratamiento de prevención de recaídas (Volkow et al., 2010). De la misma manera, los datos obtenidos a través de pruebas de neuroimagen podrán ser utilizados como indicadores para pronósticos de evolución en el tratamiento (Forman et al., 2004).

## **Personalidad**

La personalidad se define como un patrón complejo de características psicológicas profundamente enraizadas, que son en su mayor parte inconscientes y que se expresan de forma automática en casi todas las áreas de la actividad psicológica. Es decir, la personalidad es un patrón de características que configura la constelación completa de la persona. La personalidad no se limita a un solo rasgo, sino que incluye la totalidad de características de la persona: interpersonales, cognitivas, psicodinámicas y biológicas. Cada rasgo refuerza a otros para perpetuar la estabilidad y la consistencia conductual de la estructura completa.

Un trastorno de personalidad supone una variante de estos rasgos, que van más allá de los que normalmente presentan la mayoría de las personas, son rasgos inflexibles y desadaptativos y causan un deterioro disfuncional significativo, o bien un malestar subjetivo.

Desde hace años, los clínicos que trabajan con pacientes drogodependientes han llamado la atención sobre la elevada prevalencia de psicopatología concomitante en sujetos adictos (Szerman et al., 2011). Debido en parte a la creciente evidencia de su relevancia, se acuñó el término patología dual para hacer referencia a la presentación en un mismo sujeto de un trastorno mental y un trastorno adictivo (Volkow, 2007). Diversas investigaciones llevadas a cabo principalmente en Estados Unidos indican que esta comorbilidad es muy elevada, la cual tiene implicaciones clínicas, evolutivas y terapéuticas relevantes (Compton et al., 2007; Kessler et al., 2005a; Kessler et al., 2005b; Swendsen et al., 2010).

Verheul apunta la prevalencia de los trastornos de personalidad en sujetos normales oscila entre un 10 y un 15% mientras que en sujetos consumidores de drogas en tratamiento entre un 35 y un 73%. Verheul explica que los trastornos de personalidad (TP) y los trastornos por uso de sustancias (TUS) co-existen de forma mucho más acentuada de lo que sería simplemente casual, proponiendo que adicción y personalidad están relacionadas causalmente de algún modo en los individuos con comorbilidad (Verheul, 2001). Este autor refleja también cómo los factores de personalidad asumirían un papel etiológico en el consumo de sustancias. Distingue tres vías diferentes hacia la adicción: la vía de la desinhibición conductual, la de la reducción del estrés y la de la sensibilidad a la recompensa, las cuales explicarían la mayor parte de la comorbilidad observada entre TP y TUS (Verheul et al., 2000).

En la actualidad, la etiología de la adicción se explica mejor como modelos de *estrés-diátesis bioconductual*, en los que el inicio y evolución de la adicción resultaría de una interacción recíproca continua entre las vulnerabilidades biológicas y psicológicas y los recursos del individuo, por un lado, y sus circunstancias psicosociales, por el otro.

Un estudio realizado en EEUU (Grant et al., 2004) sobre la comorbilidad entre trastornos de personalidad y consumo de sustancias evidenció la importante asociación entre TP y trastornos por uso de sustancias (TUS), encontrando que entre los consumidores de alcohol el 28,6% tenía al menos un TP, así como el 47,7% de consumidores de otras sustancias. Los trastornos relacionados con el alcohol mostraban más TP antisocial, histriónico y dependiente, igual que los trastornos por uso de otras sustancias. Es importante señalar que este estudio no valoró el trastorno límite (uno de los considerados más comórbidos con consumo de sustancias), esquizotípico, ni narcisista, encontrándose pendientes de una evaluación posterior.

Recientemente otro estudio español (Szerman et al., 2011) presentó una prevalencia de un 71% de TP en centros de atención a las drogodependencias, utilizando como instrumento de medida la entrevista PDQ4+, destacando el trastorno depresivo (25%), límite (25%) y paranoide (24%), seguidos por evitativo (23%), obsesivo-compulsivo (22%) y antisocial (20%) .

Diferentes estudios realizados con consumidores de cocaína (Fernández Montalvo et al., 2004; Lorea et al., 2009; López, Becoña et al., 2006<sup>a</sup>; López et al., 2007) destacan las escalas básicas de personalidad pasivo-agresiva, antisocial y narcisista. En las escalas de personalidad patológica destacan las escalas límite (López et al., 2006a, 2007) y paranoide (López et al., 2007). La comorbilidad más frecuente entre consumidores de cocaína y sintomatología del eje I son: trastornos del estado de ánimo, psicosis cocaínica, trastornos de ansiedad, trastornos por déficit de atención residual, trastorno del control de los impulsos y estados disociativos (Caballero, 2005).

Particularmente en pacientes en tratamiento por adicción al alcohol, estudios muestran que el 62.5% de ellos presenta patología dual. El 44% de los pacientes presentan trastornos de personalidad y el 20% psicopatología exclusivamente en el eje I, de los que el 53.2% corresponden a los trastornos del estado de ánimo y el 33% a los trastornos de ansiedad (Martínez-González, Graña y Trujillo, 2009). Otros estudios han encontrado esta misma asociación entre trastornos de humor y dependencia al alcohol (Grant et al., 2004; Kessler et al., 2005a,2005b; Szerman et al., 2011, Merikangas et al., 2008). Estudios anteriores indican que los trastornos de personalidad más destacados en sujetos alcohólicos son: obsesivo-compulsivo (12%), seguido del antisocial (8.9%), paranoide y dependiente (7%), narcisista &6.3%), límite e histriónico (5.1%) (Bravo, Echeburúa, Azpiri et al., 2008).

Los trastornos de personalidad se han asociado con el abandono terapéutico, y por tanto, con el fracaso del tratamiento (Fernández-Montalvo et al., 2004). Si no se tratan los trastornos de personalidad de forma adecuada las consecuencias son: dificultad para mantener la abstinencia con frecuentes recaídas, baja adherencia al tratamiento, consumo de otras sustancias, abuso de los psicofármacos y deterioro entre terapeuta y paciente (Martínez, Trujillo et al., 2003). Por ello, sería necesaria una mejoría en las técnicas de evaluación y diagnóstico de estos trastornos, así como el diseño de estrategias de intervención terapéuticas específicas para mejorar la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

Como hemos visto, en los últimos años se ha tratado de comprender qué funciones, componentes y subcomponentes se ven alterados en función del patrón de consumo de los sujetos (gravedad de la adicción, tipo de sustancias consumidas, etc.) (Verdejo et al., 2004ab, 2005, 2006b, 2007ab), la influencia de las alteraciones neuropsicológicas en el origen y mantenimiento de la adicción (Robinson y Berridge, 2003, Yücel y Lubman, 2007; Yucel, Lubman, Solowij y Brewer, 2007), las implicaciones clínicas de la presencia de alteraciones neuropsicológicas (Tirapu, Landa y Lorea, 2003) y el efecto sobre el aprovechamiento y éxito de la terapia (Aharovich et al., 2003,2006; Streeter et al., 2008). Analizar todos estos componentes con pacientes drogodependientes supone una tarea muy complicada debido a la gran cantidad de variables (control de la cronicidad, la severidad del consumo, posibles efectos de un poli-consumo, la selección de grupos adecuados...) que deben ser consideradas y a las dificultades metodológicas (pacientes inconstantes de difícil manejo) que conlleva su control.

Con nuestro estudio pretendemos contribuir a esta línea de investigación ampliando los conocimientos acerca de la afectación de consumo de drogas en la

memoria, funciones ejecutivas, conectividad cerebral y personalidad en los pacientes consumidores, permitiendo crear estrategias de intervención personalizadas a la afectación concreta del paciente.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

El objetivo principal de esta tesis es analizar alteraciones de memoria y funciones ejecutivas, patrones de conectividad funcional cerebral y psicopatología en adictos en tratamiento en una comunidad terapéutica.

El objetivo del primer artículo es evaluar la afectación de la memoria y funciones ejecutivas en función del tipo de consumo, edad y años de evolución.

En el segundo artículo, el objetivo principal es conocer los perfiles de conectividad funcional del drogodependiente y analizar si existe alguna alteración comparándola con un grupo control.

El objetivo del tercer artículo es conocer rasgos de personalidad y psicopatología asociada al drogodependiente. También analizar si alguna de estas variables influyen en el pronóstico de un alta terapéutica.

En concordancia con los resultados de la revisión bibliográfica realizada, partimos de las siguientes hipótesis:

1. Existirán diferencias en la afectación de memoria y funciones ejecutivas dependiendo del tipo de sustancia de consumo y años de evolución.
2. A mayor duración del consumo, mayor afectación en la memoria y funciones ejecutivas.

3. Los drogodependientes presentarán una mayor sincronización cerebral en áreas prefrontales respecto a un grupo control.
4. Los adictos presentarán una mayor psicopatología asociada respecto al grupo control.
5. Existirán diferencias en las dimensiones de personalidad y las características psicopatológicas dependiendo del tipo de consumo.
6. La presencia de psicopatología influirá en el tipo de finalización del tratamiento.

## **METODOLOGÍA**

## **MATERIALES Y MÉTODO**

### ***Participantes***

Para el primer artículo se obtuvo una muestra de 54 pacientes en tratamiento por abuso/dependencia de sustancias. Eran varones con una edad media de 39.59 años.

Para el segundo artículo de investigación se obtuvo una muestra de 83 sujetos varones: 54 adictos con una edad media de 39.5 años y 29 controles con una edad media de 32.4 años.

Para el tercer artículo la muestra estaba compuesta por 121 sujetos. Eran 72 adictos (61 varones y 11 mujeres) con una edad media de 40.5 años y 49 controles (35 varones y 14 mujeres) con una edad media de 38.4 años.

Todos los sujetos adictos estaban realizando un tratamiento por abuso o dependencia de sustancias en la Comunidad Terapéutica Municipal de Barajas.

Para las investigaciones de los tres artículos se utilizó los mismos criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Cumplen el criterio de síndrome de dependencia del CIE-10:

Deben haberse presentado simultáneamente tres o más de las siguientes manifestaciones durante al menos un mes o, si persisten durante periodos inferiores a

un mes, deben haberse presentado repetidas veces y simultáneamente en un periodo de 12 meses:

- Un deseo intenso o sensación de compulsión a consumir una sustancia.
- Disminución de la capacidad para controlar el consumo en lo referente al inicio, término o cantidades consumidas, como se prueba por: consumo frecuente de cantidades mayores o durante más tiempo del que se pretende, o deseo persistente o esfuerzos sin éxito de reducir o controlar el consumo.
- Un cuadro fisiológico de abstinencia (ver CIE-10: F1x3 y F1x4) cuando se reduce o cesa el consumo de la sustancia, como se prueba por el síndrome de abstinencia característicos de la sustancia, o por el consumo de la misma (o alguna parecida) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- Pruebas de tolerancia a los efectos de la sustancia, tales como la necesidad de aumentar significativamente la cantidad de la sustancia para conseguir intoxicarse o el efecto deseado, o marcada disminución del efecto tras el consumo continuado de la misma cantidad de sustancia.
- Preocupación por el consumo de la sustancia, que se manifiesta por el abandono o reducción de importantes alternativas placenteras o de interés a causa del consumo de la sustancia; o por el empleo de mucho tiempo en actividades necesarias para obtener, consumir o recuperarse de los efectos de la sustancia.
- Consumo persistente de la sustancia a pesar de las pruebas claras de sus consecuencias perjudiciales (ver CIE-10: F1x1), que se evidencia por el consumo continuado cuando el individuo tiene en realidad conocimiento, o puede suponerse que lo tiene, de la naturaleza y amplitud del daño.

2. Llevar más de un mes de abstinencia a cualquier tipo de sustancia tóxica, realizando para su comprobación analíticas de orina.
3. Presentar vista normal o corregida a normal.
4. Tener como lengua materna el castellano.
5. No padecer ninguna enfermedad neurológica grave y no padecer psicosis o trastorno del estado de ánimo grave como depresión mayor.

### ***Descripción de las pruebas utilizadas***

Para la realización del primer artículo se administró una batería neuropsicológica a todos los sujetos, que consistía en las siguientes pruebas:

#### Minimental State Examination (MMSE)

Esta prueba es un instrumento de cribado neuropsicológico que permite conocer el rendimiento cognitivo del sujeto valorando la orientación en espacio, tiempo, memoria, lenguaje y praxias. Esta prueba la hemos utilizado a nivel orientativo para tener una visión panorámica del rendimiento cognitivo del sujeto.

#### Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III)

El WMS-III permite evaluar tanto la memoria inmediata como la memoria de trabajo y la memoria demorada. Cada uno de estos tipos de memoria se evalúa en dos modalidades (la auditiva y la visual) y con dos tipos de tareas (recuerdo y reconocimiento). Consta de 11 pruebas, 6 principales y 5 opcionales. Las 6 principales se aplican dos veces con un intervalo de tiempo de aproximadamente 30 minutos entre ambas aplicaciones. También hemos añadido la prueba opcional de Dígitos ya que evalúa la amplitud atencional y la memoria de trabajo.

## Descripción de los test

### Textos

En la primera parte se presentan oralmente dos textos breves. El primero se lee una vez y el sujeto tiene que reproducirlo. El segundo texto se lee dos veces. El sujeto debe recordar los contenidos de los textos. En la segunda parte (en torno a 30 minutos después) el sujeto debe recordar los dos textos que se leyeron anteriormente. Después se le hacen preguntas sobre ambos textos.

### Caras

En la primera parte de la tarea el examinado ha de recordar 24 caras que se le presentan visualmente. A continuación, debe identificar las caras a recordar entre una serie de 48 caras que se le presentan. En la segunda parte se presenta al examinado una serie de 48 caras y ha de reconocer las que se le pidió que recordase con anterioridad.

### Parejas de palabras

En la primera parte se le pide al sujeto que recuerde 8 pares de palabras presentados oralmente. A continuación se lee la primera palabra de cada pareja y se pide al sujeto que diga la segunda. Se hacen 4 intentos con la misma lista de pareja de palabras en distinto orden. En la segunda parte de la prueba se le dice la primera palabra de cada pareja que se leyó en el test anterior y el sujeto debe decir la segunda. Después se lee una lista de 24 parejas de palabras y el sujeto debe reconocer las que estaban en la lista anterior.

### Escenas

En la primera parte se presentan cuatro imágenes con escenas de una familia. El sujeto debe recordar quiénes estaban en cada escena, en qué lugar estaba cada

personaje y qué hacía. En la segunda parte la aplicación demorada es igual a la inicial pero las escenas no se vuelven a mostrar al sujeto.

#### Letras y Números

El examinador lee una serie de letras y números que el sujeto debe repetir ordenando secuencialmente los números y alfabéticamente las letras. La longitud de las series va creciendo.

#### Localización espacial

El examinador toca por orden ciertos cubos que se presentan sobre el tablero y el examinado debe repetir los mismos movimientos. En la segunda parte del test el examinado debe tocar los mismos cubos que ha tocado el examinador pero en orden inverso.

#### Dígitos

El examinador lee una serie de dígitos y el examinado debe repetirlos en el mismo orden. A continuación se repite la tarea, pero el examinado ha de decir las cifras en orden inverso.

#### Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

Esta prueba es una medida de la función ejecutiva que requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas y utilización de "feedback" ambiental para cambiar esquemas. Mide la capacidad para formar nuevos conceptos, cambiar de estrategia cognitiva, tendencia a la perseveración, utilización del razonamiento abstracto, flexibilidad mental y capacidad para adaptarse a eventuales modificaciones ambientales.

Dada su posible sensibilidad a los efectos de las lesiones en el lóbulo frontal, se menciona frecuentemente como una medida del funcionamiento frontal o prefrontal.

La prueba consiste en ordenar un juego de cartas, cada una de las cuales tiene dibujado de 1 a 4 círculos, cruces, estrellas y triángulos de color verde, amarillo, rojo y azul. La tarea a realizar consiste en agrupar las cartas en 4 montones, siguiendo diferentes criterios, sin que se den órdenes explícitas, ya que es el propio sujeto quien debe adivinar las claves para ordenar las cartas en función de las respuestas del examinador ("correcto", "incorrecto").

#### Test de colores y Palabras de Stroop.

Esta prueba evalúa las Funciones Ejecutivas, utilizándose de un modo amplio para evaluar el lóbulo frontal. Consta de tres partes: la primera consiste en la lectura de palabras (nombres de colores), que están escritas en tinta negra. La segunda consiste en la denominación del color en que están dibujadas unas "x". La tercera parte, denominada tarea de interferencia, consiste en la lectura de una lista de palabras (nombres de colores), que están impresas en un color diferente, sin que existan coincidencias entre el nombre del color y la tinta con que está impreso. Así, si aparece escrita la palabra "rojo", el color de la tinta en el que está impresa dicha palabra nunca será rojo, sino verde o azul. La comparación de las puntuaciones obtenidas en las tres escalas permite evaluar los efectos de la interferencia del sujeto. Esta prueba mide la atención sostenida y selectiva, capacidad para inhibir y capacidad para clasificar información, reaccionando selectivamente ante dicha información.

#### Test de Fluidez Verbal (FAS)

La fluidez verbal es una atribución del área de Broca y una medida indirecta de las Funciones Ejecutivas. Para su evaluación se utilizan pruebas de fluidez verbal, que consisten en tareas de producción verbal programada tanto de tipo fonológico como semántico. La tarea de fluidez fonológica consiste en que el sujeto debe decir el mayor número posible de palabras que empiecen por una determinada letra (F. A. S) durante

un periodo de un minuto. El test de fluidez semántica consiste en decir nombres de categorías durante un minuto. Las categorías elegidas fueron animales, frutas y utensilios de cocina. Se valora el número de palabras producidas dentro de una categoría en el periodo de tiempo establecido para la prueba.

#### Trail Making Test (TMT)

El TMT consta de dos partes, A y B. La parte A consiste en unir consecutivamente los números que están distribuidos aleatoriamente en el papel con una línea. Esta es una prueba que mide esencialmente atención sostenida. La parte B es de mayor complejidad, y consiste en unir por orden alternativamente letras y números situados de manera aleatoria en el papel. El TMT tiene un importante componente espacial que se relaciona con el hemisferio derecho y también evalúa capacidad visomotora y rapidez perceptiva. Además del componente espacial, su ejecución requiere del pensamiento lógico y secuencial, por lo que se relaciona más con el hemisferio izquierdo. En su parte B también mide la capacidad para inhibir, flexibilidad mental, capacidad de anticipación, la atención alternante y memoria de trabajo.

#### Electroencefalografía (EEG)

La electroencefalografía (EEG) es una exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral. Para el estudio de la conectividad cerebral (segundo artículo) se utilizó un EEG del fabricante Neuroscan "modelo NuAmps" con 40 canales colocados de acuerdo con el sistema internacional 10-20. La señal se registró a una frecuencia de muestreo de 1KHz. Se aplicó un filtro "notch" a 50 Hz, para eliminar posible efectos negativos de la red eléctrica. Durante la primera parte, todos los participantes fueron registrados en estado basal ("resting") con ojos cerrados, durante 5 minutos. Posteriormente se procedió a registrar la actividad

cortical de los sujetos mientras implementaban una tarea de "conteo" con los ojos cerrados. En dicha tarea, previamente al registro, se les indicaba que debían contar mentalmente (sin hablar), intentando seguir el ritmo de los segundos. Mientras el sujeto estaba llevando a cabo dicho conteo, el operador, con la ayuda de un cronómetro, medía 30 segundos de tiempo. Pasados esos 30 segundos, se le indicaba al sujeto que detuviera el conteo, y que dijera en voz alta el número por el que iba contando en ese instante. Si el número referido por el sujeto estaba en  $30 \pm 5$ , el registro de conteo realizado se tomaba como correcto. En caso contrario, se descartaba dicho registro

Antes del análisis de la conectividad funcional, todos los registros fueron inspeccionados visualmente por un investigador experimentado. Todos los parpadeos, movimientos oculares o artefactos musculares fueron excluidos de los análisis. Para cada sujeto se seleccionaron 50 segundos de actividad de reposo con los ojos cerrados y 50 segundos de tarea de conteo también con los ojos cerrados. Estos 100 segundos se dividieron en épocas de un segundo de longitud, dando un total de 50 épocas en estado de reposo (ojos cerrados) y 50 épocas de tarea de conteo (ojos cerrados). Para acelerar el procesamiento del algoritmo de conectividad a emplear (Synchronization Likelihood (SL), Stam & van Dijk, 2002), se procedió a implementar el mismo en lenguaje de programación Fortran. Reduciendo así significativamente el tiempo de procesamiento de los registros EEG, para la obtención de la "conectividad funcional" de la red cortical de los sujetos". Para las bandas de frecuencias escogidas, se aplicó la mencionada SL a cada una de las 100 "épocas" libres de artefactos previamente seleccionadas. Los parámetros de configuración del algoritmo SL, se escogieron de acuerdo a las indicaciones dadas en el artículo Montez et al 2006, en base a las bandas de frecuencia escogidas, a la frecuencia de muestreo de los registros (1KHz) y a la longitud de las épocas seleccionadas (1 seg). Dicho parámetros son:  $L = fs / (3 * HF)$

(Lag),  $M=3 * HF/LF$  (embedding dimension),  $W1=2 * L * (M-1)$  (Theiler window),  $Pref < 0.01$  (Percentage of close vectors),  $W2 > 10/Pref + W1 - 1$  (Window length). Donde HF y LF son respectivamente la frecuencia mayor y menor de cada banda. Y fs es la frecuencia de muestreo de los registros.

Se consideraron las siguientes bandas de frecuencia:  $\Theta$  (4–8 Hz),  $\alpha 1$  (8–11 Hz),  $\alpha 2$  (11–14 Hz),  $\beta 1$  (14–25 Hz),  $\beta 2$  (25–35 Hz),  $\gamma 1$  (35–45 Hz) y  $\gamma 2$  (55–80 Hz). El SL se calculó para cada una de las 100 épocas de un segundo de longitud, y los  $34 * 33/2$  canales de cada banda de frecuencia y cada sujeto (20 controles y 21 pacientes). El índice de SL no se calculó para bandas por debajo de 4 (Hz), ya que la longitud de la época y la frecuencia de muestreo no lo permiten (ver Montez et al., 2006).

#### Inventario Clínico Multiaxial de Millon-III (MCMI-III)

Para el estudio del tercer artículo se utilizó el test de personalidad Millon-III. El MCMI-III es una escala de autoinforme con 175 ítems que evalúa 14 patrones de personalidad, y 10 síndromes clínicos. Los ítems tienen dos opciones de respuesta (verdadero-falso). Los patrones de personalidad evaluados por el MCMI-III son los siguientes: esquizoide, evitativo, depresivo, dependiente, histriónico, narcisista, antisocial, agresivo-sádico, compulsivo, pasivo-agresivo, autodestructivo, esquizotípico, límite y paranoide; siendo estos tres últimos considerados patrones de personalidad graves. Con respecto a los síndromes clínicos, el MCMI-III evalúa 10 síndromes relativos a los siguientes trastornos: trastorno de ansiedad, trastorno somatomorfo, trastorno bipolar, trastorno distímico, dependencia del alcohol, dependencia de sustancias, trastorno de estrés postraumático, trastorno del pensamiento, depresión mayor y trastorno delirante. Estos tres últimos son considerados, en este inventario, como los de mayor gravedad. La mayoría de estos trastornos tienen correspondencia con los trastornos codificables en el Eje I del DSM-V. El MCMI-III posee cuatro escalas

de validación. La escala de Sinceridad indica si la persona es franca y reveladora o reticente y reservada. La escala Validez es altamente sensible a respuestas descuidadas, confusas o al azar, siendo la puntuación 2 la que invalida la prueba. El índice de Deseabilidad Social evalúa el grado en que los resultados pueden verse afectados por la tendencia de la persona a mostrarse socialmente atractiva, moralmente virtuosa, o emocionalmente estable. Por último, el índice de Devaluación refleja tendencias opuestas a las mostradas en la escala de Deseabilidad Social.

### ***Procedimiento***

Previamente a la implementación de cada uno de los estudios, el equipo investigador procedió a establecer los objetivos principales del mismo. Determinando de esta forma en cada caso, la batería de test neuropsicológicos a utilizar, así como la técnica o técnicas de conectividad funcional (algoritmos) más apropiados para cada uno de ellos.

En los tres artículos la muestra de sujetos se obtuvo en la Comunidad Terapéutica Municipal de Barajas. Tras el ingreso se realiza una apertura de historia en la que se recogen todos los datos biográficos y su historial de consumo, junto con el consentimiento informado. Desde su ingreso y durante toda su estancia en la Comunidad se realizan analíticas de orina para detectar el consumo de tóxicos. Se espera un plazo de un mes y medio a dos meses de su estancia en la Comunidad, plazo en el que se confirma la eliminación de tóxicos en el cuerpo y se elimina cualquier sesgo procedente de un consumo reciente. En esta fecha se empieza a aplicar la batería de pruebas neuropsicológicas. La primera prueba que se pasa es MMSE para realizar una primera exploración y conocer el estado cognoscitivo del sujeto, si se encuentra orientado en espacio y tiempo.

El tiempo utilizado para aplicar las pruebas neuropsicológicas es de entre 3 y 4 horas aproximadamente. Se pasó siempre en horario de mañana. Las diferencias de tiempo están basadas en las características del sujeto, necesitando algunos más tiempos que otros para la realización de la prueba. Para el estudio de la personalidad se utilizó el test de personalidad Millon-III. A los tres meses de estancia se registraron los Electroencefalogramas para el estudio de la conectividad cerebral. Antes de la realización del EEG, todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética local.

Para el segundo y tercer artículo se realizó de la misma manera tanto la prueba de MCMI-III como el EEG a todos los controles.

Tras la aplicación de las pruebas se procedió a calcular las puntuaciones correspondientes.

### ***Análisis estadísticos***

Para el primer artículo una vez finalizada la evaluación y corrección de las pruebas se pasó a realizar el análisis estadístico. De los 54 pacientes originales, se eliminaron del análisis 12 por presentar una gran proporción de sus datos incompletos, quedando 38 pacientes. De estos 38 pacientes, algunos de ellos tenían observaciones incompletas o datos que faltaban. Por lo que se procedió a realizar una imputación de datos en ausencia mediante el procedimiento «proc mi» del SAS. El análisis estadístico se dividió en los siguientes pasos: Se realizó una imputación de datos mediante el método de IM (Multiple Imputation) del SAS. Dicha técnica de imputación múltiple reemplaza cada valor faltante por un conjunto de posibles valores que representa la incertidumbre del verdadero valor a imputar. A partir de los varios conjuntos

“completos” se puede aplicar el análisis estadístico estándar elegido y sus resultados son combinados para la estimación de los parámetros propuestos. Se revisaron los supuestos básicos para una correlación canónica (normalidad, no-redundancia, homoscedasticidad). La redundancia se corrigió con un análisis de componentes principales. Se procedió a realizar la correlación canónica.

En el análisis estadístico del segundo artículo, se empleó un test de permutaciones (Ernst, 2004), con el fin de encontrar los pares de canales con valores de sincronización estadísticamente significativos. En primer lugar, y para los dos grupos de sujetos estudiados (drogodependientes y controles), se aplicó un test no paramétrico (Kruskal-Wallis test), para cada par de canales. Generando así una matriz de p's (34x34), correspondiente a cada par de canales. Una vez calculadas las p's de cada par de canales, se procedió a implementar el test de permutaciones (en sujetos). Se agruparon al azar los 41 sujetos totales en dos grupos de 20 y 21 (coincidiendo con la distribución inicial de los mismos, en Controles y Pacientes). Se repitió el test no paramétrico de Kruskal-Wallis entre los nuevos dos grupos, obteniendo una nueva matriz de p's para dichos grupos. Este procedimiento se repitió 10000 veces, obteniendo por tanto 10001 matrices p's en total. Para finalizar, de la matriz original de p's sólo se consideraron estadísticamente significativas aquellas p's que estaban por debajo del 1% de la distribución total de 10001 valores para cada par de canales.

Para el análisis estadístico del tercer artículo se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 18.0). Se realizaron análisis de frecuencias, tablas de contingencias con el estadístico chi-cuadrado, "t de Student para muestras independientes y Anova de un solo factor.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

### **Deterioro cognitivo secundario al consumo de distintas sustancias psicoactivas. (Coullaut R, Arbaiza I. et al. 2011. Actas de Psiquiatría)**

En lo que se refiere a la memoria, de acuerdo con las cargas canónicas, para las variables dependientes, las más influyentes son: Memoria Inmediata ( $0.673^2$ ), que explica un 45 % de su varianza, Memoria Demorada ( $0.4999^2$ ), que explica en un 25% su varianza, y por último, la Memoria de Trabajo ( $0.3429^2$ ), que explica el 11% de su varianza, con una relación inversa esta última.

Para las variables independientes, las más influyentes son: la edad (0.6857), alcohol (0.7862) y cannabis (0.3814), de tal manera que explican en un 47% ( $0.6857^2$ ), 62% ( $0.7862^2$ ), 15% ( $0.3814^2$ ) sus varianzas respectivamente.

Hay altas cargas canónicas cruzadas para Memoria Inmediata (0.3440), con la variable duración del consumo de alcohol, y lejanamente la duración de consumo de cannabis o lo que es lo mismo, alcohol principalmente y cannabis. También hay altas cargas canónicas cruzadas entre "años de consumo de alcohol", (0.4019) y "edad actual del sujeto" (0.3505) con la variación canónica que llamamos V1. Esto refleja la alta varianza compartida entre las variables "duración de consumo de alcohol" y "Edad actual". Al elevar al cuadrado éstas ( $0.4019^2=16\%$ ,  $0.3505^2=12\%$ ), se puede concluir que aproximadamente sus varianzas son explicadas en un 16% y 12% respectivamente.

En otras palabras, la duración del abuso concomitante del alcohol principalmente y el cannabis, están directamente relacionados con las puntuaciones en las memorias inmediatas, algo menos con la demorada, e inversamente relacionada con la de trabajo.

El tiempo de consumo de cannabis (Canonical Loading de 0.7671) está directamente correlacionado (0.2429) con la variable que llamamos V2 (representado mayormente por la memoria demorada (0.4562), y muy lejanamente afectando inversamente por la memoria inmediata (0.07). Es decir, el tiempo o la duración de consumo de cannabis afecta a la memoria inmediata, mientras que la memoria demorada se encontraría más preservada.

Respecto a las funciones ejecutivas:

De acuerdo a las cargas canónicas, el total de errores en el test de fluidez verbal (FAS), el "tiempo en realizar Trail Making B" y la "Interferencia Stroop", son aproximadamente igualmente de influyentes (25% de la varianza cada una) en formar la V1: Total errores en FAS ( $0,48^2=23\%$ ), Tiempo en realizar "Trail Making B" ( $0,47^2=22\%$ ) con una relación inversa a "Interferencia Stroop" ( $-0.5062^2=25\%$ ).

Hay altas cargas canónicas cruzadas para tiempo para realizar Trail Making B (0.3762), Total aciertos FAS (0.3837) e Interferencia Stroop (-0.5062) con la variable edad, alcohol y cannabis.

En otras palabras la edad, el tiempo de consumo de cannabis y alcohol están directamente relacionados con las puntuaciones en las pruebas "tiempo en realizar Trail Making B", "total aciertos FAS", e inversamente relacionadas con la "Interferencia Stroop". Es decir, a mayor edad, y mayor duración de consumo de cannabis y alcohol

se reducen los puntajes de la "Interferencia Stroop", pero aumenta el "tiempo en realizar Trail Making B", y "total aciertos FAS".

En resumen, los resultados del artículo, en lo referente a la memoria, indican que: los individuos con un mayor consumo de alcohol y de cannabis, y menor en cocaína, presentan un mayor déficit en la memoria de trabajo respecto a la memoria inmediata. Además, los sujetos consumidores de cannabis presentan más afectada la memoria inmediata mostrando más conservada la memoria demorada respecto a la primera. Respecto a la duración del consumo, los resultados del estudio muestran que la duración es significativa en la aparición de déficits en la memoria, indicando que a mayor duración del consumo de alcohol principalmente y de cannabis, mayores problemas en la memoria trabajo.

En cuanto a las funciones ejecutivas, los pacientes con una mayor duración de consumo de cannabis y alcohol presentan una peor capacidad a la interferencia, es decir, muestra una menor inhibición a las respuestas automáticas. También se observa que poseen una atención alternante disminuida necesitando más tiempo para realizar actividades que requieren un pensamiento lógico y secuencial. Sin embargo, muestra más conservada la fluidez verbal en el ámbito fonológico, respecto al resto de tipos de consumo.

**Drug polyconsumption is associated with hypersynchronized brain activity at rest and in a counting task. (Coullaut, R; Arbaiza, I. et al., 2014. International Journal of Neural Systems)**

En estado de reposo, los resultados del estudio indican que, los pacientes mostraron una mayor sincronización en su red cortical, en comparación con el grupo control sano en la banda de frecuencias Tetha  $\Theta$  (4-8 Hz).

El grupo de pacientes, presentaba valores de sincronización promedio más altos en los canales EEG (electroencefalograma) indicados, respecto a los mismos grupos de canales de los sujetos control. (ver figura 1<sup>a</sup> y 1b).

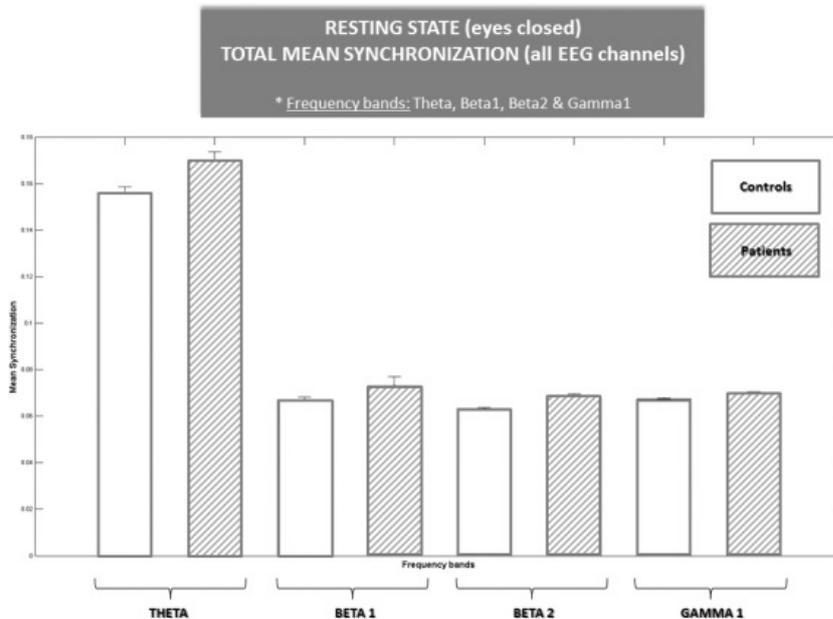


Figura. 1 (a). Media de sincronización (SL) para las bandas de frecuencias (Theta, Beta 1, Beta 2 y Gamma 1), está indicada por grupo (pacientes y controles). Las barras de error indican la desviación estándar. Los valores medios de sincronización para cada grupo (pacientes y controles), se calculó entre todos los canales de EEG.

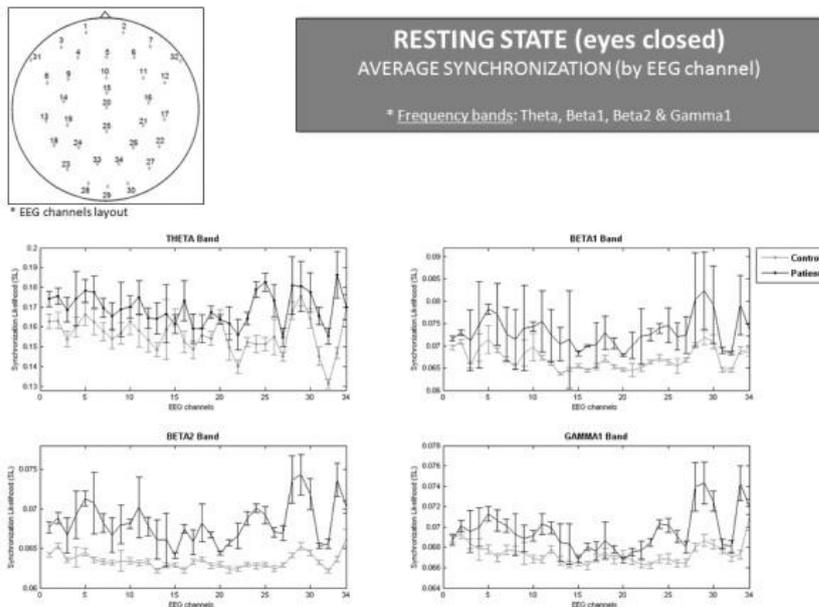


Figura. 1 (b). Valora la sincronización normal en cada canal con respecto a todos los demás canales, en las bandas de frecuencia: Theta, Beta 1, Beta 2 y Gamma 1. El número total de canales de EEG es de 34.

Los resultados muestran que las diferencias son más pronunciadas en la región pre-frontal, particularmente en el hemisferio derecho, y en regiones posteriores (ver figura 2).

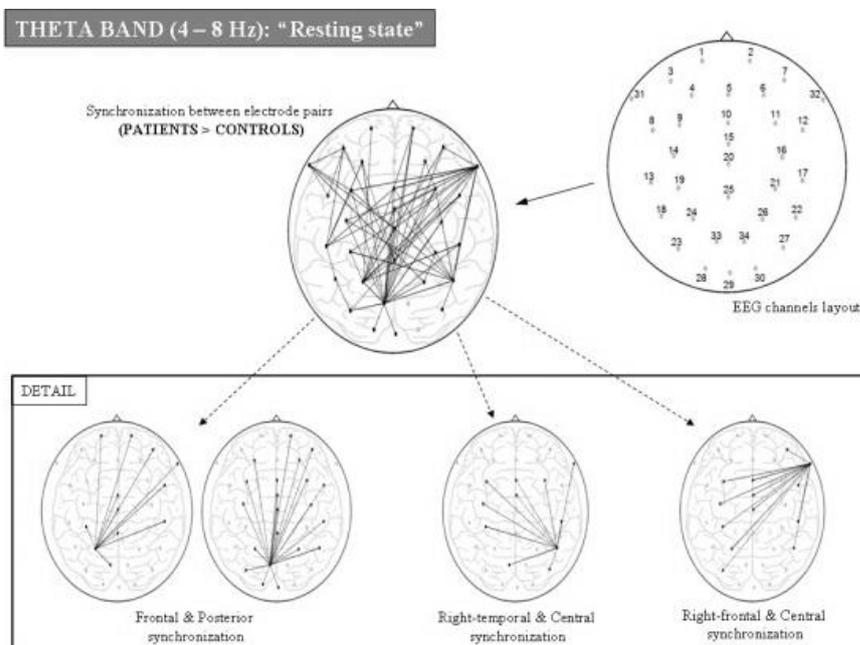


Figura. 2. Diferencias significativas en SL entre pares de electrodos en "estado de reposo", y para la banda de frecuencias  $\theta$  (Pacientes > Controles). Alrededor de 10% de los pares (51/561) se encontró que tenían diferencia estadísticamente significativa. Se aplicó pruebas de permutación no paramétrico para encontrar pares de canales, con diferencias significativas entre ambos grupos.

Durante la ejecución de la tarea (contar), los pacientes también reflejan una elevada sincronización, particularmente a altas frecuencias (Beta y Gamma:  $\beta$  y  $\gamma$ ) (ver las figuras 3, 4 y 5). Específicamente, en la banda de frecuencia  $\beta_1$  (14-25 Hz), la mayor sincronización (ó hiper-sincronización), fue encontrada en regiones pre-frontales y entre regiones temporales inter-hemisféricas (ver figura 3).

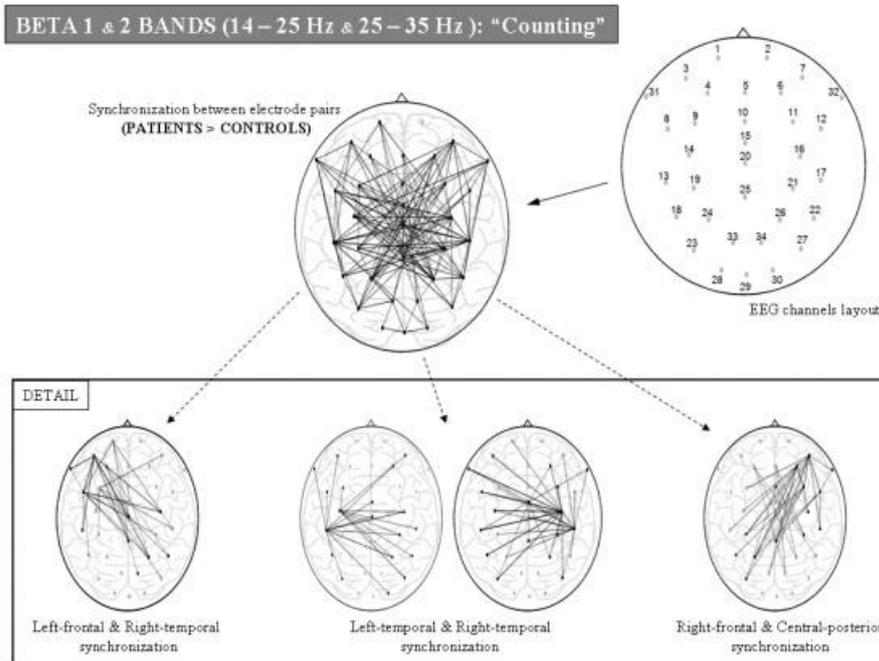


Figura. 3. Diferencias significativas en SL entre pares de electrodos durante una tarea de contar para bandas de frecuencia  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (Pacientes > Controles). Alrededor del 15% de las parejas (87/561) se encontró que tenían diferencias estadísticamente significativas. Se aplicó pruebas de permutación no paramétrico para encontrar pares de canales, con diferencias significativas entre ambos grupos.

En la banda  $\beta_2$  (25-35 Hz), el patrón de sincronización era muy similar al de sincronización de  $\beta_1$ , con un carácter pre-frontal, algo más pronunciado (ver figura 4). Finalmente, en la Banda de frecuencia Gamma  $\gamma$  (35-45 Hz), los valores de sincronización tenían un marcado patrón de conectividad entre regiones fronto-posteriores.

#### GAMMA 1 BAND (35 – 45 Hz): "Counting"

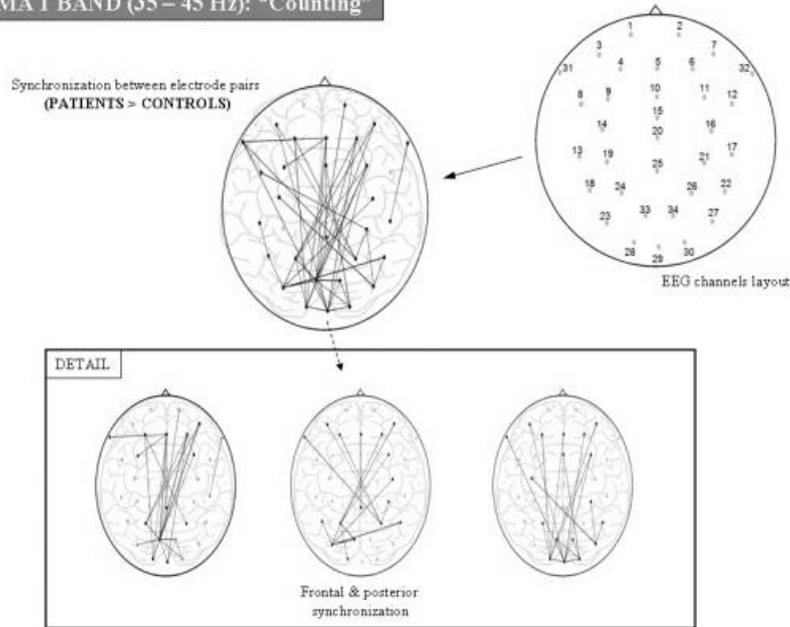
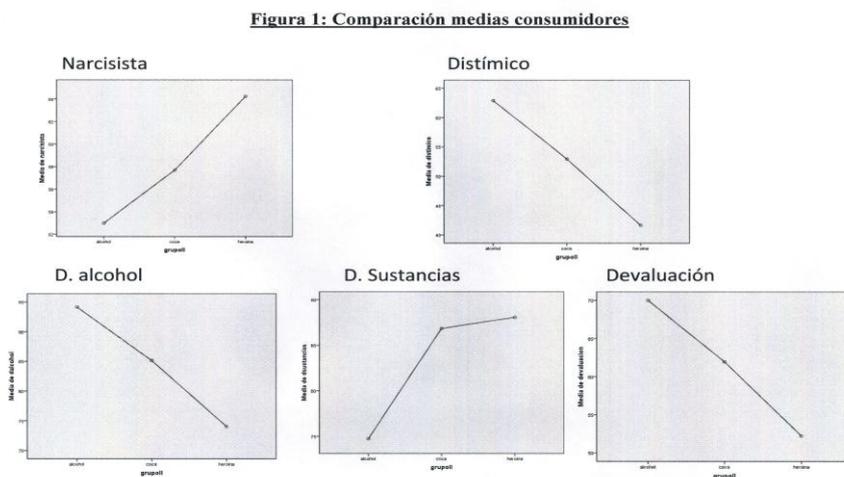


Figura. 4. Diferencias significativas en SL entre pares de electrodos durante una tarea de contar para la banda de frecuencia  $\gamma 1$  (Pacientes > Controles). Alrededor del 10% de las parejas (49/561) se encontró que tenían diferencias estadísticamente significativas. Se aplicó pruebas de permutación no paramétrico para encontrar pares de canales, con diferencias significativas entre ambos grupos.

### **Diferencias de personalidad y síndrome clínicos en el drogodependiente.** **(Arbaiza I., et al. 2014. Actas de Psiquiatría).**

En la comparación de las medias entre el grupo de consumidores y el grupo control, existen diferencias significativas en la media de grupos ( $p < 0.05$ ). El grupo de consumidores presenta puntuaciones significativamente mayores en las escalas de personalidad agresiva ( $F=46.99$ ), antisocial ( $F=18.69$ ), negativista (pasivo-agresiva) (8.63), esquizoide ( $F=8.2$ ), autodestructiva ( $F=5.8$ ) y dentro de las escalas de personalidad patológica la escala límite ( $F=15.75$ ) con respecto al grupo control. En los síndromes clínicos de gravedad moderada los consumidores también muestran mayores medias en las escalas de trastorno somatomorfo ( $F=14.12$ ), trastorno distímico ( $F=9.04$ ) y trastorno bipolar ( $F=8.57$ ). Dentro de los síndromes clínicos graves los trastornos que difieren entre los grupos son trastorno delirante ( $F=27.7$ ) y Depresión mayor ( $F=29.66$ ), a favor de los consumidores.

La comparación de medias dentro del grupo de consumidores, teniendo en cuenta el tipo de consumo principal: alcohol, cocaína y policonsumo (heroína principalmente) se encuentran diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en la escala narcisista ( $F=4.5$ ) a favor de los sujetos policonsumidores respecto a los sujetos con dependencia al alcohol. Trastorno distímico ( $F=4.28$ ) y tendencia a la devaluación ( $F=3.9$ ) a favor de los sujetos dependientes de alcohol respecto a los policonsumidores. También aparecen puntuaciones mayores en la escala de dependencia al alcohol en sujetos alcohólicos respecto a los policonsumidores, al igual que la escala de dependencia a sustancias que tiene puntuaciones significativamente mayores los sujetos dependientes a cocaína y los sujetos policonsumidores respecto a los sujeto alcohólicos. (Ver Figura 1 artículo).



En el análisis de frecuencias dentro del grupo de consumidores, en las escalas de personalidad, un mayor porcentaje de sujetos han obtenido una puntuación superior a TB 74: antisocial (26.4 %), paranoide (11.1%) y narcisista (9.7%). En los síndromes clínicos destacan las escalas dependencia de sustancias (76.4%),

dependencia de alcohol (63.9%), trastorno de ansiedad (63.9%), trastorno bipolar (27.8%), trastorno del pensamiento (26.4%) y Trastorno delirante (19.4%).

En el grupo control los rasgos de personalidad más frecuentes fueron narcisista (28.6%), compulsiva (24.5%) e histriónica (22.4%). Respecto a los síndromes clínicos en los sujetos controles destaca una mayor frecuencia en la escala de ansiedad (14.3%). También cabe destacar en el grupo control puntuaciones elevadas en la escala de discapacidad social (53.1%). Las frecuencias obtenidas en las escalas de patrones de personalidad y síndromes clínicos están recogidas en la figura 2.

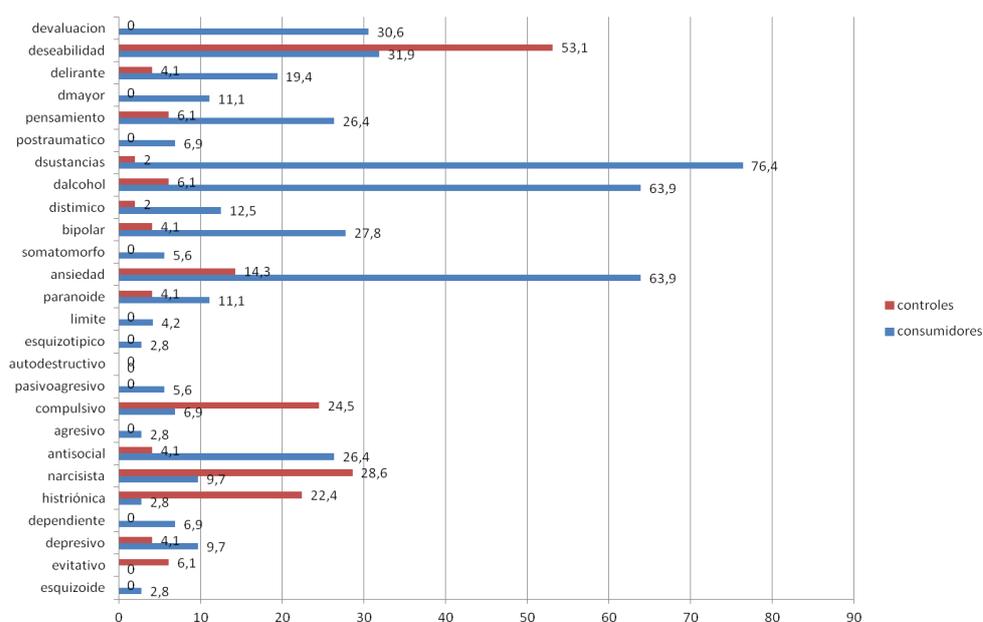


Figura 2. Porcentaje de sujetos con una puntuación TB superior a 74 en las escalas de personalidad y las escalas del eje I.

Posteriormente, comparamos las escalas de personalidad y síndromes clínicos con edad, tipo de consumo y tipo de alta (terapéutica o voluntaria/disciplinaria). En función de la edad, se obtuvieron diferencias significativas en la escala compulsiva, consumo de alcohol y consumo de sustancias. En función del tipo de consumo se obtuvieron diferencias en las escalas trastorno distímico, dependencia al alcohol,

dependencia a sustancias y trastorno del pensamiento. Respecto al tipo de alta existen diferencias significativas en las escalas límite, bipolar y dependencia a sustancias. (Ver tabla 1).

<b>Tabla 1.</b> Diferencias significativas en las escalas del Millon en función de distintas variables.					
<b>EDAD</b>					
<b>COMPULSIVA</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
< 40	3.8	30	100	0	0
> 40		37	88.09	5	11.9
<b>ALCOHOL</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
< 40	4.3	15	50	15	50
> 40		11	26.19	31	73.8
<b>SUSTANCIAS</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
< 40	5.28	3	10	27	90
> 40		14	33.3	28	66.6
<b>TIPO DE CONSUMO</b>					
<b>DISTÍMICO</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Alcohol	9.143	13	68.4	6	31.5
Cocaína		18	90	2	10
Heroína		32	96.96	1	3.03
<b>ALCOHOL</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Alcohol	9.143	1	5.2	18	94.7
Cocaína		7	35	13	55
Heroína		18	54.5	15	45.5
<b>SUSTANCIAS</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Alcohol	9.143	12	63.15	7	36.84
Cocaína		3	15	17	85
Heroína		2	6.06	31	93.93
<b>PENSAMIENTO</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Alcohol	11.9	9	47.36	10	52.63
Cocaína		14	70	6	30
Heroína		30	90.90	3	9.09
<b>TIPO DE ALTA</b>					
<b>LÍMITE</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Terapéutica	5.53	46	100	0	0
No terapéutica		23	88.46	3	11.54
<b>BIPOLAR</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Terapéutica	4.28	37	80.43	9	19.57
No terapéutica		15	57.69	11	42.31
<b>SUSTANCIAS</b>	$\chi^2$	<75	%	>75	%
Terapéutica	5.72	15	32.6	31	67.4
No terapéutica		2	7.69	24	92.31

## **DISCUSIÓN**

## **DISCUSION**

La tesis doctoral se basa en tres artículos publicados cuyo fin es el estudio y la evaluación neuropsicológica y de personalidad de pacientes con consumo de sustancias, con el objetivo de conocer y evaluar conectividad funcional, rasgos de personalidad, alteraciones de memoria y funciones ejecutivas secundarios a consumo de tóxicos.

El objetivo principal del primer artículo era conocer las alteraciones de memoria y funciones ejecutivas en sujetos drogodependientes en función del tipo de consumo y años de evolución. Respecto a la memoria, los resultados obtenidos presentan una evidencia significativa que individuos con un mayor consumo de alcohol (principalmente) y consumo de cannabis, y menor en cocaína, presentan un mayor déficit en la memoria de trabajo respecto a la memoria inmediata, sin mostrar relación con la memoria demorada. La memoria de trabajo es un componente importante del sistema ejecutivo y juega un papel crítico en la autorregulación y la toma de decisiones (Bechara y Martin, 2004; Finn, 2002). La capacidad de memoria de trabajo permite un desplazamiento fluido de la atención, durante el proceso de toma de decisiones, desde las consecuencias inmediatas a otras a más largo plazo y permite una valoración más madura y analizada de las consecuencias de una decisión, es decir, permite tomar decisiones más meditadas y menos impulsivas. Por el contrario, una memoria de trabajo pobre está más relacionada con desinhibición conductual y, por tanto, con una mayor probabilidad de asumir decisiones impulsivas y manifestar conductas antisociales y de riesgo (Finn, 2002; Finn y Hall, 2004). Investigaciones anteriores sugieren que una disminución de las capacidades ejecutivas contribuye a la aparición y

mantenimiento de conductas de riesgo y problemáticas, como el abuso de alcohol y otras drogas.

Contrastándolo con la revisión sobre la afectación de la memoria en alcohólicos de Landa, Fernández-Montalvo y Tirapu, 2004, estos resultados coinciden con otros en señalar el déficit en la memoria de trabajo en consumidores alcohólicos, mientras que la memoria declarativa se hallaría preservada. Asimismo, en la investigación de Ambrose, Bowden y Whelan 2001, estos autores afirman que este almacén temporal de la memoria se encuentra afectado en sujetos alcohólicos, incluso sin que estén presentes otros déficits cognitivos severos. Otros estudios indican la existencia de disfunción cortical predominantemente frontal, y por lo tanto tienen alteraciones de la memoria de trabajo, de la atención y de la función ejecutiva (Quesada, Herrera y Tamayo et al., 2007). A pesar de la existencia de estudios que concuerdan en la existencia de deterioro en la memoria de trabajo en sujetos alcohólicos, también existen estudios que no encuentran tal afectación (Nöel et al., 2001; Sullivan, Rosenbloom y Pfefferbaum, 2000), sin encontrar unanimidad al respecto.

Asimismo, los resultados del estudio indican que los sujetos consumidores de cannabis presentan más afectación de la memoria inmediata mostrando más conservada la memoria demorada respecto a la primera. La bibliografía existente es muy contradictoria acerca de la afectación de la memoria en consumidores de cannabis tras la finalización del consumo. Algunos autores concluyen que no existen evidencias de afectación (Grant et al., 2001; Iversen, 2005; Kalant, 2004), mientras que otros indican la existencias de alteraciones en la memoria y la atención una vez finalizado el consumo de cannabis (Bolla et al., 2002; Solowij et al., 2002).

Respecto a las alteraciones de las funciones ejecutivas en función del tipo de consumo y años de evolución en pacientes consumidores de distintas sustancias, los

resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto que pacientes con una mayor duración de consumo de cannabis y alcohol presentan una peor capacidad a la interferencia, es decir, muestra una menor inhibición a las respuestas automáticas. También se observa que poseen una atención alternante disminuida necesitando más tiempo para realizar actividades que requieren un pensamiento lógico y secuencial. Parece que los consumidores de alcohol y cannabis presentan una mayor dificultad en el control inhibitorio ante estímulos distractores, es decir, una desviación mayor del foco de atención a partir de las interferencias generadas por estímulos irrelevantes, afectando al control inhibitorio. La relación entre el consumo de alcohol y cannabis con falta de inhibición les hace a estos sujetos más vulnerables en la toma de decisiones rápidas e irreflexivas, que pueden tener consecuencias negativas en el individuo. Actualmente la impulsividad se comprende como un fallo de la inhibición, siendo ésta una de las facetas de la disfunción ejecutiva prefrontal (Kalenscher, Omán y Güntürkün, 2006).

La bibliografía existente en los últimos años sobre consumidores de cannabis confirman al igual que nuestro estudio, la existencia de alteraciones en las funciones ejecutivas como aprendizaje y control ejecutivo que incluye inhibición, flexibilidad y toma de decisiones (Fridberg et al., 2010; Grant, Chamberlain, Schreiber y Odlaug, 2011; Lundqvist, 2005). Pero al igual que con la memoria, no existe un consenso acerca de si estas alteraciones son temporales (Fried, Watkinson y Gray, 2005; Pope et al., 2001) o estables (Bolla et al., 2002).

Estos resultados también son acordes parcialmente a estudios previos con sujetos alcohólicos, en los que muestran déficits en las funciones ejecutivas como afectación en la inhibición de respuestas automáticas, flexibilidad mental,

generalización de conceptos y ejecución de áreas visoespaciales (Ihara Berrios y London, 2000., Noël et al., 2001; Corral, Rodriguez y Cadaveira, 2002).

Respecto a la duración del consumo, los resultados del estudio muestran que la duración es significativa en la aparición de déficits en la memoria, indicando que a mayor duración del consumo de alcohol principalmente y de cannabis peor memoria trabajo. Estos datos concuerdan con los trabajos de (Verdejo-García et al., 2005; Solowij et al., 2002; Whitlow et al., 2004; Fernandez-Serrano et al., 2010; Bolla et al., 2002), donde ponen de manifiesto que los déficits neuropsicológicos están asociados a la frecuencia, intensidad y duración del consumo de cannabis. Estos autores reportan también que la existencia de deterioros de las funciones ejecutivas en consumidores de cannabis depende en gran medida de la edad de inicio del uso, apreciándose mayores déficits ejecutivos en consumidores más severos y con edades de inicio más tempranas. Por tanto, es posible que la presencia de deterioros estables vs. temporales se produzca de manera más consistente en consumidores severos que en consumidores ligeros de drogas.

Aunque la bibliografía existente asocia el consumo de cocaína con alteraciones en la memoria (Cuhna et al., 2004) y funciones ejecutivas (Bolla et al., 2000; Cuhna et al., 2004), al igual que el consumo de opiáceos con alteraciones de las funciones ejecutivas (Verdejo-García y Bechara, 2009b), nuestro estudio no encontró resultados significativos en estas drogas en la comparación entre consumidores. Una explicación posible a estos resultados puede ser que habitualmente el inicio del consumo de alcohol sea el más precoz acompañado del de cannabis, siendo habitualmente la cocaína y heroína un inicio posterior; ya que los resultados de este estudio indican que la evolución de años de consumo es significativo en la afectación de la memoria y funciones ejecutivas. Este efecto diferencial del consumo de distintas drogas y la

evolución de años de consumo sobre distintos componentes del funcionamiento ejecutivo es similar a otro estudio anterior (Verdejo et al., 2004).

No obstante, hay que destacar, la enorme dificultad en realizar una exhaustiva historia de consumo debido a la combinación de múltiples tóxicos en distintos periodos de tiempo y a la dificultad que tienen los sujetos para recordar dichos consumo en una vida totalmente desestructurada.

A pesar de las dificultades podemos decir que las hipótesis marcadas en el presente estudio han sido corroboradas por el mismo; existen diferentes alteraciones en la memoria y funciones ejecutivas en función del tipo de sustancias de consumo y de los años de evolución del mismo.

Con el fin de ampliar la información acerca de los pacientes adictos a diversas drogas realizamos el siguiente estudio acerca de la conectividad cerebral en este tipo de pacientes.

La investigación del segundo artículo se basaba en el estudio de la sincronización cerebral también en pacientes consumidores de diversas drogas. Los resultados indican que los sujetos adictos presentan un nivel de sincronización mayor que el de los controles. Los consumidores presentan en reposo una hipersincronización de baja frecuencia, principalmente en las regiones fronto-posterior y fronto-temporal. A su vez, los consumidores de drogas se caracterizan por una hipersincronización de alta frecuencia durante la ejecución de una tarea de contar, principalmente en las regiones del interhemisferio temporal, fronto-posterior y fronto-temporal.

A pesar de que comúnmente se piensa que la disminución de sincronización de alta frecuencia refleja una disminución de la conectividad funcional cortico-cortical, la interpretación general de una mayor sincronización es menos clara. La excesiva

sincronización puede indicar que dos áreas del cerebro tiene una excesiva conexión funcional manifiesta, por ejemplo, un intento de compensar el mal funcionamiento local (Franken et al., 2004). En este sentido, Bajo et al., 2010 encontró que durante Mild Cognitive Impairment (considerado un estado intermedio entre el envejecimiento y demencia) el cerebro es aún capaz de compensar los posibles defectos anatómicos iniciales resultantes en un aumento de la conectividad cerebral. Estudios posteriores han asociado el incremento de sincronización en regiones posteriores con demencia (Bajo et al., 2012).

Por tanto, aunque nuestro estudio no permite concluir si la hipersincronización en reposo es reversible o no, nuestros resultados pueden sugerir un deterioro prematuro del cerebro de los policonsumidores de sustancias, de acuerdo con un estudio reciente que sugiere que la exposición a cocaína crónica puede interferir con los procesos de envejecimiento del cerebro (Ersche et al., 2012a).

Recientemente, se ha propuesto que una conectividad cortical prefrontal inferior anormal en reposo incrementa el riesgo de desarrollar dependencia a drogas estimulantes (Ersche et al., 2012b). Así, aunque el empleo de una técnica diferente a la utilizada aquí, estos resultados pueden prestar apoyo a la idea de una hipersincronización prefrontal en reposo como un factor predisponente al abuso de drogas.

Una explicación plausible sería en términos de desaceleración de procesos cognitivos y la disminución de la capacidad de los consumidores de drogas de hacer frente a las exigencias de un entorno en constante cambio. Esta explicación sería coherente con los estudios de los pacientes bajo la influencia aguda de opiodes (i) el aumento del tamaño, tiempo de vida funcional y la estabilidad de la actividad cerebral casi estacionario, en las bandas de frecuencia tanto  $\alpha$  como  $\beta$  (Fingelkurts et al.,

2006), el cual disminuyó pero no desapareció durante una abstinencia a corto plazo (Fingelkurts et al., 2007), y (ii) con una correlación entre la vida útil de las redes neuronales y el tiempo de reacción (Bauer, 1996).

Alternativamente, una mayor sincronización puede reflejar un mayor nivel de excitación, en las frecuencias  $\beta$  (Porjesz et al., 2002), una interpretación plausible en el caso de sujetos consumidores de drogas con un corto plazo de abstinencia (Franken et al., 2004; Fingelkurts et al., 2006). Además, una mayor sincronización en estas frecuencias se correlaciona con la fuerza de los síntomas de la abstinencia a corto plazo en pacientes dependientes a opiáceos (Fingelkurts et al., 2006).

Asimismo, en el estudio no se encontró ninguna hiposincronización  $\alpha$  (Fingelkurts et al., 2006) ni hipersincronización (Fingelkurts et al., 2007), en pacientes con dependencia a opiáceos con una abstinencia de corto tiempo, respectivamente, sobretodo en área prefrontales. La coherencia frontal hemisférica  $\alpha$  se ha asociado con el craving en sujetos consumidores de heroína (Franken et al., 2004). Una mayor sincronización  $\alpha$  puede reflejar relativa rigidez de atención, ansiedad y excitación de los pacientes durante la retirada. A su vez, estos procesos alterados pueden desencadenar deseos de consumo, expectativas y pensamientos intrusivos relacionados con las drogas (Franken, 2003). Por tanto, nuestros resultados pueden sugerir que tanto la desorganización cognitiva, la hiperexcitación y el craving reducen el tiempo de espera.

La hipersincronización de alta frecuencia asociada a la ejecución de una tarea de contar puede indicar un exceso de tarea inducida por esfuerzo (Ersche et al., 2012b). Estos estudios muestran que con una tarea de dificultad creciente, la

sincronización aumenta, lo que indica que pacientes necesitan mayor sincronización para realizar la misma tarea.

En conclusión, el presente estudio representa un intento de cuantificar los efectos de la adicción a drogas en términos de conectividad funcional cerebral, tanto en reposo como durante la ejecución de una tarea cognitiva. Nuestros resultados apoyan la hipótesis inicial asumiendo que el consumo de sustancias afecta a la conectividad del cerebro, reflejando una mayor sincronización cerebral tanto en reposo como durante una tarea inducida, y que este efecto aún se observa después de un periodo de abstinencia de al menos tres meses. Esta sincronización elevada entre áreas corticales puede constituir la base neural que influye en la motivación y en los procesos cognitivos como la atención, las emociones y la memoria en la abstinencia a drogas. Nos proponemos interpretar la hipersincronización tanto en reposo como durante la realización de una tarea como la desaceleración relacionada con el sobreesfuerzo. De acuerdo con las sugerencias anteriores (Ersche et al., 2012a) proponemos que el cerebro del drogodependiente puede sufrir una forma prematura de envejecimiento. Tomados en conjunto con los resultados existentes (Fingelkurts et al., 2006,2007), nuestro resultados contribuyen a la delineación de un patrón de sincronización anormal variable en el tiempo de largo alcance en varias etapas de la adicción a drogas, desde la dependencia aguda a la abstinencia a corto y medio plazo. Futuros estudios aclararán hasta qué punto la hipersincronización es permanente y si se debe al consumo de sustancias o representa un factor premórbido que predispone al consumo de sustancias y la adicción.

Para realizar un estudio más global y exhaustivo del drogodependiente incorporamos el estudio de la personalidad en esta población.

Los resultados del estudio indican diferencias de personalidad entre sujetos consumidores y sujetos control. La comparación de medias sugiere que los adictos presentan rasgos más acentuados de personalidad antisocial, negativista, autodestructiva, esquizoide y límite respecto al grupo control. A su vez, también presentan mayor sintomatología en trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno somatomorfo y trastorno delirante. Es decir, los sujetos drogodependientes presentan mayores cambios en su estado de ánimo, con tendencia a un ánimo bajo, quejas somáticas y la presencia de mayores pensamientos irracionales.

En la comparación de medias entre el grupo de consumidores, los sujetos dependientes de alcohol presentan mayor sintomatología distímica y mayor tendencia a la devaluación respecto de los policonsumidores, mientras que éstos reflejan mayores rasgos narcisistas en comparación a los sujetos alcohólicos. En otras palabras, los alcohólicos se caracterizan por presentar sentimiento de culpa y desánimo a lo largo de los años, falta de iniciativa, apatía conductual y baja autoestima. A su vez, los policonsumidores reflejan un aire arrogante de seguridad y superioridad que puede estar fundado en premisas falsas, mostrando una indiscriminada búsqueda de atención y afecto. Estos resultados concuerdan con un estudio anterior (Belda, Cortés y Tomás, 2010), donde muestran que los policonsumidores presentan más rasgos narcisistas respecto a los sujetos dependientes de alcohol. A su vez, otros estudios han remarcado al igual que nosotros la asociación de trastornos del humor y abuso de alcohol (Szerman et al., 2011; Grant et al., 2004; Kessler et al., 2005a, 2005b).

Respecto a la prevalencia de trastornos de personalidad entre población adicta, las escalas de personalidad en las que un mayor porcentaje de sujetos tiene un TB>74 y, por lo tanto, probabilidad de presencia de ese trastorno destaca el trastorno antisocial que afecta al 26.4% de la muestra de consumidores. Este trastorno ha sido

diagnosticado frecuentemente en el ámbito de las adicciones (Fernández- Montalvo, Lorea, López-Goñi y Landa, 2003; Fernández-Montalvo, López Goñi, Landa, Illescas, Lorea, y Zarzuela, 2004, López Durán y Becoña Iglesias, 2006a y 2007). Consiste en un trastorno caracterizado por la falta de adaptación a las normas sociales y legales y la vulneración sistemática de los derechos básicos de los demás. Dentro de las escalas de personalidad patológica destaca la escala paranoide con un 11.1% de la muestra, caracterizado por ideas de autorreferencia, suspicacia y una actitud defensiva ante los demás. Este dato coincide parcialmente con un estudio anterior (López Durán, 2006a), aunque en nuestro estudio la escala límite no es significativa. En el grupo control existe una mayor prevalencia de rasgos narcisistas, obsesivo-compulsivo e histriónico. Investigaciones previas del MCMI (MCMI-III Manual) indica que estas tres escalas son frecuentes en la población normal y pueden reflejar además de posible patología, rasgos adaptativos de una personalidad sana, cuando no viene acompañadas de puntuaciones elevadas en el eje I o trastornos de personalidad grave. También es importante la puntuación elevada en la escala de deseabilidad social de los sujetos controles indicando una tendencia a minimizar los problemas y a presentarse de manera favorable, característico de las personalidades anteriormente mencionadas.

Respecto a la presencia de síndromes clínicos, el grupo de consumidores presenta una mayor sintomatología psicopatológica en comparación al grupo control. En el grupo de consumidores, las escalas clínicas en las que un mayor porcentaje de sujetos tiene un  $TB > 74$  y, por lo tanto, probabilidad de presencia de ese trastorno, resaltan principalmente, como era de esperar, consumo de sustancias y consumo de alcohol. También cabe destacar una mayor prevalencia de las escalas trastorno de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno del pensamiento y trastorno delirante, dato similar a otro estudio revisado (López Durán y Becoña, 2006a). Estos resultados sugieren que los sujetos adictos muestran una tendencia a presentar respuestas de

ansiedad, tensión y predisposición a sobresaltarse. También reflejan tendencia a tener cambios en su estado de ánimo, periodos de alegría superficial, impulsividad e irritabilidad. La presencia de alteraciones de pensamiento puede estar relacionados con pensamientos suspicaces, o labilidad afectiva asociado a las altas puntuaciones en la escala paranoide y bipolar anteriormente mencionadas.

Cuando atendemos al tipo de finalización del tratamiento (terapéutica o voluntaria/disciplinaria), los resultados indican que la presencia de sintomatología de trastorno de personalidad límite y trastorno bipolar indican una peor adherencia al tratamiento, es decir, un peor pronóstico para finalizar adecuadamente el mismo. Este dato coincide con un estudio anterior, el cual indica que los pacientes con trastorno límite de personalidad tienen menor porcentaje de alta terapéutica respecto a los que no la padecen (Madoz-Gúrpide, García, Luque y Ochoa, 2013). Parece que los rasgos de impulsividad e inestabilidad emocional, característicos del trastorno límite de personalidad dificultan un clima terapéutico adecuado, una peor interacción social y una peor evolución en el tratamiento (Bagge, Niked, Stepp, 2004). También estudios anteriores apuntan que los pacientes bipolares duales presentan una peor evolución debido a la peor adherencia al tratamiento (Colom et al., 2000, González-Pinto et al., 2006; Lagerberg et al., 2010).

Los resultados del estudio revelan que la variable edad influye de manera positiva en el rasgo obsesivo compulsivo y en la escala de dependencia al alcohol, es decir, estos rasgos son más acentuados a partir de los 40 años. Este dato corrobora a un estudio anterior (Pedrero Pérez, Puerta García, Lagares Roibas y Sáez Maldonado, 2003), en el cual se observa una correlación positiva entre la edad y el rasgo obsesivo-compulsivo. Este dato puede responder al patrón de consumo de los alcohólicos, en el que el deseo de consumo correspondería con ideas invasivas y persistentes,

funcionando el consumo como conducta neutralizadora (Modell, Glasser, Cyr, Mount, 1992).

Al analizar los rasgos de personalidad y psicopatología asociada con el tipo de consumo, los sujetos alcohólicos muestran una mayor predisposición a presentar trastorno distímico y trastornos del pensamiento. Es decir, los alcohólicos presentan un ánimo bajo, apatía conductual acompañados de pensamiento negativos, posiblemente relacionados con la distimia. También se observa que las escalas de dependencia de alcohol y dependencia sustancias han mostrado ser sensibles al perfil diagnóstico de los pacientes. Por ello, los sujetos dependientes de alcohol puntúan más alto en dependencia al alcohol y los sujetos policonsumidores principalmente, y consumidores de cocaína puntúan más alto en dependencia a sustancias.

En síntesis, a partir de los resultados expuestos, se puede concluir que los consumidores de sustancias presentan una mayor prevalencia de rasgos de personalidad antisocial y paranoide. Se corrobora la hipótesis inicial afirmando la existencia de una mayor psicopatología en los adictos, resaltando una mayor sintomatología ansioso-depresiva y sintomatología psicótica. También se confirma que determinadas dimensiones de personalidad y psicopatología asociada, en este caso rasgos de personalidad límite y trastorno bipolar, indican un peor pronóstico para obtener un alta terapéutica. Respecto a la hipótesis de diferencias en personalidad o psicopatología asociada y el tipo de consumo, se corrobora estas diferencias, reflejando los alcohólicos síntomas asociados al trastorno distímico mientras que los policonsumidores se caracterizan por la presencia de rasgos narcisistas.

Los resultados de estos tres estudios indican la necesidad de seguir investigando acerca de las características neuropsicológicas y de personalidad de los drogodependientes. Por ello, es necesario realizar una evaluación minuciosa a los

adictos para poder crear y diseñar tratamientos específicos en función del perfil psicopatológico del paciente. Es probable que una mejoría en la evaluación y en el diagnóstico de estos trastornos, así como el diseño de estrategias de intervención terapéutica específicas, mejore la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

En síntesis, a partir de los resultados expuestos podemos llegar plantear las siguientes conclusiones:

En función del tipo de consumo, los sujetos adictos con un mayor consumo de alcohol (principalmente) y cannabis muestran un mayor déficit en la memoria de trabajo respecto a la memoria inmediata, sin mostrar relación con la memoria demorada.

Los sujetos con un mayor consumo de alcohol y cannabis presentan una peor capacidad de interferencia, es decir, muestran una menor inhibición a las respuestas automáticas. También poseen una atención alternante disminuida, necesitando mayor tiempo para realizar actividades que requieren un pensamiento lógico y secuencial.

La duración del consumo es significativa en la aparición de déficits cognitivos.

Los sujetos adictos presentan un nivel de sincronización mayor que el de los controles. Presentan en reposo una hipersincronización de baja frecuencia, y una hipersincronización de alta frecuencia durante la ejecución de una tarea de contar, principalmente en las regiones del interhemisferio temporal, fronto-posterior y fronto-temporal.

Esta alta sincronización puede ser interpretada como un "proceso de compensación" por parte de su cerebro, como respuesta al deterioro de sus redes cerebrales.

Los consumidores de sustancias presentan una mayor prevalencia de rasgos de personalidad antisocial y paranoide. También se observa que la presencia de rasgos de personalidad límite y trastornos bipolar indican un peor pronóstico para un alta terapéutica.

Los sujetos dependientes de alcohol presentan mayor sintomatología distímica y mayor tendencia a la devaluación. Los policonsumidores, a su vez, muestran mayores rasgos narcisistas en comparación a los sujetos dependientes a alcohol.

Los drogodependientes muestran una mayor prevalencia de síndromes clínicos respecto a un grupo control, destacando trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno del pensamiento y trastorno delirante.

De los resultados de los tres artículos, podemos concluir que la población drogodependiente muestra un perfil neuropsicológico disfuncional que se sustenta a nivel neurofisiológico en una mayor sincronización funcional que puede indicar un intento de compensar el mal funcionamiento de las redes cerebrales. También el tipo de consumo y la duración del mismo, alcohol y cannabis principalmente, afectan en mayor medida a la memoria de trabajo y funciones ejecutivas. A su vez, los drogodependientes presentan un estilo de personalidad caracterizado por rasgos de personalidad antisociales y paranoides más acentuados, que vienen acompañados de sintomatología ansioso-depresiva y trastornos del pensamiento. Respecto al tipo de consumo, los consumidores de alcohol presentan síntomas más distímicos mientras que los policonsumidores se caracterizan más por rasgos narcisistas. Cabe destacar que el rasgo de personalidad límite y la sintomatología relacionada con el trastorno bipolar dificultan un alta terapéutica.

Esta información permitirá crear tratamientos más específicos a las características neurológicas y psicopatológicas propias de esta población, con programas de rehabilitación cognitiva específicos y tratamientos psiquiátricos y psicológicos adaptados a las características mencionadas.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LINEAS FUTURAS**

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS FUTURAS**

De los resultados de los estudios descritos derivan perspectivas de investigación futuras, enumeradas a continuación:

Uno de los objetivos propuestos es aumentar el tamaño de las muestras con distintos grupos con el fin de corroborar los resultados de estos estudios.

Dentro de la población adicta existe una gran dificultad en crear un perfil puro en el tipo de consumo, severidad y duración del mismo. Debido a estas dificultades sería conveniente examinar de manera más precisa la influencia del consumo de determinadas sustancias, al igual que la severidad, la duración, continuidad, etc., sobre alteraciones de conectividad cerebral o funciones ejecutivas.

Realizar estudios longitudinales, con un seguimiento en el tiempo que permitan evaluar si las alteraciones neuropsicológicas y psicopatológicas encontradas en los sujetos adictos son temporales o estables en el tiempo. Sería interesante evaluar en un programa de rehabilitación cognitiva la evolución en la memoria, funciones ejecutivas y conectividad funcional entre el inicio y el final del programa.

Estudios con población adicta más heterogénea en el desarrollo intelectual y cultural, que nos permita comprobar si la inteligencia o el desarrollo cultural afecta o previene de un deterioro cognitivo.

Como líneas futuras vamos a comparar los resultados del primer artículo con un grupo control que nos permita una evaluación neuropsicológica más global.

Analizar la existencia de una relación entre alteraciones de funciones ejecutivas, conectividad funcional y adherencia al tratamiento, al igual que lo hemos hecho con psicopatología asociada.

Realizar estudios que nos ayuden a precisar la relación entre las alteraciones cognitivas, psicopatológicas y la conectividad cerebral.

También sería conveniente refutar y ampliar estos datos con una tecnología más completa y avanzada como la Magnetoencefalografía (MEG).

## **BIBLIOGRAFÍA**

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Abanades S., Cabrero A., Fiz J., y Farré M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20, 187-198.
- Aertsen, A.M., Gerstein, G.L., Habib, M.K. y Palm G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *J Neurophysiol*, 61, 900-17.
- Ambrose, M. L., Bowden, S.C., y Whelan, G. (2001). Working memory impairments in alcohol-dependent participants without clinical amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 185-191.
- Aharonovich, E., Nunes E., y Hasin, D. (2003). Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 71, 207-211.
- Aharonovich, E., Hasin, D.S., Brooks, A. C., Liu X., Bisaga, A., y Nunes, E.V. (2006). Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 81, 313-322.
- Aharonovich, E., Amrhein, P. C., Bisaga, A., Nunes, E. V., y Hasin, D. S. (2008). Cognition, commitment language, and behavioral change among cocaine-dependent patients. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22, 557-562.
- Ahston, C.H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178, 101-106.
- Bagge, C., Niked, A., Stepp, S., Dunett, C., Jacson, C., y Trull, J. (2004). Borderline Personality Disorder Features Predict Negative Outcomes 2 Years Later. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 279-288.
- Bajo, R., Maestú F., Nevado, A., Sancho, M., Gutiérrez, R., Campo, P., Castellanos, N.P., et al. (2010). Functional connectivity in mild cognitive impairment during a

memory task: implications for the disconnection hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22, 183-193.

- Bajo, R., Castellanos, N.P., Cuesta, P., Aurtenetxe, S., Garcia-Prieto, J., Gil-Gregorio, P., del-Pozo, F., Maestu, F. (2012). Differential patterns of connectivity in progressive mild cognitive impairment. *Brain Connect*, 2(1), 21-24.

- Bates, M.E., Convit, A. (1999). Neuropsychology and neuroimaging of alcohol and illicit drug abuse. In Calev A, ed. The assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders. Washington DC: *American Psychiatric Publishing*, 373-445.

- Bates, M.E., Pawlak, A.P., Tonigan, J.S., Buckman, J.F. (2006). Cognitive impairment influences drinking outcome by altering therapeutic mechanisms of change. *Psychology Addictive Behaviors*, 20, 241-253.

- Bauer, L.O. (1996). Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Res Monogr*, 163, 66-93.

- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.

- Bechara, A., y Martin, E.M. (2004). Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology*, 18, 152-162.

- Belda, L., Cortés, M.T., y Tomás, V. (2010). Comparación de psicopatología en pacientes dependientes de alcohol, de cocaína y policonsumidores. *Revista Española de Drogodependencias*, 35 (4), 395-412.

- Belin, D., Mar, A. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 320 (5881), 1352-1355.

- Blume, A.W., Schmaling, K.B., Marlatt, G.A. (2005). Memory, executive cognitive function, and readiness to change drinking behavior. *Addictive Behavior*, 30, 301-314.

- Bolla, K.I, Funderburk, F.R, Cadet, J.L. (2000). Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*, 54, 2285-2292.

- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K. y Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59, 1337-1343.
- Bowden-Jones, H., McPhillips, M., Rogers, R., Hutton, S., Joyce, E. (2005). Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study. *Journal Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17, 417-420.
- Bravo, R., Echeburúa, E., y Azpiri, J. (2008). Diferencias de sexo en la dependencia de alcohol: dimensiones de personalidad, características psicopatológicas y trastornos de personalidad. *Psicothema*, 20, 218-223.
- Browndyke, J.N., Tucker, K.A., Woods, S.P., Beauvals, J., Cohen, R.A., Gottschalk, P.C., et al. (2004). Examining the effect of cerebral perfusion abnormality magnitude on cognitive performance in recently abstinent chronic cocaine abusers. *Journal of Neuroimaging*, 14, 162-169.
- Caballero Martínez, L. (2005). Adicción a la cocaína: neurobiología clínica, diagnóstico y tratamiento. Madrid. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre las Drogas.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez- Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C. (2000). Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 61 (8), 549-555.
- Colzato, L.S., Huizinga, M., Hommel, B. (2009). Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory. *Psychopharmacology*, 227, 225-34.
- Compton, W. M., Thomas, Y.F., Stinson, FS., y Grant, B.F. (2007). Prevalence, correlates, disability and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States; results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 64, 566-576.
- Corral, M.M., Rodriguez, S., y Cadaveira, F. (2002): Perfil neuropsicológico de alcohólicos con alta densidad familiar de alcoholismo tras la abstinencia prolongada: hallazgos preliminares. *Revista Española de Drogodependencias*, 27, 148-158.

- Cunha, P. J., Nicastrí, S., Gomes, L. P., Moino, R. M., y Peluso, M. A. (2004). Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26, 103- 106.
- Dackis, C., y O'Brien, C. (2001). Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 21, 111-117.
- Daghli, M.R., et al. (2003). Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: "more" rather than "different"? *Neuroimage*, 20, 1964-1970.
- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S., Theobald, D. E., Lääne, K., et al (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, 315 (5816), 1267-1270.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes' error: emotion, reason, and the human brain*. New York: Grosset/ Putman.
- De Rosa, E., Desmond, J. E., Anderson, A. K., Pfefferbaum, A. y Sullivan, E. V. (2004). The human basal forebrain integrates the old and the new. *Neuron*, 41, 825-837.
- Desmond, J. E., Chen, S. H. A., De Rosa, E., Pryor, M. R., Pfefferbaum, A. y Sullivan, E. V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 19, 1510-1520.
- Erns,t M.D. (2004) Permutation methods: A basis for exact inference statistical. *Science*, 19 (4), 676-685.
- Ernst, M., Fudge, J.L. (2009). A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 33, 367-82.
- Ersche, K.D, Jones, P.S., Williams, G.B., Robbins, T.W., Bullmore, E.T. (2012a). Cocaine dependence: a fast-track for brain ageing? *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/mp.2012.31. [Epub ahead of print].

- Ersche, K.D., Jones, P.S., Williams, G.B., Turton, A.J., Robbins TW, Bullmore, E.T. (2012b). Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*, 335, 601-604.
- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W. y Robbins, T. W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drugseeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363 (1507), 3125-3135.
- Everitt, B. J. y Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience* 8 (11), 1481-1489
- Fernández-Montalvo, J., Lorea, I., López, J.J., y Landa, N. (2003). Trastornos de personalidad en adictos a la cocaína: un estudio piloto. *Análisis de Modificación de Conducta* 29, 79-98.
- Fernández-Montalvo, J., López Goñi, J.J., Landa, N., Illescas, C., Lorea, I., Zarzuela, A. (2004). Trastornos de personalidad y abandonos terapéuticos en pacientes adictos: resultados en una comunidad terapéutica. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 4, 271-283.
- Fernández-Serrano, M.J., Pérez-García, M., Schmidt, Río-Valle, J., Verdejo-García, A. (2010), Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *Journal of Psychopharmacology*, 24 (9), 1317-1332.
- Fingelkurts, A.A., Fingelkurts, Al.A., Kivisaari, R., Autti, T., Borisov, S., Puuskari, V., Jokela, O., Kähkönen, S. (2006). Increased local and decreased remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands in opioid dependent patients. *Psychopharmacology*, 188, 42-52.
- Fingelkurts, A.A., Fingelkurts, A.A., Kivisaari, R., Autti, T., Borisov, S., Puuskari, V., Jokela, O., Kähkönen, S. (2007). Opioid withdrawal results in an increased local and remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands. *Neurosci Res*, 58, 40-49.

- Finn, P.R. (2002). Motivation, working memory, and decision making: A cognitivemotivational theory of personality vulnerability to alcoholism, *Behav Cogn Neurosci Rev*, 1, 183-205.
- Finn, P.R., y Hall, J. (2004). Cognitive ability and risk for alcoholism: Short term memory capacity and intelligence moderate personality risk for alcohol problems. *Journal Abnormal Psychology*, 113, 569-581.
- Forman, S. D., Dougherty, G. G., Kelley, M. E., Stenger, V. A., Pizarov, L. A. y Wick-Hull, C. (2004). Brain activity of opiate addicts predicts subsequent treatment retention. *Neuropsychopharmacology*, 29, S27-S27.
- Franken, I.H.A. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 563–579.
- Franken, I.H.A., Stam, C.J., Hendriks, V.M., van den Brink, W. (2004). Electroencephalographic power and coherence analysis suggests altered brain function in abstinent male heroin dependent patients. *Neuropsychobiology*, 49, 105–110.
- Fridberg, D.J., Queller, S., Ahn, W., Kim, W., Bishara, A., Busemeyer, J.R.,...Stout, J.C. (2010). Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. *Journal of Mathematical Psychology*, 54, 28-38.
- Fried, P.A., Watkinson, B. y Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marihuana comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 231-239.
- Friston, K.J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.
- Friston, K.J. (2001) Brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. *Neuroscientist*, 7, 406-418.
- Garavan, H., y Hester, R. (2007). The role of cognitive control in cocaine dependence. *Neuropsychology Review*, 17, 337-345.

- García-Fernández, G., García-Rodríguez, O., Secades-Villa, R., Álvarez, J. y Sánchez-Hervás, E. (2008). Rendimiento neuropsicológico en pacientes en tratamiento por adicción a la cocaína. *Salud y Drogas*, 8, 11-28.
- Goldstein, R.Z., Leskovjan, A.C., Hoff, A.L., Hitzemann, R., Bashan, F., Khalsa, S.S., Wang, G. J., Fowler, J. S. y Volkow, N. D. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 42, 1447-1458.
- Goldstein, R. Z. y Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652.
- González- Pinto, A., Mosquera, F., Alonso, M., López, P., Ramírez, F., Vieta, E., Baldessarini, R.J. (2006). Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disorder*, 8, 618-624.
- Grant, I., González, R., Carey, C.L., y Natarajan, L. (2001). Long-term neurocognitive consequences of marihuana: a meta-analitic Study. En: National Institute on Drug Abuse Workshop on Clinical Consequences of marihuana. Rockville, Md. disponible en: <http://www.nida.nih.gov>.
- Grant, B.F, Stinson, F.S, Dawson, D.A, Chou, S.P, Ruan, W.J, Pickering, R.P. (2004). Co-ocurrence of 12-months alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*, 61,361-368.
- Grant, J.E., Chamberlain, S.R., Schreiber, L. y Odaung, B.L. (2011). Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*. Avance de publicación on-line. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.08.015.
- Gu, H., Salmeron, B.J., Ross, T.J., Geng, X., Zhan, W., Stein, E.A., Yang, Y. (2010). Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage*, 53, 593-601.

- Hanson, K. L., Luciana, M. y Sullwold, K. (2008). Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users. *Drug & Alcohol Dependence*, 96, 99-110.
- Ihara H., Berrios G.E., y London M. (2000). Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68, 731-737.
- Iruarrizaga, I., Miguel, J.J y Cano, C. (2001). Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo crónico. Un apoyo empírico a la hipótesis del continuo. *Psicothema*, 13(4), 521-580.
- Iversen, I. (2005). Long-term effect of exposure to cannabis. Current opinion in *Pharmacology*, 5, 1-4.
- Jager, G., Van Hell, H.H., De Win, M. M. L., Kahn, R. S., Van den Brink, W., Van Ree, J. M., et al. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 289-297.
- Jovanovski, D. y Zakzanis, K. (2005). Neurocognitive deficits in cocaine users: A quantitative review of the evidence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 189-204.
- Kalant, H. (2004). Adverse effects of cannabis on health an update of the literature since 1996. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & biological Psychiatry*, 28, 849-863.
- Kalenscher, T., Ohmann, T. y Güntürkün, O. (2006). The neuroscience of impulsive and self-controlled decisions. *International Journal of Psychophysiology*, 62, 203-211.
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Gruber, S. A. y Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176, 239-247.
- Katz, E.C, King, S.D, Schwartz, R.P., Weintraub, E., Barksdale, W., Robinson, R., et al. (2005). Cognitive ability as a factor in engagement in drug abuse treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 31, 359-369.

- Kelly, C., Zuo, X.-N., Gotimer, K., Cox, C. L., Lynch, L., Brock, D., Imperati D, Garavan H, Rotrosen J, Castellanos FX, Milham, M. P.(2011) Reduced Interhemispheric Resting State Functional Connectivity in Cocaine Addiction. *Biological Psychiatry*, 69, 684-692.
- Kessler, R.C., Berglund P., Demler, O, Jin, R., Merikangas, K.R. y Walters E.E. (2005a). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593-602.
- Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., Merikangas, K.R. y Walters, E.E. (2005b). Prevalence, severity and comorbidity of 12 month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 617-627.
- Koob, G.F. y Le Moal, M. (2001). Drug Adicction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97-129
- Koob, G. F. y Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53.
- Klüber, A., Murphy, K., y Garavan, H. (2005). Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory. *European Journal of Neuroscience*, 21, 1984-1992.
- Lagerberg, T.V., Andreassen, O.A., Ringen, P.A., Berg, A.O., Larsson, S., Agarta, I., et al. (2010). Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. *BMC Psychiatry*, 10:9.
- Landa, N., Fernández-Montalvo, J., y Tirapu, J. (2004). Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo: una revisión sobre la afectación de la memoria y las funciones ejecutivas. *Adicciones*, 16 (1), 41-52.
- Lezak, M.D. (1995), *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lopes da Silva, F. (1987). EEG análisis: theory and practice. In *Electroencephalography*. Edited by E. Niedermeyer, F. Lopez da Silva, (Urban & Schwartzberg).

- López Durán, A., Becoña Iglesias, E. (2006a). Patrones y trastornos de personalidad en personas con dependencia de la cocaína en tratamiento. *Psicothema*, 18, 578-583.
- López, A., Becoña, E., Casette, L., Lage, M.T., Díaz, E., García, J.M., Senra, A., Cancelo, J., Estévez, C., Sobradelo, J., Vieitez, I., Lloves, M y Moneo, A. (2007). Dependencia a la cocaína y trastornos de personalidad. Análisis de su relación en una muestra clínica. *Trastornos adictivos*, 9(3), 215-227.
- Lorea, I., Fernández-Montalvo, J., López-Goñi, J.J., y Landa, N. (2009). Adicción a la cocaína y trastornos de personalidad. Un estudio con el MCMI-II. *Adicciones*, 21 (1), 57-64.
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81, 319-330.
- Madoz-Gúrpide, A., García Vicent, V., Luque Fuentes, E., Ochoa Mangado, E. (2013). Variables predictivas del alta terapéutica entre pacientes con patología dual grave atendidos en una comunidad terapéutica de drogodependencias con unidad psiquiátrica. *Adicciones*, 25 (4), 300-308.
- Martínez, J.M., Trujillo, H.M. (2003). Tratamiento del drogodependiente con trastornos de personalidad. Madrid. Biblioteca Nueva.
- Martínez-González, J. M., Graña, J. L., y Trujillo, H. M. (2009). Influencia de los trastornos de la personalidad y patrones de consumo en la eficacia de un programa de prevención de recaídas para el tratamiento del alcoholismo. *Adicciones*, 21, 105-112.
- Martin-Santos, R., Fagundo, A. B., Crippa, J. A., Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., ... McGuire, P. (2010). Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, 40, 383-398.
- Merikangas, K.R., Herrell, R., Swendsen, J., Rössler, W., Ajdacic-Gross, V. y Angst, J. (2008). Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders: results from the Zurich cohort study. *Archives of General Psychiatry*, 65, 47-52.

- Millon, Th., Davis, R., Millon, C. MCMI-III. (2007). Inventario Clínico Multiaxial de Millon-III. Manual. TEA Ediciones.
- Modell, J.G., Glasser, B.F., Cyr, L., Mount, J.M. (1992). Obsessive and compulsive characteristics of craving for alcohol in alcohol abuse and dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16, 272-274.
- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Schmitz, J. M., Swann, A. C. y Grabowski, J. (2001). The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 193-198.
- Montez, T., Linkenkaer-Hansen, K., Van Dijk, B.W and Stam, C.J. (2006) Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors, *NeuroImage*, 33, 1117–1125.
- Noël, X., Van der Linden, M., Schmidt, N., Sferrazza, R., Hanak, C., Le Bon, O., et al. (2001). Supervisory Attentional System in nonamnesic alcoholic men. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1152-1158.
- Oscar-Berman, M., y Marinkovic, K. (2007). Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review*, 17, 239-257.
- Pace-Schott, E.F., Morgan, P.T., Malison, R.T., Hart, C.L., Edgar, C., Walker, M., et al. (2008). Cocaine users differ from normal on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 34, 109-121.
- Passeti, F., Clark, L., Mehta, M. A., Joyce, E., King, M. (2008). Neuropsychological predictors of clinical outcome in opiate addiction. *Drug Alcohol Depend*, 94, 82-91.
- Pedrero, E.J., Segura López, I. (2003). Los trastornos de la personalidad en el drogodependiente y su relación con la dificultad de manejo clínico. *Trastornos Adictivos*, 5, 229-240.
- Pedrero, E.J., Puerta C., Lagares, A., y Sáez, A. (2003). Prevalencia e intensidad de trastornos de personalidad en adictos a sustancias en tratamiento en un centro de atención a las drogodependencias. *Trastornos Adictivos*, 5(3), 241-255.

- Pfefferbaum, A., Desmond, J. E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G. H. y Sullivan, E. V. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: An fMRI study. *Neuroimage*, 14, 7-20.
- Pineda, D.A. (2000). La función ejecutiva y sus trastornos. *Revista de Neurología* 30,764-768.
- Pope, H.G., Gruber, A.J., Hudson, J.L., Huestis, M.A. y Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909-915.
- Quesada, M., Díaz, G. F., Herrera, R. A., Tamayo, P. M. y Rubio, L. R. (2007). Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos. *Revista de Neurología*, 44, 81-88.
- Quickfall, J., and Crockford, D. (2006), Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review, *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 18, 318-332.
- Ranganathan, M., y D'Souza, D.C. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*;188, 425-444.
- Redish, A.D., Jensen, S., Johnson, A. (2008). A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *Behavioral and Brain Sciences*, 31, 415-437.
- Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., Gastfriend, D.R. (2002). Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 14, 52-57.
- Robinson, T. E. y Berridge, K. C. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103-114.
- Robinson, T.E. y Berridge, K.C. (2003). *Addiction*. Annual Review of Psychology, 54, 25-53.
- Robinson, T. E. y Berridge K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences* 363(1507), 3137-3146.

- Rosselli, M., Ardila, A., Lubomski, M., Murray, S. y King, K. (2001). Personality profile and neuropsychological test performance in chronic cocaine-abusers. *International Journal of Neuroscience*, 110, 55-72.
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., ... Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 287, 1123-1131.
- Sporns, O., Chialvo, D.R., Kaiser, M., Hilgetag, C.C. (2004) Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 418-425.
- Streeter, C.C., Terhune, D.B., Whitfield, T.H., Gruber, S., Sarid-Legal, O., Silveri, M.M., et al. (2008). Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*, 33, 827-836.
- Stuss, D.T, Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*, 63, 289-298.
- Sullivan, E.V., Fama, R., Rosenbloom, M.J., y Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16, 74-83.
- Sullivan, E. V., Harris, A. y Pfefferbaum, A. (2010). Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Research & Health*, 33, 127-143.
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J. y Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 611-621.
- Swendsen, J., Conway, K.P., Degenhardt, L., Glantz, M., Jin, R., Merikangas, K.R., ... Kessler, R.C. (2010). Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10- year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction*, 105, 1117-28.
- Szerman, N., Arias –Horcajadas, F., Vega, P., Babín, F., Mesías, B., Basurte, I., Morant, C., Ochoa Mangado E., Poyo Calvo F. (2011). Estudio piloto sobre la prevalencia de patología dual en pacientes en tratamiento en la Comunidad de Madrid. *Adicciones*, 23 (3), 249-255.

- Tirapu, J., Landa, N., y Lorea, I. (2003). Sobre las recaídas, la mentira y la falta de voluntad de los adictos. *Adicciones*, 15, 7-16.
- Tomasi, D., et al. (2010). Disrupted functional connectivity with dopaminergic midbrain in cocaine abusers. *PLoS ONE*, 5:e10815.
- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodríguez, E., Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 26-30.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Orozco-Giménez, C., and Pérez-García M. (2004a), Clinical Implications and Methodological Challenges in the Study of the Neuropsychological Correlates of Cannabis, Stimulant, and Opioid Abuse. *Neuropsychology Review*, 14, 1-41.
- Verdejo, A., Orozco-Gimenez, C., Sánchez-Jofre, M.M., de Arcos, F.A. y Pérez- García, M. (2004). The impact exerted by severity of recreational drug abuse on the different components of the executive function. *Revista de Neurología*, 38, 1109-1116.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Aguilar de Arcos, F. Pérez-García, M. (2005). Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addictive Behaviors*, 30, 89-101.
- Verdejo-García, A., Perales, J.C. y Pérez-García, M. (2007a). Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addictive Behaviors*, 32, 950-966.
- Verdejo-García, A. y Pérez-García, M. (2007b). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190, 517-530.
- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., López-Torrecillas, F. y Pérez-García, M. (2006b). Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addictive Behaviors*, 31, 1373-1382.

- Verdejo García, A., Pérez García, M. y Bechara, A. (2006a). Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Current Neuropharmacology*, 4, 17-31.
- Verdejo-García, A., y Bechara, A. (2009b). Neuropsicología y drogodependencias: evaluación, impacto clínico y aplicaciones para la rehabilitación. En M. Pérez García (Eds.), *Manual de Neuropsicología clínica*, 179-208. Madrid: Pirámide.
- Verdejo García, A., y Bechara, A. (2009a). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56 (1), 48-62.
- Verdejo A., y Tirapu J. (2011). Modelos neuropsicológicos de adicción. En: Pedrero EJ, coord. *Neurociencia y adicción*. Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías.
- Verheul, R. (2001). Comorbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *European Psychiatry*, 16, 274-282.
- Verheul, R., Van den Brink, W. (2000). The role of personality pathology in the etiology and treatment of substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 13, 163-169.
- Vik, P.W., Cellucci, T., Jarchow, A. y Hedt, J. (2004). Cognitive impairment in substance abuse. *Psychiatric Clinics of North America*, 27, 97-109.
- Volkow, N.D. (2007). Adicction and Co-occurring mental disorders. Director´s perspective. *NIDA Notes*, 21.2.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., ... Swanson, J.M. (2010). Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*, 49, 2536-2543.
- Wang, W., et al. (2010). Changes in functional connectivity of ventral anterior cingulate cortex in heroin abusers. *Chinese Medical Journal*, 123, 1582-1588.
- Whitlow, C.T., Liguar A., Livengood L.B., Hart S.L., Mussat-Whitlow B.J., Lamborn C.M., et al. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, 107-111.

- Woicik, P.A., Moeller, S.J., Alia-Klein, N., Maloney, T, Lukasik, T.M., Yeliosof, O., et al. (2009).The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1112-1122.
- Yuan, K., Qin, W., Dong, M., Liu, J., et al. (2010). Combining spatial and temporal information to explore resting-state networks changes in abstinent heroin-dependent individuals. *Neuroscience Letters*, 475, 20-24.
- Yücel, M., y 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, 33-39.
- Yücel, M., Lubman, D.I., Solowij, N. y Brewer, W.J. (2007). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 957-968.

## **ARTÍCULOS EN LOS QUE SE BASA LA TESIS**

## **ARTÍCULOS EN LOS QUE SE BASA LA TESIS**

- 1). Coullaut-Valera R., Arbaiza I., de Arrue R., Coullaut-Valera J., Bajo R. (2011). Deterioro cognitivo asociado al consumo de sustancias psicoactivas. *Actas Españolas de Psiquiatría* 39 (3):168-173.
  
2. Coullaut-Valera R., Arbaiza I., Bajo R., Arrúe R., López ME., Coullaut-Valera J., Correas A., López-Sanz D., Maestu F., Papo D. (2014). Drug polyconsumption is associated with synchronization of brain electrical-activity at rest and in a counting task. *International Journal of Neural Systems*. Feb;24(1):1450005. doi: 10.1142/S0129065714500051. Epub 2013 Dec 5.
  
- 3). Arbaiza I., Coullaut-Valera R., Correar A., Coulluat-Valera J., Bajo R. (2014). Diferencias de personalidad y síndromes clínicos en el drogodependiente. (*Actas de Psiquiatría*: Pendiente de publicación).

## **ARTÍCULOS DE AUTOR**

## **ARTÍCULOS DE AUTOR**

Coullaut-Valera J., Arbaiza I., Coullaut-Valera R., Ortiz T. (2007). Alteraciones de la onda P300 en el lóbulo occipital en pacientes depresivos. *Actas Españolas Psiquiatría*. 35(4):243-248