

Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Medicina



Personalidad e impulsividad como factores predictores de pronóstico en dependencia de cocaína y patología dual grave

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Sonia Carratalá Monfort

Dirigida por:

Gonzalo R. Haro Cortés

Ana Benito Delegido

VALENCIA

2016



A la atención del Director/a del Departamento de MEDICINA

D.D^a JUAN FRANCISCO LISON PARRAGA

Por la presente le comunico que, como Director/es de la Tesis Doctoral presentada por:

D.D^a SONIA CARRATALÁ MONFORT

cuyo título es: PERSONALIDAD E IMPULSIVIDAD COMO FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO EN DEPENDENCIA DE COCAÍNA Y PATOLOGÍA DUAL GRAVE

que considero/amos que el trabajo realizado ha sido satisfactorio y por ello solicito/amos que se proceda a tramitar su presentación, lectura y defensa

dentro del Departamento de MEDICINA

de acuerdo con la Normativa establecida.

Atentamente

Castellón _____ a 13 de Diciembre de 20 16

Dr.D/Dra.Dña. GONZALO HARO CORTÉS Dr.D/Dra.Dña. ANA BENITO DELEGIDO Dr.D/Dra.Dña. _____

Nombre y firma de el /los Director/es de la Tesis Doctoral

AGRADECIMIENTOS

Al final de la carrera de fondo que ha supuesto este trabajo y volver la mirada atrás, me hace feliz observar a todos los que me han impulsado y alentado durante este proyecto.

En primer lugar, gracias a mis padres por permitirme el acceso a vivir la medicina. A ellos y a mis hermanos debo el primer paso.

Al doctor José Ramón Díaz le debo el impulso inicial. Siempre dispuesto a ayudar, no cesaba de insistir en que había que iniciar un proyecto de Tesis doctoral. Ha sido un gran ejemplo a nivel personal y laboral.

Mi más profundo y sentido agradecimiento a mis directores, los doctores Gonzalo Haro y Ana Benito. El doctor Gonzalo Haro me motivó en este proyecto y con gran perseverancia ha estado hasta el final junto a la doctora Ana Benito, cuyo apoyo ha sido fundamental. Si en algún momento sus fuerzas han flaqueado, a mí sólo me han transmitido apoyo y enseñanzas.

Este proyecto ha sido posible en el marco del grupo de investigación TXP, la colaboración de sus miembros ha sido importante en diversos puntos del trabajo, y en especial la dedicación que han tenido a la IPP Sonia Francés, Gema Calvo y Mihaela Dalae, dispuestas a lidiar con las dificultades que se presentasen.

Gracias a mis compañeros de servicio en el Hospital General de Castellón, que han estado cerca y me han brindado su apoyo en todo momento.

A mis amigos y amigas, que han escuchado pacientemente acerca de esta Tesis. Gracias por su comprensión.

Gracias de corazón a mi marido, Jose y a mis hijos Pau y Aina. Mi familia ha formado parte de esta carrera, ha sido una carrera familiar, a mi lado y facilitándome el camino.

De manera especial me gustaría resaltar el apoyo de mis directores y mi marido, porque son quienes me han mantenido en la carrera, y han tenido la suficiente sensibilidad para detectar los momentos en los que más los necesitaba.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Adicción a la cocaína: epidemiología, comorbilidad, etiología y tratamiento	19
1.2. Impulsividad	25
1.2.1. Definición y evaluación de la impulsividad	25
1.2.2. Relación de la impulsividad con la adicción a la cocaína, la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad	31
1.2.3. Neurobiología de la impulsividad	33
1.2.4. Neurotransmisores implicados en la impulsividad	38
1.3. Inhibición Prepulso (IPP)	43
1.3.1. Definición y evaluación de la IPP	43
1.3.2. Relación de la IPP con la adicción a la cocaína, la esquizofrenia y los trastornos de personalidad	46
1.3.3. Neurobiología de la IPP	49
1.3.4. Neurotransmisores implicados en la IPP	53

2. <u>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	55
2.1. Justificación del estudio	57
2.2. Hipótesis	59
2.3. Objetivos	60
3. <u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	63
3.1 Diseño del estudio	64
3.2. Muestra	64
3.3. Instrumentos	67
3.3.1. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional	67
MINI (Sheehan y cols., 1998)	
3.3.2. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de dependencia	68
de sustancias	
3.3.3. Escala de severidad de la dependencia de	69
sustancias (SDS; González-Saiz y Salvador-Carrulla, 1998)	
3.3.4. Examen Internacional de los Trastornos de	69
Personalidad Módulo DSM-IV (IPDE; Loranger et al., 1994)	
3.3.5. Escala de impulsividad de Barratt (BIS-11; Patton et	70
al., 1995)	
3.3.6. Escala de control de los impulsos Ramón y Cajal	72
(ECIRyC; Ramos, Gutiérrez-Zotes y Sáiz, 2002)	
3.3.7. Tarea de Señal de Stop	74
3.3.8. Tarea de reforzamiento diferencial de tasas bajas (tarea	75
de demora de respuesta: DRLR)	
3.3.9. Inhibición prepulso (IPP)	76

3.6. Procedimiento	82
3.7. Variables incluidas en el estudio	84
3.7.1. Variables sociodemográficas	84
3.7.2. Variables clínicas	84
3.7.3. Grupo de pertenencia	84
3.7.4. Variables de impulsividad	85
3.7.5. Variables de la inhibición prepulso	85
3.8. Análisis de datos	85
4. <u>RESULTADOS</u>	89
4.1. Abandonos	91
4.2. Resultados descriptivos sociodemográficos	92
4.3. Comparaciones según grupo de pertenencia	95
4.3.1. Sociodemográficas	97
4.3.2. Psicopatología	101
4.3.3. Impulsividad	104
4.3.3.1. Puntuación en la escala de Barrat	104
4.3.3.2. Puntuación en la escala Ramón y Cajal	110
4.3.3.3. Prueba de Stop	111
4.3.3.4. DRLR	117
	121

4.3.5. Inhibición prepulso (IPP)	
4.3.5.1. Reactividad o magnitud de la respuesta de sobresalto	121
4.3.5.2. Porcentaje de IPP	126
4.3.6. Correlaciones	134
5. <u>DISCUSIÓN</u>	141
5.1. Aspectos sociodemográficos	143
5.2. Impulsividad, adicciones y trastornos de la personalidad	144
5.3. Suicidio, adicciones y trastornos de la personalidad	149
5.4. Esquizofrenia, impulsividad e IPP	150
5.5. IPP como marcador de salud o buen pronóstico terapéutico	153
5.6. Limitaciones generales	155
5.7. Limitaciones en relación a la IPP	157
6. <u>CONCLUSIONES</u>	161
7. <u>ANEXOS</u>	165
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	171

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

Tabla 1.- Algunas de las conceptualizaciones más importantes de la impulsividad (tomada de Gutiérrez-Zotes (2000) por Ramos-Brieva, Gutiérrez-Zotes y Saiz-Ruiz, 2002).	22
Tabla 2: Número de abandonos y participantes finales en los instrumentos y pruebas de evaluación de la impulsividad	79
Tabla 3: Número de abandonos, no respondedores, no válidos y participantes finales en la evaluación de la inhibición prepulso	92
Tabla 4: Media de edad en los diferentes grupos	98
Tabla 5: Puntuaciones medias de los grupos en la subescala cognitiva de la escala de Barratt	105
Tabla 6: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala cognitiva de la escala de Barratt	105
Tabla 7: Puntuaciones medias de los grupos en la subescala motora de la escala de Barratt	106
Tabla 8: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala motora de la escala de Barratt	107
Tabla 9: Puntuaciones medias de los grupos en la subescala impulsividad no planificada de la escala de Barratt	108
Tabla 10: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala impulsividad no planificada de la escala de Barratt	108
Tabla 11: Puntuaciones medias de los grupos en impulsividad total de la escala de Barratt	109
Tabla 12: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en impulsividad total de la escala de Barratt	109
Tabla 13: Puntuaciones medias de los grupos en la escala Ramón y Cajal	110
Tabla 14: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la escala Ramón y Cajal	111
Tabla 15: Tiempo medio de reacción de los grupos a las letras en la prueba de stop	112
Tabla 16: ANOVA del tiempo medio de reacción de los grupos a las letras en la prueba de stop	112
Tabla 17: Tiempo medio de reacción de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop	113
Tabla 18: ANOVA del tiempo medio de reacción de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop	113

Tabla 19: Demora media de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop	114
Tabla 20: ANOVA de la demora media de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop	115
Tabla 21: Porcentaje de respuestas correctas de los grupos en la prueba de stop	116
Tabla 22: ANOVA del porcentaje de respuestas correctas de los grupos en la prueba de stop	116
Tabla 23: Número medio de respuestas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	117
Tabla 24: ANOVA del número medio de respuestas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	118
Tabla 25: Media de recompensas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	119
Tabla 26: ANOVA de la media de recompensas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	119
Tabla 27: Ratio de eficacia de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	109
Tabla 28: ANOVA del ratio de eficacia de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	121
Tabla 29: Media de la diferencias de intensidades en el grupo control	122
Tabla 30: Media de las diferencias de intensidades en el grupo de cocaína sin trastorno de personalidad ni psicosis	123
Tabla 31: Media de las diferencias de intensidades en el grupo de cocaína con trastorno de personalidad	124
Tabla 32: Media de las diferencias de intensidades en el grupo de cocaína con psicosis	124
Tabla 33: Media de las diferencias de intensidad por grupos	125
Tabla 34: ANOVA de la media de las diferencias de intensidad por grupos	126
Tabla 35: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo control	127
Tabla 36: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo de cocaína sin trastorno de personalidad ni psicosis	127
Tabla 37: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo de cocaína con trastorno de la personalidad	128
Tabla 38: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo de cocaína con psicosis	128
Tabla 39: Medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 30 ms	129
Tabla 40: ANOVA de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 30 ms	117

Tabla 41: Medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 60 ms	131
Tabla 42: ANOVA de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 60 ms	131
Tabla 43: Medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 120 ms	132
Tabla 44: ANOVA de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 120 ms	133
Tablas 45 y 46: Correlación entre la inhibición prepulso y las diferentes escalas de impulsividad	134-135
Tabla 47, 48 y 49: Correlación del riesgo suicida con las escalas de impulsividad, la IPP y la gravedad de la adicción	136-138

FIGURAS:

Figura 1: Áreas del córtex prefrontal (tomada de Celma, 2015)	34
Figura 2: Distribución cerebral de las monoaminas (tomado de Díaz, 2010)	41
Figura 3: Representación esquemática de los efectos de un estímulo de prepulso	45
Figura 4: Circuito de la inhibición prepulso y su modulación (tomada de Kohl et al., 2013)	52
Figura 5: Factores que influyen en el circuito de la IPP (tomada de Blumenthal, 2015)	53
Figura 6: Ejemplo de respuesta de parpadeo	80
Figura 7: Ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo simple	80
Figura 8: Ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo con prepulso a 30 ms	81
Figura 9: Ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo con prepulso a 60 ms	81
Figura 10: Ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo con prepulso a 120 ms	82
Figura 11: Distribución de la muestra por estado civil	93
Figura 12: Nivel de formación de la muestra en porcentajes	93
Figura 13: Distribución de la ocupación de la muestra	94
Figura 14: Distribución de la convivencia en la muestra	95
Figura 15: Distribución de la muestra por grupos diagnósticos	95
Figura 16: Centro de procedencia según grupo de diagnóstico	96
Figura 17: Distribución del sexo en los diferentes grupos diagnósticos	97
Figura 18: Estado civil en los grupos diagnósticos	98

Figura 19: Formación con respecto a los grupos diagnósticos	99
Figura 20: Distribución de la ocupación en los grupos diagnósticos	100
Figura 21: Convivencia en los grupos de diagnóstico	101
Figura 22: Dependencia de sustancias diferentes a la cocaína en los grupos diagnósticos	102
Figura 23: Gravedad de dependencia a la cocaína en los diferentes grupos diagnósticos	102
Figura 24: Riesgo de suicidio en los diferentes grupos diagnósticos	103
Figura 25: Presencia de trastornos de la personalidad en los grupos estudiados	105
Figura 26: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala cognitiva de la escala de Barratt	106
Figura 27: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala motora de la escala de Barratt	107
Figura 28: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala impulsividad no planificada de la escala de Barratt	108
Figura 29: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en impulsividad total de la escala de Barratt	110
Figura 30: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la escala Ramón y Cajal	111
Figura 31: Gráfico del tiempo medio de reacción de los grupos a las letras en la prueba de stop	112
Figura 32: Gráfico del tiempo medio de reacción de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop	114
Figura 33: Gráfico de la demora media de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop	115
Figura 34: Gráfico del porcentaje de respuestas correctas de los grupos en la prueba de stop	117
Figura 35: Gráfico del número medio de respuestas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	118
Figura 36: Gráfico de la media de recompensas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	120
Figura 37: Gráfico del ratio de eficacia de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)	121
Figura 38: Gráfico de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 30 ms	130
Figura 39: Gráfico de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 60 ms	132
Figura 40: Gráfico de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 120 ms	121

INTRODUCCIÓN

1.1. Adicción a la cocaína: epidemiología, comorbilidad, etiología y tratamiento

Actualmente el consumo de cocaína tiene una alta prevalencia en todo el mundo. Se trata de la segunda droga ilegal más consumida en Europa después del cannabis y es la droga estimulante ilegal más consumida en Europa (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), 2014; 2015). Se estima que un 4,2% de los adultos en Europa han consumido alguna vez cocaína y que unos 2,2 millones de adultos jóvenes de 15 a 34 años (1,7 % de este grupo de edad) consumieron cocaína en 2013 (OEDT, 2014). En la Comunidad Europea, España es uno de los países con índices más elevados: un 10% de la población adulta ha consumido alguna vez cocaína y en 2013 la tasa de incidencia se situaba en 1,2/1000 habitantes. Además, la cocaína es la sustancia que más admisiones a tratamiento causa (38%) y que más urgencias hospitalarias provoca de las urgencias relacionadas con sustancias (45%) (OEDT, 2015). Por ello, el consumo de cocaína constituye un problema de salud dentro del ámbito de las drogodependencias cuya importancia viene dada por las graves consecuencias sociales y económicas que produce (Navarro, 2015).

Los criterios diagnósticos del DSM-5 (American Psychiatric Association (APA), 2014) de trastorno por consumo de cocaína son:

- A. Un modelo de consumo de cocaína que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:
 - 1. Se consume cocaína con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
 - 2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de cocaína.

3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la cocaína, consumirla o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cocaína.
5. Consumo recurrente de cocaína que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de cocaína a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de cocaína provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de cocaína en situaciones en las que provocan un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de cocaína a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ella.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de cocaína para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de cocaína.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:
 - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de la cocaína.
 - b. Se consume la cocaína (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

La adicción a la cocaína se caracteriza por una persistente y alta susceptibilidad a la recaída. El hecho de que el uso sea habitualmente de modo compulsivo se asocia con múltiples trastornos cardiovasculares, neurológicos y psiquiátricos, siendo habitual la comorbilidad. Un 73,4% de los adictos a la cocaína tienen un diagnóstico dual y éste está asociado a una mayor gravedad del problema, una mayor discapacidad para el sujeto y un peor curso en su evolución (Navarro, 2015). En nuestro país, se ha encontrado que, en consumidores de cocaína en tratamiento ambulatorio, la prevalencia de comorbilidad psicopatológica a lo largo de la vida era del 61,8%, destacando los trastornos del estado de ánimo (34,5%), seguidos de los trastornos de ansiedad (22,7%) y de los trastornos psicóticos (15,5%) (Araos *et al.*, 2014). Además, un 20% presentaba trastorno de personalidad antisocial y un 21% trastorno límite de la personalidad (Araos *et al.*, 2014).

La prevalencia del consumo de cocaína en pacientes con esquizofrenia varía entre el 22% y el 50% (Roncero, Ramos, Collazos y Casas, 2001). El consumo de cocaína es cuatro veces más frecuente en pacientes con esquizofrenia que en sujetos sin diagnóstico y además presentan un patrón de consumo más intermitente que la población general, que se ha relacionado con la gravedad de la sintomatología tanto positiva como negativa (Arias *et al.*, 2013). Los pacientes con esquizofrenia con adicción a la cocaína tienen mayores niveles de *craving* en el periodo temprano de su tratamiento de la adicción que los pacientes sin esquizofrenia (Arias *et al.*, 2013). Por su parte, los cocainómanos con un diagnóstico inicial de esquizofrenia presentan más problemas de abuso y dependencia del alcohol y problemas psicosociales y mayor número de conductas antisociales (Roncero *et al.*, 2001). Además, el abuso de cocaína podría disminuir la efectividad de los neurolépticos y facilitar la aparición de efectos secundarios como distonía aguda y discinesia tardía (Roncero *et al.*, 2001).

En los sujetos con trastorno antisocial de la personalidad (TAP), la prevalencia del abuso de drogas es del 10.3% (Compton, Conway, Stinson, Colliver y Grant, 2005), mientras que la prevalencia del TAP en sujetos con adicción a la cocaína se ha cifrado en más del 40% (Fernández-Montalvo y Lorea, 2007). La comorbilidad de TAP y adicción a la cocaína se asocia con dificultad para alcanzar la abstinencia con frecuentes recaídas en el consumo, baja adherencia al tratamiento y abandono del mismo, consumos importantes de otras sustancias, uso abusivo y erróneo de los psicofármacos, deterioro de la relación paciente-terapeuta y conductas violentas (López *et al.*, 2007).

En sujetos con trastorno límite de la personalidad, entre el 19 y el 87% cumplen criterios para trastorno por uso de sustancias diferentes al alcohol (Calvo, Valero, Ferrer, Barral y Casas, 2016). En sujetos con adicción a la cocaína, la prevalencia del trastorno límite de la personalidad oscila entre el 11 y el 40% (Fernández-Montalvo y Lorea, 2007). La comorbilidad entre el trastorno límite y la adicción a la cocaína se asocia con peor evolución y pronóstico, con un patrón de abuso de drogas más grave, mayor número de comportamientos autodestructivos y más intentos de suicidio (Calvo *et al.*, 2016).

Entre los factores etiológicos de la adicción a la cocaína se han considerado aspectos genéticos, psicológicos y ambientales. Con respecto a los factores psicológicos, en los últimos años se ha prestado una especial atención a la relación de los trastornos adictivos con la impulsividad. La vinculación entre la impulsividad y los trastornos por uso de cocaína se ha evaluado principalmente con tres tipos de estudios: de comorbilidad psiquiátrica, de psicología experimental y estudios genéticos y endofenotipos.

Estudios de comorbilidad psiquiátrica: Existen bastantes estudios que confirman la elevada prevalencia de los trastornos por uso de cocaína entre

pacientes diagnosticados de patologías caracterizadas por importantes síntomas de impulsividad como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos límite y antisocial de la personalidad, los trastornos por de control de impulsos y la esquizofrenia (Calvo, Valero, Ferrer, Barral, y Casas, 2016; Miguel *et al.*, 2016). En estos pacientes, se considera que la dificultad en la inhibición conductual podría ser un elemento esencial en el desarrollo de la dependencia de cocaína.

Estudios de psicología experimental: Existen numerosos trabajos que han puesto de relieve las elevadas puntuaciones en cuestionarios que miden impulsividad o dimensiones propias de la impulsividad en sujetos consumidores de cocaína (Dawe y Loxton, 2004). Cuando se ha evaluado la impulsividad con pruebas conductuales los datos apuntan en el mismo sentido.

Estudios genéticos y endofenotipos: Se ha encontrado que algunos polimorfismos asociados a los trastornos psiquiátricos donde predomina la impulsividad también se asocian con la dependencia por cocaína o alcohol (Kreek, Bart, Lilly, LaForge y Nielsen, 2005). Más concretamente, se han implicado polimorfismos relacionados con los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y cannabinoides. Así, los estudios de asociación genética han encontrado polimorfismos del receptor DRD2 relacionados con pacientes dependientes de la cocaína así como con sujetos impulsivos. En el sistema serotoninérgico, el polimorfismo para el transportador de serotonina (VNTR 9/12 y A218C TPH) se ha asociado de igual manera a la dependencia de cocaína y a la impulsividad. Por último, el polimorfismo para el receptor cannabinoide CB1 se ha relacionado con abuso de sustancias y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Sin embargo, los estudios genéticos requieren de muestras amplias y son muy costosos. En cambio, se pueden realizar estudios con endofenotipos, que se pueden llevar a cabo con presupuestos más modestos y con una menor muestra de pacientes. En

este sentido, en relación al consumo de cocaína se ha observado supresión del potencial evocado de latencia media P50, y disminución de la inhibición prepulso (Preller *et al.*, 2013).

En cuanto al tratamiento de la adicción a la cocaína, sigue siendo una cuestión pendiente. Las únicas intervenciones primarias con evidencia de eficacia son los enfoques conductuales (Dürsteler *et al.*, 2015). El Programa de Reforzamiento Comunitario más terapia de incentivo (*CRA+Vouchers*) se considera tratamiento bien establecido y la terapia cognitivo conductual (Prevención de recaídas) se considera un tratamiento probablemente eficaz (Secades y Fernández, 2001). No obstante, no está claro si la CRA lleva a la abstinencia a largo plazo, ya que su efecto tiende a disminuir tras el tratamiento (Dürsteler *et al.*, 2015). Además, el impacto de los enfoques conductuales es limitado por varias razones: requieren importantes inversiones en los sistemas de dispensación de cuidados y profesionales entrenados; la terapia cognitivo conductual, cognitivamente más demandante, no se adapta a todos los pacientes; y tienen tamaños de efecto moderados en términos de abstinencia y retención (Dürsteler *et al.*, 2015).

En la actualidad tampoco hay ninguna farmacoterapia considerada totalmente efectiva (Skolnick, 2015). Después de casi tres décadas de intensa investigación, no hay disponible ninguna medicación con efectividad bien establecida, ni hay ninguna medicación aprobada para la dependencia a la cocaína por ninguna autoridad reguladora de los fármacos (Dürsteler, 2015). Por eso, existe interés en tratar los trastornos por uso de sustancias con biológicos: la idea es reducir (e, idealmente, eliminar) el consumo de la sustancia alcanzando su órgano diana: el sistema nervioso central (Skolnick, 2015). Se están explorando en ensayos clínicos tres enfoques: 1) vacunas que estimulan la producción de anticuerpos dirigidos contra una droga de abuso, 2) anticuerpos monoclonales que se unen a una droga de

abuso, y 3) enzimas genéticamente modificadas que aceleran el metabolismo de las drogas (Skolnick, 2015). En este sentido, se han obtenido resultados positivos en los ensayos de prueba iniciales de una vacuna para la cocaína (Skolnick, 2015).

Dado que ninguno de los tratamientos actualmente disponibles es totalmente eficaz en el tratamiento de la adicción a la cocaína, la prevención de su consumo se considera un reto social prioritario en la lucha contra la adicción. Con este propósito, la obtención de marcadores psicofisiológicos que permitan detectar a los sujetos más vulnerables a desarrollar un trastorno por consumo de cocaína facilitaría la realización de campañas de prevención más eficaces dirigidas a la población con mayor riesgo en mostrar este uso compulsivo de la droga (Navarro, 2015).

1.2. Impulsividad

1.2.1. Definición y evaluación de la impulsividad

La impulsividad es un rasgo del temperamento o la personalidad que ha estado presente, en uno u otro grado, a lo largo de la evolución del ser humano (Celma, 2015). En la literatura existen diversas definiciones de impulsividad, aunque de modo general suele denominarse impulsividad a la desinhibición o falta de control del pensamiento y de la acción. Más concretamente, es la tendencia hacia la acción precipitada, sin plan ni previsión y sin reflexión ni deliberación (Alloy *et al.*, 2009; Dawe y Loxton, 2004). Es la tendencia incontrolable de involucrarse en acciones súbitas para gratificación o placer y la predisposición hacia reacciones no planificadas a estímulos internos o externos sin considerar sus consecuencias negativas (Etain *et al.*, 2013; Fineberg *et al.*, 2014). También ha sido conceptualizada como una dimensión cognitiva que refleja la falta de planificación y preocupación sobre la conducta futura (Etain *et al.*, 2013). Por su parte, Barratt definió la impulsividad como “un rasgo de personalidad nuclear que conlleva

dificultades para inhibir respuestas, la búsqueda de novedad y la incapacidad para posponer gratificaciones” (Inuggi *et al.*, 2014). En la tabla 1 se resumen algunas de las definiciones dadas a este concepto.

Tabla 1: Algunas de las conceptualizaciones más importantes de la impulsividad (tomada de Gutiérrez-Zotes (2000) por Ramos-Brieva, Gutiérrez-Zotes y Saiz-Ruiz, 2002).

Ramos Brieva JA, et al. ESCALA DE CONTROL DE LOS IMPULSOS «RAMÓN Y CAJAL» (ECIRyC). DESARROLLO, VALIDACIÓN Y BAREMACIÓN

TABLA 1. Algunas de las conceptualizaciones más importantes de impulsividad (tomada de Gutiérrez-Zotes, 2000)

English (1928):	Conducta sin ningún pensamiento
Demont (1933):	Acción del instinto sin recurso a restricciones del yo
Murray (1938):	Tendencia a responder rápidamente y sin pensar, dificultad en refrenar la propia conducta y a ser espontáneo
Hinslie y Shatzky (1940):	Acción rápida de la mente sin previsión o juicio consciente
Grayson y Tolman (1950):	Conductas que aparecen sin inhibición, sin reflexión, sin adecuada planificación, sin contemplación de las consecuencias, con un sentido de la inmediatez y espontaneidad
Smith (1952):	Conducta humana sin un adecuado pensamiento
Frosch y Wortis (1954):	Actos impulsivos como síntoma (más o menos aislado, usualmente repetitivo e incluye las perversiones, el impulso neurótico y la crisis catatímica) y como carácter (la impulsividad domina como el rasgo más identificable y no se limita a un único síntoma)
Shapiro (1965):	Usa el término «estilo impulsivo» describiendo aquellos individuos cuyo comportamiento es generalmente impulsivo por naturaleza
Kagan (1965, 1966):	Actuación en la improvisación del momento, de un modo rápido, espontáneo y no planificado
Glueck y Glueck (1968):	Lo patognomónico es la repetición del comportamiento desviado y no la unicidad del comportamiento desviado
Eysenck y Eysenck (1967, 1969):	Extroversión mal adaptada
Eysenck et al. (1985):	Acción sin pensar ni evaluar el riesgo que envuelven las acciones. <i>Venturesomeness</i> es la característica de las personas que son completamente conscientes de los riesgos de la acción que llevan a cabo y aún así deciden hacerlo
Douglas (1972):	Incapacidad para sustentar la atención
Barratt y Patton, (1983); Eysenck y Eysenck, (1977); Buss y Plomin, (1975):	Incapacidad para planificar
Zuckerman, Eysenck y Eysenck (1978):	Búsqueda de sensaciones como un tipo de extroversión dominante, impulsiva, no conformista y desinhibida
Barrat y Patton, (1983); Prior y Sanson (1986); Buss y Plomin (1975):	Actuar sin pensar, con tendencia a responder rápidamente a estímulos más que a inhibir respuestas
Gray, Owen, Davis y Tsaltas, (1983):	Fallo para aplazar una respuesta que conducirá a un castigo o un déficit en el aprendizaje de la evitación pasiva
Rodríguez, Mischel y Shoda, (1989):	Incapacidad para posponer la gratificación, el comportamiento motor incontrolado y un estilo de respuesta que favorece la acción sobre la reflexión
Eysenck y Mc Gurk, (1980); Schalling, Edman, Asberg y Orelund (1988):	Fallo para evaluar una situación de riesgo o peligro. La impulsividad está relacionada con la psicopatología, especialmente del tipo antisocial
Milich y Kramer (1985); Gerbing, Ahadi, Patton, (1987); White (1994):	Sugieren que la impulsividad no sea definida como un constructo unitario
Barrat (1985, 1987):	Variable de personalidad perteneciente a una dimensión más amplia orientada a la acción, ortogonal a un grupo caracterizado por síntomas de melancolía y a una tercera dimensión independiente, la socialización. Tiene un componente cognitivo, otro motor y otro de planificación
Oas (1983):	Tendencia persistente caracterizada por ausencia de reflexión y demora
Lorr y Wunderlich (1985):	La no resistencia a un deseo y la respuesta inmediata a un estímulo
Cloninger (1986,1987):	La denomina búsqueda de novedades. Una tendencia a reaccionar con excitación o estimulación a estímulos nuevos, señales de recompensas potenciales, o señales de mitigación potencial del castigo, llevando a una búsqueda activa de posibles recompensas y evitación de posibles castigos
Dickman (1990); Brunas-Wagstaff, Berquist, Wagstaff (1994):	Dos subcategorías no correlacionadas: impulsos funcionales, los cuales benefician a los individuos (asociada con entusiasmo y tendencia a la aventura y actividad) y los impulsos disfuncionales (vinculada con desorden), que llevan al sujeto a la realización de conductas con consecuencias negativas. La funcional procesa rápido la información, la disfuncional procesa menos rápido y es susceptible de ser cognitivamente interferida
Zuckerman et al. (1993):	La búsqueda de sensaciones impulsivas es una tendencia a actuar sin pensar, con preferencia por amigos impredecibles y gusto por las sensaciones excitantes

Según Dalley, Everitt y Robbins (2011), la impulsividad es un constructo multidimensional en el que encontramos varios tipos de impulsividad, resultantes de diversos procesos cognitivos dentro de la misma persona. Tres factores son generalmente aceptados como aspectos separados pero incluidos en la misma categoría: impulsividad atencional, impulsividad motora e impulsividad no planificada (Fineberg *et al.*, 2014; Powers *et al.*, 2013). Algunos autores focalizan en dos aspectos del mismo constructo: pobre inhibición de la respuesta (acción impulsiva) y pobre demora de la gratificación (elección impulsiva) (Grant y Chamberlain, 2014). Otros consideran cuatro dimensiones de la impulsividad: urgencia, falta de premeditación, falta de perseverancia y búsqueda de sensaciones (Stautz y Cooper, 2013). Hay evidencias que indicarían la existencia de distintos substratos neurobiológicos subyacentes a cada uno de los componentes de la impulsividad (Dalley *et al.*, 2011).

A pesar de su importancia, la investigación sobre la definición y la evaluación de la impulsividad tiene todavía diversos problemas. Según Ávila y Parcet (2001), los principales son los siguientes:

- 1) La multifactorialidad del constructo, que obliga a tener en cuenta los distintos subtipos de impulsividad, independientes entre sí y en los que diversos estudios no se ponen de acuerdo en delimitar. Existen muchas pruebas y medidas de impulsividad que se aplican como identificadoras del concepto sin conocer qué miden realmente y cuál es la relación con otras medidas. Este hecho es tremendamente relevante para entender la literatura, porque existen numerosos trabajos basados en una sola medida sin detallar qué subtipo de impulsividad están evaluando.

2) Existe una baja correlación entre diversas medidas de impulsividad, especialmente si éstas comparan informes y autoinformes con medidas de laboratorio, aunque los algunos estudios sí han mostrado correlaciones más elevadas.

3) La falta de un marco teórico adecuado para el estudio de la impulsividad. La aproximación al estudio de la impulsividad se ha caracterizado por ser empírica sin existir un marco teórico predominante. Algunos estudios para explicar la impulsividad en psicopatología infantil centran el déficit en la modulación de la respuesta, es decir, en la capacidad para modificar o inhibir respuestas dominantes y previamente recompensadas. La modulación de respuesta requiere, por tanto, capacidad de reflexión sobre las nuevas contingencias tras la respuesta y reorganización de la conducta.

Se han utilizado muchos instrumentos para evaluar la impulsividad o el control inhibitorio, tanto en niños como en adultos, fundamentalmente autoinformes y pruebas de laboratorio (Ávila, 2004). No obstante, ninguno de estos instrumentos se ha podido considerar como estándar-oro para medir la impulsividad. El estudio de White *et al.* (1994) con más de 400 niños se ha convertido en un clásico en este sentido, ya que obtienen dos factores independientes, uno basado en pruebas de laboratorio y otro en autoinformes e informes de padres y maestros. Sin embargo, estudios posteriores han mostrado correlaciones más elevadas entre diversas medidas de impulsividad que hacen pensar que existen otros factores relevantes, entre los que destacaría la elección de las medidas de laboratorio (Kindlon, Mezzacappa y Earls, 1995; Olson, Schilling y Bates, 1999).

Siguiendo a Stevens *et al.* (2014), la impulsividad como un estado neurocognitivo se mide usando tareas neurocognitivas, mientras que el rasgo de personalidad impulsividad se evalúa usando cuestionarios de autoinforme como la

escala de impulsividad de Barrat (BIS-11; Patton, Stanford y Barratt, 1995) y la escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman (Zuckerman y Eysenck, 1978).

Para abordar la multifactorialidad de la impulsividad, hay dos categorías o paradigmas que se han usado históricamente y que incluyen dos procesos distintos conceptualmente, como son la impulsividad motora (conductual) y la impulsividad cognitiva (elección) (Bechara y Damasio, 2002; Bechara, Damasio y Damasio, 2000; Brunner y Hen, 1997; Evenden, 1999).

La impulsividad motora está relacionada con la inhibición conductual, que denota la incapacidad de un sujeto para inhibir adecuadamente pensamientos o acciones y se ha asociado a lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral (Bechara *et al.*, 2000). Para evaluar este paradigma se han utilizado pruebas como el "Continuous Performance Test" (CPT, Cooners, 1995) y la tarea de Stop (Logan, 1994).

La impulsividad cognitiva se refiere al grado de control de la conducta ejercido por las consecuencias inmediatas frente a la demora de las mismas. En este sentido, los sujetos impulsivos prefieren recompensas pequeñas pero inmediatas frente a mayores pero demoradas. Para evaluar este paradigma se utilizan pruebas como las tareas de juego de cartas o la tarea de refuerzo diferencial de tasas bajas (DRLR, McClure y Gordon, 1984). Existen numerosos estudios que han sugerido e implicado a la corteza prefrontal ventromedial en este tipo de impulsividad (Bechara y Damasio, 2002; Celma, 2015).

Cuando se han evaluado pacientes con trastorno por consumo de cocaína con estos paradigmas (impulsividad motora y cognitiva), se han encontrado alteraciones en la capacidad de inhibición medida con el CPT (Rodríguez *et al.*, 2006) y en la preferencia por recompensas a corto plazo (Dom, D'haene, Hulstijn y Sabbe, 2006).

Dado que el sustrato neurológico de la impulsividad, en cualquiera de sus formas, está localizado en el lóbulo frontal, específicamente en la corteza prefrontal, las medidas de impulsividad deberían relacionarse con manifestaciones comportamentales en la vida diaria. La impulsividad disfuncional correlaciona significativamente con casi todas las escalas de síntomas de disfunción prefrontal, con mayor tamaño del efecto en sujetos con adicciones (Adan 2012). Esto también sugiere que la impulsividad disfuncional representa un mal funcionamiento general, sin afectación específica de ningún dominio cognitivo.

La impulsividad funcional, en cambio, parece una característica más estable de la personalidad (Morales-Vives y Vigil-Colet, 2012), que se manifiesta en un mejor funcionamiento prefrontal y ejerce una protección sobre el comportamiento en la vida diaria, al menos en lo que se refiere al funcionamiento ejecutivo (Celma, 2015). En este sentido, cabe resaltar que la impulsividad no debe entenderse de forma exclusiva en el marco de la psicopatología. La impulsividad es también una conducta adaptativa que puede sustraernos de distintas amenazas, especialmente cuando la reacción impulsiva se produce en situaciones donde lo más prudente es activar un comportamiento en “modo ataque-huida”. No obstante, estos reflejos conductuales pueden ser disfuncionales en el mundo actual, ya que son pautas de comportamiento muy alejadas del contexto ambiental en el que inicialmente se desarrollaron para la supervivencia (Celma, 2015). Otro posible aspecto positivo de la impulsividad sería que el impulso ligado a la voluntad alienta la vitalidad para evitar la abulia y el estancamiento. El impulso ayuda a ser curiosos y creativos, a cambiar y adaptarnos, pero una constante avidez por las novedades junto a la intolerancia a la frustración pueden desembocar en conductas impulsivas disfuncionales (Celma, 2015).

Desde el punto de vista de una concepción dimensional de la impulsividad, podríamos unificar ambos puntos de vista, contemplándola como un rasgo que oscila entre dos extremos, el normal y el patológico, en la medida que dicho rasgo resulte adaptativo o desadaptativo para las relaciones del sujeto con su entorno. En este caso, la oscilación de la impulsividad a lo largo de ese *continuum* dependería de la existencia de un mayor o menor control de la misma, inhibición o no por parte del individuo (Ramos, Gutiérrez-Zotes y Sáiz, 2002).

El concepto de inhibición es fundamental para poder entender las bases neurales de la impulsividad. William James (1842-1910), padre de la psicología norteamericana, ya sugería que la inhibición *“no es un accidente ocasional; es un elemento esencial y constante de nuestra vida cerebral”* (citado en Bari y Robbins, 2013). Muchas de las conductas que se llevan a cabo son habitualmente automáticas y se realizan de forma rápida, con escasa o nula reflexión. En consecuencia, para poder producirse el comportamiento más apropiado, frecuentemente ciertas conductas automáticas deben ser suprimidas o inhibidas (Kim y Lee, 2011). Un fallo en este proceso de inhibición puede dar lugar a una conducta impulsiva o compulsiva.

1.2.2. Relación de la impulsividad con la adicción a la cocaína, la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad

Dado que la impulsividad es un rasgo que permanece estable a lo largo del tiempo y una dimensión temperamental de la personalidad potencialmente heredable, se ha asociado con la vulnerabilidad a desarrollar patología y trastornos mentales (Albein-Urios et al., 2012; Bari y Robbins, 2013; Kim y Lee, 2011).

Hay una fuerte asociación entre los trastornos por consumo de sustancias y la impulsividad, tanto autoinformada como en test de laboratorio (Jentsch *et al.*, 2014). Las medidas de impulsividad comportamentales y de cuestionarios son altas en pacientes con trastornos por consumo de sustancias, haciendo de esta dimensión un factor clave para la iniciación y mantenimiento de estos trastornos. La impulsividad podría predisponer a los sujetos hacia el trastorno por consumo de sustancias o podría ser un resultado del mismo (Ozten *et al.*, 2015). De hecho, la impulsividad es uno de los predictores más fuertes y consistentes del uso de sustancias (Alloy *et al.*, 2009; Dawe y Loxton, 2004).

Existen pocos estudios que estudien la impulsividad y la toma de riesgos en la esquizofrenia (Reddy *et al.*, 2014). Los pacientes con esquizofrenia suelen mostrar alta impulsividad autoinformada, pero los hallazgos en las tareas de desempeño basadas en la toma de riesgos varían, con pacientes mostrando a veces aversión al riesgo y falta de impulsividad y otras veces un aumento en la toma de riesgo impulsiva (Reddy *et al.*, 2014).

La importancia nuclear de la impulsividad en los trastornos de personalidad límite y antisocial queda reflejada en que está recogida en los criterios diagnósticos DSM-5 de los mismos. En concreto, en el TAP se recoge impulsividad o fracaso para planear con antelación y en el trastorno límite se recoge impulsividad en dos o más áreas que sea potencialmente autolesiva.

Además, se ha observado relación entre diferentes enfermedades mentales que comparten como característica la impulsividad patológica. En concreto, los trastornos por consumo de cocaína se han relacionado con una elevada prevalencia de los trastornos de la personalidad del grupo B, así como con complicaciones con psicosis tóxicas o inducidas. En estos tres tipos de trastornos mentales las

puntuaciones en escalas relacionadas con la impulsividad o el rendimiento en pruebas de impulsividad conductual están alterados (Celma, 2015)

1.2.3. Neurobiología de la impulsividad

El substrato neurológico aceptado de la impulsividad es el lóbulo frontal, concretamente la corteza prefrontal. Aunque todavía no es mucho lo que se conoce con certeza de las implicaciones de las áreas encefálicas en la impulsividad, los modelos experimentales con lesiones cerebrales y los de activación funcional permiten postular que la patogenia de los fenómenos impulsivos está relacionada con una hipofunción del lóbulo frontal, concretamente de la corteza prefrontal, una hipofunción límbica e hiperactividad del núcleo accumbens (Fuster JM, 2001).

El lóbulo frontal es el lóbulo más evolucionado de la escala filogenética y el último en madurar desde el punto de vista ontogénico del ser humano. Su mayor extensión y su relevancia funcional en la especie humana le permiten regular los procesos cognitivos y conductuales superiores. Las alteraciones en el funcionamiento frontal se han identificado en trastornos de hiperactividad, trastornos obsesivos-compulsivos, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson e incluso demencia fronto-temporal (Santangelo, Trojano, Barone, Grossi y Vitale, 2013) Del mismo modo, se ha llegado a asociar con personalidades antisociales, psicopatías e incluso tendencia al abuso de drogas y alcohol. La causa de que se relacione con tantos trastornos se explica por las múltiples conexiones que el córtex prefrontal mantiene con diferentes regiones cerebrales. A continuación se muestra un análisis detallado de la corteza prefrontal.

La corteza prefrontal humana se divide anatómica y funcionalmente en tres regiones principales: la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal orbital (Figura 1). Cada una de ellas desarrolla su propia organización funcional (Celma, 2015).

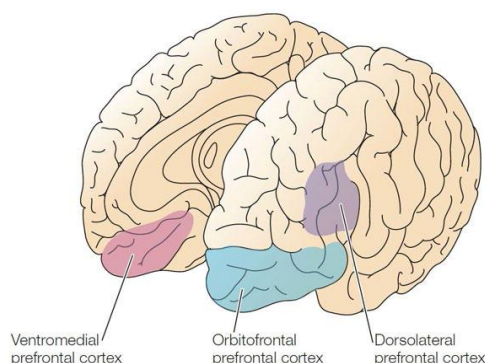


Figura 1: Áreas del córtex prefrontal (tomada de Celma, 2015)

La corteza prefrontal dorsolateral (DL-CPF), situada en la zona rostral externa del lóbulo frontal, se considera la estructura cerebral más compleja y más desarrollada funcionalmente. Recibe sus principales vías aferentes de las áreas parietales posteriores y del surco temporal superior, siendo conexiones recíprocas. Tiene conexiones amplias con regiones a las que también proyecta el área parietal posterior, como la corteza del cíngulo, ganglios basales y el colículo superior. Esta corteza es la región que más afecta a los procesos cognitivos complejos, como son las funciones ejecutivas, capaces de permitir a la persona organizar, integrar y manipular información adquirida. En pacientes con lesiones en esta zona o anomalías en su desarrollo se produce lo que conocemos como síndrome

disejecutivo, caracterizado por incapacitar a la persona para utilizar estrategias, organizar, planificar información, así como privarle de iniciativa, de flexibilidad cognitiva y de memoria de trabajo (Celma, 2015; Chrysikou, Gorey y Aupperle, 2016).

La corteza prefrontal ventro-medial (VM-CPF) se localiza en las caras mediales de ambos lóbulos prefrontales. Incluye áreas pertenecientes al córtex premotor, prefrontal y límbico. Su porción inferior está relacionada con el control autonómico, las respuestas viscerales, las reacciones motoras y los cambios de conducta. La porción superior está más relacionada con los procesos cognitivos. El daño o disfunción de esta zona produce un síndrome neuropsiquiátrico cuyas principales características son apatía, conducta amotivacional, pérdida de interés y alteración en las habilidades sociales; así como una disfunción atencional (Celma, 2015; Dalley, 2011).

La corteza frontoorbitaria (OF-CP) está situada en la cara basal anterior de cada lóbulo frontal, por encima de las órbitas oculares. Recibe sus principales vías aferentes del lóbulo temporal, que incluye las regiones auditivas de la circunvolución temporal superior, las regiones visuales y el surco temporal superior y la amígdala. Existen conexiones desde la corteza somatosensitiva, la corteza gustativa y las regiones olfatorias de la corteza piriforme. Por lo tanto, la corteza orbitaria obtiene información de todas las modalidades sensitivas. El área frontoorbitaria se proyecta subcorticalmente hacia la amígdala y el hipotálamo proporcionando una vía para influir en el sistema autónomo; estos cambios fisiológicos son esenciales en las respuestas emocionales (Bechara, Damasio y Damasio, 2000). Las personas con daño en esta zona desarrollan un síndrome neuropsiquiátrico que se caracteriza por

una pérdida de habilidades sociales, descontrol en la regulación de su conducta, así como una labilidad emocional, actos antisociales, desinhibición e impulsividad. Las regiones prefrontales reciben también vías aferentes importantes de las células dopaminérgicas en el Área Tegmental Ventral. Esta información aferente desempeña un papel importante en la regulación del modo en que las neuronas prefrontales reaccionan a los estímulos y, probablemente, participa en nuestros estados emocionales. Estas conexiones recíprocas del lóbulo prefrontal desempeñan un papel principal en el comportamiento de las personas (Bechara y Damasio, 2002). En los trastornos de la personalidad se da una alteración en las relaciones entre el sistema límbico y las estructuras que regulan las manifestaciones autonómicas de la vida emocional (Sánchez-Sarmiento, 2013). La realización de conductas inapropiadas se observa generalmente en las lesiones medianas bilaterales de los lóbulos frontales y está relacionada con la pérdida de las influencias inhibitorias que ejercen las regiones frontales. La distracción y la contaminación de las tareas estimulantes procedentes del contexto confirman las dificultades atencionales de los sujetos con lesiones frontales. Los estados atencionales, como la activación y la alerta, dependen directamente de la formación reticular y su unión con el lóbulo prefrontal a través del tálamo. La funcionalidad de la formación reticular está en la regulación del nivel de activación o de alerta y de la inhibición de la conducta en su unión con los ganglios basales y el córtex asociativo. Un ejemplo de ello es la función inhibitoria motora y atencional que nace de la unión con los ganglios basales. Aparte de estas uniones, es de resaltar el papel de los ganglios basales en el sistema dopaminérgico, causante de trastornos impulsivos y motores, como sucede en la enfermedad de Parkinson. En el momento en que el sistema dopaminérgico falla aparecen problemas para regular la conducta social, así como una inadecuada capacidad inhibitoria (Probst y Van Eimeren, 2013). Por otro lado,

los circuitos frontales-subcorticales, las estructuras temporolímbicas y el núcleo accumbens producen tras una lesión el síndrome de desinhibición, incluyendo irritabilidad e impulsividad. Las interpretaciones neurofuncionales atribuyen este estado a la pérdida de la supervisión frontal al sistema límbico, ya que éste es el responsable de los comportamientos instintivos (Dalley, 2011).

Autores como Grant y Kim (2014) proponen la existencia de dos circuitos neuroanatómicos diferentes pero interrelacionados, que pueden dar cuenta de diferentes facetas de la impulsividad. El primer circuito se caracteriza por un bucle ventral-estriatal que implica la VM-CPF (incluida la corteza orbitofrontal), la corteza cingulada inferior y el núcleo accumbens/estriado ventral, parte del conocido frecuentemente como “circuito de recompensa”. El otro gran circuito incluye el córtex prefrontal ventrolateral, el cíngulo anterior y el área motora presuplementaria, junto con sus conexiones con el caudado y el putamen, si bien algunos autores también incorporan la DL-CPF. Todas estas regiones están estrechamente relacionadas con funciones ejecutivas como la inhibición de respuesta, la memoria de trabajo y el control atencional. Atendiendo a los diferentes tipos de impulsividad del metaanálisis de Sharma (2014), podríamos vincular el primer circuito con la impulsividad de elección y el segundo circuito con la inatención, los problemas de flexibilidad cognitiva y, probablemente, la inhibición de respuestas predominantes.

Atendiendo a lo expuesto anteriormente, si nos centramos en la disciplina neuropsicológica, existe un amplio consenso en diferenciar tres grandes regiones o circuitos prefrontales, que pueden verse afectados selectivamente dando lugar a tres cuadros de síntomas: el síndrome dorsolateral o disejecutivo, el síndrome orbitofrontal o desinhibido y el síndrome medial o apático (Celma, 2015; Duffy y Campbell, 1994).

1.2.4. Neurotransmisores implicados en la impulsividad

La dopamina y la serotonina son los neurotransmisores que más se han relacionado con la impulsividad, aunque en la última década se ha subrayado sobre todo el papel de la dopamina. Otros neurotransmisores involucrados son las catecolaminas, el GABA, el glutamato y el sistema neuroendocrino (Celma, 2015).

En primer lugar, es preciso indicar que no existe una influencia única o monotónica de la dopamina, de la serotonina ni de otro neurotransmisor en ninguno de los aspectos de la impulsividad. Las alteraciones de la neurotransmisión serotonina/dopamina, como principales neurotransmisores implicados en la impulsividad, afectan de forma desigual a diversos aspectos de la conducta impulsiva, debido a la participación de diferentes áreas cerebrales y substratos neuroquímicos (Probst y Van Eimeren, 2013). Por ejemplo, los niveles de dopamina de la corteza prefrontal intervienen en el procesamiento de la expectativa de la recompensa, mientras que los niveles de serotonina a ese nivel podrían influir en decisiones impulsivas y de bajo autocontrol. Se podría decir que la impulsividad rasgo, estable, se vincula a sutiles equilibrios dopamina/serotonina (Celma, 2015)

Un modelo ya clásico describe la interacción entre sistemas facilitadores de la conducta vinculados a la neurotransmisión dopaminérgica y sistemas inhibitorios relacionados con la serotonina. La serotonina facilita la inhibición prefrontal, por lo que una actividad serotoninérgica insuficiente puede incrementar la impulsividad. Invariablemente, la impulsividad se ha asociado con alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica en los circuitos prefrontales. De manera específica, la impulsividad motora se relaciona con un decremento de la neurotransmisión, mediada por este modulador, que involucra la merma de la liberación de serotonina de las terminales presinápticas, alteraciones de los receptores 5-HT1B y 5-HT2A y alteraciones en los transportadores para serotonina (Orozco-Cabal y Herin, 2008). Los

estudios realizados con el CPT permiten medir la impulsividad relacionada con la incapacidad para retrasar o demorar la respuesta. En este test, los errores de omisión, relacionados con la atención, parecen vinculados a una hipofunción dopaminérgica, mientras que los errores de comisión, más ligados a la impulsividad, estarían determinados por una hipofunción serotoninérgica (Dalley, 2011) Los estudios genéticos muestran que la predisposición genética a la agresividad/impulsividad parece verse afectada por las variantes genéticas polimórficas de los sistemas serotoninérgicos (Celma, 2015). Estos sistemas influyen en los niveles de serotonina en el sistema nervioso central, en el grado de producción de serotonina y en su liberación y degradación en la sinapsis.

Parece existir una relación entre la disminución de la función serotoninérgica y la impulsividad en pacientes con trastornos de la personalidad (especialmente aquellos encuadrados en el clúster B del DSM-5). La serotonina facilita la inhibición prefrontal, por lo que una actividad serotoninérgica insuficiente puede incrementar la impulsividad caracterial. No obstante, la ausencia de una asociación consistente entre la actividad serotoninérgica y la impulsividad en pacientes con trastornos de ansiedad o afectivos pone en duda la existencia de una relación dimensional inversa entre función serotoninérgica y conducta impulsiva (Orozco-Cabal y Herin, 2008)

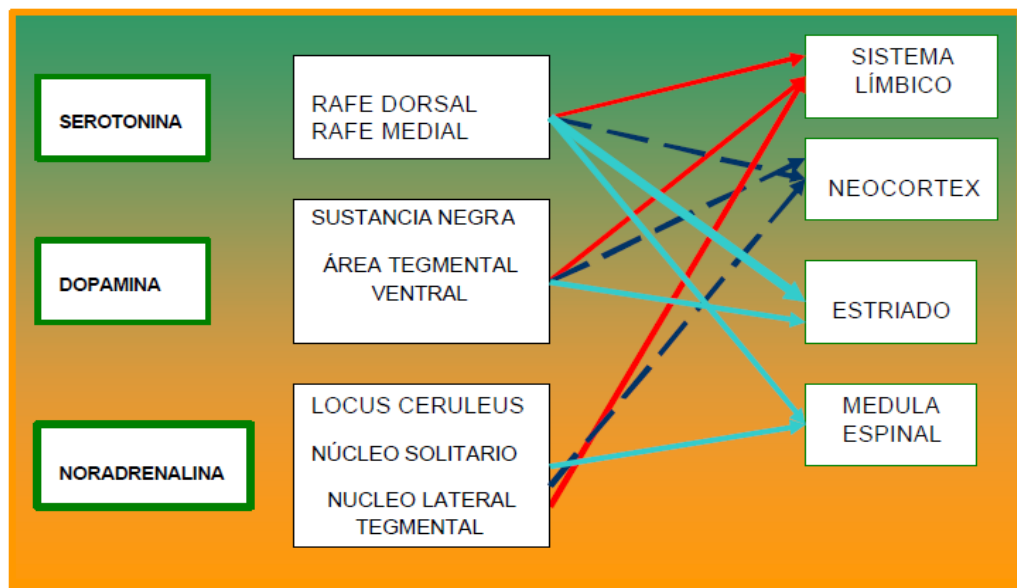
Por otro lado, se han reportado alteraciones en la función de los receptores para la norepinefrina relacionados con la impulsividad motora. El sistema noradrenérgico puede jugar un papel crítico en la modulación de la reactividad al ambiente y también puede contribuir a la inestabilidad afectiva observada en los pacientes con trastorno límite de la personalidad. Varios estudios hacen pensar que las alteraciones en la actividad noradrenérgica se asocian con la búsqueda de sensaciones (Zuckerman et al., 1983) en poblaciones como jugadores compulsivos y delincuentes. Mientras la actividad noradrenérgica no parece mediar la liberación

desinhibida de la impulsividad, como lo hace la serotoninérgica, la combinación de la actividad adrenérgica aumentada con la actividad serotoninérgica disminuida puede ser sinérgica, aumentando la irritabilidad y la impulsividad.

En cuanto a la dopamina, está reconocido que desempeña un rol muy importante en la modulación de la impulsividad (Probst y Van Eimeren, 2013). El aumento de la actividad dopaminérgica en el cerebro produciría un incremento de las respuestas impulsivas ante los estímulos del medio. Se enfatiza el papel de la dopamina en el refuerzo, a través de las áreas orbitofrontales o cíngulo anterior, determinando la respuesta emocional de inhibición y de control, relacionándose su alteración con la conducta impulsiva (De Sola, Rubio y Rodríguez-Fonseca, 2013). En estudios con animales la disminución de receptores D2/3 en el estriado ventral se asocia con impulsividad motora y con un patrón de comportamiento compulsivo y desadaptativo (Orozco-Cabal y Herin, 2008). Además, en pacientes con Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos se han observado conductas impulsivas como juego patológico, aumento compulsivo de la ingesta alimenticia, hipersexualidad, compra impulsiva, consumo de medicamentos y especial fascinación, observación y uso continuado de objetos de forma repetitiva sin objetivo concreto (De Sola, Rubio y Rodríguez-Fonseca, 2013).

En la figura 2 se pueden observar las principales estructuras del circuito en que actúan los neurotransmisores principales de la impulsividad.

Figura 2: Distribución cerebral de las monoaminas (tomado de Diaz J 2010)



En los dos últimos apartados, se ha expuesto un análisis de las estructuras anatómicas y los neurotransmisores implicados en la impulsividad, donde juega un papel importante la inhibición; pero hay que señalar que para articular una respuesta conductual adaptativa no es suficiente una función inhibitoria adecuada: se hace también preciso el concurso de complejas funciones cognitivas, así como una modulación emocional eficaz. Cuando las emociones se ven afectadas por un patrón de inestabilidad afectiva, la conducta del sujeto tiende a ser impulsiva, caótica, desadaptativa e ineficaz (Bechara, Damasio y Damasio, 2002)

El adecuado funcionamiento de los circuitos implicados en la impulsividad depende más de la integridad funcional de los mismos que de la integridad estructural de una región anatómica particular (Orozco-Cabal y Herin, 2008). Por ello, son importantes los estudios sobre cambios en la microestructura de la sustancia blanca que sirve de sustrato a estos circuitos y sobre el estado funcional de sus principales neurotransmisores moduladores (i.e., dopamina, noradrenalina y serotonina), para identificar los sustratos neurobiológicos del rasgo de personalidad impulsividad. Con respecto a la integridad microestructural de la sustancia blanca, se

ha encontrado que existen alteraciones en la integridad interhemisférica como un sustrato importante en la producción de un patrón de comportamiento impulsivo (Orozco-Cabal y Herin, 2008).

En este sentido, Bechara (citado por Martínez-Selva, 2006) propuso la siguiente hipótesis para la función de los circuitos implicados en la impulsividad: la actividad mental desencadenada por la necesidad de tomar decisiones llega a la VM-CPF, que activa la amígdala. Esto lleva a su vez a reactivar, o 'recordar', un estado somático que integra las posibles probabilidades de premio o castigo de esa elección, derivadas de la experiencia previa. El estado final somático, indicado por respuestas vegetativas como la respuesta de conductancia cutánea, influye en la decisión que se adopte.

En resumen, la impulsividad es un rasgo de personalidad complejo, relacionado con el control del comportamiento y las emociones, al igual que con una disfunción de los circuitos cortico-límbicos y cortico-estriatales. La disfunción de los circuitos está mediada por alteraciones microestructurales en las sustancias blanca y gris, que limitan el procesamiento de información en los circuitos; así como por alteraciones de los neurotransmisores modulares principales (i. e. serotonina, noradrenalina y dopamina) y en sus reguladores (ej: Factor liberador de corticotropina). Estas alteraciones pueden contribuir de manera significativa a modificar el efecto de los estímulos en la regulación del comportamiento, por medio de la formación anormal de estados emocionales o de un aumento de la sensibilidad a los estados emocionales negativos (Orozco-Cabal y Herin, 2008).

1.3. Inhibición Prepulso (IPP)

1.3.1. Definición y evaluación de la IPP

Siguiendo a Fendt et al. (2001), fue Séchenov, médico fisiólogo ruso, quien describió por primera vez el reflejo de sobresalto (RS) en 1863 en su libro “Los reflejos del cerebro”. Consiste en una respuesta fisiológica involuntaria en respuesta a un estímulo inesperado, que puede ser de diferentes modalidades sensoriales: auditivo, visual o táctil.

En 1939, Peak demostró la modulación del reflejo inhibitorio en el sistema auditivo. Posteriormente Hoffman y Searle observaron en 1965 que la respuesta de sobresalto disminuía hasta desaparecer al ser precedida por un sonido o prepulso, cuando se presentaba entre 20 y 500 milisegundos antes del inicio del estímulo de sobresalto. Finalmente, el término inhibición prepulso (IPP) fue propuesto por Ison y Hammond en 1971 (Fendt *et al.*, 2001).

La magnitud y la latencia del RS varían entre individuos y su excitabilidad puede ser modulada por distintos factores, como el estado de ánimo y otros impulsos generados en el sistema nervioso central (Valls, 2004). Sin embargo, el aspecto más importante a tener en cuenta en la modulación del RS es la presencia de estímulos sensoriales precedentes, que se generan en receptores o nervios periféricos y que reciben en general el nombre de prepulso. Se conoce como prepulso a un estímulo de baja intensidad, incapaz de generar una respuesta por sí mismo, pero que induce cambios en la respuesta a otro estímulo siguiente. Este prepulso puede ser de la misma o distinta modalidad sensorial que la que produce el RS.

La IPP se basa en que la presentación repetida de estímulos débiles (prepulsos) anteriores a un estímulo fuerte reduce la magnitud del RS medido a través del reflejo de parpadeo. El efecto inhibitorio es probablemente la

consecuencia del desplazamiento atencional requerido para procesar la información vehiculada por el estímulo de prepulso.

Hasta el momento, la mayoría de estudios de IPP se han efectuado en el terreno de la psicofisiología y las ciencias del comportamiento. Es un fenómeno constante y universal que ocurre con todos los estímulos, incluidos aquellos que son de una modalidad sensorial diferente a la que se utiliza para provocar el RS. Se obtiene tanto con la presentación de un estímulo como con su extinción. Los efectos del prepulso se obtienen desde la primera vez que se aplica y, por lo tanto, se considera que la IPP no implica aprendizaje.

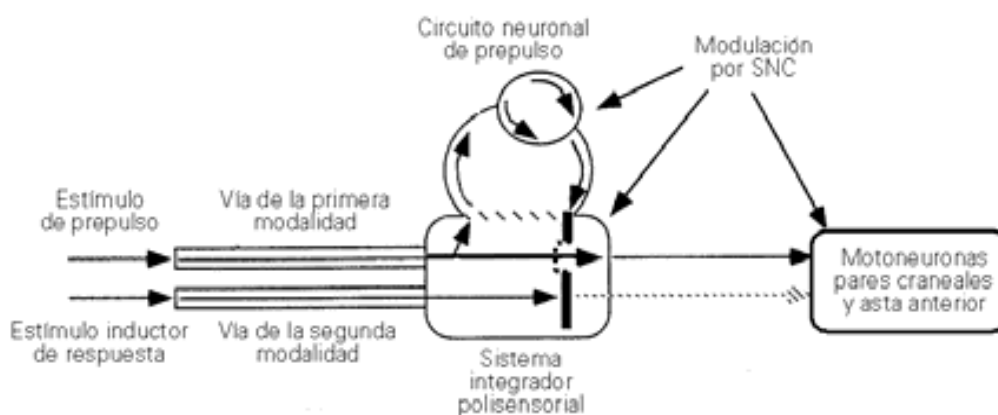
Aunque no se ha realizado aún un análisis definitivo del patrón de herencia de la IPP en gemelos, parece que la modulación de esta respuesta podría estar bajo control genético, ya que los gemelos monocigóticos (no así los dicigóticos) muestran cambios similares en la amplitud de esta respuesta tras estímulos afectivos (Carlson, 1997). Por otro lado, la IPP se considera un rasgo sensible a factores de desarrollo, tales como el aislamiento social, las perturbaciones e influencias neuroquímicas y hormonales tóxicas del medio interno (homeostasis) del sistema nervioso (Braff, Geyer, y Swerdlow, 2001).

La IPP puede utilizarse como índice de integración sensitivomotora a nivel subcortical. Por ello, el estudio del RS y de la IPP brinda la posibilidad de evaluar la función de estructuras y circuitos reflejos relativamente complejos en la caracterización de diversas enfermedades neurológicas. Los déficits de IPP se manifiestan en una incapacidad para filtrar la información innecesaria y se han asociado a una desregulación del sistema dopaminérgico (Braff *et al.*, 2001; Falkai *et al.*, 2015; Swerdlow, Geyer y Braff, 2001). Estos déficits están relacionados con deterioros cognitivos donde se altera el procesamiento de la información. Bitsios *et*

al. (2006) también encontraron correlaciones significativas entre la IPP y algunas funciones ejecutivas, tales como la planificación, la atención selectiva y el rendimiento.

El circuito de la IPP se ha definido bien en animales de experimentación, como se puede ver en la figura 3.

Figura 3: Representación esquemática de los efectos de un estímulo de prepulso (tomada de Valls, 2004).



Según Valls (2004), el estímulo de prepulso alcanza los centros integradores sensitivomotores del tronco cerebral, donde activa sin dificultad la vía eferente hacia las motoneuronas de pares craneales y asta anterior. Si el impulso es de suficiente intensidad, la activación podría conducir a una descarga motora, pero lo habitual es que sólo induzca cambios subumbrales en la excitabilidad motoneuronal. Al mismo tiempo, el impulso generado por el estímulo de prepulso activa los circuitos inhibidores que, después de un cierto tiempo, bloquearán total o parcialmente el efecto de nuevos impulsos en el centro integrador polisensorial.

El RS y su modulación han sido usados como medidas neurofisiológicas para la evaluación del procesamiento de la información. Los estudios de la IPP traslacionales a través de las especies, así como la optimización del valor e información de esta medida neurobiológica han incrementado a un asombroso ritmo

desde mediados de la década de los años setenta. Han crecido notablemente debido a que la IPP aporta un método valioso para investigar los principios de la modulación del RS como mecanismo de filtración sensitivo-motor (Fendt *et al.*, 2001; Swerdlow, 2013) y a que las implicaciones neurobiológicas y patológicas de los cambios producidos por el desarrollo en la IPP en humanos se pueden estudiar en modelos animales (Braff *et al.*, 2001; Swerdlow, 2013).

La IPP en humanos muestra una buena fiabilidad test-retest, sugiriendo que existen diferencias individuales muy estables en los sustratos neurales y en los procesos que subyacen la filtración sensorio-motriz (Cadenhead *et al.*, 1999). Como valor añadido, puede ser examinada valorando paradigmas similares no lingüísticos entre diferentes razas y especies y, por este motivo, se considera la medida neurofisiológica más prometedora para la investigación traslacional.

1.3.2. Relación de la IPP con la adicción a la cocaína, la esquizofrenia y los trastornos de personalidad

Se han observado déficits en la IPP en un amplio rango de enfermedades o trastornos, tanto psiquiátricos como neurodegenerativos (Takahashi *et al.*, 2011), cuyo nexo lo constituye la presencia de anomalías en los mecanismos de inhibición sensorial, cognitivos o motores. Por ejemplo, se han informado de déficits en la IPP en pacientes con esquizofrenia, esquizotipia, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Huntington, enuresis nocturna, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, blefaroespasmo, convulsiones no epilépticas, trastorno por estrés postraumático, narcolepsia y privación de sueño experimental (Braff, 2001). Incluso se observan déficits de la IPP en familiares de estos pacientes (García-Sánchez *et al.*, 2011). Algunos de estos trastornos también presentan en su neurobiología un

correlato anatomo-funcional común con la IPP (sistema serotoninérgico, gabérgico y glutamatérgico de estructuras corticales, límbicas y estriatales), con anomalías principalmente en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico (García-Sánchez, Martínez-Gras, Rodríguez-Jiménez y Rubio, 2011).

Está ampliamente estudiado que los pacientes esquizofrénicos muestran una respuesta de menor inhibición que los sujetos controles e incluso familiares clínicamente no afectados de sujetos esquizofrénicos muestran un déficit en la respuesta inhibitoria similar al encontrado en los sujetos afectados (Weike, 2000). Los pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad también presentan este déficit en comparación con sujetos controles (Cadenhead, 2000).

En el caso de la esquizofrenia, la disminución de la IPP se considera un marcador endofenotípico, un marcador biológico estable. Hay algunos hallazgos que incluso indican que los déficits de la IPP ya están presentes en las primeras etapas de la aparición clínica de esquizofrenia, antes de que los pacientes hayan recibido cualquier tratamiento antipsicótico. Considerando esto, podemos decir de la IPP que se trata de un sistema independiente al diagnóstico categorial, respaldando su utilidad como endofenotipo, subyacente tanto en la alteración de mecanismos inhibitorios (esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo o trastornos del espectro autista) como en lo referido a las alteraciones de procesos cognitivos (demencias, esquizofrenia o trastorno bipolar) (Navarro, 2015).

Aunque existen pocos estudios que hayan utilizado la IPP en humanos consumidores de cocaína, sí existen más en animales. El consumo agudo de dosis altas de cocaína disminuye la IPP en ratones (Hall y Sora, 2014). Estos resultados van en la línea de estudios con humanos y agonistas dopaminérgicos como la amfetamina cuyo efecto también era un decremento en la IPP (Sun *et al.*, 2016). También se ha hallado un descenso significativo de la IPP, respecto a un grupo

control de no consumidores, en pacientes dependientes de la cocaína con más de 40 días de abstinencia. El descenso en la IPP se asocia a un aumento de la dopamina y de la norepinefrina (Preller *et al.*, 2013). Por el contrario, algunos estudios han hallado un incremento de la IPP en consumidores dependientes de cocaína y en consumidores recreativos de cocaína al compararlos con grupos controles de no consumidores. En los consumidores dependientes de cocaína el aumento de la IPP correlaciona de forma positiva con la duración y la cantidad de cocaína consumida, así como la intensidad de la abstinencia a la droga (Preller *et al.*, 2013). Ya sea disminuyendo o incrementando, todos estos estudios sugieren que la IPP puede estar alterada en adictos a la cocaína debido a posibles cambios en el sistema dopaminérgico estriatal, ya que el solapamiento del circuito de recompensa cerebral (estriado ventral) y el circuito cortico-estriado-pálido-talámico que regula la IPP se muestran alterados en consumidores de cocaína (Martinez *et al.* 2004, 2007; Zhang, 2004). Esta interpretación estaría en línea con los resultados de estudios previos con imágenes obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET), donde se observa una reducción de la función dopaminérgica estriatal en adictos a la cocaína (Martinez *et al.*, 2004, 2007). Hay que tener también en cuenta que la cocaína es un agonista dopaminérgico que inhibe la recaptación de dopamina en la sinapsis. Actualmente hay interés en comprender la implicación de sus tres receptores (D1, D2 y D3) en los efectos disruptivos en la IPP. Los datos indicarían que el DR1 es necesario para los efectos disruptivos en la IPP causados por la cocaína, el DR2 sólo contribuye parcialmente a estos efectos y el DR3 inhibiría estos efectos (Doherty *et al.*, 2008).

Aunque el trastorno mental más estudiado con la IPP ha sido la esquizofrenia, a la vista de la evidencia parece que los déficits en IPP no son únicos de una sola forma de psicopatología, sino que cuadran con disfunciones cortico-estriado-pálido-

pontinas y cortico-estriado-pálido-talámicas (Braff *et al.*, 2001). Por ello, resulta pertinente estudiar el papel de la IPP en otros trastornos mentales. Sin embargo, pocos han sido los estudios con el paradigma experimental de la IPP en el trastorno de personalidad con más comorbilidad con el consumo de cocaína: el TAP (Arias *et al.*, 2013; Avila y Parcet, 2001; Barkataki *et al.*, 2008; Kumari *et al.*, 2005, 2009). En un estudio en el que se comparaban pacientes con TAP, pacientes esquizofrénicos y un grupo control, se halló que los pacientes con TAP y aquellos con esquizofrenia mostraban más deterioro de la IPP que los controles (Kumari *et al.*, 2005). Además, hallaron que niveles altos de violencia se asociaban con IPP reducida en la muestra total (Kumari *et al.*, 2005). En este sentido, la mayoría de las personas que cumplen criterios de TAP no cumplen los de psicopatía, postulándose que la modulación del parpadeo RS puede ser candidata para diferenciar entre psicopatía y TAP (Loomans, Tulen, y Van Marle, 2015).

Respecto al trastorno límite de personalidad, los dos únicos estudios realizados no encuentran diferencias en IPP respecto a sujetos controles (Grootens *et al.*, 2008; Herpertz y Koetting, 2005).

1.3.3. Neurobiología de la IPP

La base neural de la IPP se centra en el circuito córtico-estriado-palido-talámico (CSPT), en el cual distinguimos tres partes diferenciadas: las estructuras que desencadenan la IPP, las que modulan la IPP y las que controlan la respuesta de sobresalto (Kohl *et al.*, 2013). El circuito empieza con la entrada de un input acústico en los núcleos cocleares [núcleo coclear dorsal (NCD), raíz del núcleo coclear (NC) y núcleo coclear ventral (NCV)] que forman parte de la vía primaria auditiva. Solamente si una determinada intensidad del estímulo acústico excede un

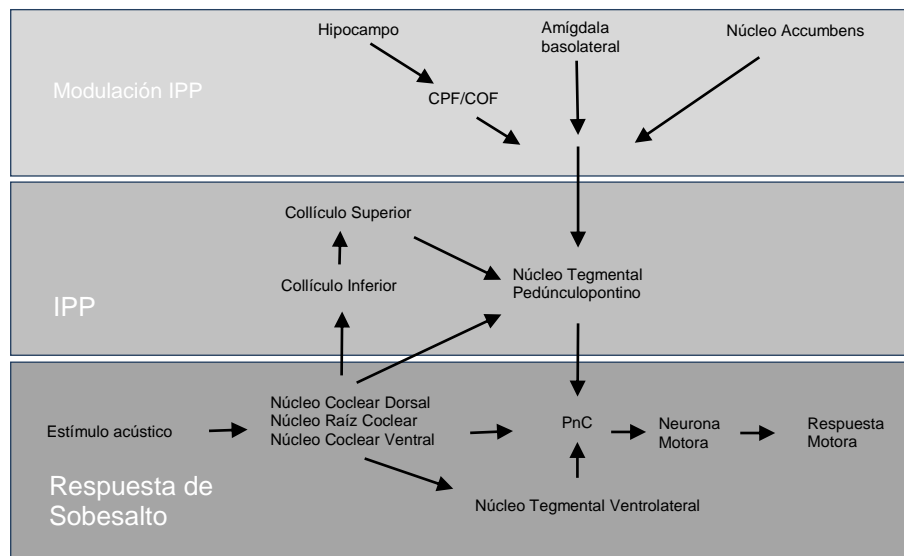
determinado nivel de decibelios (>80dB) la información pasa al núcleo tegmental ventro-lateral (NTVL) y al núcleo reticular pontino-caudal (PnC). El PnC es uno de los núcleos más bajos del tronco encéfalo y tiene varias proyecciones que van directamente a las neuronas motoras, hecho que le confiere una notable implicación en el circuito primario del RS. En último lugar, las neuronas motoras activan la respuesta motora, lo cual completa el circuito del RS (Davis *et al.*, 1982; Kohl *et al.*, 2013).

Para Koch y Schnitzler (1997), el desencadenante de la IPP con un estímulo auditivo es el input excitatorio que se produce desde el circuito auditivo al colículo inferior (CI) del mesencéfalo. El CI, a su vez, activa el colículo superior (CS), cuyas proyecciones se dirigen hacia el núcleo tegmental pedúnculo-pontino (PPTg) que inhibe el PnC. Esta inhibición del PnC produce una regulación a la baja de la respuesta de sobresalto, lo que permite medir el efecto de la IPP (ver Figura 4). Varias líneas de investigación han demostrado la implicación del CI y el CS en la IPP. El CI parece ser particularmente importante para la supresión del RS provocado por el estímulo acústico. Sin embargo, el CS se considera crucial en la unión de la información proveniente de diferentes modalidades sensoriales, hecho que explicaría la irrelevancia en la congruencia de la modalidad del pulso y el prepulso (Kohl *et al.*, 2013). De hecho, se ha demostrado que las lesiones tanto del CI (Leitner y Cohen, 1985) como del CS (Fendt *et al.*, 1994) atenúan el efecto de la IPP. En cambio, se ha sugerido que el PPTg podía ser aún más importante en la mediación de la IPP que los dos colículos, ya que cuando se bloquea la información de este núcleo total o parcialmente se observa una alteración de la respuesta de IPP (Swerdlow y Geyer, 1993; Niu *et al.*, 2015). Además, Li y Yeomans (2000) demostraron que la estimulación del PPTg era suficiente para provocar la IPP. Sin

embargo, todavía es un tema en debate, ya que otros expertos no están de acuerdo con Li y Yeomans (Leumann *et al.*, 2001).

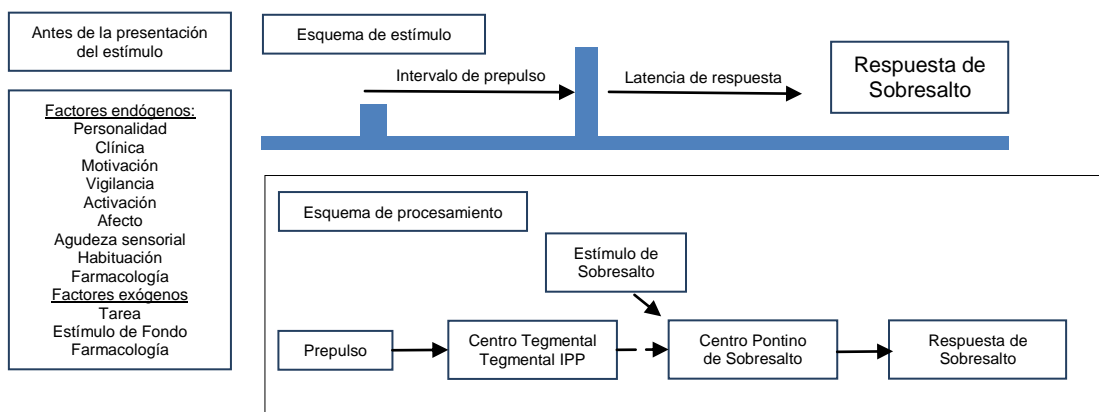
Se ha sugerido que una mala comunicación neural entre las estructuras límbicas y los ganglios basales también podría ser la base de los déficits en la IPP (Swerdlow *et al.*, 1992), en concreto en el circuito córtico-estriado-pálido-pontino (Kohl *et al.*, 2013). De acuerdo con estos autores, el núcleo accumbens (NAcc) es crucial en la reducción de la IPP y proponen el NAcc como parte primordial en la regulación de la misma, junto con las subregiones corticales y límbicas adyacentes al NAcc. Se ha visto que puede inducir cambios en la IPP la manipulación del hipocampo, la amígdala basolateral (BLA), las disfunciones en la corteza prefrontal medial (CPFm) y la corteza orbito-frontal (COF) (ver figura 4). En este sentido, se ha propuesto que la implicación del hipocampo en la disrupción de la IPP es a través de la vía del NAcc. No obstante, existen otros hallazgos de estudios anatómicos (Miller *et al.*, 2010) y funcionales (Sant Marie *et al.*, 2010) sugerentes de que las conexiones eferentes del hipocampo al CPFm son las responsables de la disrupción de la IPP producida por el hipocampo (Kohl *et al.*, 2013), en lugar de las eferentes al NAcc.

Figura 4: Circuito de la inhibición prepulso y su modulación (adaptada de Kohl et al., 2013).



Se han descrito otros parámetros que pueden afectar al procesamiento del prepulso y reflejarse en la IPP (ver figura 5), entre ellos el nivel de excitación, el estado emocional, la atención específica en una tarea, la agudeza auditiva y otras situaciones relacionadas con la personalidad o la psicopatología. Los factores influyentes pueden combinarse para determinar tanto el procesamiento del prepulso como el grado de activación del mecanismo inhibitorio (Blumenthal, 2015). En este sentido, se han determinado al menos cinco vías fisiológicas cuyo nivel de activación puede influir en la modulación de la IPP sobre el RS: el procesamiento del prepulso, la activación del mecanismo inhibitorio, el procesamiento del estímulo de sobresalto, la activación del sobresalto, y la participación de la respuesta motora como componente del sobresalto (Blumenthal, 2015).

Figura 5: Factores que influyen en el circuito de la IPP (modificada de Blumenthal, 2015).



1.3.4. Neurotransmisores implicados en la IPP

En cuanto a los neurotransmisores implicados en la IPP, se relaciona fundamentalmente con la actividad dopaminérgica, como muestran estudios en los que se hallan áreas con disminución de la actividad dopaminérgica en enfermedades en las que se objetiva déficit de IPP y/o fallos en la función ejecutiva (Knowles *et al.*, 2015; Kumari *et al.*, 2007). Existen otros estudios en los que la disminución de los niveles de dopamina en el estriado dorsal y ventral, así como la disminución de la densidad de los transportadores de dopamina, se han asociado a la IPP (Zoetmulder, 2014). Los estudios con animales apoyan esta hipótesis (Kumari *et al.*, 2007). observándose que con lesiones del estriado dorsal, dorsomedial o ventral muestran déficits en IPP.

Zoetmulder *et al.* (2014) encontraron en su estudio que la inhibición sensoriomotriz medida a través de IPP se asoció con la velocidad de procesamiento y con la atención, así como con la densidad del transportador de dopamina en el cuerpo estriado en pacientes con enfermedad de Parkinson. Esto apoya que el grado de IPP podría estar relacionado con la eficiencia en el procesamiento de la información.

La mayor parte de las investigaciones sugieren que los niveles de IPP podrían reflejar el equilibrio (o desequilibrio) dopaminérgico entre la actividad frontal, el cuerpo estriado y áreas límbicas (Hazlett *et al.*, 2008; Kumari *et al.*, 2007; Swerdlow *et al.*, 2000).

JUSTIFICACIÓN, HIIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación del estudio

Los trastornos por consumo de cocaína (TCC) representan un serio problema sanitario en nuestro país. Entre los factores etiológicos se han considerado aspectos genéticos, psicológicos y ambientales. Con respecto a los factores psicológicos, en los últimos años se ha prestado una especial atención a la relación de estos trastornos adictivos con personalidad y la impulsividad.

Los pacientes con TCC presentan una elevada prevalencia de otros trastornos mentales, caracterizados por aumento de la impulsividad patológica, destacando los trastornos de la personalidad por su prevalencia y los cuadros psicóticos por su gravedad. Es decir, la patología dual grave es frecuente en los dependientes de cocaína. Sin embargo, hay pocos estudios sobre impulsividad en dependientes de cocaína y todavía menos sobre IPP en estos pacientes. Las personas con niveles más bajos de autocontrol, lo cual puede ser reflejo de deficiencias en los mecanismos inhibitorios del cerebro, principalmente de origen dopaminérgico, podrían presentar una mayor predisposición a desarrollar un consumo compulsivo de la droga. Además, la IPP, considerada como un endofenotipo directamente relacionado con la vulnerabilidad genética de algunas enfermedades mentales, puede ofrecernos información sobre mecanismos fisiológicos en enfermedades como el trastorno por consumo de cocaína, la esquizofrenia y los trastornos de personalidad con elevada impulsividad, mostrando el camino futuro para nuevas intervenciones terapéuticas.

El desafío de evaluar la personalidad en los pacientes con TCC pasa por estudiar los diferentes patrones de impulsividad. Dado que existen gran variedad de instrumentos que miden aspectos distintos de la impulsividad, en este trabajo se ha optado por utilizar dos tipos de instrumentos: autoinformes y pruebas de laboratorio. Conocer mejor los distintos patrones de impulsividad e IPP y sus diferencias en

pacientes con y sin patología dual podría ayudar en la identificación de las relaciones causales. Esta información resultaría de utilidad en la elaboración de estrategias de prevención, la mejora del diagnóstico diferencial y la selección de un tratamiento farmacológico o biológico más específico. Además, la obtención de marcadores psicofisiológicos, como la IPP, que nos permitan detectar los sujetos más vulnerables a desarrollar un trastorno por consumo de cocaína, facilitaría la realización de campañas de prevención más eficaces dirigidas a la población con mayor riesgo de mostrar este uso compulsivo de la droga.

Para determinar cómo una variable influye en el pronóstico o considerar que es un factor predictor de pronóstico sería necesario realizar un estudio longitudinal de cohortes. Sin embargo, para poder realizar dicho estudio, es necesario identificar las variables relevantes para incluirlas en el mismo como posibles factores predictores de pronóstico. Por lo tanto, son necesarios estudios previos que analicen si variables de personalidad como la impulsividad y posibles fenotipos como la IPP se relacionan con la dependencia de cocaína y/o la patología dual grave y cuál es la naturaleza de estas relaciones. Así pues, los resultados de esta tesis son un paso previo necesario para el futuro diseño de estudios longitudinales que sí respondan a la pregunta de qué variables pueden predecir el pronóstico y la comorbilidad de la adicción a la cocaína.

2.2. Hipótesis

- 1) Los sujetos controles presentarán menos impulsividad cognitiva, motora y no planeada que los sujetos con TCC y, dentro de éstos, los que presenten sólo TCC o TCC y esquizofrenia presentarán menos impulsividad cognitiva, motora y no planeada que aquellos con TCC y trastorno de la personalidad.
- 2) Los sujetos controles presentarán más control de los impulsos que los sujetos con TCC y, dentro de éstos, los que presenten sólo TCC o TCC y esquizofrenia presentarán más control de los impulsos que aquellos con TCC y trastorno de la personalidad.
- 3) Los sujetos controles presentarán menos déficit de atención que los sujetos con TCC y, dentro de éstos, los que presenten sólo TCC o TCC y esquizofrenia presentarán menos déficit de atención que aquellos con TCC y trastorno de la personalidad.
- 4) Los sujetos controles presentarán menos dificultad de demora de la recompensa que los sujetos con TCC y, dentro de éstos, los que presenten sólo TCC o TCC y esquizofrenia presentarán menos dificultad de demora de la recompensa que aquellos con TCC y trastorno de la personalidad.
- 5) Los sujetos con trastorno por consumo de cocaína (TCC) que presentan patología dual (trastorno de la personalidad o esquizofrenia) presentarán menos Inhibición prepulso (IPP) que los pacientes con TCC sin patología dual y éstos, a su vez, presentarán menos IPP que los sujetos controles.

2.3. Objetivos

El propósito de este estudio es evaluar la relación de la impulsividad (autoinformada y evaluada con test de laboratorio) y la inhibición prepulso (IPP) con la adicción a cocaína y la patología dual grave asociada.

Más concretamente, los objetivos específicos son:

- Evaluar y comparar el patrón de impulsividad cognitiva (atención), motora y no planeada, medidas con la escala de Barratt, en sujetos adictos a la cocaína (divididos en tres grupos: 1) sin comorbilidad, 2) con trastornos de personalidad impulsivos (antisocial o límite) y 3) con esquizofrenia) y controles sanos.
- Evaluar y comparar el patrón de control de los impulsos, medido con la escala Ramón y Cajal, en sujetos adictos a la cocaína (divididos en tres grupos: 1) sin comorbilidad, 2) con trastornos de personalidad impulsivos (antisocial o límite) y 3) con esquizofrenia) y controles sanos.
- Evaluar y comparar el patrón de impulsividad del déficit de atención, medido a través de la tarea del Stop, en sujetos adictos a la cocaína (divididos en tres grupos: 1) sin comorbilidad, 2) con trastornos de personalidad impulsivos (antisocial o límite) y 3) con esquizofrenia) y controles sanos.
- Evaluar y comparar el patrón de impulsividad de dificultad en la demora de la recompensa, medido a través de la tarea diferencial de tasas bajas (DRLR), en sujetos adictos a la cocaína (divididos en tres grupos: 1) sin comorbilidad, 2) con trastornos de personalidad impulsivos (antisocial o límite) y 3) con esquizofrenia) y controles sanos.

- Evaluar y comparar el patrón de déficit de inhibición sensoriomotora, medido a través de la IPP, en sujetos adictos a la cocaína (divididos en tres grupos: 1) sin comorbilidad, 2) con trastornos de personalidad impulsivos (antisocial o límite) y 3) con esquizofrenia y controles sanos.

MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio comparativo transversal, de tipo observacional, con componentes descriptivos y analíticos.

3.2. Muestra

Se obtuvo una muestra de 127 sujetos con un rango de edad de 18-55 años que fueron clasificados en 4 grupos. Esta muestra es suficiente si tomamos como variable primaria el porcentaje de inhibición prepulso, pues al considerar un tamaño del efecto esperado de 0.39 (Swerdlow et al, 2014), alfa de 5%, beta de 20% y cuatro grupos para el uso del ANOVA, sería suficiente con una muestra de 124. La distribución de la muestra entre los grupos fue de: 35 controles sanos, 32 pacientes con TCC, 25 pacientes con TCC y trastorno límite o antisocial de la personalidad y 35 pacientes con TCC y esquizofrenia.

El grupo de controles fue seleccionado por muestreo intencional entre el personal del Hospital Provincial y pacientes de la Unidad de Rehabilitación de Castellón, intentado que tuvieran características sociodemográficas similares a las del grupo de pacientes. Los criterios de inclusión para el grupo de controles fueron:

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Ausencia de adicción a sustancias (a excepción de la nicotina).
- Ausencia de patología del eje I.
- Ausencia de trastorno de la personalidad límite o antisocial.
- Aceptar voluntariamente la participación en el estudio firmando el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para el grupo de controles fueron:

- Edad menor de 18 años o mayor de 65 años.
- Presencia de patología del eje I.
- Presencia de trastorno de la personalidad límite o antisocial.
- No aceptar voluntariamente la participación en el estudio.

El resto de grupos se obtuvieron por muestreo consecutivo de los pacientes que acudían para tratamiento a las Unidades de Conductas Adictivas (UCA) del Hospital Provincial de Castellón y “Nou Campanar” de Valencia y el Programa de Patología Dual Grave (PPDG) del Hospital Provincial de Castellón.

Los criterios de inclusión para el grupo de adictos a la cocaína sin patología dual fueron:

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Presencia de TCC.
- Ausencia de patología del eje I diferente a la adicción.
- Ausencia de trastorno de personalidad límite o antisocial.
- Aceptar voluntariamente la participación en el estudio firmando el consentimiento informado diseñado a tal efecto.

Los criterios de exclusión para el grupo de adictos a la cocaína sin patología dual fueron:

- Edad menor de 18 años o mayor de 65 años.
- Presencia de patología del eje I además de la adicción.
- Presencia de trastorno de la personalidad límite o antisocial.
- No aceptar voluntariamente la participación en el estudio.

Los criterios de inclusión para el grupo de pacientes con TCC y trastorno de personalidad fueron:

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Presencia de TCC.
- Ausencia de patología del eje I diferente a la adicción.
- Presencia de trastorno de personalidad límite o antisocial.
- Aceptar voluntariamente la participación en el estudio firmando el consentimiento informado diseñado a tal efecto.

Los criterios de exclusión para el grupo de pacientes con TCC y trastorno de personalidad fueron:

- Edad menor de 18 años o mayor de 65 años.
- Presencia de patología del eje I además de la adicción.
- Ausencia de trastorno de personalidad límite o antisocial.
- No aceptar voluntariamente la participación en el estudio.

Los criterios de inclusión para el grupo de pacientes con TCC y esquizofrenia fueron:

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Presencia de TCC.
- Presencia de esquizofrenia.
- Ausencia de patología de eje I diferente a la adicción y la esquizofrenia.
- Ausencia de trastorno de personalidad límite o antisocial.
- Aceptar voluntariamente la participación en el estudio firmando el consentimiento informado diseñado a tal efecto.

Los criterios de exclusión para el grupo de pacientes con dependencia de cocaína y esquizofrenia fueron:

- Edad menor de 18 años o mayor de 65 años.
- Presencia de patología del eje I además de la adicción y esquizofrenia.
- Presencia de trastorno de personalidad límite o antisocial.
- No aceptar voluntariamente la participación en el estudio.

Destacar que, dado que la mayoría de los pacientes se encontraban bajo tratamiento con benzodiacepinas, fármacos antiepilépticos, antipsicóticos o antidepresivos en el momento de realización del estudio, estos fármacos no fueron considerados motivo de exclusión en ninguno de los grupos.

3.3. Instrumentos

3.3.1. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI (Sheehan et al., 1998)

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada breve que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Está dividida en módulos identificados por letras, cada uno corresponde a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos), se presentan en un recuadro gris una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos. La MINI tiene unas puntuaciones de validez y fiabilidad aceptablemente altas y puede ser administrada en un período de tiempo mucho más breve que otras entrevistas con fines similares como la SCID y la CIDI.

3.3.2. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de dependencia de sustancias

El DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002) considera que para que diagnosticar dependencia de una sustancia ha de presentarse un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - (a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - (b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
2. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
 - (a) el síndrome de abstinencia característico para la sustancia.
 - (b) se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
3. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.
4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.

7. Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia.

3.3.3. Escala de severidad de la dependencia de sustancias (SDS; González-Saiz y Salvador-Carrulla, 1998)

La SDS tiene como objetivo medir los componentes psicológicos de la dependencia. En concreto, evalúa la percepción que el sujeto tiene acerca de su grado de deterioro del control sobre el consumo de la droga, así como su preocupación y ansiedad por conseguirla. Consta de cinco ítems cuyas respuestas están codificadas mediante una escala tipo Likert, con un intervalo de puntuaciones de 0 a 3. La puntuación total de la SDS tiene un rango de 0 a 15 puntos. Una mayor puntuación indica un mayor grado de dependencia de la droga. Esta escala presenta adecuados índices de fiabilidad y evidencias de validez de las puntuaciones.

3.3.4. Examen Internacional de los Trastornos de Personalidad Módulo DSM-IV (IPDE; Loranger et al., 1994)

El objetivo del IPDE es evaluar los trastornos de la personalidad según el DSM-IV. Consta de un cuestionario de *screening* de 77 ítems con respuesta dicotómica *verdadero-falso*. Según los resultados del cuestionario, se pasan las cuestiones pertinentes de la entrevista diagnóstica semi-estructurada que consta de 99 ítems. Los ítems están ordenados bajo seis encabezamientos: trabajo, uno mismo, relaciones interpersonales, afectos, prueba de realidad y control de impulsos. Las preguntas son tanto abiertas, como cerradas y de respuesta “*Si/No*”. El tiempo de administración dependerá de las preguntas de la entrevista que haya que realizar al sujeto, oscilando como máximo entre 60 y 90 minutos.

Cada criterio diagnóstico se puntúa con 0 = *ausente o normal*; 1 = *exagerado o acentuado*; 2 = *patológico*; NA = *no aplicable*; ? = *el paciente no quiere o no es capaz de responder*. Para que un criterio se puntúe con un 1 o un 2 debe haber estado presente por lo menos durante 5 años. Los trastornos de personalidad se puntúan categórica o dimensionalmente.

Los índices de fiabilidad y estabilidad son similares a los obtenidos para otros instrumentos que se emplean en el diagnóstico de trastornos por abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo y psicosis (Loranger *et al.*, 1994). Respecto a la fiabilidad interjueces, los índices Kappa para los trastornos de personalidad esquizotípica, obsesivo-compulsiva, histriónica, límite y antisocial oscilan entre 0,70 y 0,96. Respecto a la validez, los autores informan de que es un método útil y válido para evaluar trastornos de personalidad con fines de investigación.

3.3.5. Escala de impulsividad de Barratt (BIS-11; Patton *et al.*, 1995)

La escala de impulsividad de Barratt (BIS-11; Patton *et al.*, 1995) se diseñó para evaluar el constructo impulsividad como una característica de personalidad (Stanford *et al.*, 2009). Esta medida fue creada en base a cuatro diferentes perspectivas: el modelo médico, el modelo psicológico, el modelo conductual y el modelo social. El propósito era elaborar un instrumento que discriminara la impulsividad de otros constructos como la búsqueda de sensaciones, la extraversión y la toma de riesgos. Para ello, Barratt revisó análisis de estudios factoriales (Barratt, 1965; Eysenck y Eysenck, 1977; Twain, 1956; citados en Stanford *et al.*, 2009). Los resultados del estudio factorial de Twain indicaron que había más de un factor subyacente al concepto de impulsividad. A partir de este antecedente, Barratt postuló que la impulsividad era un constructo multidimensional compuesto por tres

factores de segundo orden denominados impulsividad atencional o cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planeada (Loyola, 2011). *Impulsividad cognitiva* que implica realizar decisiones de manera rápida, *impulsividad motora* que implica actuar sin pensar e *impulsividad no planeada* relacionada con la falta de previsión en el futuro. Más adelante, los autores consideraron que era necesario definir más específicamente la impulsividad dentro de los rasgos de personalidad, por lo cual decidieron crear una nueva versión cuyo nombre sería BIS-11 (Patton *et al.*, 1995). Esta versión, conformada por 30 ítems, ha sido ampliamente difundida y se trata de una de las pruebas más utilizadas para evaluar la impulsividad.

Así pues, la BIS-11 es una escala autoaplicada que consta de 30 ítems con un formato de respuesta tipo Likert (1: *Nunca o raramente*; 2: *de vez en cuando*, 3: *a menudo* y 4: *siempre o casi siempre*), donde la puntuación 4 indica una mayor impulsividad (Patton *et al.*, 1995). No obstante, algunos ítems son inversos para evitar un sesgo de respuesta (Patton *et al.*, 1995). Las puntuaciones de la prueba varían desde 30 hasta 120 y no hay un punto de corte establecido, tal como señalan Von Diemen *et al.* (2007). Las propiedades psicométricas del BIS-11 fueron evaluadas (Patton *et al.*, 1995) con el objetivo de determinar la validez y fiabilidad de la prueba. Se hallaron alta fiabilidad (α de Cronbach: 0,83) y alta validez predictiva para evaluar comportamientos de alto riesgo como síntomas de trastornos de conducta, trastornos de déficit de atención, uso de sustancias e intentos suicidas, tanto en adultos como en adolescentes (Martínez-Loredo, 2015). La importancia del BIS-11 ha llevado a que se haya traducido y validado la prueba en varios idiomas tales como: francés, alemán, italiano, japonés, coreano, holandés, turco, ruso, portugués y español (International Society for Research on Impulsivity, 2009).

En poblaciones clínicas, la escala de impulsividad de Barratt ha sido ampliamente aplicada en investigaciones relacionadas con desórdenes en el Eje I,

en personas con intentos suicidas así como en aquellas que presentan abuso de sustancias (Stanford *et al.*, 2009). Se ha hallado que adultos dependientes de cocaína (Lane *et al.*, 2007), al igual que aquellos que usan éxtasis (Bond *et al.*, 2004), obtienen puntuaciones elevadas en el BIS-11. También las personas diagnosticadas con ludopatía y que en su niñez presentaron TDAH (Rodríguez-Jiménez *et al.*, 2006; citados en Stanford *et al.*, 2009) generalmente obtienen mayores puntuaciones en el BIS-11. Por otro lado, se ha indicado que los sujetos con trastorno obsesivo-compulsivo puntúan significativamente alto en el factor *impulsividad atencional*, ya que las obsesiones agresivas y la constante verificación se encuentran asociadas a este factor (Ettelt *et al.*, 2007).

3.3.6. Escala de control de los impulsos Ramón y Cajal (ECIRyC; Ramos, Gutiérrez-Zotes y Sáiz, 2002)

La Escala ECIRyC (Ramos, Gutiérrez-Zotes y Sáiz, 2002) fue construida con objeto de obtener un instrumento que midiera el control de los impulsos y fuera validado en nuestro medio. Para ello, los autores realizaron una revisión bibliográfica con objeto de determinar las distintas manifestaciones conductuales que se han relacionado con la impulsividad. Se obtuvo un modelo teórico que reunía los conceptos: descontrol, intransigencia, falta de planificación, no persistencia, imprevisión de consecuencias, incapacidad para demorar gratificaciones y desprecio del riesgo.

La escala consta de 20 ítems, con cuatro niveles de respuesta tipo Likert ordinales (0: *nunca* 1: *rara vez*, 2: *a menudo*, 3: *siempre*). La presencia frecuente de una determinada conducta recibe la máxima puntuación en el ítem que le corresponde (3) y su ausencia la menor (0); de modo que cuanta más alta es la

puntuación del sujeto en la ECIRyC, menor control tendrá sobre sus impulsos o, lo que es lo mismo, más impulsivo será.

La escala se construyó en base a 3 modelos experimentales explicativos de la conducta impulsiva. El primer modelo está relacionado con la gratificación, es decir, mide la impulsividad como la incapacidad de retrasar una recompensa inmediata, renunciando a una recompensa mayor diferida. Además, incorpora aspectos relacionados con la sensibilidad al castigo y comprende los 7 primeros ítems del cuestionario (del 1 al 7). El segundo modelo está relacionado con el automatismo, es decir, considera o toma como medida de impulsividad la repetición de una conducta y está comprendido por los 6 siguientes ítems del cuestionario (del 8 al 13). El tercer modelo está relacionado con la dimensión atencional, que consiste en la interferencia en la percepción del proceso de la información y generación de las respuestas que presenta el individuo en varios ámbitos, como académicos, sociales y familiares, que afectan significativamente a la calidad de vida del ser humano y comprende los 7 últimos ítems del cuestionario (14 – 20).

La ECIRyC tenía en su versión original de 25 ítems una fiabilidad alta y, tras el proceso de depuración de ítems, la escala definitiva compuesta por 20 alcanzó, finalmente, una fiabilidad α : 0,8440, que se ha mostrado estable y constante, manteniéndose elevada cuando se diferenciaron los cálculos en función del sexo. Puede subrayarse que el índice de fiabilidad alfa obtenido para la ECIRyC se encuentra entre los valores medio-altos o superiores, respecto a la mayor parte de instrumentos similares, o con niveles semejantes a los obtenidos por alguna de las medidas de impulsividad utilizadas habitualmente. La ECIRyC tiene una validez de constructo del 53,2%; una puntuación alta en sí misma y también al compararla con la de otras medidas.

Respecto a la baremación, los resultados fueron obtenidos de una población que se distribuyó normalmente, lo cual asegura, junto con el análisis factorial comentado más arriba y la unidimensionalidad de la ECIRyC, que representa un continuo de situaciones impulsivas puntuables que detectan y ubican a los sujetos a lo largo de esa dimensión. Esta distribución normalizada de puntuaciones permite que se puedan medir los resultados de un individuo con los baremos obtenidos, asumiendo en todo momento su percentil y valor en relación a la población general.

Los rangos de puntuaciones obtenidos en la muestra original oscilan entre un mínimo de 7 y un máximo de 41; no encontrándose ningún sujeto de los 426 iniciales que puntuara más alto o más bajo. Sin embargo, cuando se aplicó la prueba en sucesivas ocasiones, aparecieron valores por encima y por debajo de aquellas puntuaciones. Por todo ello, se considera a la ECIRyC un buen instrumento, desarrollado en nuestro medio y aplicable a ambos sexos, para evaluar la impulsividad y la falta de control de impulsos en muestras españolas (Ramos, 2002).

3.3.7. Tarea de Señal de Stop

Esta tarea se basa en la prueba desarrollada por Logan (1994). Se considera muy sensible a la impulsividad y se ha relacionado con la impulsividad motora. El objetivo es calcular el tiempo necesario para inhibir una respuesta que se está decidiendo. Los sujetos más impulsivos necesitan un tiempo superior que los menos impulsivos.

Se basa en la ejecución de una doble tarea: la principal y la de stop. La tarea principal consiste en determinar lo más rápidamente posible si un estímulo es una X o una O respondiendo en dos teclas diferentes del ordenador. La tarea “stop” consiste en inhibir la ejecución de la tarea y no pulsar a las teclas cuando un círculo verde (la señal de stop) aparezca encima de los estímulos.

La tarea completa se compone de 280 ensayos, presentándose el mismo número de veces cada estímulo. La tarea de stop se realiza en un 25% de ensayos. Tras la presentación de la X o de la O, y por encima de ellas, se presenta un círculo verde (la señal de stop) durante 150 milisegundos (ms), que indica que el sujeto debe intentar no responder a la tarea principal. Siguiendo el procedimiento usado por Logan, la señal de stop se presenta inicialmente 250 ms después del estímulo de la tarea principal, para ir ajustándose posteriormente en función de la ejecución: si el sujeto consigue inhibir la respuesta, la señal de stop se presentará 50 ms más tarde, mientras que si no lo consigue se presenta 50 ms antes. De esta manera se consigue encontrar el momento en el que el sujeto consigue inhibir la respuesta en un 50% de ocasiones. La prueba se divide en 5 fases de igual duración entre las cuales el sujeto puede descansar brevemente. Existe una fase previa de aprendizaje para asegurar que el sujeto ha entendido la tarea. Las instrucciones indican que se debe inhibir la respuesta de la tarea principal pero también que es difícil de conseguir, por lo que no debían preocuparse si no inhibían correctamente. Se informa que la señal aparece en diversos momentos, siendo a veces fácil inhibir la respuesta, pero difícil en otras ocasiones.

La medida principal de impulsividad es el tiempo de reacción a la señal de stop, es decir, el tiempo de reacción medio menos el intervalo desde que se consigue inhibir la señal un 50% de las ocasiones .

3.3.8. Tarea de reforzamiento diferencial de tasas bajas (tarea de demora de respuesta: DRLR)

Esta tarea se basa en la prueba “*Delay Task*” de Gordon (1988). El fundamento es la dificultad de los sujetos impulsivos para demorar una respuesta recompensada. Se trata de una prueba en la que los sujetos son instruidos para

conseguir el máximo número de puntos respondiendo en la barra espaciadora, esperando, y volviendo a responder. El tiempo de espera para conseguir los puntos es de 6 segundos o más, pero una respuesta anticipada supone poner el contador de tiempo a cero y se debe esperar otros 6 segundos para obtener recompensa. La duración de la tarea es de 8 minutos y los sujetos no conocen de antemano el tiempo de espera.

La variable utilizada para evaluar la impulsividad es la eficiencia, que se calcula dividiendo el número de recompensas entre el número de respuestas. Dividimos la prueba con fin de análisis en dos partes de igual duración y en ambas obtenemos la eficiencia, siendo la eficiencia en la parte segunda un dato más fiable de impulsividad, al eliminar los posibles efectos de aprendizaje inicial de la tarea.

3.3.9. Inhibición prepulso (IPP)

Los fundamentos de esta prueba se han especificado en la introducción. En este apartado se detallarán las condiciones de realización de la prueba y el análisis de respuestas.

En cuanto a las condiciones de aplicación, la prueba se realizó en un despacho destinado a investigación, en el que los sujetos estuvieron sentados en una silla durante el tiempo de duración de la misma, aproximadamente 15 minutos. Se pidió a los participantes que mantuvieran los ojos abiertos y mirando a un punto fijo al frente. Se les explicó que el objeto del experimento era, a través del parpadeo, medir su reacción a un ruido inesperado, pero no recibieron ninguna especificación acerca de si tenían que estar atentos a él o no.

Para llevar a cabo el test se utilizó un sistema comercial de monitorización de la respuesta de parpadeo humana ante la alarma, que consta de auriculares conectados a un módulo control MP150 (Biopac Systems Inc., Goleta, CA). Se trata

de un sistema de estimulación acústica (genera estímulos mediante sonidos emitidos a los auriculares) con objeto de producir una alarma en el sujeto y analiza el componente de parpadeo de la respuesta de sobresalto. Tanto el estímulo de sobresalto como el prepulso se presentaron de modo binaural.

El protocolo del test se describe a continuación y fue establecido en base a estudios previos. (Braff *et al.*, 1992; Martínez-Gras *et al.*, 2009). Desde el inicio de la sesión, los participantes recibieron un sonido blanco de 70 decibelios (dB), seguido de tres bloques de estímulos. El primer bloque consistía en cinco pulsos solos a 105 dB. El bloque dos consistió en 8 pulsos solos y 24 pulsos precedidos de un prepulso a 30, 60 o 120 milisegundos (ms), presentados en un orden pseudorandomizado. Todos los pulsos tenían una intensidad de 105 dB y 40 ms de duración. Los prepulsos se emitieron a 85 dB y 20 ms de duración. El tercer y último bloque consistió nuevamente en cinco pulsos solos de 105 dB y 40 ms de duración. En total se realizaron 42 ensayos y se llevó a cabo en un tiempo aproximado de 15 minutos.

Para el análisis del reflejo de parpadeo, indicador de la respuesta de sobresalto, se realizó el registro de electromiografía (EMG) de superficie sobre la parte inferior del músculo orbicular del ojo derecho. Con este objeto, tras limpiar la piel, se colocaron dos pequeños electrodos en la parte inferior de dicho músculo con una separación de 1 centímetro, a los que se añadió gel de conducción para facilitar la transmisión. Se colocó un tercer electrodo de tierra en la frente. Esta posición de los electrodos corresponde a la recomendada por Blumenthal *et al.* (2005). La resistencia de todos los electrodos fue inferior a 10 kilohms y se utilizó con un filtro de banda de 30-300 kilohercios. La señal de EMG fue amplificada, digitalizada y almacenada para su análisis.

Respecto a la medida de la respuesta de sobresalto, analizamos la IPP, calculada como el porcentaje de decremento en la amplitud de la respuesta de

sobresalto en presencia versus ausencia de un prepulso. La fórmula usada es: %IPP = (magnitud del parpadeo por el pulso no precedido por el prepulso-magnitud del parpadeo por el pulso precedido por el prepulso)/magnitud del parpadeo por el pulso no precedido por el prepulso*100. La elección de esta medida se realizó en base a estudios previos (Hawk y Cook, 2000; Schwarzkopf *et al.*, 1993), los cuales señalan que este porcentaje es una medida menos contaminada por diferencias interpersonales respecto a la medida del valor absoluto de la respuesta a un estímulo con prepulso. En estudios previos se demostró que un prepulso de 60 dB precediendo a un estímulo de 95 dB era capaz de reducir la magnitud de la respuesta en un 50% (Blumenthal *et al.*, 1996).

Los criterios para cuantificar la señal de EMG como respuesta de sobresalto fueron definidos en concordancia con las guías para los estudios con EMG de la respuesta de parpadeo humana (Blumenthal, 2005). Se consideró respuesta electromiográfica de la respuesta de sobresalto a aquella que tuvo lugar entre los 20-150 ms posteriores a la emisión del estímulo acústico, cuantificándose la amplitud pico de la misma medida en microvoltios como el valor más alto dentro de la latencia definida.

Los ensayos no fueron considerados como respuesta y, por tanto, fueron excluidos de análisis posteriores en los siguientes supuestos:

- El inicio de la respuesta de sobresalto no ocurrió en un período entre 20-150 ms después del estímulo.
- La actividad de electromiografía de la línea de base en los 20 ms previos al estímulo era mayor de 12 microvoltios (excesivo ruido).
- El cambio entre la línea de base y el pico de amplitud durante los 20-150 ms posteriores al estímulo fue menor de 2 microvoltios.

- Los sujetos fueron considerados no respondedores y excluidos si presentaron un porcentaje de ensayos inválidos superior al 50%.

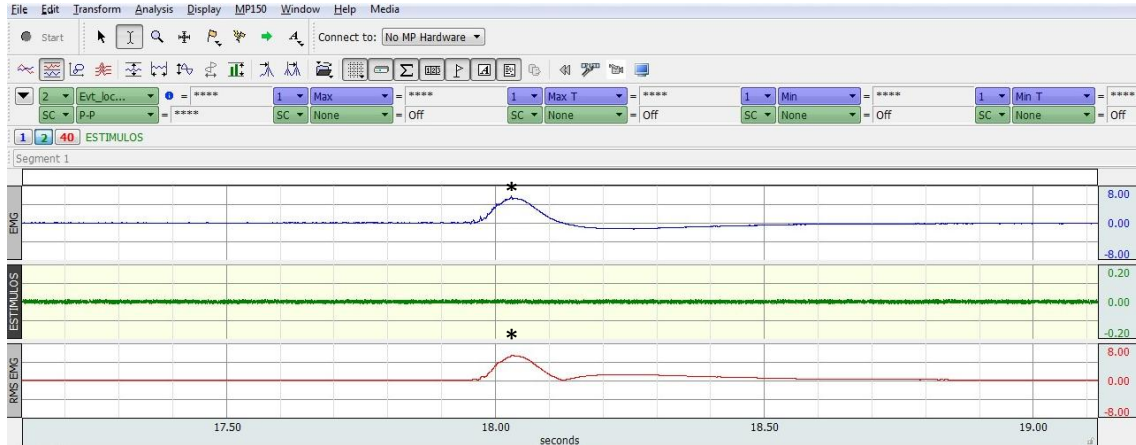
Todos los ensayos fueron inspeccionados visualmente con objeto de detectar aquellos que no debían ser incluidos en análisis posteriores y la determinación de la amplitud de la respuesta se realizó manualmente. Basado en estos criterios se realizó la exclusión de pacientes para el análisis de IPP.

En cuanto a la IPP, en base a la fórmula señalada anteriormente, se calculó el porcentaje de IPP para cada tipo de respuesta en cada uno de los sujetos: para la respuesta a estímulos simples, la respuesta a estímulos con prepulso de 30 ms, la respuesta a estímulos con prepulso de 60 ms y la respuesta a estímulos con prepulso de 120 ms, así como la diferencia de la media de la amplitud en las respuestas con cada uno de los prepulsos respecto a la media de la amplitud en las respuestas con estímulos simples.

La técnica de realización y evaluación tiene diversas dificultades, referidas por otros autores (Blumenthal *et al.*, 2005). La respuesta electromiográfica de parpadeo en ocasiones tiene una respuesta de baja amplitud. Esto significa que podemos tener dificultades para registrar una respuesta adecuada y para detectar cambios entre las distintas condiciones. En primer lugar se requiere una impedancia óptima entre la piel y el electrodo de superficie. En algunos sujetos esta condición es difícil de mantener a lo largo de la prueba. En segundo lugar, hay que detectar y poder aislar los artefactos eléctricos que pueden estar influyendo en el registro de la respuesta que, entre otras causas, pueden estar generados por la cercanía de otros aparatos eléctricos encendidos. En tercer lugar, hay observar que no exista somnolencia durante la prueba, dado que es un efecto secundario frecuente en algunos psicofármacos. Tal y como refirió en su artículo Blumenthal (2015), es muy difícil mantener al paciente completamente aislado de todos los sonidos pues,

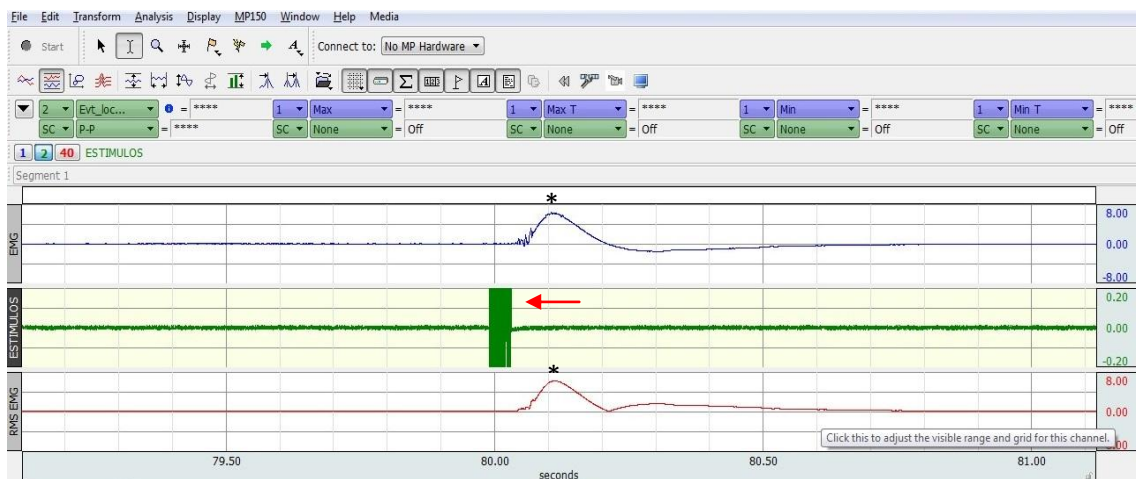
aunque se consiga eliminar los sonidos externos, el sujeto sigue expuesto a sus propios ruidos internos.

Figura 6: ejemplo de respuesta de parpadeo



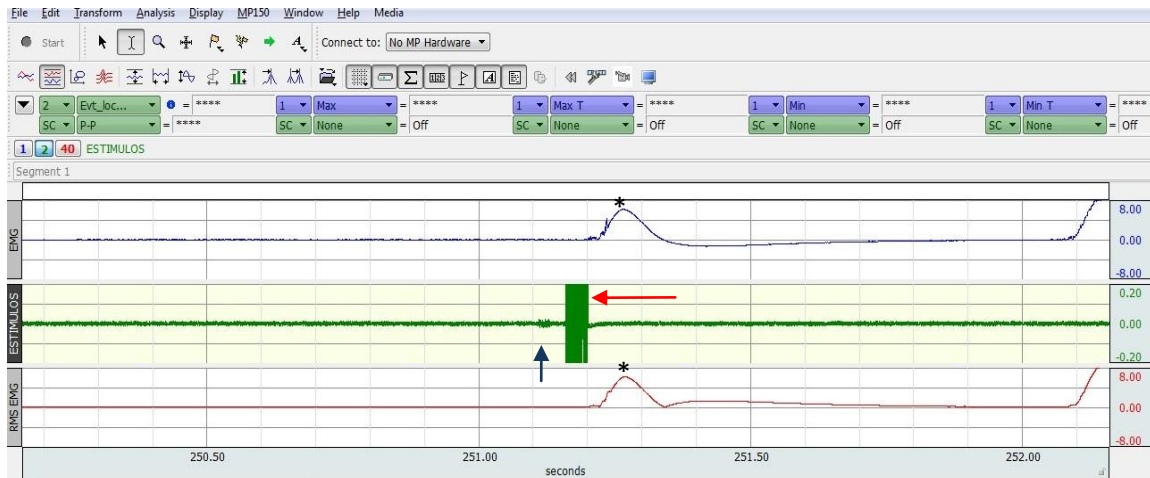
Nota: * Respuesta de parpadeo

Figura 7: ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo simple



Nota: * Respuesta de parpadeo; → Estímulo auditivo

Figura 8: ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo con prepulso a 30 ms



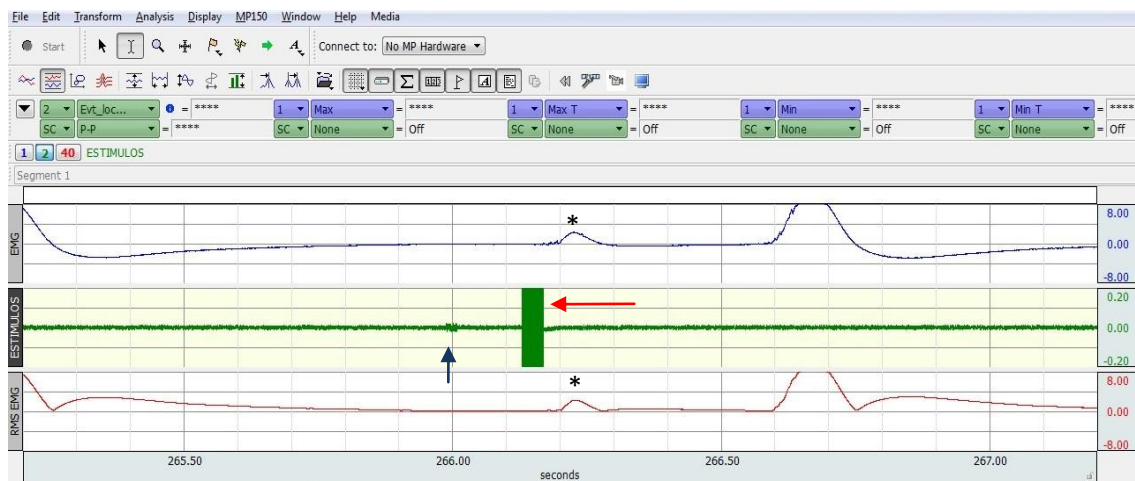
Nota: * Respuesta de parpadeo; → Estímulo auditivo; ↑ Prepulso

Figura 9: ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo con prepulso a 60 ms



Nota: * Respuesta de parpadeo; → Estímulo auditivo; ↑ Prepulso

Figura 10: ejemplo de respuesta de parpadeo tras estímulo auditivo con prepulso a 120 ms



Nota: * Respuesta de parpadeo; → Estímulo auditivo; ↑ Prepulso

3.4. Procedimiento

Para la realización de este estudio se han seguido los criterios éticos de los principios de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa. Se garantizará la confidencialidad de los participantes y de los datos según la ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal (LOPD).

La firma del consentimiento informado conlleva que los datos de las historias clínicas serán tratados con estricta confidencialidad y estarán protegidos de acuerdo con la legislación vigente.

Se obtuvo permiso para la realización del estudio del comité ético del Consorcio Hospitalario de Castellón. La muestra para los tres grupos de sujetos con TCC se obtuvo mediante la derivación por parte de los profesionales de las unidades asistenciales que se incluyen en el estudio: UCA del Hospital Provincial de Castellón, UCA “Nou Campanar” de Valencia y PPDG del Hospital Provincial de Castellón. Se incluía a los sujetos en el grupo de adicción a la cocaína, grupo de adicción a la

cocaína y trastorno de personalidad o grupo de adicción a la cocaína y esquizofrenia según la entrevista MINI, los criterios diagnósticos de dependencia de sustancias, el juicio clínico del profesional responsable del paciente y la revisión de la historia clínica. La muestra para los controles se obtuvo del personal que trabajaba en dichas unidades y de pacientes de la Unidad de Rehabilitación de Castellón. Tras la aceptación de la participación en el estudio se solicitó la firma del consentimiento informado. El lugar y fecha de las sesiones de evaluación se consensuaron con los participantes.

El personal que pasó las pruebas y realizó las entrevistas fue entrenado en el pase de las mismas y la técnica de evaluación de la IPP.

El trabajo de campo se realizó en dos periodos desde Octubre de 2009 a Diciembre de 2012. Los pacientes fueron inicialmente desintoxicados y cuando se encontraron en una situación clínica estable firmaron el consentimiento informado y se les realizaron las distintas exploraciones clínicas y psicológicas. Las evaluaciones se realizaron en dos sesiones.

En la primera sesión, tras la recogida de los datos sociodemográficos, se evaluó a los participantes con el MINI para descartar patología psiquiátrica de eje I que supusiera un criterio de exclusión. A continuación se evaluaba a participantes con los criterios diagnósticos DSM-IV-TR de dependencia a cocaína, alcohol, nicotina, cannabis y otras sustancias. También se evaluaba la gravedad de la dependencia a la cocaína. Para finalizar, se les entregaba a los sujetos para cumplimentar el cuestionario de *screening* del IPDE, la escala de impulsividad de Barratt y la escala de control de los impulsos Ramón y Cajal.

En la segunda sesión, se realizaba la entrevista semiestructurada del IPDE formulando las preguntas que indicaba el *screening*. También se evaluaba a los

sujetos con la tarea de señal de stop, la tarea de reforzamiento diferencial de tasas bajas y la IPP.

Si en algún caso no daba tiempo a realizar las evaluaciones en dos sesiones, se realizaba con el sujeto una tercera sesión.

3.5. Variables incluidas en el estudio

3.5.1. Variables sociodemográficas: Sexo, edad, estado civil, nivel de estudios, situación laboral, con quién convive.

3.5.2. Variables clínicas: recurso asistencial del que procede, si presenta dependencia de cocaína, si presenta dependencia de alcohol, si presenta dependencia de opiáceos, si presenta dependencia de nicotina, si presenta dependencia de cannabis, si presenta dependencia de otras sustancias. Gravedad de la dependencia a la cocaína. Si presenta o no, según el MINI, los siguientes trastornos mentales: episodio depresivo mayor, episodio depresivo mayor recidivantes, episodio depresivo mayor melancólico, distimia, si existe riesgo de suicidio, nivel de riesgo de suicidio, hipomanía, manía, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno psicótico, anorexia, bulimia, trastorno de ansiedad generalizada. Si presenta o no los siguientes trastornos de personalidad: paranoide, esquizoide, esquizotípico, antisocial, límite, histriónico, narcisista, por evitación, dependiente, obsesivo-compulsivo, no especificado. Si presenta o no algún trastorno de la personalidad.

3.5.3. Grupo de pertenencia: Control, dependencia de cocaína sin trastorno de la personalidad ni esquizofrenia, dependencia de cocaína con trastorno de la personalidad o dependencia de cocaína con esquizofrenia. Esta variable fue usada como variable independiente en los análisis estadísticos.

3.5.4. Variables de impulsividad:

- 1-Puntuación en impulsividad cognitiva en la escala Barratt.
- 2-Puntuación en impulsividad motora en la escala Barratt.
- 3-Puntuación en impulsividad no planeada en la escala Barratt.
- 4-Puntuación total en la escala Barratt.
- 5-Puntuación total en la escala Ramón y Cajal.
- 6-Tiempo de reacción a las letras en la tarea de Stop.
- 7-Tiempo de reacción a la señal de stop.
- 8-Demora media a la señal de stop
- 9-Porcentaje de respuestas correctas en la prueba stop
- 10-Número de respuestas en la prueba DRLR.
- 11-Numero de recompensas en la prueba DRLR.
- 12-Ratio de eficiencia en la prueba DRLR.

3.5.5. Variables de la IPP:

- 1-Reactividad o magnitud de la respuesta de sobresalto.
- 2-Porcentaje de IPP.

Las variables de impulsividad e IPP fueron usadas como variables dependientes en los análisis estadísticos.

3.6. Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos del presente estudio ha sido realizado mediante el paquete de software SPSS para el entorno Windows, en su versión 19. Tras el análisis exploratorio y descriptivo, se analizó si existían diferencias significativas en las variables sociodemográficas y clínicas entre los grupos estudiados mediante Chi cuadrado (X^2) cuando se trataba de variables categóricas y análisis de varianza (ANOVA) en el caso de variables cuantitativas. Para concretar

entre qué grupos se daban dichas diferencias, se usó residuos tipificados corregidos (RTC) en las variables categóricas y prueba de Tukey en las cuantitativas.





Para estudiar las diferencias entre los grupos estudiados en las variables de impulsividad e IPP se usó MANOVA, analizando después las diferencias encontradas mediante ANOVA y prueba de Tukey.

RESULTADOS

4.1. Abandonos

En la tabla 2 se puede observar el número de abandonos y participantes finales en los instrumentos y pruebas de evaluación de la impulsividad.

Tabla 2: Número de abandonos y participantes finales en los instrumentos y pruebas de evaluación de la impulsividad.

		Abandono	Nºde participantes final	Comparación entre grupos
ESCALA BARRATT	Control	1 (2,85 %)	34 (97,15 %)	 : 4,41 p: 0,220
	Grupo Cocaína sin TP ni psicosis	7 (21,87 %)	25 (78,13 %)	
	Grupo Cocaína y TP	4 (16 %)	21 (84 %)	
	Grupo Cocaína y psicosis	5 (14,28 %)	30 (85,72 %)	
	Muestra total	17 (13,38 %)	110 (86,62 %)	
ESCALA RAMÓN Y CAJAL	Grupo Control	2 (5,71 %)	33 (94,29 %)	 : 4,86 p: 0,182
	Grupo Cocaína sin TP ni psicosis	7 (21,87 %)	25 (78,13 %)	
	Grupo Cocaína y TP	3 (12 %)	22 (88 %)	
	Grupo Cocaína y psicosis	2 (5,71 %)	33 (94,29 %)	
	Muestra total	14 (11,02 %)	113 (88,98 %)	
TAREA STOP	Grupo Control	1 (2,85 %)	34 (97,15 %)	 : 5,1 p: 0,164
	Grupo Cocaína sin TP ni psicosis	6 (18,75%)	26 (81,25 %)	
	Grupo Cocaína y TP	8 (32 %)	17 (68 %)	
	Grupo Cocaína y psicosis	6 (17,14 %)	29 (82,86 %)	
	Muestra total	21 (16,53 %)	106 (83,47 %)	
TAREA DRLR	Grupo Control	2 (5,71 %)	33 (94,29 %)	 : 3,45 p: 0,327
	Grupo Cocaína sin TP ni psicosis	6 (18,75 %)	26 (81,25 %)	
	Grupo Cocaína y TP	8 (32 %)	17 (68 %)	
	Grupo Cocaína y psicosis	6 (17,14 %)	29 (82,86 %)	
	Muestra total	22 (17,32 %)	105 (82,68 %)	

Nota: TP: Trastorno de la personalidad; DRLR: Reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta.

En la tabla 3 se muestra el número de participantes en los que se ha analizado finalmente la IPP tras eliminar los abandonos, los no respondedores y los estudios no válidos.

Tabla 3: Número de abandonos, no respondedores, no válidos y participantes finales en la evaluación de la inhibición prepulso.

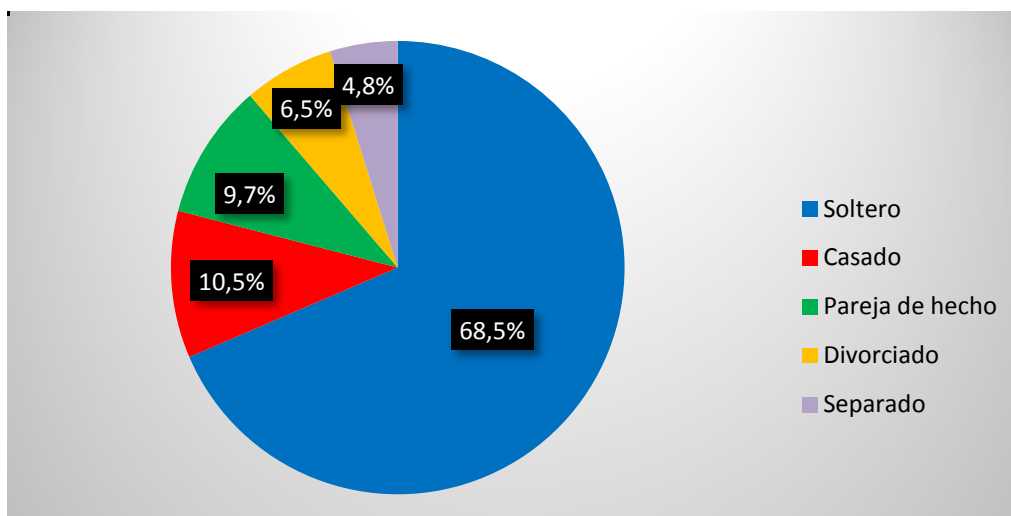
	Abandono	No respondedor	No válidos	Total perdidos	Nº de participantes final	Comparación entre grupos
Grupo Control	1	2	5	8 (22,85 %)	27 (77,14 %)	χ^2 : 4,43 p: 0,218
Grupo Cocaína sin TP ni psicosis	12	3	3	18 (56,25 %)	14 (43,75 %)	
Grupo Cocaína y TP	4	1	8	13 (52 %)	12 (48 %)	
Grupo Cocaína y psicosis	3	4	10	17 (48,57 %)	18 (51,42 %)	
Muestra total	20	10	26	56 (44,09 %)	71 (55,90 %)	

Nota: TP: Trastorno de la personalidad

4.2. Resultados descriptivos sociodemográficos

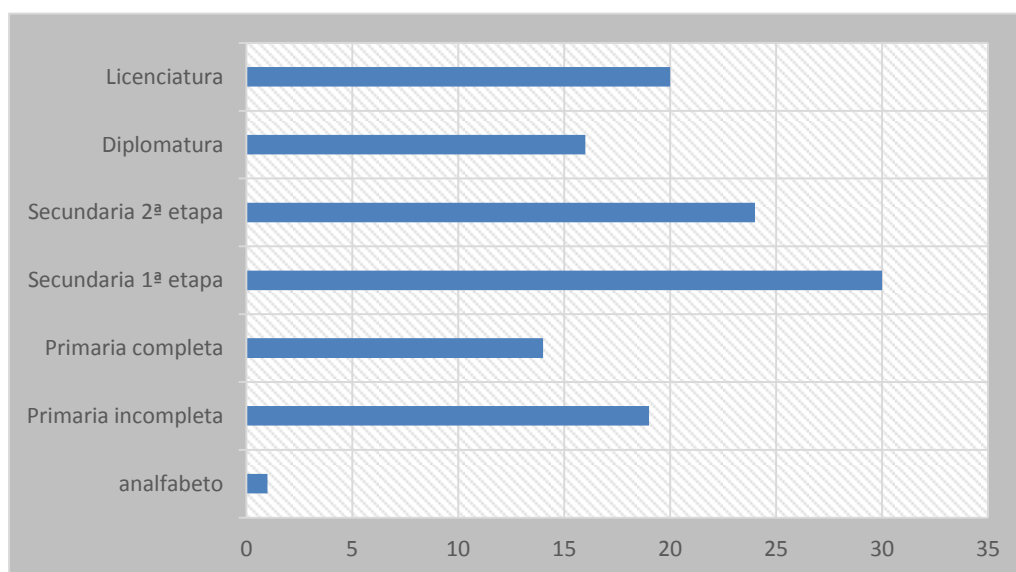
La muestra estudiada está formada por 127 sujetos. El 70,9% (n: 90) de la muestra fueron hombres y el 29,1% (n: 37) mujeres. La edad media de la muestra fue de 33,97 años (DT: 7,9), con un rango entre 18 y 57 años. El 68,5% (n: 85) de los sujetos de la muestra eran solteros, el 10,5% (n: 13) casados, el 9,7% (n: 12) tenían pareja de hecho, el 6,5% (n: 8) estaban divorciados y el 4,8% (n: 6) separados.

Figura 11: Distribución de la muestra por estado civil.



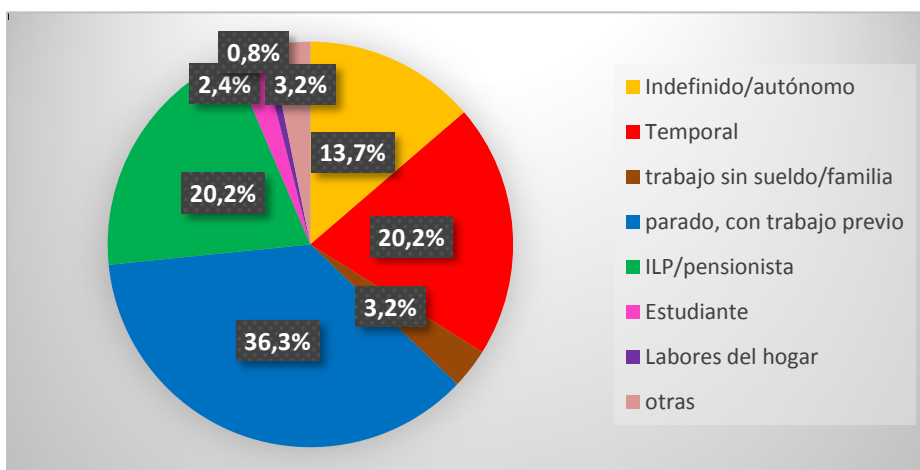
Respecto al nivel de estudios de la muestra, predominan los sujetos que finalizaron la primera etapa de secundaria (24,2%; n: 30), seguidos de los que finalizaron la segunda etapa de la misma (19,4%; n: 24). Por otro lado, un 15,3% (n: 19) no concluyó ningún nivel de estudios, aunque únicamente un sujeto era analfabeto, correspondiente al 0,8% de la muestra. Un 12,9% (n: 16) concluyó un grado de diplomatura y un 16,1% (n: 20) concluyó un grado de licenciatura.

Figura 12: Nivel de formación de la muestra en porcentajes.



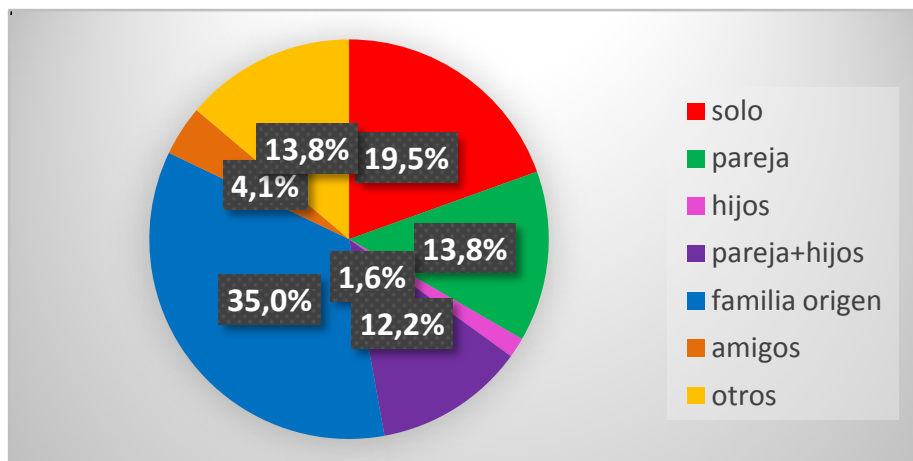
Respecto a la ocupación, el 39,5% (n: 49) de la muestra se encontraban sin trabajo o realizando un trabajo sin sueldo en la familia. En segundo lugar, el 20,2% (n: 25) tenían un trabajo temporal, mientras que otro 20,2% (n: 25) de la muestra tenía una incapacidad laboral permanente o era pensionista. Únicamente un 13,7% (n: 17) de la muestra tenían un empleo indefinido o como autónomo. El porcentaje más pequeño de la muestra (6,4%; n: 8) corresponde a otras situaciones como estudiantes, sujetos dedicados a labores del hogar, etc.

Figura 13: Distribución de la ocupación de la muestra.



La evaluación respecto a la convivencia de los sujetos evidencia que el 35% (n: 43) de la muestra vive con su familia de origen, mientras que el 26% (n: 32) vive en pareja con o sin hijos. El 19,5% (n: 24) de la muestra vive solo, así como con este mismo porcentaje se dan el resto d situaciones de convivencia

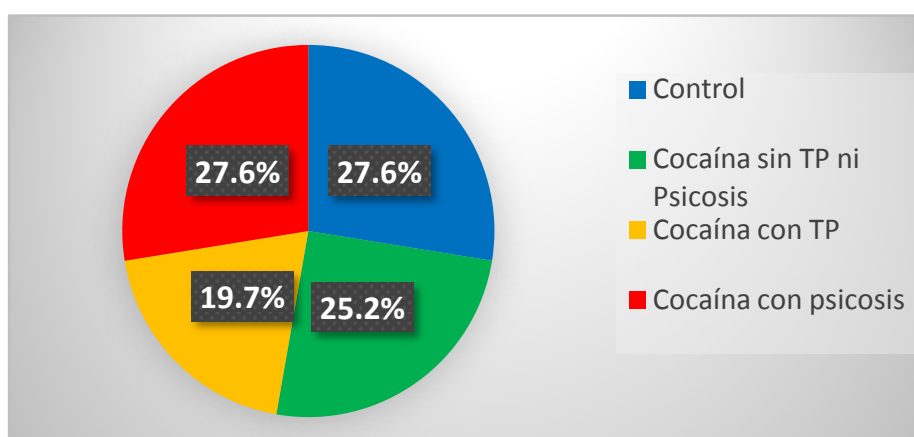
Figura 14: Distribución de la convivencia en la muestra



4.3. Comparaciones según grupo de pertenencia

La distribución por grupos fue la siguiente: en el grupo control se incluyó un 27,6% de la muestra (35 sujetos), en el grupo de adictos a cocaína sin otra psicopatología se incluyó un 25,2% de la muestra (32 sujetos), en el grupo de adictos a cocaína junto a un trastorno de personalidad límite o antisocial se incluyó un 19,7% de la muestra (25 sujetos) y en el grupo de adictos a cocaína junto a psicosis un 27,6% (35 sujetos) (figura 15).

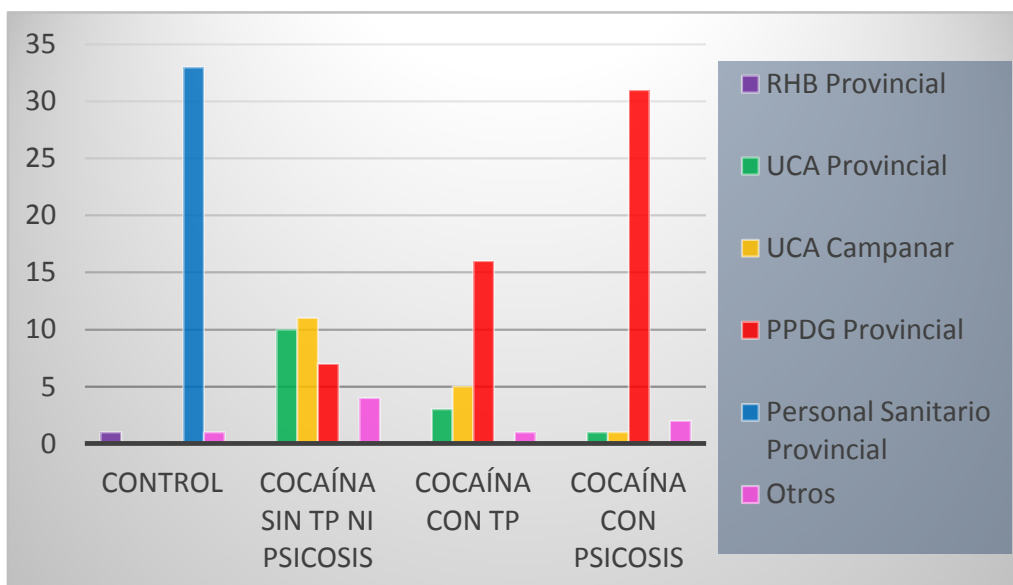
Figura 15: Distribución de la muestra por grupos diagnósticos.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

Respecto al centro de procedencia, prácticamente la totalidad de los controles fueron personal sanitario del Hospital Provincial, mientras que el resto de grupos en su mayoría fueron reclutados desde el PPDG. Esto supone una diferencia significativa (χ^2 : 113,60; $p < 0,001$), procediendo los sujetos del grupo control en mayor medida del personal sanitario del Hospital Provincial (RTC: 8,6), los del grupo de cocaína de las UCAs del Hospital Provincial (RTC: 2) y Campanar (RTC: 2,1), los del grupo de cocaína y trastorno de personalidad de la UCA de Campanar (RTC: 2) y el PPDG (RTC: 2,4) y los del grupo de cocaína y psicosis del PPDG (RTC: 6,5).

Figura 16: Centro de procedencia según grupo de diagnóstico.

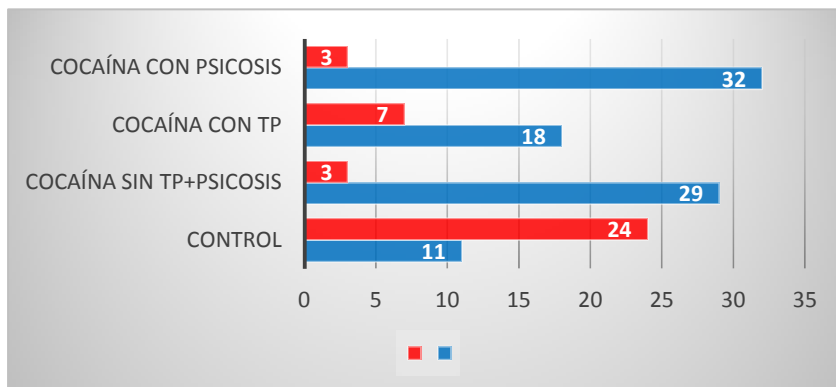


Nota: TP: Trastorno de personalidad; RHB: Unidad de Rehabilitación; UCA: Unidad de Conductas Adictivas; PPDG: Programa de Patología Dual Grave.

4.3.1. Comparaciones sociodemográficas

Como se puede observar en la figura 17 el grupo control estaba formado fundamentalmente por mujeres, mientras que los hombres fueron el género predominante en el resto de grupos. Existen diferencias significativas en la distribución por sexos de los diferentes grupos (χ^2 : 39,60; $p < 0,001$), en concreto el control presenta más mujeres (RTC: 6) y los de cocaína sin TP ni psicosis (RTC: 2,8) y cocaína con psicosis (RTC: 3,1) más hombres.

Figura 17: Distribución del sexo en los diferentes grupos diagnósticos



Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

Respecto a la edad por grupos, las medias más elevadas se encontraron en los grupos de cocaína y psicosis (37,20 años) y en los que presentaban únicamente adicción a cocaína (35,02 años). Existen diferencias significativas en la edad entre los grupos (F : 4,78; p : 0,003), presentando mayor edad los sujetos con dependencia a cocaína más psicosis que los sujetos controles.

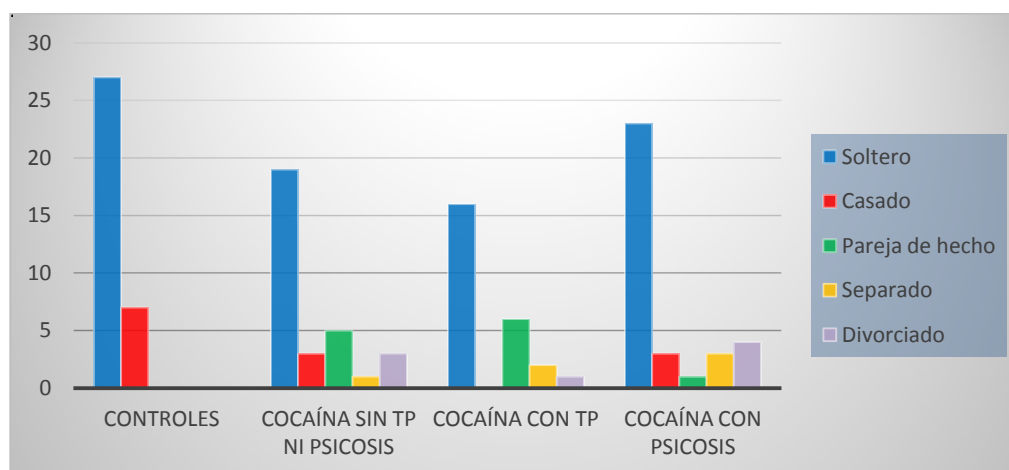
Tabla 4: Media de edad en los diferentes grupos.

Grupo control	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	35	18	47	30,54	6,03
Grupo Cocaína sin TP ni psicosis	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	32	17	53	35,03	8,18
Grupo Cocaína y TP	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	25	20	50	32,88	7,63
Grupo Cocaína y psicosis	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	35	19	57	37,20	8,57

Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

En la figura 18 se puede observar la distribución del estado civil en los grupos estudiados. Existe diferencia significativa en la proporción del estado civil en los grupos (χ^2 : 26,31; $p < 0,010$), presentando el grupo control más casados (RTC: 2,3) y el de cocaína con TP más parejas de hecho (RTC: 2,7).

Figura 18: Estado civil en los grupos diagnósticos



Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

En cuanto al nivel de estudios por grupos, se observa que prácticamente la totalidad de los participantes con estudios de grado medio y superiores se

encuentran en el grupo de los controles, mientras que en los grupos con patología predominan los sujetos que han concluido estudios primarios y la primera etapa de secundaria. Esta diferencia es significativa (χ^2 : 82,61; $p < 0,001$), presentando el grupo control más sujetos con diplomatura (RTC: 3,9) y licenciatura (RTC: 6,7) que el resto de grupos.

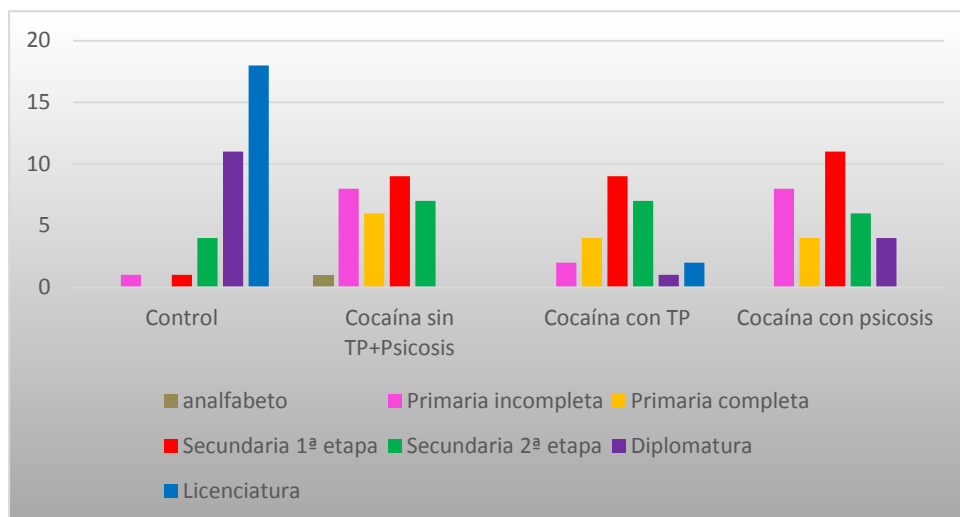


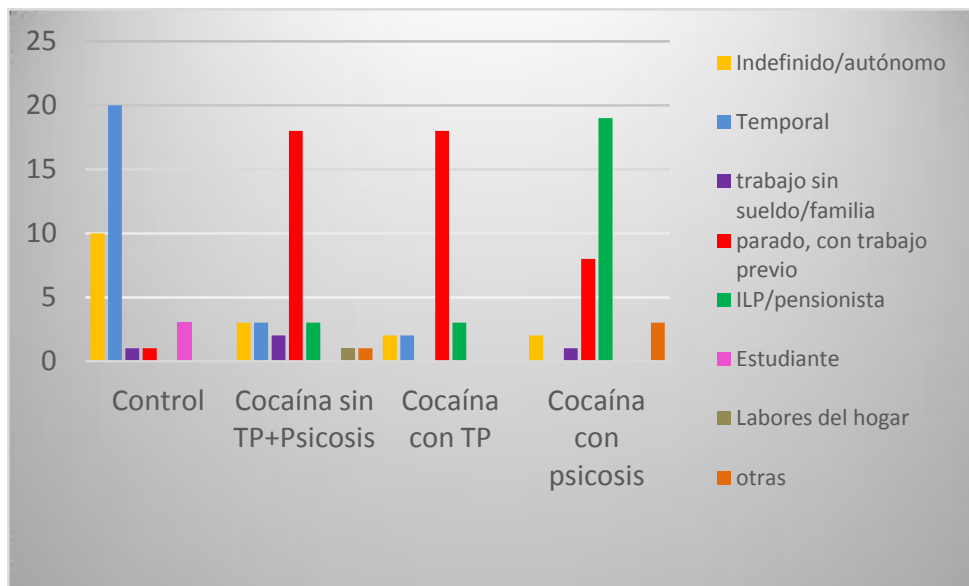
Figura 19: Formación con respecto a los grupos diagnósticos.

Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

En cuanto a la distribución de la ocupación laboral en los grupos diagnósticos, la mayoría de los controles tenía trabajo, mientras que en el grupo de consumidores de cocaína y en el de consumidores de cocaína con trastorno de personalidad predominaban los que habían tenido un trabajo previo pero en el momento del estudio se encontraban sin trabajo. En el grupo de consumidores de cocaína con psicosis predominaron los participantes que tenían una incapacidad laboral permanente o tenían una pensión. Esta diferencia es significativa (χ^2 : 117,25; $p < 0,001$), presentando el grupo control más sujetos con trabajo indefinido (RTC: 3), con trabajo temporal (RTC: 6,4) y estudiantes (RTC: 2,8); los grupos de cocaína

(RTC: 2,9) y cocaína con trastorno de la personalidad (RTC: 4,2) presentan más parados que han tenido trabajo previo; y el grupo de cocaína más psicosis presenta más sujetos con incapacidad laboral permanente o pensión (RTC: 6,3) y sujetos en otras situaciones laborales (RTC: 2,2).

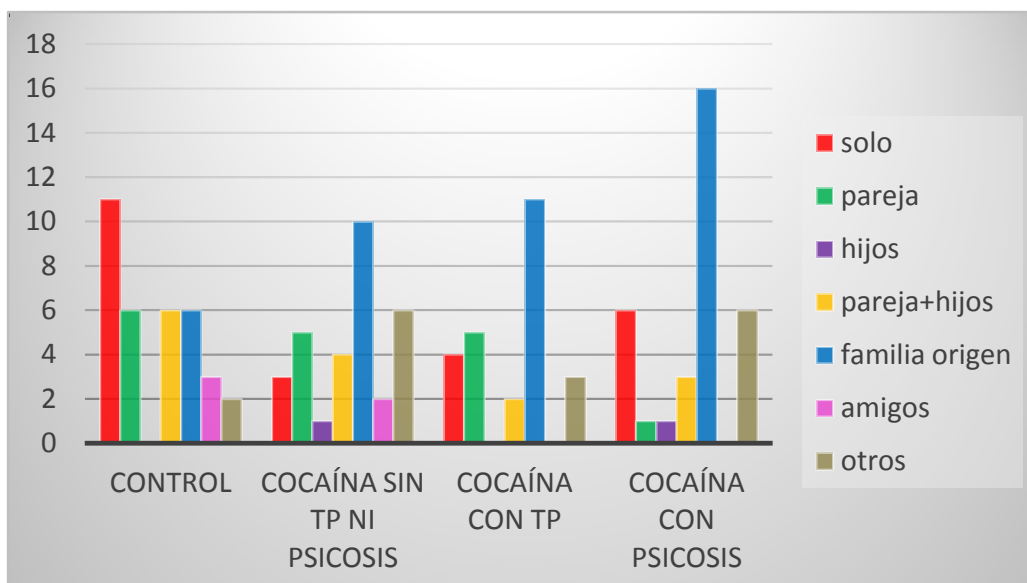
Figura 20: Distribución de la ocupación en los grupos diagnósticos.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

Atendiendo a la convivencia por grupos, los controles agrupan al mayor porcentaje de la muestra que vive solo, seguido por convivencia en pareja con o sin hijos y convivencia con su familia de origen. En cambio, la convivencia con la familia de origen es el patrón más observado entre el resto de grupos diagnósticos, principalmente en el grupo de cocaína con psicosis. No obstante, estas tendencia no alcanzan la significación estadística (χ^2 : 24,58; p: 0,137).

Figura 21: Convivencia en los grupos de diagnóstico.



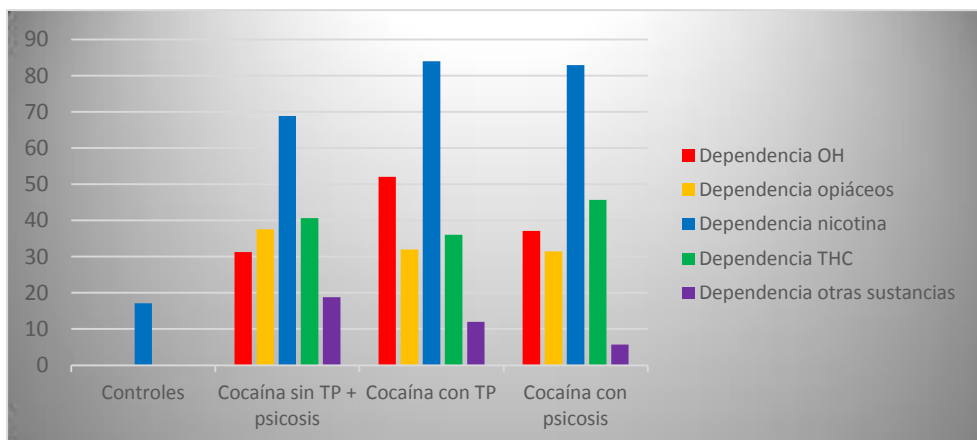
Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

4.3.2 Comparaciones de la psicopatología

En la figura 22 se puede ver la distribución de los diagnósticos respecto a dependencia de sustancias en los grupos del estudio. El grupo control presenta significativamente menos frecuencia de dependencia de nicotina ($\bar{\chi}^2$: 45,31; $p < 0,001$; RTC: 6,6), pues fumaban el 17,6% frente al 73,3% de los consumidores de cocaína, el 84% de los consumidores de cocaína con TP y el 87,9% de los consumidores de cocaína con esquizofrenia.

Dado que era un criterio de exclusión para formar parte de los controles la ausencia de consumo de otras drogas, encontramos diferencias con dicho grupo en la prevalencia de consumo de alcohol ($\bar{\chi}^2$: 22,31; $p < 0,001$; RTC: 4,5), opiáceos ($\bar{\chi}^2$: 16,78; p : 0,001; RTC: 4), cannabis ($\bar{\chi}^2$: 22,35; $p < 0,001$; RTC: 4,6) y otras sustancias ($\bar{\chi}^2$: 8,38; p : 0,039; RTC: 2,2). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la comorbilidad adictiva entre los 3 grupos de consumidores de cocaína.

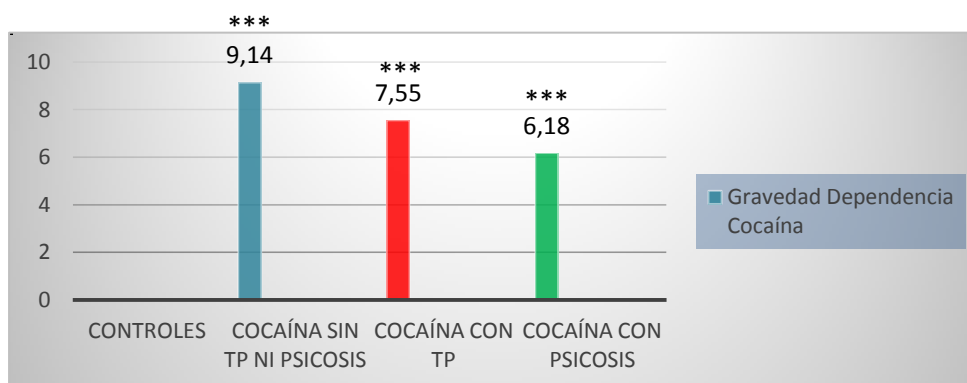
Figura 22: Dependencia de sustancias diferentes a la cocaína en los grupos diagnósticos.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

De los casos, pacientes dependientes de cocaína, la gravedad media de la adicción fue de 7,54 (DT: 3,72), con un rango entre 0 y 15. En la figura 23 se puede observar la gravedad de la dependencia a la cocaína, existiendo diferencias significativas ($F: 46,49; p < 0,001$), siendo más grave en los grupos con diagnóstico de dependencia a la cocaína que en el grupo control y más grave en el grupo de dependencia de cocaína sin patología dual que en el grupo de dependencia y psicosis.

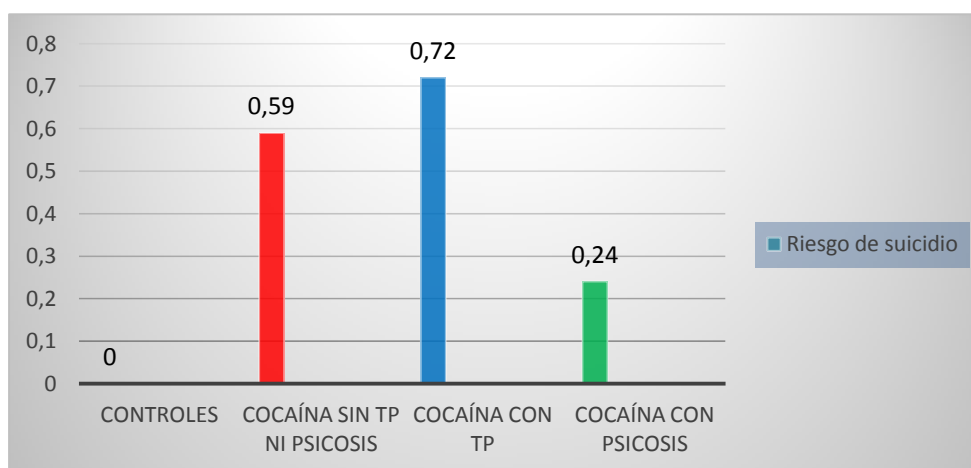
Figura 23: Gravedad de dependencia a la cocaína en los diferentes grupos diagnósticos.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0,001$ controles vs resto de grupos

El grupo en el que menos sujetos presentan riesgo de suicidio es el grupo control ($\bar{\chi}^2$: 14,94; p: 0,002; RTC: 2,6) y el que más el de cocaína y trastorno de la personalidad (RTC: 3,5). En la figura 24 se observa el nivel de riesgo de suicidio en los diferentes grupos diagnósticos, existiendo diferencia significativa (F: 0,82; p: 0,042), aunque la prueba post hoc de Tukey no alcanza significación.

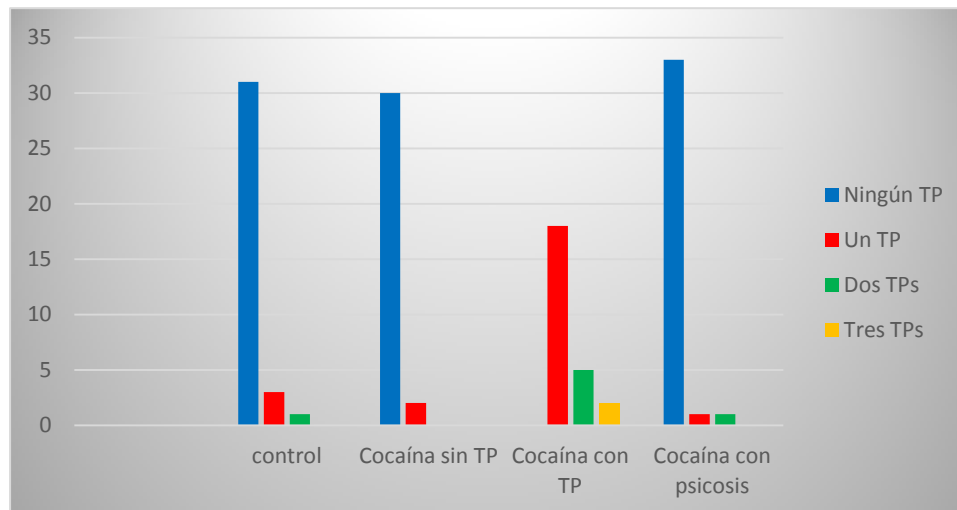
Figura 24: Riesgo de suicidio en los diferentes grupos diagnósticos.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

En la figura 25 se puede observar la presencia de trastornos de personalidad en cada uno de los grupos estudiados. El grupo de cocaína y trastorno de personalidad presenta significativamente más sujetos con algún trastorno de personalidad que el resto de grupos ($\bar{\chi}^2$: 66,48; p<0,001; RTC: 8,1), siendo también el que más sujetos con uno ($\bar{\chi}^2$: 67,91; p<0,001; RTC: 6,2), dos (RTC: 3,5) y tres TPs (RTC: 2,9) presenta.

Figura 25: Presencia de trastornos de la personalidad en los grupos estudiados.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad.

4.3.3. Comparativas respecto a la impulsividad

Respecto a las variables de impulsividad e IPP, existen en el análisis multivariante (MANOVA) diferencias significativas entre los grupos ($F: 1,818$; $p: 0,004$; $TE: 0,398$; $(1-\beta): 0,999$). Dichas diferencias serán descritas y analizadas en detalle en los apartados siguientes.

4.3.3.1. Puntuación en la escala de Barratt

En la tabla 5 se pueden observar las medias de cada grupo en impulsividad cognitiva de la escala de Barrat, existiendo diferencias significativas entre los grupos (tabla 6). En concreto, los sujetos controles puntúan más bajo que los otros tres grupos; y el grupo de cocaína y TP puntúa más alto que el grupo de cocaína (figura 26).

Tabla 5: Puntuaciones medias de los grupos en la subescala cognitiva de la escala de Barratt.

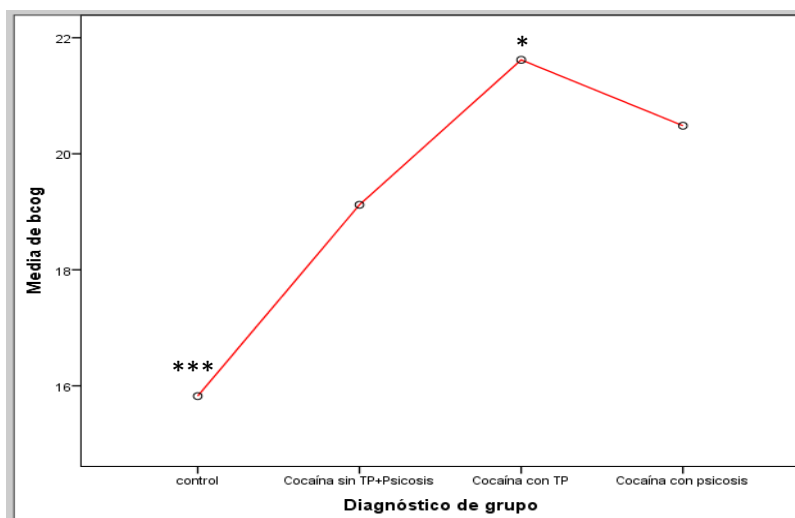
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	15,82***	2,61	,448	14,91	16,73	9	21
Cocaína sin TP ni Psicosis	25	19,12*	3,18	,636	17,81	20,43	12	26
Cocaína con TP	21	21,62	3,07	,671	20,22	23,02	15	26
Cocaína con psicosis	31	20,48	3,59	,646	19,17	21,80	12	28
Total	111	18,96	3,81	,362	18,25	19,68	9	28

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0.001$ controles vs resto de grupos
* $p < 0.5$ cocaína sin TP ni psicosis vs cocaína con TP

Tabla 6: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala cognitiva de la escala de Barratt.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	555,580	3	185,193	18,976	,000
Intra-grupos	1044,275	107	9,760		
Total	1599,856	110			

Figura 26: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala cognitiva de la escala de Barratt.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0.001$ controles vs resto de grupos
* $p < 0.5$ cocaína sin TP ni psicosis vs cocaína con TP

En la tabla 7 se pueden observar las medias de cada grupo en impulsividad motora, hallándose diferencias significativas entre ellos (tabla 8). Como se puede ver en la figura 27, los sujetos controles puntúan significativamente más bajo que los otros tres grupos.

Tabla 7: Puntuaciones medias de los grupos en la subescala motora de la escala de Barratt.

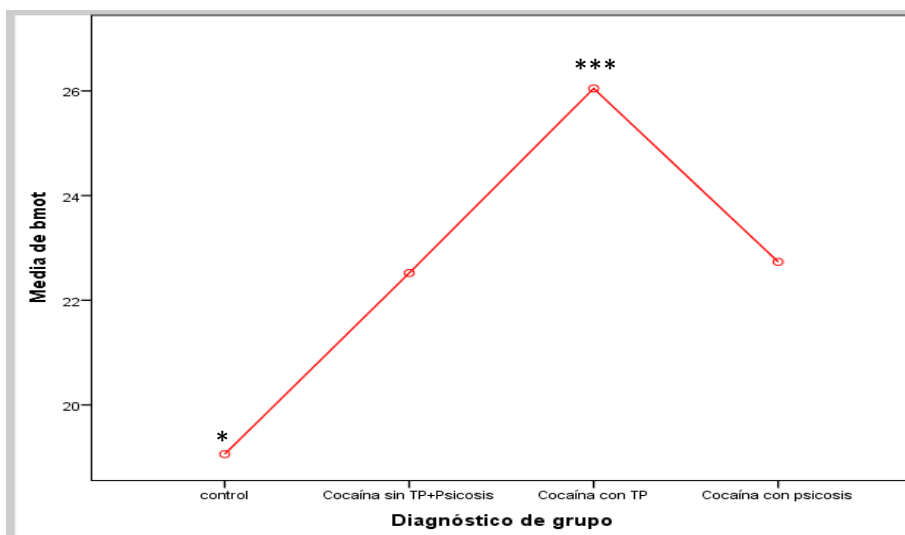
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	19,06*	4,83	,828	17,37	20,74	10	31
Cocaína sin TP ni Psicosis	25	22,52	4,98	,997	20,46	24,58	12	34
Cocaína con TP	21	26,05***	5,06	1,105	23,74	28,35	16	35
Cocaína con psicosis	30	22,73	4,37	,798	21,10	24,37	14	32
Total	110	22,18	5,32	,508	21,18	23,19	10	35

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. * $p < 0.05$ en controles vs cocaína sin TP ni psicosis y vs cocaína con psicosis. *** $p < 0.001$ en cocaína con TP vs controles

Tabla 8: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala motora de la escala de Barratt.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	657,422	3	219,141	9,548	,000
Intra-grupos	2432,941	106	22,952		
Total	3090,364	109			

Figura 27: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala motora de la escala de Barratt.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. * $p < 0.05$ en controles vs cocaína sin TP ni psicosis y vs cocaína con psicosis. *** $p < 0.001$ en cocaína con TP vs controles

En la tabla 9 se recogen las puntuaciones medias de cada uno de los grupos estudiados en impulsividad no planeada, existiendo diferencias significativas entre los grupos (tabla 10). Concretamente, el grupo control puntúa más bajo que los otros tres grupos (figura 28).

Tabla 9: Puntuaciones medias de los grupos en la subescala impulsividad no planificada de la escala de Barratt.

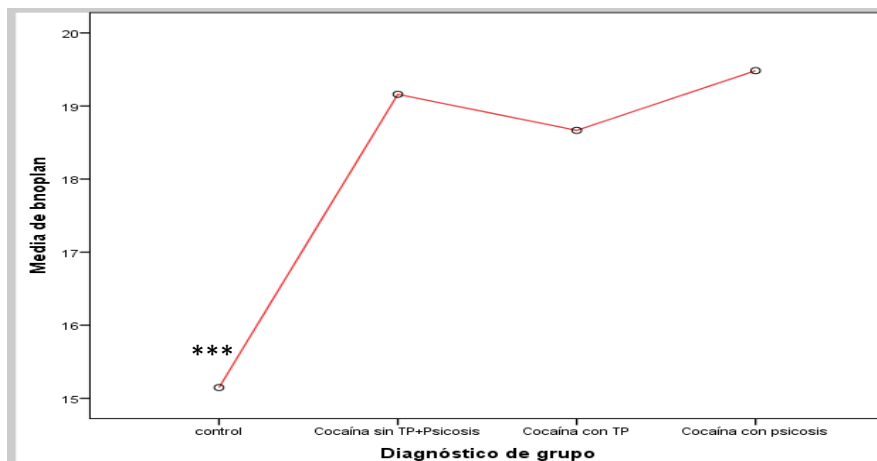
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	15,15***	2,83	,485	14,16	16,13	11	23
Cocaína sin TP ni Psicosis	25	19,16	3,26	,652	17,81	20,51	14	25
Cocaína con TP	21	18,67	4,13	,903	16,78	20,55	12	26
Cocaína con psicosis	31	19,48	3,12	,562	18,34	20,63	13	25
Total	111	17,93	3,746	,356	17,22	18,63	11	26

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0.001$ controles vs resto de grupos

Tabla 10: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala impulsividad no planificada de la escala de Barratt.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	387,390	3	129,130	11,952	,000
Intra-grupos	1156,033	107	10,804		
Total	1543,423	110			

Figura 28: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la subescala impulsividad no planificada de la escala de Barratt.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0.001$ controles vs resto de grupos

En la tabla 11 se recogen las medias de los grupos en impulsividad total, existiendo diferencias significativas entre ellos (tabla 12). De nuevo, los sujetos controles puntúa significativamente más bajo que los otros tres grupos (figura 29).

Tabla 11: Puntuaciones medias de los grupos en impulsividad total de la escala de Barratt.

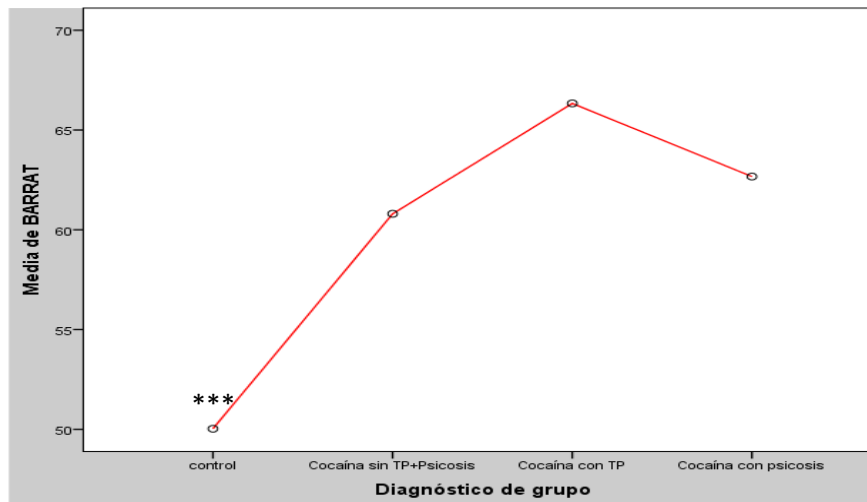
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	50,03***	7,46	1,280	47,42	52,63	36	71
Cocaína sin TP ni Psicosis	25	60,80	8,40	1,681	57,33	64,27	46	80
Cocaína con TP	21	66,33	9,00	1,966	62,23	70,43	45	82
Cocaína con psicosis	30	62,67	8,64	1,577	59,44	65,89	39	78
Total	110	59,04	10,34	,987	57,08	60,99	36	82

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0.001$ controles vs resto de grupos

Tabla 12: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en impulsividad total de la escala de Barratt.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	4349,551	3	1449,850	20,988	,000
Intra-grupos	7322,304	106	69,078		
Total	11671,855	109			

Figura 29: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en impulsividad total de la escala de Barratt.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. *** $p < 0.001$ controles vs resto de grupos

4.3.3.2. Puntuación en la escala Ramón y Cajal

Respecto a la puntuación en la escala Ramón y Cajal, las medias obtenidas por cada grupo pueden verse en la tabla 13, existiendo diferencias significativas entre ellos (tabla 14). Como se puede observar en la figura 30, los sujetos controles puntúan significativamente más bajo que los sujetos con adicción a la cocaína y trastorno de la personalidad.

Tabla 13: Puntuaciones medias de los grupos en la escala Ramón y Cajal.

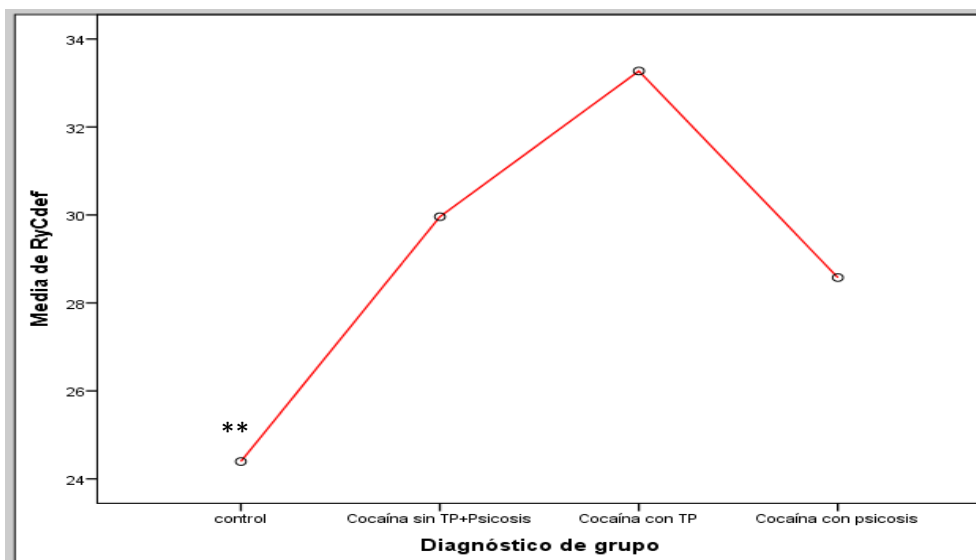
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	33	24,39**	10,88	1,894	20,54	28,25	7	51
Cocaína sin TP ni Psicosis	25	29,96	7,43	1,487	26,89	33,03	19	50
Cocaína con TP	22	33,27	8,14	1,737	29,66	36,89	19	48
Cocaína con psicosis	33	28,58	9,15	1,594	25,33	31,82	10	53
Total	113	28,58	9,59	,902	26,79	30,36	7	53

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. ** $p < 0.01$ controles vs cocaína con TP

Tabla 14: ANOVA de las puntuaciones medias de los grupos en la escala Ramón y Cajal.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1110,348	3	370,116	4,388	,006
Intra-grupos	9193,263	109	84,342		
Total	10303,611	112			

Figura 30: Gráfico de las puntuaciones medias de los grupos en la escala Ramón y Cajal.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. ** $p < 0.01$ controles vs cocaína con TP

4.3.3.3. Prueba de Stop

En la tabla 15 se pueden ver los tiempos medios de reacción a las letras de cada uno de los grupos estudiados. No existen diferencias significativas entre los grupos en esta variable (tabla 16 y figura 31).

Tabla 15: Tiempo medio de reacción de los grupos a las letras en la prueba de stop.

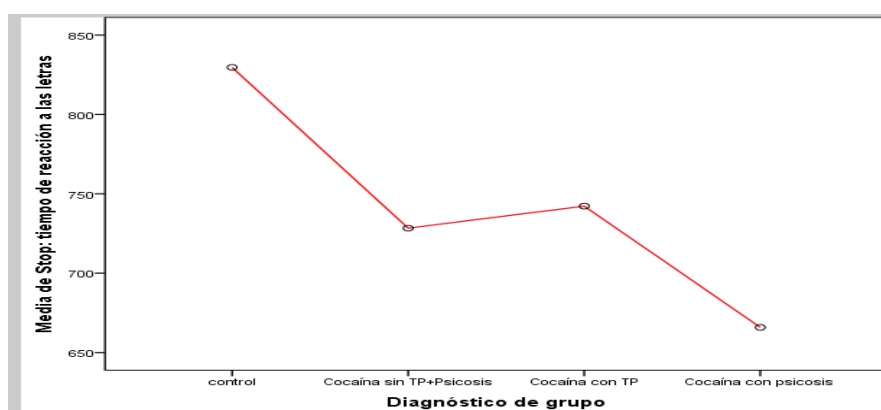
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	829,62	286,66	49,162	729,60	929,64	436	1341
Cocaína sin TP ni Psicosis	26	728,35	246,95	48,431	628,60	828,09	408	1361
Cocaína con TP	17	742,24	299,62	72,669	588,18	896,29	0	1369
Cocaína con psicosis	29	665,86	202,82	37,664	588,71	743,01	373	1079
Total	106	745,96	262,89	25,535	695,33	796,59	0	1369

Nota: Resultados no significativos. TP: Trastorno de personalidad. Respuestas medidas en milisegundos.

Tabla 16: ANOVA del tiempo medio de reacción de los grupos a las letras en la prueba de stop.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	432309,428	3	144103,143	2,154	,098
Intra-grupos	6824724,421	102	66909,063		
Total	7257033,849	105			

Figura 31: Gráfico del tiempo medio de reacción de los grupos a las letras en la prueba de stop.



Nota: Resultados no significativos. TP: Trastorno de personalidad. Respuestas medidas en milisegundos

En la tabla 17 se recogen los tiempos medios de reacción a la señal de stop de los grupos estudiados, no existiendo diferencias significativas entre ellos en esta variable (tabla 18 y figura 32).

Tabla 17: Tiempo medio de reacción de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop.

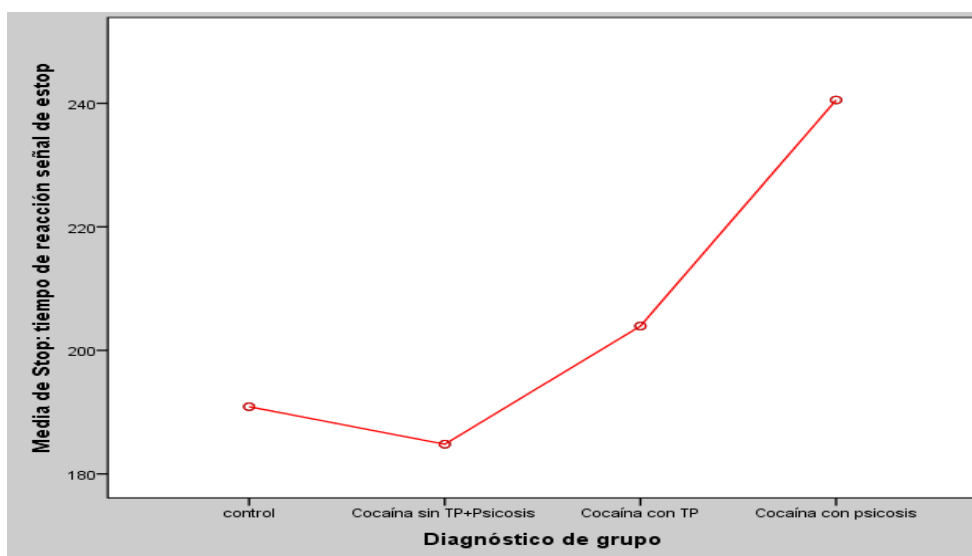
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	190,88	138,71	23,788	142,48	239,28	-395	411
Cocaína sin TP ni Psicosis	26	184,81	104,19	20,435	142,72	226,89	-132	411
Cocaína con TP	17	203,94	281,16	68,193	59,38	348,50	-450	1024
Cocaína con psicosis	28	240,54	95,48	18,045	203,51	277,56	79	540
Total	105	204,73	154,11	15,040	174,91	234,56	-450	1024

Nota: Resultados no significativos. TP: Trastorno de personalidad.
Respuestas medidas en milisegundos

Tabla 18: ANOVA del tiempo medio de reacción de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	52747,060	3	17582,353	,735	,534
Intra-grupos	2417401,473	101	23934,668		
Total	2470148,533	104			

Figura 32: Gráfico del tiempo medio de reacción de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop.



Nota: Resultados no significativos. TP: Trastorno de personalidad.
Respuestas medidas en milisegundos

En la tabla 19 se recoge la demora media de cada grupo a la señal de stop, existiendo diferencias significativas entre ellos (tabla 20). En concreto, los sujetos controles muestran significativamente más demora que los sujetos con adicción de cocaína y psicosis (figura 33).

Tabla 19: Demora media de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	638,74**	263,68	45,222	546,73	730,74	200	1000
Cocaína sin TP ni Psicosis	26	543,54	218,91	42,933	455,12	631,96	250	1000
Cocaína con TP	17	538,29	255,05	61,859	407,16	669,43	50	1000
Cocaína con psicosis	29	425,86	245,17	45,528	332,60	519,12	50	1000
Total	106	541,04	256,83	24,946	491,57	590,50	50	1000

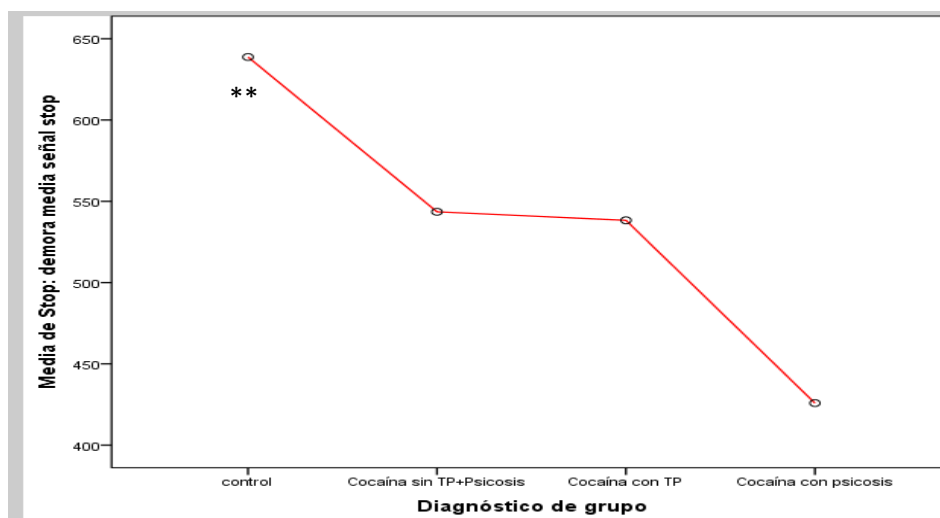
Nota: TP: Trastorno de la personalidad. ** p<0.01 controles vs cocaína con psicosis

Tabla 20: ANOVA de la demora media de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	709511,792	3	236503,931	3,880	,011*
Intra-grupos	6216600,057	102	60947,059		
Total	6926111,849	105			

Nota: * $p < 0,05$.

Figura 33: Gráfico de la demora media de los grupos a la señal de stop en la prueba de stop.



Nota: TP: Trastorno de personalidad. ** $p < 0,01$ controles vs cocaína con psicosis
Respuestas medidas en milisegundos

Por último, el porcentaje medio de respuestas correctas en la prueba de stop de cada grupo se puede observar en la tabla 21. Como se puede ver en la tabla 22, existen diferencias significativas entre los grupos; obteniendo los sujetos controles más respuestas correctas que los sujetos con adicción a la cocaína y trastorno de personalidad (figura 34).

Tabla 21: Porcentaje de respuestas correctas de los grupos en la prueba de stop.

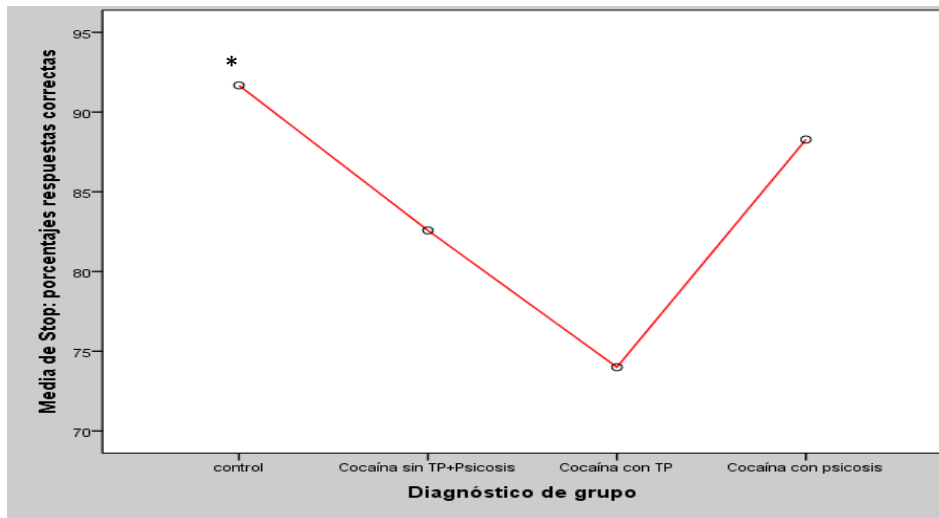
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	34	91,68*	17,61	3,021	85,53	97,82	1	100
Cocaína sin TP Psicosis	26	82,58	25,94	5,087	72,10	93,05	18	99
Cocaína con TP	17	74,00	33,05	8,017	57,00	91,00	0	100
Cocaína con psicosis	29	88,28	12,25	2,276	83,61	92,94	50	99
Total	106	85,68	22,41	2,177	81,36	90,00	0	100

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. * $p < 0.05$ controles vs cocaína con TP

Tabla 22: ANOVA del porcentaje de respuestas correctas de los grupos en la prueba de stop.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3987,514	3	1329,171	2,781	,045
Intra-grupos	48753,580	102	477,976		
Total	52741,094	105			

Figura 34: Gráfico del porcentaje de respuestas correctas de los grupos en la prueba de stop.



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. * $p < 0.05$ controles vs cocaína con TP

4.3.3.4. Prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR)

En la tabla 23 se recogen el número medio de respuestas en la prueba DRLR de cada uno de los grupos. Como se puede ver en la tabla 24, no existen diferencias significativas entre los grupos en esta variable (figura 35).

Tabla 23: Número medio de respuestas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).

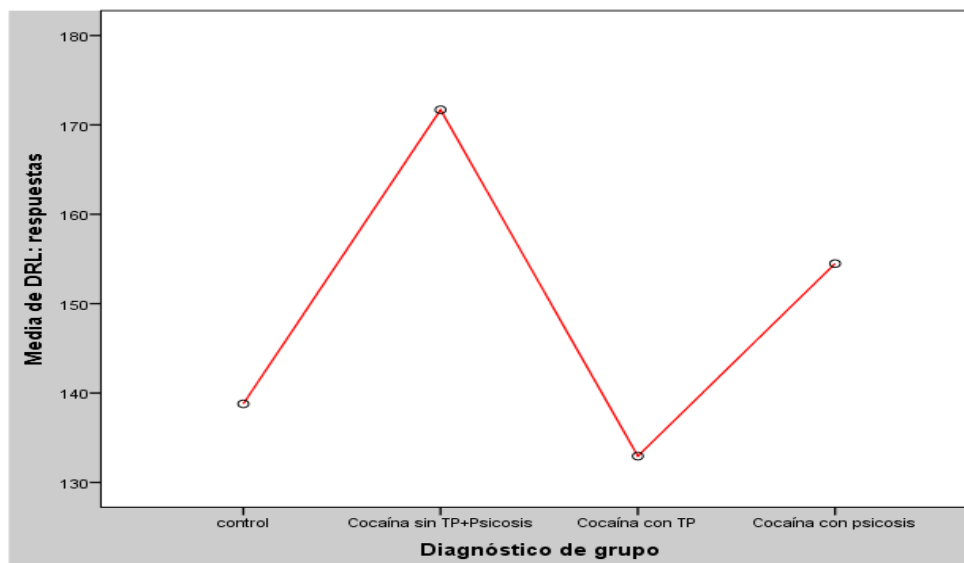
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	33	138,79	90,02	15,671	106,87	170,71	75	526
Cocaína sin TP ni Psicosis	26	171,69	146,61	28,754	112,47	230,91	31	589
Cocaína con TP	17	132,94	69,92	16,960	96,99	168,89	74	284
Cocaína con psicosis	29	154,48	131,45	24,410	104,48	204,48	68	589
Total	105	150,32	115,22	11,244	128,03	172,62	31	589

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

Tabla 24: ANOVA del número medio de respuestas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	21901,754	3	7300,585	,543	,654
Intra-grupos	1358805,236	101	13453,517		
Total	1380706,990	104			

Figura 35: Gráfico del número medio de respuestas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

La media de recompensas obtenidas en el DRLR por cada grupo diagnóstico se recoge en la tabla 25, no existiendo diferencias entre grupos en esta variable (tabla 26 y figura 36).

Tabla 25: Media de recompensas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).

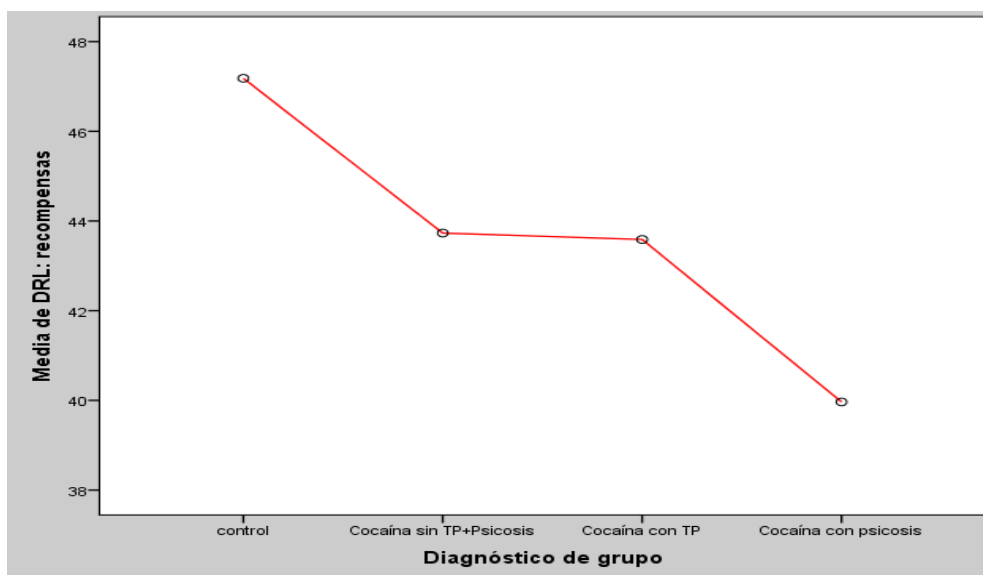
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	33	47,18	14,01	2,440	42,21	52,15	14	67
Cocaína sin TP Psicosis	26	43,73	12,52	2,456	38,67	48,79	22	65
Cocaína con TP	17	43,59	15,62	3,789	35,56	51,62	18	65
Cocaína con psicosis	29	39,97	14,72	2,735	34,36	45,57	15	60
Total	105	43,75	14,20	1,386	41,00	46,50	14	67

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

Tabla 26: ANOVA de la media de recompensas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	804,454	3	268,151	1,342	,265
Intra-grupos	20183,108	101	199,833		
Total	20987,562	104			

Figura 36: Gráfico de la media de recompensas de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

Las ratios medias de eficiencia en la prueba DRDL de cada grupo diagnóstico se pueden ver en la tabla 27, sin que existan diferencias significativas en esta variable (tabla 28 y figura 37).

Tabla 27: Ratio de eficacia de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).

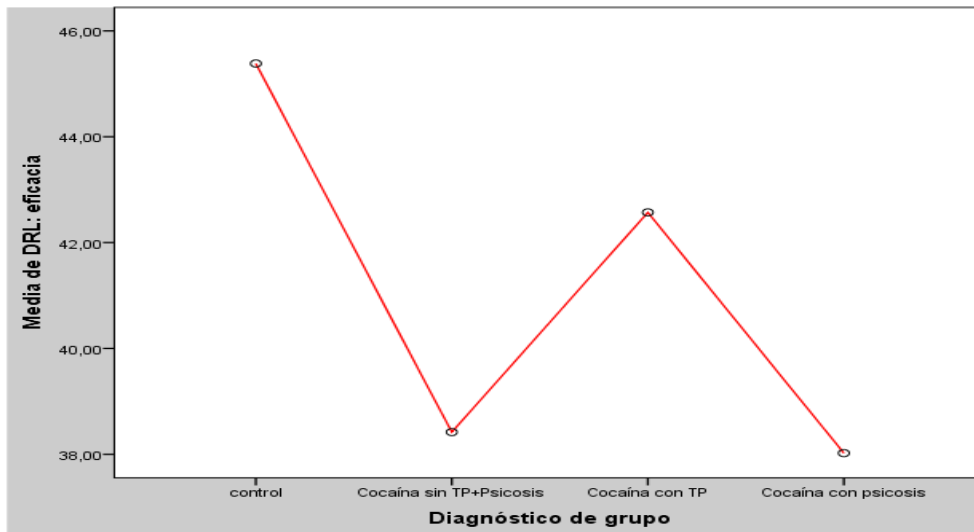
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	33	45,38	24,51	4,267	36,69	54,07	3,80	88,52
Cocaína sin TP ni Psicosis	26	38,41	23,95	4,697	28,74	48,09	4,92	88,52
Cocaína con TP	17	42,57	24,59	5,966	29,92	55,21	13,74	86,67
Cocaína con psicosis	29	38,02	22,29	4,140	29,54	46,50	3,80	78,67
Total	105	41,17	23,67	2,310	36,58	45,75	3,80	88,52

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

Tabla 28: ANOVA del ratio de eficacia de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1103,482	3	367,827	,650	,585
Intra-grupos	57172,373	101	566,063		
Total	58275,854	104			

Figura 37: Gráfico del ratio de eficacia de los grupos en la prueba de reforzamiento diferencial de baja tasa de respuesta (DRLR).



Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

4.3.4. Inhibición prepulso

4.3.4.1. Reactividad o magnitud de la respuesta de sobresalto

Las medias de las diferencias de intensidades del grupo control con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 29. No existen

diferencias significativas entre las diferentes condiciones en el grupo control (F: 2,745; p: 0,084).

Tabla 29: Media de la diferencias de intensidades en el grupo control.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Int30dif	27	-710	1430	- 39,1	498,12
Int60dif	27	-3410	1380	-300,2	878,87
Int120dif	27	-3650	1080	-437,6	938,69
N válido (según lista)	27				

Nota: Resultados no significativos. Intensidad de la respuesta medida en microvoltios.
Int30 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 30 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple
Int60 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 60 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple
Int120 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 120 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Las medias de las diferencias de intensidades del grupo con adicción a la cocaína con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 30. Existen diferencias significativas en el grupo de cocaína entre las diferentes condiciones (F: 6,848; p: 0,010). La diferencia es mayor cuando el prepulso está a 120 ms que cuando está a 30 o 60 ms.

Tabla 30: Media de las diferencias de intensidades en el grupo de cocaína sin trastorno de personalidad ni psicosis.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Int30dif	14	-2220	980	-110,9*	790,63
Int60dif	14	-2420	1010	-268,3*	842,37
Int120dif	14	-2710	340	-600,5*	793,79
N válido (según lista)	14				

Nota: Intensidad de la respuesta medida en microvoltios.* $p < 0.05$

Int30 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 30 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int60 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 60 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int120 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 120 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Las medias de las diferencias de intensidades del grupo con adicción a la cocaína y trastorno de personalidad con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 31. Existen diferencias significativas en el grupo de cocaína y trastorno de personalidad entre las diferentes condiciones ($F: 7,589$; $p: 0,010$), aunque las comparaciones por pares no alcanzan la significación estadística.

Tabla 31: Media de las diferencias de intensidades en el grupo de cocaína con trastorno de personalidad.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Int30dif	12	-1390	540	-2804*	616,05
Int60dif	12	-1610	270	-602,1*	561,96
Int120dif	12	-4400	740	-998,5*	1457,96
N válido (según lista)	12				

Nota: Intensidad de la respuesta medida en microvoltios * $p < 0.05$

Int30 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 30 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int60 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 60 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int120 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 120 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Las medias de las diferencias de intensidades del grupo con adicción a la cocaína y psicosis con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 32. Existen diferencias significativas en el grupo de cocaína y psicosis entre las diferentes condiciones ($F: 9,445; p: 0,002$). Concretamente, la diferencia es más grande cuando el prepulso está a 120 ms que en las otras dos condiciones.

Tabla 32: Media de las diferencias de intensidades en el grupo de cocaína con psicosis.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Int30dif	18	-600	510	-22,5**	334,23
Int60dif	18	-860	580	-141,9**	482,58
Int120dif	18	-2040	160	-585,5**	554,59
N válido (según lista)	18				

Nota: Intensidad de la respuesta medida en microvoltios. ** $p < 0.01$

Int30 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 30 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int60 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 60 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int120 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 120 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

En la tabla 33 se pueden ver la diferencias medias de intensidad de cada uno de los grupos diagnósticos con el prepulso a 30, 60 y 120 ms. No existen diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las condiciones (tabla 34).

Tabla 33: Media de las diferencias de intensidad por grupos.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Int30 dif	Control	27	-30	490	95	-230	150	-710	1430
	Cocaína sin TP ni Psicosis	14	-110	790	211	-560	340	-2220	980
	Cocaína con TP	12	-280	610	177	-670	110	-1390	540
	Cocaína con psicosis	18	-020	330	078	-180	140	-600	510
	Total	71	-080	550	065	-220	040	-2220	1430
Int60 dif	Control	27	-300	870	169	-640	040	-3410	1380
	Cocaína sin TP ni Psicosis	14	-260	840	225	-750	210	-2420	1010
	Cocaína con TP	12	-600	560	162	-950	-240	-1610	270
	Cocaína con psicosis	18	-140	480	113	-380	090	-860	580
	Total	71	-300	730	087	-470	-120	-3410	1380
Int120 dif	Control	27	-430	930	180	-800	-060	-3650	1080
	Cocaína sin TP ni Psicosis	14	-600	790	212	-1050	-140	-2710	340
	Cocaína con TP	12	-990	1450	420	-1920	-070	-4400	740
	Cocaína con psicosis	18	-580	550	130	-860	-300	-2040	160
	Total	71	-600	940	111	-820	-370	-4400	1080

Nota: TP: Trastorno de personalidad. Resultados no significativos. Intensidad de la respuesta medida en microvoltios.

Int30 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 30 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int60 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 60 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int120 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 120 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Tabla 34: ANOVA de la media de las diferencias de intensidad por grupos.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Int30dif	Inter-grupos	,593	3	0,198	,641	,591
	Intra-grupos	20,651	67	,308		
	Total	21,244	70			
Int60dif	Inter-grupos	1,558	3	,519	,947	,423
	Intra-grupos	36,740	67	,548		
	Total	38,298	70			
Int120dif	Inter-grupos	2,621	3	,874	,980	,407
	Intra-grupos	59,712	67	,891		
	Total	62,333	70			

Nota: TP: Trastorno de personalidad. Resultados no significativos.

Int30 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 30 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int60 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 60 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

Int120 dif: diferencia de la intensidad media con prepulso en un intervalo de 120 ms respecto a la intensidad media en el estímulo simple

4.3.4.2. Porcentaje de IPP

Las medias del porcentaje de inhibición del grupo control con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 35. Existen diferencias significativas en el grupo control entre las diferentes condiciones (F: 4,015; p: 0,031). En concreto, se da mayor porcentaje de inhibición cuando el prepulso está a 120 ms que cuando está a 30 ms.

Tabla 35: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo control.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Inhibición30	27	-101,29	38,97	-,0921*	32,36172
Inhibición60	27	-61,03	85,05	17,4491*	34,43666
Inhibición120	27	-54,26	91,10	23,6914*	33,49853
N válido (según lista)	27				

Nota: * $p < 0.05$

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Las medias del porcentaje de inhibición del grupo de cocaína con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 36. Existen diferencias significativas en el grupo de cocaína entre las diferentes condiciones ($F: 4,512$; $p: 0,035$), aunque las comparaciones por pares no alcanzan la significación estadística.

Tabla 36: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo de cocaína sin trastorno de personalidad ni psicosis.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Inhibición30	14	-504,30	75,69	-27,1150	142,63663
Inhibición60	14	-709,66	84,32	-26,5401	200,35314
Inhibición120	14	-55,98	100,00	42,8651	50,35446
N válido (según lista)	14				

Nota: Resultados no significativos

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Las medias del porcentaje de inhibición del grupo de cocaína y trastorno de la personalidad con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 37. No existen diferencias significativas en el grupo de cocaína y trastorno de la personalidad entre las diferentes condiciones ($F: 1,423$; $p: 0,286$).

Tabla 37: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo de cocaína con trastorno de la personalidad.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Inhibición30	12	-55,38	77,79	5,4649	31,77966
Inhibición60	12	-77,95	78,76	21,2431	41,44488
Inhibición120	12	-111,90	100,00	17,9158	68,19896
N válido (según lista)	12				

Nota: Resultados no significativos

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Las medias del porcentaje de inhibición del grupo de cocaína y psicosis con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en la tabla 38. Existen diferencias significativas en este grupo entre las diferentes condiciones (F: 12,428; p: 0,001). En concreto, los sujetos presentan mayor inhibición cuando el prepulso está a 120 ms que cuando está a 30 ó 60 ms.

Tabla 38: Medias del porcentaje de inhibición en el grupo de cocaína con psicosis.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Inhibición30	18	-90,56	66,33	-4,6041***	38,36041
Inhibición60	18	-52,91	85,60	12,1850***	37,56599
Inhibición120	18	-63,73	100,00	42,8861***	40,76399
N válido (según lista)	18				

Nota: * ** $p \leq 0.001$

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

En las tablas 39, 41 y 43 se pueden ver los porcentajes medios de inhibición prepulso de cada grupo diagnóstico con el prepulso a 30, 60 y 120 ms respectivamente. No existen diferencias entre los grupos en ninguna de las condiciones, tal y como se puede observar en las tablas 40, 42 y 44. Los gráficos correspondientes a los porcentajes medios de cada grupo con el prepulso a 30, 60 y 120 ms se pueden observar en las figuras 38, 39 y 40 respectivamente.

Tabla 39: Medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 30 ms.

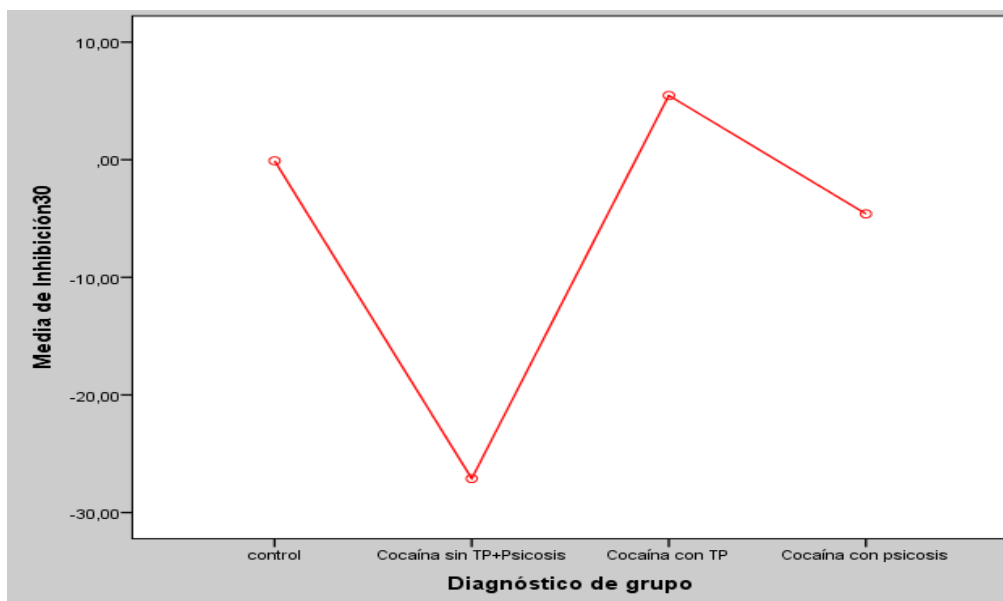
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	27	-,09	32,36	6,228	-12,89	12,70	-101,29	38,97
Cocaína sin TP Psicosis	14	-27,11	142,63	38,121	-109,47	55,24	-504,30	75,69
Cocaína con TP	12	5,46	31,77	9,174	-14,72	25,65	-55,38	77,79
Cocaína con psicosis	18	-4,60	38,36	9,041	-23,68	14,47	-90,56	66,33
Total	71	-5,62	69,34	8,229	-22,03	10,78	-504,30	77,79

Nota: Resultados no significativos

Tabla 40: ANOVA de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 30 ms.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8786,634	3	2928,878	,599	,618
Intra-grupos	327842,292	67	4893,169		
Total	336628,926	70			

Figura 38: Gráfico de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 30 ms.



Nota: Resultados no significativos

Media de Inhibición 30: media del porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Tabla 41: Medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 60 ms.

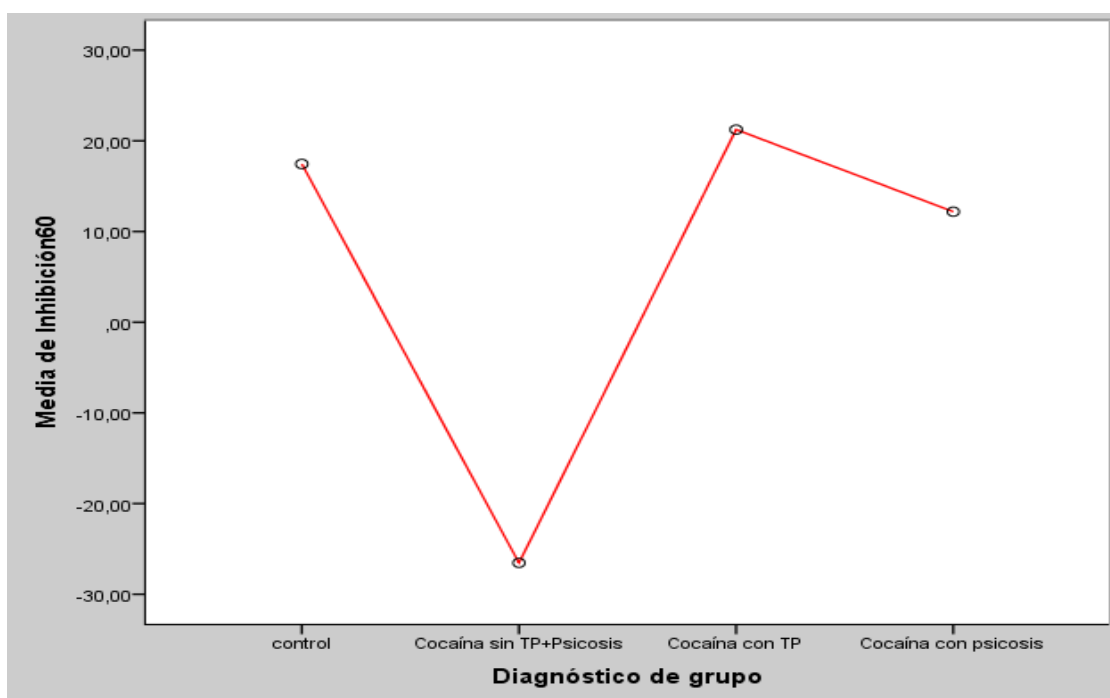
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	27	17,44	34,43	6,627	3,82	31,07	-61,03	85,05
Cocaína sin TP ni Psicosis	14	-26,54	200,35	53,546	-142,22	89,14	-709,66	84,32
Cocaína con TP	12	21,24	41,44	11,964	-5,08	47,57	-77,95	78,76
Cocaína con psicosis	18	12,18	37,56	8,854	-6,49	30,86	-52,91	85,60
Total	71	8,08	93,89	11,142	-14,14	30,30	-709,66	85,60

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

Tabla 42: ANOVA de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 60 ms.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	21532,309	3	7177,436	,807	,494
Intra-grupos	595555,877	67	8888,894		
Total	617088,186	70			

Figura 39: Gráfico de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 60 ms.



Nota: Resultados no significativos

Media de Inhibición 60: media del porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Tabla 43: Medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 120 ms.

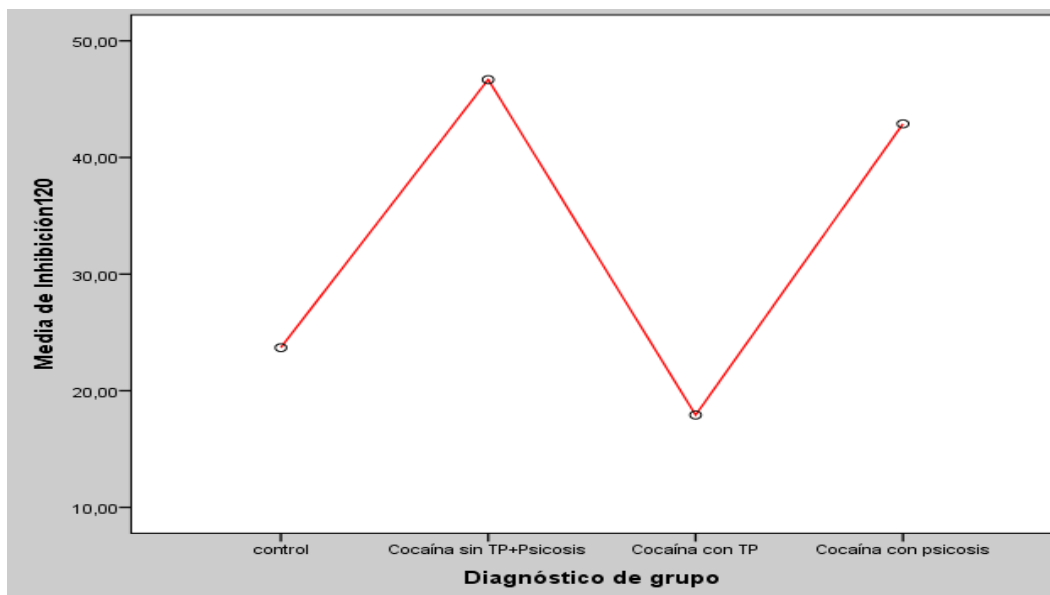
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Control	27	23,69	33,49	6,446	10,43	36,94	-54,26	91,10
Cocaína sin TP+Psicosis	14	42,86	50,35	13,457	13,79	71,93	-55,98	100,00
Cocaína con TP	12	17,91	68,19	19,687	-25,41	61,24	-111,90	100,00
Cocaína con psicosis	18	42,88	40,76	9,608	22,61	63,15	-63,73	100,00
Total	71	31,36	46,22	5,485	20,42	42,30	-111,90	100,00

Nota: TP: Trastorno de la personalidad. Resultados no significativos

Tabla 44: ANOVA de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 120 ms.

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8001,223	3	2667,074	1,262	,294
Intra-grupos	141549,407	67	2112,678		
Total	149550,630	70			

Figura 40: Gráfico de las medias del porcentaje de inhibición de los grupos con prepulso a 120 ms.



Nota: Resultados no significativos

Media de Inhibición 120: media del porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

4.3.5. Correlaciones

Al intentar relacionar la IPP con las diferentes medidas de impulsividad, sólo detectamos correlaciones significativas entre la IPP con prepulso a 120 ms y el tiempo de reacción a las letras en la prueba de STOP, así como entre la IPP con prepulso a 60 ms y la eficacia y el porcentaje de recompensas en la prueba DRLR (tabla 45). Todos estos resultados van en la dirección de menor impulsividad, mayor IPP.

Tabla 45 y 46: Correlación entre la inhibición prepulso y las diferentes escalas de impulsividad.

Tabla 45

		Inhibición30	Inhibición60	Inhibición120
RyCdef	Correlación de Pearson	,041	-,123	-,132
	Sig. (bilateral)	,748	,331	,295
	N	65	65	65
bcog	Correlación de Pearson	-,015	,127	-,026
	Sig. (bilateral)	,907	,313	,839
	N	65	65	65
bmot	Correlación de Pearson	,033	-,124	-,011
	Sig. (bilateral)	,795	,326	,932
	N	65	65	65
bnoplan	Correlación de Pearson	,038	-,002	,181
	Sig. (bilateral)	,762	,990	,150
	N	65	65	65
BARRAT	Correlación de Pearson	,025	-,021	,045
	Sig. (bilateral)	,844	,869	,720
	N	65	65	65

Nota: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$.

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Tabla 46

		Inhibición30	Inhibición60	Inhibición120
DRL: respuestas	Correlación de Pearson	-,052	-,231	-,248*
	Sig. (bilateral)	,688	,068	,050*
	N	63	63	63
DRL: recompensas	Correlación de Pearson	,092	,340**	,154
	Sig. (bilateral)	,474	,006**	,229
	N	63	63	63
DRL: eficacia	Correlación de Pearson	,121	,314**	,209
	Sig. (bilateral)	,344	,012**	,100
	N	63	63	63
Gravedad Dependencia Cocaína	Correlación de Pearson	-,030	,055	,105
	Sig. (bilateral)	,807	,661	,397
	N	67	67	67
Stop: tiempo de reacción a las letras	Correlación de Pearson	-,059	,013	-,247*
	Sig. (bilateral)	,643	,916	,049*
	N	64	64	64
Stop: demora media señal stop	Correlación de Pearson	-,035	,116	-,182
	Sig. (bilateral)	,786	,363	,149
	N	64	64	64
Stop: porcentajes respuestas correctas	Correlación de Pearson	,131	,019	,096
	Sig. (bilateral)	,302	,879	,453
	N	64	64	64
Stop: tiempo de reacción señal de stop	Correlación de Pearson	-,046	-,178	-,126
	Sig. (bilateral)	,721	,163	,326
	N	63	63	63
	Sig. (bilateral)	,474	,006**	,229

Nota: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$.

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Para terminar con las correlaciones, se evaluó cómo el riesgo suicida se relacionaba con la impulsividad, la IPP y la gravedad de la dependencia. Tal y como se observa en la tabla 46, encontramos que los pacientes con mayor impulsividad cognitiva y total según la escala de Barratt, con menor porcentaje de respuestas correctas en la prueba de STOP y con mayor gravedad de la dependencia de cocaína presentaron mayor riesgo suicida. Además, cuanto mayor era la impulsividad, medida con menor porcentaje de respuestas correctas en la prueba de STOP, mayor era la gravedad del riesgo suicida. En esta misma línea, cuanto mayor era la gravedad de dependencia a la cocaína, mayor era la gravedad del riesgo suicida.

Tablas 47, 48 y 49: Correlación del riesgo suicida con las escalas de impulsividad, la IPP y la gravedad de la adicción

Tabla 47

		Mini: riesgo de suicidio	Mini: riesgo de suicidio - grado
Inhibición30	Correlación de Pearson	-,096	-,057
	Sig. (bilateral)	,457	,658
	N	62	62
Inhibición60	Correlación de Pearson	-,071	,070
	Sig. (bilateral)	,584	,587
	N	62	62
Inhibición120	Correlación de Pearson	-,229	-,082
	Sig. (bilateral)	,073	,528
	N	62	62

Nota: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$.

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Tabla 48

		Mini: riesgo de suicidio	Mini: riesgo de suicidio - grado
Stop: tiempo de reacción a las letras	Correlación de Pearson	-,016	-,031
	Sig. (bilateral)	,872	,759
	N	101	101
Stop: demora media señal stop	Correlación de Pearson	-,063	-,030
	Sig. (bilateral)	,528	,767
	N	101	101
Stop: porcentajes respuestas correctas	Correlación de Pearson	-,392**	-,393**
	Sig. (bilateral)	,000**	,000**
	N	101	101
Stop: tiempo de reacción señal de stop	Correlación de Pearson	,077	-,006
	Sig. (bilateral)	,447	,954
	N	100	100
DRL: respuestas	Correlación de Pearson	-,045	-,026
	Sig. (bilateral)	,655	,799
	N	101	101
DRL: recompensas	Correlación de Pearson	-,122	-,073
	Sig. (bilateral)	,223	,469
	N	101	101
DRL: eficacia	Correlación de Pearson	-,006	,010
	Sig. (bilateral)	,955	,925
	N	101	101
Gravedad Dependencia Cocaína	Correlación de Pearson	,304**	,321**
	Sig. (bilateral)	,002**	,001**
	N	103	103
RyCdef	Correlación de Pearson	,173	,143
	Sig. (bilateral)	,085	,155
	N	100	100

Nota: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$.

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

Tabla 49

		Mini: riesgo de suicidio	Mini: riesgo de suicidio - grado
bcog	Correlación de Pearson	,210*	,172
	Sig. (bilateral)	,036*	,088
	N	100	100
bmot	Correlación de Pearson	,180	,086
	Sig. (bilateral)	,074	,393
	N	100	100
bnoplan	Correlación de Pearson	,091	,175
	Sig. (bilateral)	,367	,081
	N	100	100
BARRAT	Correlación de Pearson	,206*	,174
	Sig. (bilateral)	,040*	,084
	N	100	100
	Sig. (bilateral)	,955	,925
	N	101	101

Nota: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$.

Inh30: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 30 ms

Inh60: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 60 ms

Inh120: porcentaje de Inhibición cuando se presenta el prepulso en un intervalo de 120 ms

DISCUSIÓN

5.1 Aspectos sociodemográficos

La media de edad de la muestra fue de 33,97 años, concordante con estudios previos (Arias *et al.*, 2013; Barea, 2010; Comin, 2016; Herrero *et al.*, 2008; Mariani *et al.*, 2008), dado que, aunque el consumo de cocaína habitualmente se inicia al final de la adolescencia, es en torno a los 30 años cuando suelen manifestarse las consecuencias. El 68.5% de la muestra estaba soltero y el grado académico máximo obtenido por el 19.4% de la muestra fue la segunda etapa de secundaria, seguido por el 24.2% que había completado la primera etapa. El 39.5% estaba desempleado y el 35% vivía con su familia de origen. Los resultados anteriores son similares a los descritos en estudios previos en el ámbito de las drogodependencias (Arias *et al.*, 2013; Barea, 2010; Comin, 2016; Herrero *et al.*, 2008; Mariani *et al.*, 2008), excepto el grado de desempleo y el porcentaje de solteros, que es mayor en nuestra muestra. Algunas diferencias observadas respecto a otros estudios pueden deberse a la selección de la muestra, que en nuestro caso abarca dispositivos diferentes, tanto intrahospitalarios como extrahospitalarios. En cuanto al nivel de estudios, es el grupo de controles el que presenta mayor proporción de estudios de grado medio y superiores, mientras que en los grupos con patología predominan, con diferencias significativas, los estudios de un nivel inferior. Esto podría deberse a la que la propia patología adictiva dificulta el rendimiento académico, pero también se podría pensar en una relación con la impulsividad, puesto que los sujetos más impulsivos tienen más dificultades en mantener la atención y en mantener la perseverancia necesaria para concluir estudios de niveles superiores. En el mismo sentido, se hallan diferencias en la ocupación laboral, dado que los grupos con patología presentan la mayor proporción de desempleo o empleo en condiciones laborales más precarias, llegando al grupo de dependencia de cocaína con psicosis que es el que presenta mayor porcentaje de incapacidad laboral permanente. Los controles son el grupo

que presenta una situación laboral más estable, aunque hay que tener en cuenta que esto es así en gran medida porque se les reclutó para el estudio en su lugar de trabajo. Este contexto en los sujetos con adicción, con una limitación para la consecución de estudios de mayor nivel y oportunidades laborales más inestables suelen traducirse en una menor capacidad para la independencia de la familia de origen, como se observa en el 35% de la muestra. Las acusadas diferencias en las variables sociodemográficas entre el grupo control y los tres grupos de sujetos con adicción cuestionan la comparabilidad entre casos y controles y ponen de manifiesto la dificultad de encontrar controles adecuados para los estudios en sujetos drogodependientes y con patología dual grave.

5.2. Impulsividad, adicciones y trastorno de la personalidad

La pregunta que subyace al interés por investigar la relación entre la impulsividad y el abuso de drogas es la siguiente: ¿Está la conducta impulsiva causada por el consumo y abuso de drogas o, por el contrario, es parte de la personalidad previa y es ésta la que incita a su consumo? A pesar de que la literatura no esclarece hasta qué punto los déficits de las funciones ejecutivas relacionadas con el control de impulsos son precursores o consecuencias de la adicción, la impulsividad ha sido identificada como una de las variables más consistentemente vinculadas al contacto temprano con las drogas, especialmente en la adolescencia (Muñoz, Graña, Peña y Andreu, 2002), a la repetición de los consumos y a la progresión a la adicción (Verdejo, Lawrence y Clark, 2008); representando así tanto un factor de vulnerabilidad (condición previa) como una consecuencia de la propia adicción (Barrat, 1994; De Witt, 2009; Perry y Carroll, 2008; Pedrero, López y Olivar, 2011; Valero *et al.*, 2014). A pesar de haberse observado la vinculación entre la impulsividad y la vulnerabilidad a una adicción,

esta relación es parcialmente conocida, especialmente con respecto a las diferencias en la droga principal de abuso. Se puede pensar que una mayor puntuación en impulsividad estaría relacionada con una mayor gravedad independientemente del tipo de adicción. Sin embargo, estudios recientes (Rodríguez-Cintas *et al.*, 2016) han demostrado que la gravedad de la adicción depende de la droga de uso, con resultados de mayor impulsividad en adicción a cocaína frente a adicción a opiáceos. En otros estudios, la "impulsividad rasgo" había sido conceptualizado como un desencadenante (Moeller *et al.*, 2002) y un responsable (Coffey, Gudleski, Saladin y Brady, 2003; Forcada, Pardo y Bondía, 2006; Roncero *et al.*, 2013) de la dependencia a la cocaína y también se relacionaba con peores resultados de tratamiento en esta población (Poling, Kosten y Sofuoglu, 2007).

En el presente estudio se han evaluado y comparado los patrones de impulsividad cognitiva y motora entre sujetos adictos a cocaína sin comorbilidad, con trastorno de personalidad, con esquizofrenia y sujetos controles. La evaluación de la impulsividad se ha realizado mediante test autoinformados (Barratt, Ramón y Cajal) y mediante pruebas de laboratorio (DRLR y prueba de STOP). Como ya se indicó en la introducción y justificación de esta tesis, creemos que éste es el primer estudio que evalúa estos dos patrones de impulsividad en dependientes de cocaína buscando diferencias entre sujetos sin comorbilidad y con diferentes comorbilidades, mediante el uso de dos tipos de medida de impulsividad que pueden dar una visión más completa de la misma.

En la muestra de estudio se ha observado comorbilidad de adicción a otras sustancias además de la cocaína, aunque sin diferencias significativas entre grupos. La nicotina fue la sustancia predominante en todos los grupos y la única objetivada en los controles. Entre los dependientes de cocaína, la segunda droga más consumida fue el alcohol. Se ha señalado que la impulsividad puede estar

relacionada con la severidad de la adicción (Rodríguez-Cintas, 2016). En nuestra muestra, entre los grupos dependientes de cocaína, el grupo sin comorbilidad es el que tiene un grado mayor de dependencia según la escala de severidad de dependencia de sustancias. Esto indica que los sujetos dependientes de cocaína sin comorbilidad son los que tienen una mayor percepción de su falta de control en la dependencia, aunque, como veremos más adelante, no es el grupo que más ha destacado en impulsividad.

Como se ha detallado en el apartado de introducción, la escala de Barratt es una buena medida de la impulsividad (Patton *et al.*, 1995, Stanford *et al.*, 2009). En concreto, la subescala de impulsividad motora se ha relacionado con el concepto actual de la misma, mientras que las subescalas de impulsividad cognitiva e impulsividad no planificada se han relacionado con el concepto de impulsividad cognitiva (Patton, 1995). La ventaja de la escala Ramón y Cajal es que está diseñada y validada en nuestro medio cultural. Al evaluar la impulsividad con estos instrumentos autoinformados, el grupo control presentó puntuaciones menores respecto al resto de grupos, mientras que el grupo de dependencia de cocaína con TP es el que presenta puntuaciones más elevadas en todas las subescalas del test de Barrat (excepto en la escala de impulsividad no planificada) y en el test de Ramón y Cajal, confirmándose como el grupo más impulsivo, aunque la diferencia respecto a los otros dos grupos de adictos no alcanza la significación estadística. Esto puede deberse a que la adicción a la cocaína ya se relaciona con puntuaciones muy elevadas de impulsividad, dificultando el hallazgo de diferencias entre grupos según comorbilidades. Otros estudios han confirmado la presencia de alta impulsividad en pacientes dependientes de cocaína con TP (Belli, 2012; Bellino, 2005).

En las medidas de laboratorio de la impulsividad, la prueba de STOP se considera muy sensible (Pedroso, 2007) y está relacionada con la impulsividad

motora Los sujetos más impulsivos necesitan un tiempo mayor para inhibir una respuesta que se está decidiendo y su medida principal es el tiempo de reacción a la señal de Stop. Aunque no hemos podido detectar diferencias estadísticamente significativas en esta variable entre los diferentes grupos de estudio, sí las hemos encontrado en el porcentaje de respuestas correctas, que sigue diferenciando a los controles de los sujetos con patología, en concreto del grupo de dependientes de cocaína con trastorno de la personalidad, que presenta el mayor número de respuestas fallidas. La variable demora media a la señal de stop diferencia a los controles de los pacientes con dependencia de cocaína y esquizofrenia. En la misma línea, Lypszyc y Schachar (2010) encontraron en su metaanálisis déficits moderados en la ejecución de esta prueba en la esquizofrenia y menos deterioro o ejecución normal en la dependencia de sustancias.

Por su parte, el otro instrumento de laboratorio, el DRLR, que se ha mostrado sensible para evaluar la impulsividad cognitiva (McClure y Gordon, 1984), no nos permite sacar conclusiones sobre la impulsividad en nuestra muestra, puesto que no hemos podido detectar diferencias significativas entre los grupos estudiados. Otros estudios han objetivado impulsividad elevada en sujetos con dependencia de cocaína (Bonovalova *et al.*, 2005; De Fillmore y Rush, 2002; Ersche *et al.*, 2010; Lane *et al.*, 2007; Moeller *et al.*, 2002; Roncero *et al.*, 2013). No obstante, al igual que el nuestro, la mayoría de estudios tienen un diseño transversal y, dado que en un estudio transversal no podemos determinar relaciones causales, no se puede concluir si las diferencias son debidas a una mayor impulsividad basal o son el resultado del uso prolongado de la sustancia, como es sugerido por otros estudios (Bechara, 2003; Forcada *et al.*, 2006; Goldstein y Volkow, 2002).

En relación a los trastornos de la personalidad, varios estudios muestran una prevalencia de trastorno antisocial de la personalidad (TAP) del 7 al 53% en

dependientes de sustancias. En particular, en sujetos dependientes de cocaína la prevalencia se encuentra entre el 11 y el 20%. (Herrero *et al.*, 2008; Mariani *et al.*, 2008; Roncero *et al.*, 2014). En algunos estudios, incluso se ha referido un impacto negativo del TAP en el trastorno por consumo de sustancias (Fridell *et al.*, 2008; Westermeyer *et al.*, 2005). En cambio otros no han replicado este resultado (Franques *et al.*, 2000). En paralelo, otro trastorno de personalidad que se halla frecuentemente asociado con los trastornos por uso de sustancias es el trastorno límite de personalidad (TLP). Se ha propuesto que el TLP y TAP pueden tener bases psicopatológicas similares (Beauchaine *et al.*, 2009). Sin embargo, otros estudios proponen que estos trastornos de la personalidad no son similares, sino que son dos entidades realmente distintas (Paris *et al.*, 2013). En este sentido, se podría discutir la inclusión en el mismo grupo de los sujetos con TLP y con TAP, que en este estudio se ha hecho por considerar que comparten la característica de presentar alta impulsividad. Así, algunos estudios defienden que los sujetos con adicción tienen mayor relación con TAP que con TLP (Hatzitaskos *et al.*, 1999). La existencia de esta comorbilidad en algunos casos ha demostrado ser un predictor significativo de abandono de tratamiento (Daughter *et al.*, 2008) pero no en otros casos (Mariani *et al.*, 2008).

En cuanto al resultado de nuestro estudio, en el grupo de dependientes de cocaína con trastorno de personalidad, la mayor parte de la muestra presentaba un diagnóstico de TLP (el 92%), con una representación únicamente de un 2% de TAP. La mayoría de las personas en este grupo había alcanzado un nivel educativo inferior y estaban parados. Nuestros resultados son coherentes con otros estudios que describen mayor severidad en pacientes con trastorno de la personalidad (Arias *et al.*, 2013). En este grupo de pacientes, el consumo de cocaína podría vincularse a comportamientos hostiles y antisociales diferentes de los propios de los pacientes

con trastorno de la personalidad (Arias *et al.*, 2013; Herrero *et al.*, 2008; Mariani *et al.*, 2008). El tratamiento de los pacientes con TAP y TLP es un tema complejo. Hay pruebas limitadas de la eficacia de psicofármacos utilizados (Khalifa *et al.*, 2009). Conocer mejor la relación de estos trastornos de personalidad con la impulsividad, así como los patrones de la misma es fundamental para poder establecer el mejor abordaje en el abuso de sustancias.

5.3. Suicidio, adicciones y trastorno de personalidad

Las investigaciones relacionadas con abuso de sustancias y conducta suicida han ido aumentando y en la literatura se han ido sucediendo las revisiones que confirman la asociación entre la conducta suicida y el abuso de sustancias, subrayando la importancia del consumo de sustancias como precipitante de dicha conducta (Vijayakumar, 2011). Este riesgo se ha revelado especialmente importante en dependientes de alcohol (Borges, 2010). Se ha sugerido que la suicidabilidad entre los dependientes de sustancias se podría reducir controlando clínicamente la impulsividad (Borges, 2010). En nuestro estudio, se ha podido observar que los grupos con dependencia de cocaína presentaban con mayor frecuencia riesgo de suicidio que los controles y, al valorar la gravedad de este riesgo, de nuevo el grupo que presenta mayor gravedad es el de dependencia de cocaína con trastorno de la personalidad, que se había manifestado como más impulsivo según otros instrumentos. Estos resultados son interesantes, dado que se ha podido confirmar una correlación positiva significativa entre el riesgo de suicidio y la gravedad de dependencia de cocaína, así como entre el riesgo de suicidio y el resultado de la subescala cognitiva y el resultado total en el test de Barrat. En la misma línea, obtenemos una correlación negativa entre el riesgo de suicidio y el porcentaje de

respuestas correctas en la prueba de STOP, dibujando un escenario en el que el riesgo de suicidio es mayor cuanto mayor es la dependencia de cocaína y cuanto mayor es la impulsividad cognitiva y motora, tan presentes en los TLP y TAP.

5.4. Esquizofrenia, impulsividad e IPP

En los últimos 25 años se ha establecido la evidencia de que la IPP representa una medida operacional del bloqueo sensorio motor que permite el estudio traslacional entre modelos animales y estudios en humanos, pero también se ha mostrado útil en estudios puramente clínicos (Braff *et al.*, 1978). El espectro de la esquizofrenia ha sido el cuadro clínico más estudiado, en el que se han detectado déficits en la IPP que se han podido replicar en casi 40 artículos científicos (Swerdlow *et al.*, 2014). El uso de antipsicóticos en estos pacientes ha mostrado que mejora los resultados de la IPP, lo que en ocasiones se ha comportado como una limitación, pues hace más difícil de detectar el déficit y la cuantificación de la IPP en pacientes con esquizofrenia tratados farmacológicamente (Kumari *et al.*, 1999; Weike *et al.*, 2000). En los trastornos psicóticos, el déficit en el bloqueo sensorio motor puede contribuir a la desorganización de los procesos intermedios entre la recepción sensorial y la construcción de la conducta motora, relacionándose con la aparición de sintomatología psicótica, aunque no se conoce el modo en que este procesamiento se altera (Kapur, 2003). Otra dificultad a destacar es que las alteraciones de la IPP se han observado también en otros trastornos mentales, por lo que no puede considerarse específico de los cuadros psicóticos (Quednow *et al.*, 2004; Schellekens *et al.*, 2012). No obstante, la IPP no sugiere necesariamente la presencia de patología en el circuito córtico-estriado-pálido-talámico, así, entre poblaciones sanas, hay una amplia gama de niveles básicos de IPP y, por otra parte,

puede ser mejorada o casi normalizada en pacientes enfermos de esquizofrenia por el uso de antipsicóticos como se ha dicho anteriormente. En el mismo sentido, se ha puesto de manifiesto en los últimos 25 años que la neuropatología de muchos trastornos cerebrales se distribuye ampliamente a través de diferentes niveles del circuito córtico-estriado-pálido-talámico y es altamente heterogénea entre los pacientes (Swerdlow, 2011). La IPP puede estar influida por numerosos factores entre los que se incluyen la demografía del sujeto (edad, sexo, raza), variables fisiológicas (hormonas reproductivas, estrés, fatiga, frecuencia de parpadeo en reposo), consumo de sustancias como el alcohol, la nicotina y la cocaína, variables más complejas como la personalidad y una larga lista de parámetros experimentales y condiciones que requieren supervisión considerable (Swerdlow *et al.*, 2008). Por tanto, al realizar investigaciones con este instrumento, los investigadores tienen que ser muy cuidadosos sobre el control de otros estímulos durante la prueba. Se intenta disminuir el impacto de la cacofonía mediante sonidos de enmascaramiento (Blumenthal, Noto, Fox y Franklin, 2006; Franklin, Moretti y Blumenthal, 2007), pero somos menos capaces de disminuir el "ruido interno", que podría ser debido a una condición clínica, por ejemplo, resonancia estocástica en la esquizofrenia (Rollo y Deco, 2010; Winterer *et al.*, 2000). No obstante, incluso situar al participante en una privación sensorial no resolvería por completo este problema, ya que eventos internos o sensaciones podrían actuar como prepulsos. Según Blumenthal (2014), en cualquier caso lo esperable es que el prepulso emitido por nosotros durante la prueba sea superior a estímulos de otras características. Controlar completamente el ambiente de estímulos es importante pero a la vez imposible, por lo que el objetivo es hacer cuanto se pueda para minimizar los estímulos con potencial de confusión. La diversidad de resultados en los estudios de IPP podría ser debido a diferencias en la metodología, en los parámetros del estímulo, las demandas de la

tarea u otros factores y las dificultades en el diseño y en la ejecución de estos estudios puede influir en la motivación para llevarlos a cabo (Blumenthal, 2014). Blumenthal (2014) alienta a salvar estas dificultades recordando los estudios iniciales en los que el conocimiento sobre la IPP eran básicos y el propio Graham citaba “se ha logrado menos de lo que queda por hacer, pero hemos ido lo suficientemente lejos para sentir que el enfoque es prometedor” (Graham, 1975; citado por Blumenthal, 2014). En estos años se ha aprendido mucho acerca del reflejo de sobresalto y la IPP. Las investigaciones realizadas hasta el momento han servido para aprender acerca de otros procesos y la declaración de Graham aún es aplicable hoy en día (Blumenthal 2014). Este aprendizaje ha promovido que la IPP se estudie en otras patologías neuropsiquiátricas y también su relación con la impulsividad.

En nuestro estudio, se observa una correlación negativa entre el tiempo de reacción a las letras y la IPP con prepulso a 120 ms (más tiempo de reacción a las letras, menor IPP). En la misma línea, hemos encontrado una correlación positiva en las recompensas y en la eficacia del DRLR en la IPP con prepulso a 60 ms y en la respuesta del DRLR en la IPP a 120 ms. Todo ello iría en la dirección de que la IPP estaría relacionada con la impulsividad. Sin embargo, aunque en nuestro estudio sí hemos conseguido encontrar mayor impulsividad en los pacientes con esquizofrenia respecto a los controles con la demora media de la prueba de stop y con la escala de Barratt, no hemos podido encontrar diferencias en la IPP, en ninguno de los tres intervalos de prepulso, entre los pacientes con esquizofrenia y el resto de grupos. Así pues, sí hemos encontrado diferencias dentro de cada grupo según el intervalo de prepulso, siendo mayor la diferencia de intensidad a 120 ms en el grupo de pacientes con trastorno de consumo de cocaína sin patología dual y siendo mayor el porcentaje de inhibición también a 120 ms tanto en el grupo control como en los

pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias entre los grupos, ni entre los pacientes con esquizofrenia y el resto, ni en la intensidad ni en el porcentaje de inhibición. Otros autores (Morales-Muñoz, 2015), sí han sido capaces de encontrar que una menor IPP a 30 y 60 se relacionaba con mayor riesgo de psicosis, pero en pacientes con trastorno por consumo de cannabis. Así pues, el consumo de cocaína puede haber sido un factor que nos haya impedido encontrar diferencias entre los grupos, pero también podría deberse al sesgo de género, pues el grupo control está formado en su mayoría por mujeres. Sin embargo, consideramos que la principal limitación, el hecho de que casi la mitad de la muestra abandonase el estudio o haya sido necesario descartar su IPP, debe ser el motivo por el cual no se han encontrado diferencias en la IPP entre el grupo de esquizofrenia y los demás. Otra posible explicación es que la IPP sea un marcador de salud.

5.6. IPP como marcador de salud o buen pronóstico

Actualmente en la psiquiatría es una prioridad desarrollar biomarcadores de enfermedad (Swerdlow, 2013) que nos puedan dar una información objetiva acerca de la misma en determinado paciente, prediciendo la trayectoria y la respuesta a una intervención terapéutica determinada. Aunque estos biomarcadores de deterioro o enfermedad pueden proporcionar información importante, habitualmente por sí mismos no ofrecen un objetivo concreto a mejorar durante una intervención terapéutica. En este sentido, Swerdlow (2013) señala que podría ser más interesante buscar biomarcadores de salud. Existen varios modelos clínicos que apoyan este enfoque. Por ejemplo, muchas intervenciones en la rehabilitación del accidente cerebrovascular no están diseñadas para recuperar las zonas dañadas, sino más

bien para favorecer los circuitos sanos y los mecanismos de plasticidad neuronal (Taub *et al.*, 2002). Otro ejemplo viene dado en muchas técnicas de psicoterapia, en las que el terapeuta identifica fortalezas psicológicas de un individuo para favorecer la resiliencia. A nivel neural, psicoterapia y rehabilitación estimulan circuitos sanos para compensar o restablecer las funciones que se perdieron en la enfermedad. Del mismo modo que los ejemplos nombrados, los biomarcadores de salud podrían identificar objetivos de neuroplasticidad residual, aquellos que tengan una capacidad atencional relativamente intacta (Kumari *et al.*, 2009), es decir, podrían revelar circuitos activos en un paciente que nos guíen hacia tratamientos viables. Como ejemplo, niveles más elevados de IPP indicarían la integridad del circuito córtico-estriado-pálido-talámico. Así, una IPP normal o levemente disminuida y su modificación tras una intervención podría indicar los pacientes que pueden presentar mayor respuesta a un plan terapéutico (Light *et al.*, 2012). Chou *et al.* (2013) demostraron en un estudio realizado en pacientes con esquizofrenia que aquellos que tenían niveles mayores de IPP previo a la terapia cognitivo-conductual mostraron mejores resultados en términos de reducción de los síntomas de gravedad. Por ello, a pesar de que en este estudio no se han encontrado diferencias significativas en la IPP, consideramos que es pertinente continuar realizando estudios sobre la misma que nos permitan, con las mejoras metodológicas antes comentadas, conocer más sobre la IPP, su relación con las patologías mentales y su posible uso como predictor de la eficacia de las terapias farmacológicas y psicológicas.

5.7. Limitaciones generales

En la selección de la muestra del estudio no se consiguió estratificar los grupos según género. Esta limitación debe tenerse en cuenta porque la mayoría de las mujeres se encuentran en el grupo control y porque se ha descrito influencia del género en la impulsividad en estudios de investigación básica con animales. Se han observado diferencias en circuitos anatómicos que tienen implicación en la impulsividad. Estudios previos han detectado diferente capacidad entre hombres y mujeres para controlar los impulsos en relación al *craving* y el consumo de drogas (Becker, Perry y Westenbroek, 2012; Fattore, 2016; Weafer y de Wit, 2014), por ejemplo, en la nicotina y el cannabis (Fattore 2013; Perkins *et al.*, 2008), influyendo tanto en la respuesta al tratamiento como en la vulnerabilidad a la recaída. En estudios con ratas, se encontró que los machos exhibían más acciones impulsivas y un peor control inhibitorio en tareas de atención (Jentsch y Taylor, 2003) y, entre adolescentes, las ratas machos presentaban conductas más impulsivas en la mitad de la adolescencia (Cyrenne y Brown, 2011). Resulta interesante que estudios neuroanatómicos han comunicado diferencias en el tamaño del córtex órbito-frontal: las mujeres presentaban un tamaño mayor de dicho circuito, que muestra una alta densidad de receptores de estrógenos y andrógenos y un menor metabolismo de la glucosa (Goldstein *et al.*, 2001). En la población general, los hombres parecen ser más impulsivos que las mujeres. El córtex órbito-frontal de las mujeres tiene mayores conexiones con el estriado dorsal comparado con el de los hombres (Diekhof *et al.*, 2012). Ésta podría ser la razón por la que las mujeres parecen tener mayor control de las acciones impulsivas. Un reciente estudio de imagen ha confirmado patrones diferentes en función del género en la activación cerebral durante el *craving* y la búsqueda de cannabis en pacientes adictos (Wetherill *et al.*, 2015). Estas diferencias también se han detectado en dependientes de cocaína

(Adinoff *et al.*, 2006). Medina *et al.* (2008) hallaron que la corteza prefrontal de mujeres jóvenes consumidoras de alcohol tenía un volumen menor en comparación a los varones, apuntando la posibilidad de que el género puede moderar el impacto del uso de la droga en la morfología y activación de áreas corticales relacionadas con la impulsividad. Las pruebas de laboratorio que miden impulsividad e inhibición ofrecen resultados en el mismo sentido, ya que se han podido objetivar diferencias en el CPT (Hasson y Fine, 2012) y en la IPP. En cuanto a la IPP, en estudios previos se ha demostrado que las mujeres presentan porcentajes de IPP menores que los hombres (Carroll, 2016; Kofler, 2013), existiendo una cierta variabilidad en función del momento del ciclo menstrual (Jovanovic *et al.*, 2004; Kask *et al.*, 2008; Kumari, 2010; Swerdlow *et al.*, 1997). Entendemos que estas diferencias de género son fundamentales para diseñar estrategias de tratamiento efectivas. Por ello, en estudios posteriores cabría asegurar una mayor homogeneización de la muestra en cuanto a género.

La siguiente limitación viene dada por el número de abandonos. En este estudio, se ha dado un porcentaje de abandono entre el 2,81 y el 21,87% según la variable, aunque no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. El grupo que ha registrado mayor pérdida muestral es el de consumidores de cocaína sin comorbilidad. Si atendemos a los instrumentos utilizados, el porcentaje mayor de abandonos se da en la IPP, de modo que en el grupo de controles participó un 77% de la muestra inicial, mientras que en los grupos de dependientes de cocaína, esta participación fue entre el 43,75 y el 51,42%. Esta limitación, aunque coherente con datos de otros estudios publicados (Blumenthal *et al.*, 2005), puede afectar a las conclusiones que podemos extraer del resultado de la IPP, y puede estar en relación con las características propias de la muestra de

estudio compuesta por drogodependientes (Torrens, Fonseca, Eladi y Farré, 2006). De hecho, la alta tasa de abandonos de los programas de tratamiento es uno de los problemas más graves en el ámbito de las drogodependencias. En concreto, los sujetos dependientes de cocaína sin otra comorbilidad apenas llegan a ser atendidos en dispositivos de Salud Mental y, en caso de serlo, el tratamiento es discontinuo con escasa adherencia terapéutica. Recientes metaanálisis señalan que las tasas de cumplimiento en los programas de tratamiento en drogodependencias ofrecen unos resultados moderados y se sitúan en torno al 50% (Dutra *et al.*, 2008; Veach *et al.*, 2000). Las tasas de cumplimiento en dependientes de cocaína son aún menores, ya que hay que tener en cuenta que la elevada impulsividad que presentan les dificulta ser persistentes en este sentido (Sánchez-Hervás, 2010).

La situación ideal para estudiar la impulsividad, la inhibición y los instrumentos que las miden sería realizar estudios en sujetos libres de medicación o estudiar únicamente la influencia de un determinado fármaco, pero dada la repercusión clínica de las patologías estudiadas, se requería mantener su tratamiento farmacológico habitual. En el caso de los pacientes que se hallaban ingresados, la valoración se realizó cuando alcanzaron la estabilidad clínica. Los fármacos más frecuentemente utilizados en diferentes combinaciones fueron antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina y risperidona) y un estabilizador del estado de ánimo, la oxcarbacepina. Es conocido que estos fármacos mejoran la impulsividad (Belli, 2012; Bellino *et al.*, 2015; Gobby, 2014; Vanden, 2008; Villeneuve, 2005), fundamentalmente la olanzapina (Zanarini, 2001, 2004). En estudios con animales se ha objetivado que la privación de sueño puede producir alteraciones en la IPP, demostrando Frau *et al* en su estudio en 2008 que éstas alteraciones podían ser prevenidas si se trataba con antipsicóticos (haloperidol, clozapina y risperidona), no

siendo así con antidepresivos. En futuros estudios se requeriría valorar sujetos con la menor influencia posible de tratamientos farmacológicos.

5.8. Limitaciones en relación a la IPP

El consumo de otras sustancias diferentes de la cocaína puede haber influido en los resultados. La nicotina fue la sustancia más consumida en todos los grupos objeto de estudio y la única sustancia de dependencia en el grupo control, esta sustancia si fue controlada pues se tuvo en cuenta que el sujeto no hubiera consumido tabaco en la inmediatez de realización de la exploración. Estudios previos (Braff, 2010) han demostrado que el consumo de nicotina mejora la IPP. En la muestra se recogieron otras dependencias (alcohol, opiáceos y cannabis), siendo la segunda más frecuente la dependencia de cannabis (38%). El uso de cannabis puede modular el resultado de la IPP, aunque este efecto en humanos está poco estudiado y existen datos contradictorios (Morales-Muñoz *et al.*, 2015). En su estudio, Scholes y Martin-Iverson (2009) encontraron disminución de la IPP modulada por la atención respecto a sujetos sanos, correlacionándose dichos hallazgos con la duración del consumo de cannabis. En cuanto a los estudios con animales, varios estudios han objetivados alteración en la IPP en ratas debido a efectos de agonistas del receptor cannabinoideo (Swerdlow *et al.*, 1994; Wegener y Kock, 2009), hallándose en uno de los estudios normalización con tratamiento antipsicótico (Nagai *et al.*, 2006). En ratones se ha encontrado que administrar cannabinoideos durante la adolescencia reproducía los déficits de la IPP así como otros marcadores de la esquizofrenia (Gleason *et al.*, 2012). En ratas, hay estudios que han encontrado que agonistas del receptor CB1 cerebral reducen la inhibición prepulso y que este resultado se revierte con haloperidol (Schneider y Koch, 2002). En este sentido, constituye una limitación que aunque se recogió el diagnóstico de

consumo de cannabis no fue posible determinar los niveles plasmáticos de cannabis previos a la realización de la exploración, siendo la vida media del THC muy variable individualmente. Por otro lado, aunque el consumo de opiáceos y alcohol puede afectar a la IPP (Winton-Brown, 2015), dado que los pacientes se encontraban desintoxicados podemos considerar que estas sustancias no constituyen un factor de confusión en los resultados.

En la tarea de la IPP, a la reducción del tamaño de la muestra hay que añadir las mediciones que fueron rechazadas para una evaluación posterior. Se trata de los sujetos no respondedores y los estudios no válidos, según los criterios definidos en el apartado de material y métodos, se descartaron 56 casos en la evaluación de la IPP, siendo la muestra final a este respecto de 71 casos. Esto implica que los resultados obtenidos en la IPP deben considerarse con cautela puesto que el cálculo muestral requería 124 sujetos. El grupo de sujetos dependientes de cocaína con psicosis es el que presenta un número mayor de estudios rechazados. Esto podría ser debido a que este grupo tiene peores respuestas con mayor dificultad para detectarlas (ya sea por el déficit cognitivo de la esquizofrenia o por efectos de los neurolépticos, entre ellos la somnolencia).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

- 1) Los sujetos controles presentan menos impulsividad cognitiva, motora, no planeada y total según la escala de Barratt que los sujetos con TCC. Dentro de los pacientes con TCC, los pacientes con TCC y trastorno de la personalidad son más impulsivos cognitivamente que aquellos pacientes sin patología dual.
- 2) Los sujetos controles presentan menos impulsividad medida con la escala de Ramón y Cajal que los sujetos con TCC y trastorno de la personalidad. No se han encontrado diferencias entre los controles y el resto de pacientes por TCC con o sin esquizofrenia.
- 3) No se han encontrado diferencias entre los sujetos en la impulsividad medida mediante el DRLR.
- 4) En la prueba de STOP, los sujetos controles presentan mayor porcentaje de respuestas correctas que los pacientes con TCC y trastorno de la personalidad. Los pacientes con TCC y esquizofrenia presentan menor demora media que los sujetos con controles. Por ello, aunque no existen diferencias en el tiempo medio de reacción a la señal de STOP y a las letras entre los grupos, la prueba de STOP muestra patrones de impulsividad diferenciados según el tipo de patología dual.
- 5) Los pacientes con mayor impulsividad cognitiva y total según la escala de Barratt y con menor porcentaje de respuestas correctas en la prueba de STOP presentaron mayor riesgo suicida. Además, cuanto mayor era la impulsividad, medida como menor porcentaje de respuestas correctas en la prueba de STOP, mayor era la gravedad del riesgo suicida. En la misma línea, cuanto mayor era la gravedad de dependencia a la cocaína, mayor era la gravedad del riesgo suicida.

- 6) No se han encontrado diferencias en la IPP entre los diferentes grupos estudiados como categorías diagnósticas. Sin embargo:
- a. Existe menor IPP en el intervalo de prepulso a 120 ms cuanto mayor es el tiempo de reacción a las letras en la prueba de STOP. La IPP al intervalo de 60 es mayor cuanto mayor es la eficacia y la media de recompensas en la prueba de DRLR.
 - b. Aunque la esquizofrenia presenta un patrón de impulsividad diferenciado del resto de grupos y la IPP parece relacionarse con la impulsividad, como fenotipo de la personalidad, no hemos encontrado diferencias en la IPP entre los pacientes con esquizofrenia y el resto de grupos.
 - c. La IPP podría considerarse como un endofenotipo de salud, de modo que serviría para detectar a los pacientes con TCC con un circuito córtico-estriado-pálido talámico más preservado, en los que podrían tener más éxito determinadas intervenciones terapéuticas.

ANEXOS



Consorcio Hospitalario
Provincial de Castellón

Referencia: PTV / CHPCS / 2008 / 02

Fecha: 16 de 10 de 2008

Páginas: 1 de 3 páginas

ACTA DE LA SESIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.

2

ASISTENTES:

Presidente: D. Juan Pablo Aracil Kessler – Jefe de Cirugía Plástica y reconstructiva

Vocales:

- **D. Nicolás Martínez Tornero – Director Gerente**
- **D. Gonzalo de Haro -Psiquiatra**
- **D. Enrique Ochoa – Jefe Sección Laboratorio Biopatología Molecular.**
- **D. Carlos Ferrer Albiach – Director Instituto Oncológico**
- **D. Diego Castell, Director Fundación Hospital Provincial**
- **D. Ramón de las Peñas, Jefe de Servicio de Oncología**

AUSENTES:

Excusan su asistencia:

- **D. Miguel Llorens Izquierdo – Director Económico**
- **D. José López Porcar – Jefe Servicio Anestesia.**
- **Eduardo Martínez Dueñas – Coordinador Oncología Médica.**

ORDEN DEL DÍA:

1. Lectura y aprobación, si procede, del acta anterior
2. Revisión y aprobación de proyectos de investigación
3. Presentación y aprobación de nuevos proyectos de investigación
4. Necesidad de crear una estructura de investigación

TEMAS TRATADOS

Siendo las 13:00 h. del día 16 de Octubre de 2008, previa convocatoria formal, se reúnen los miembros arriba indicados en el Salón de Dirección Médica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, para tratar el orden del día establecido en la convocatoria:

1. Lectura y aprobación, si procede, del acta anterior.

Los miembros de la Comisión manifiestan haber leído el acta anterior remitida junto con la convocatoria de la presente reunión, estando todos a favor de la misma, por lo que queda aprobada por unanimidad.

2.Revisión y aprobación de proyectos de investigación.

Se aprueban por unanimidad los siguientes proyectos de investigación que ya han solicitado alguna subvención oficial:

- Estudio exploratorio del efecto de tres diferentes niveles de dosis de Tamoxifeno sobre la concentración plasmática de su principal metabolito activo (endoxifeno) en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente portadoras de un genotipo de CYP2D6 "Metabolizador Lento". Del Dr. Ferrer Albiach

-Las dimensiones de la personalidad de Cloninger como predictores del abuso de sustancias en pacientes con trastorno bipolar. Del Dr. Haro Cortés

ACTA DE LA SESIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.

2

-Valoración de la densidad mineral ósea con absorciometría de rayos X de doble energía. Del Dr. Tudela

-Programa de articulación de recursos de mantenimiento en la Comunidad: Vivienda Supervisada de D^a Begoña Fabra.

-Personalidad e impulsividad como factores predictores de pronóstico en dependencia de cocaína y patología dual grave. Del Dr. Haro Cortés

3. Presentación y aprobación de nuevos proyectos de investigación.

La Comisión aprueba por unanimidad los siguientes proyectos de investigación:

-Implantación de la determinación de la metilación de MGMT(06-metil-guanina-DNA-metiltransferasa) en los gliomas de alto grado. Del Dr. De las Peñas.

-Eficacia del tratamiento antiemético basado en APREPITANT (antagonista NK1) en relación con los polimorfismos de Barrestin2. Del Dr. De las Peñas . Presupuesto: 9.300 €

-Hipermetilación del DNA de los genes MGMT y RASSF1A en sarcomas de partes blandas del adulto: Correlación Clínico-Patológica. Del Dr. De las Peñas.

-Análisis del valor pronóstico de los polimorfismos de TGF- β 1 en pacientes tratados con Quimio-Radioterapia y riesgo de neumonitis. Del Dr. De las Peñas

-Valor pronóstico del Melanoma del análisis cuantitativo mediante expresión multigénica por QRT-PCR en tiempo real y ululas tumorales circulantes por citometría de flujo y microscopía de fluorescencia de sangre periférica. Del Dr. Ochoa

-Radioterapia guiada por hipoxia y Radioterapia adaptada funcional cerebral. Del Dr. Ferrer Albiach

-Detección de marcadores de hipoxia tisular en gliomas de alto grado. Del Dr. Ferrer Albiach

-Proyecto de espectrografía en Melanoma. El Dr. Boldó. Presupuesto: 18.000 €

-Proyecto de equipamiento de peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (P+HIPEC). Del Dr. Boldó. Presupuesto: 103.141 €

-Estudio prospectivo observacional de la eficacia del uso de Risperidona de liberación retardada en cocainómanos con diagnóstico dual. Del Dr. Llopis Llacer de la UCA S. Agustín en colaboración con la Dra. Graña Prats de la UCA del CHP. Subvencionado por Janssen- Cilag.

-Detección de la Fibromialgia Postraumática y valoración de la discapacidad que genera desde el punto de vista médico-legal. Del Dr. Peral Sánchez

ACTA DE LA SESIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.

2

-Estudio de la expresión génica del perfil de 12 genes en pacientes con cáncer de mama en estadios II y III. Evaluación del valor predictivo de respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante. Del Dr. Martínez Dueñas

La Comisión aplaza la aprobación del siguiente proyecto:

-Valor de las alteraciones en el genoma mitocondrial como factor tumoral. Análisis de mutaciones somáticas en cuatro tipos tumorales: Colon, Mama, Estómago y Melanoma. Del Dr. Conrado Martínez. Presupuesto: 2.976 €

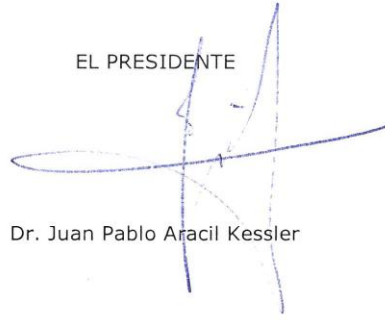
4.- Necesidad de crear una estructura de investigación.

Se comenta la necesidad de crear una estructura de investigación que ayude y soporte todos los proyectos en marcha. Concretamente urge un Diplomado en Estadística, un Documentalista y un "Medical Writer". El Dr. Castell comenta que se han iniciado los trámites para solucionar este problema y que se está en conversaciones con diferentes profesionales para cubrir esas necesidades, que próximamente se verán resueltas.

No existiendo asuntos para despacho extraordinario ni ruegos y preguntas, se levanta la sesión siendo las 14:00 horas del día 16 de octubre de 2008, de lo que yo, como presidente doy fe.

Castellón, a 16 de Octubre de 2008

EL PRESIDENTE



Dr. Juan Pablo Aracil Kessler

BIBLIOGRAFÍA

Abraham PF, Calabrese JR. Evidence-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: a shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? *Journal of Affective Disorders*. 2008;111: 21-30

Adinoff B, Williams MJ, Best SE, Harris TS, Chandler P, Devous MD Sr (2006). Sex differences in medial and lateral orbitofrontal cortex hypoperfusion in cocaine-dependent men and women. *Gender Medicine* 3:206–222.

Albein-Urios N, Martínez-González JM, Lozano O, Clark L, Verdejo-García A. (2012). Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug and Alcohol Dependence*.1;126(1-2):1-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.03.008. Epub 2012 Apr 3.

Adan A. (2012). Functional and dysfunctional impulsivity in young binge drinkers. *Adicciones* 24(1):17-22

Alloy L.B., Bender R.E., Wagner C.A., Whitehouse W.G., Abramson L.Y., Hogan M.E. y Harmon-Jones E. (2009). Bipolar Spectrum – Substance Use Co-occurrence: Behavioral Approach System (BAS) Sensitivity and Impulsiveness as Shared Personality Vulnerabilities. *Journal of Personality and Social Psychology*, 97(3), 549-565. doi: 10.1037/a0016061

American Psychiatric Association (APA). (2002). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (4ª edición texto revisado)*. Washington: APA.

American Psychiatric Association (APA) (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª edición)*. Washington, DC: APA.

Araos P., Vergara-Moragues E., Pedraz M., Pavón F.J., Campos R., Calado M. y Rodríguez, F. (2014). Comorbilidad psicopatológica en consumidores de cocaína en tratamiento ambulatorio. *Adicciones*, 26(1), 15-26.

Arias F., Szerman N., Vega P., Mesias B., Basurte I., Morant C. y Babin F. (2013a). Abuso o dependencia a la cocaína y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre la prevalencia de la patología dual. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 6, 121–128. <http://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.09.002>

Arseneault L., Cannon M., Witton J., Murray R.M., 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 184, 110–117.

Avila C, y Parcet M. (2001). Personality and inhibitory deficits in the stop-signal task: The mediating role of Gray's anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 31(6), 975–986. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00199-9](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00199-9)

Avila C, Cuenca I, Félix V, Parcet MA, Miranda A. (2004). Measuring impulsivity in school-aged boys and examining its relationship with ADHD and ODD ratings. *Journal of Abnormal Child Psychology* 32(3): 295-304

Barkataki I, Kumari V, Das M, Sumich A, Taylor P, y Sharma T (2008). Paraphilias with co-morbid psychopathy: The clinical and legal significance to sex offender assessments. *Behavioral Sciences & the Law*, 26, 51–64. <http://doi.org/10.1002/bsl>

Barea J, Benito A., Real M., Mateu C, Martín E., López N., Haro G. (2010). Estudio sobre aspectos etiológicos de la patología dual. *Adicciones* 22 (1): 15-24

Bari A, Robbins TW. (2013) Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*.108:44-79. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.005.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*.10(3):295-307.

Bechara A, Damasio H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. ; 40(10):1675-89.

Becker JB, Perry AN, y Westenbroek C (2012). Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis.*Biology of sex difference*. 7; 3(1):14. doi: 10.1186/2042-6410-3-14

Belli H, Ural C, Akbudak M. (2012). Borderline personality disorder: bipolarity, mood stabilizers and atypicalantipsychotics in treatment. *Journal Clinical of Medicine Research*.4(5):301-8.

Bellino S, Paradiso E, Bogetto F (2005). Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*66(9):1111-5.

Bellino S, Paradiso E, Bogetto F (2006). Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: A pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 67(7):1042-6

Bellino S, Rinaldi C, Bozzatello C, Bogetto F. (2011). Pharmacotherapy of borderline personality disorder:a systematic review for publication purpose. *Current Medicinal Chemistry*. 18 :3322-3229.

Beauchaine TP, Klein DN, Crowell SE, Derbidge C, Gatzke-Kopp L (2009). Multifinality in the development of personality disorders: a Biology x Sex x Environment interaction model of antisocial and borderline traits. *Development and Psychopathology*. Summer; 21(3):735-70. doi: 10.1017/S0954579409000418.

Bitsios P, Giakoumaki SG, Theou K, Frangou S (2006). Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males. *Neuropsychologia*, 44(12):2494-9. Epub 2006 May 15.

Blumenthal TD (1996). Inhibition of the human startle response is affected by both prepulse intensity and eliciting stimulus intensity. *Biological Psychology*, 31;44(2):85-104

Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*.42(1):1-15

Blumenthal TD (2015). Presidential Address 2014: The more-or-less interrupting effects of the startle response. *Psychophysiology*. 52(11):1417-31. doi: 10.1111/psyp.12506. Epub 2015 Aug 18.

Bogenschutz MP, Nurnberg PH. (2004). Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. ; 65:104-109.

Borges G, Loera CR. (2010). Alcohol and drug use in suicidal behaviour. *Current Opinion of Psychiatry* 23:195–204.

Braff DL, Grillon C, Geyer MA. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*.49(3):206-15.

Braff, D.L., Geyer, M.A., y Swerdlow, N.R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156, 234–258. doi: 10.1007/s002130100810

Brüne M. (2016). Borderline Personality Disorder: Why 'fast and furious'?. *Evolution medicine public health journal*.(1):52-66. doi: 10.1093/emph/eow002.

Brunner D, Hen R (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Annals of de New York Academy of Science*. 29;836:81-105.

Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer K et al. (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory déficits. *American Journal of Psychiatry*,157 :1660-8.

Calvo N, Valero S, Ferrer M, Barral C, y Casas M (2016). Impulsive clinical profile of Borderline Personality Disorder with comorbid Substance Use Disorder. *Actas Españolas Psiquiatría*, 44(4),145 -152.

Carlson SR, Katsanis J, Iacono WG, McGue M. (1997). Emotional modulation of the startle reflex in twins: preliminary findings. *Biological Psychology*, 46: 235-46.

Carroll M.E. and Smethells J. (2016). Sex Differences in Behavioral Dyscontrol: Role in Drug Addiction and Novel Treatments. *Frontiers in Psychiatry*.8; 6:175. doi: 10.3389/fpsy.2015.00175

Celma, J (2015). Bases teóricas y clínica del comportamiento impulsivo. *Esplugues de Llobregat. Ediciones San Juan de Dios. Campus Docent*. Recuperado de www.santjoandedeu.edu.es/edicionessanjuandedios

Chou HH, Bhakta SG, Talledo JA et al (2013) Memantine effects on MATRICS Consensus. Cognitive Performance Battery in healthy adults and schizophrenia patients. *Society Biological Psychiatry*, San Francisco, 16–18 May

Chrysikou EG, Gorey C, Aupperle RL (2016). Anodal transcranial direct current stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex alters decision making during approach-avoidance conflict. *Social Cognitive Affective Neuroscience* 1. pii: nsw140

Coffey SF, Gudleski GD, Saladin ME, Brady KT (2003). Impulsivity and rapid discounting of delayed hypothetical rewards in cocaine-dependent individuals. *Experimental Clinical Psychopharmacology*. Feb; 11(1):18-25.

Comin M, Redondo S, Daigre C, Grau-López L, Casas M, Roncero C(2016). Clinical differences between cocaine-dependent patients with and without antisocial personality disorder. *Psychiatry Research*. S0165-1781(16)30820-4.

doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.083

Compton W.M, Conway K.P., Stinson F.S., Colliver J.D., y Grant B.F. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 677-685.

Conners CK. Conners' (1995). Continuous Performance Test Computer program 3.0: User's manual. Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems Inc.

Cyrenne DL, Brown GR (2011). Ontogeny of sex differences in response to novel objects from adolescence to adulthood in lister-hooded rats. *Developmental Psychobiology* 53:670–676

Davis M, Gendelman DS, Tischler MD y Gendelman PM (1982). A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *The journal of neuroscience*, 2(6), 791-805.

Dawe S, y Loxton N.J (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 343–351.

Dalley J, Everitt B y Robbins T (2011). Impulsivity, compulsivity and top-down cognitive control. *Neuron* 69, 680-694. doi 10.1016/j.neuron.2011.01.020

De Sola J, Rubio G, y Rodríguez-Fonseca F (2013). La impulsividad: ¿Antesala de las adicciones comportamentales? *Health and Addictions*, 13(2), 145-155

Diekhof EK, Keil M, Obst KU, Henseler I, Dechent P, Falkai P, Gruber O (2012). A functional neuroimaging study assessing gender differences in the neural mechanisms underlying the ability to resist impulsive desires. *Brain Research* 1473:63–77.

Doherty JM, Masten VL, Powell SB, Ralph RJ, Klamer D, Low MJ, y Geyer M (2008). Contributions of dopamine D1, D2, and D3 receptor subtypes to the disruptive effects of cocaine on prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology*. a. (2008).

Dom G, D'haene P, Hulstijn W, Sabbe B. (2006). Impulsivity in abstinent early and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction* 101:50-59.

Duffy JD, Campbell JJ 3rd. (1994). The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *Journal Neuropsychiatry Clinical of Neuroscience*.;6(4):379-87. doi:10.1176/jnp.6.4.379

Dürsteler KM, Berger EM, Strasser J, Caflisch C, Mutschler J y Vogel M (2015). Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: a review of the current evidence. *Substance Abuse Rehabilitation*, 6, 61–74.

Dutra L, Stathopoulou G, Basden S, Leyro T, Powers M, Otto M (2008). A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *American Journal of Psychiatry* 165: 179-187.

Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW (2010). Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry*. Oct 15;68(8):770-3. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.015. Epub 2010 Aug 1.

Etain B, Mathieu F, Liquet S, Raust A, Cochet B, Richard JR, y Bellivier, F (2013). Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 144, 240–247. doi: 10.1016/j.jad.2012.07.005

Ettelt S, Ruhrmann S, Barnow S, Buthz F, Hochrein A, Meyer K, Kraft S, Reck C, Pukrop R, Klosterkötter J, Falkai P, Maier W, Wagner M, Freyberger HJ, Grabe HJ (2007). Impulsiveness in obsessive-compulsive disorder: results from a family study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 115(1):41-7.

Evenden JL (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4): 348-61.

Falkai P, Rossner M J, Schulze T G, Hasan A, Brzózka MM, Malchow B y Schmitt A (2015). Kraepelin revisited : schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Molecular psychiatry*, 20(6), 671-676. doi:10.1038/mp.2015.35

Fattore L, Melis M (2016). Sex difference in impulsive and compulsive behaviors. *Addiction Biology* 21(5):1043-51. doi: 10.1111/adb.12381

Fattore L (2013) Considering gender in cannabinoid research: a step towards personalized treatment of marijuana addicts. *Drug Testing and Analysis* 5:57–61

Fendt M, Koch M y Schnitzler HU (1994). Sensorimotor gating deficit after lesions of the superior colliculus. *NeuroReport*, 5(14), 1725-1728.

Fendt M, Li L, y Yeomans, J. S. (2001). Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 216-224. doi:10.1007/s002130100794

Fernández-Montalvo J, y Lorea I (2007). Comorbilidad de la adicción a la cocaína con los trastornos de la personalidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(2), 225-231.

Fillmore MT, Rush CR, Hays L (2002). Acute effects of oral cocaine on inhibitory control of behavior in humans. *Drug Alcohol Dependence*. 2002 Jul 1; 67(2):157-67.

Fineberg NA, Chamberlain, SR, Goudriaan AE, Stein DJ, Vanderschuren LJ, Gillan CM y Potenza MN (2014). New Developments in Human Neurocognition: Clinical, Genetic and Brain Imaging Correlates of Impulsivity

Forcada R, Pardo N, Bondia B.(2006). Impulsividad en dependientes de cocaína que abandonan el consumo. *Adicciones* 18: 111-118

Franklin JC, Moretti NA, Blumenthal TD (2007). Impact of stimulus signal-to-noise ratio on prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychophysiology*. Mar;44(2):339-42.

Franques P, Auriacombe M, Tignol J (2000). Addiction and personality. *Encephale*. 2000 Jan-Feb;26 (1):68-78.

Frau R, Orrù M, Puligheddu M, Gessa GL, Mereu G, Marrosu F, Bortolato M. (2008). Sleep deprivation disrupts prepulse inhibition of the startle reflex: reversal by antipsychotic drugs. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Nov;11(7):947-55. doi: 10.1017/S1461145708008900.

Fridell M, Hesse M, Jaeger MM, Kühlhorn E (2008). Antisocial personality disorder as a predictor of criminal behaviour in a longitudinal study of a cohort of abusers of several classes of drugs: relation to type of substance and type of crime. *Addiction Behaviour*. Jun; 33(6):799-811. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.01.001. Epub 2008 Jan 12.

Fuster JM (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*. 2001 May; 30 (2):319-33

García-Sánchez F, Martínez-Gras I, Rodríguez-Jiménez R, y Rubio G (2011). Inhibición prepulso del reflejo de la respuesta de sobresalto en los trastornos neuropsiquiátricos. *Revista de Neurología*, 53(7), 422-432.

Gleason KA, Birnbaum SG, Shukla A, Ghose S (2012). Susceptibility of the adolescent brain to cannabinoids: long-term hippocampal effects and relevance to schizophrenia. *Translational Psychiatry*

Gobbi G, Comai S, Debonnel G(2014).Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: a pilot randomized, open-label, comparative study.*Neuropsychiatry Disease Treatment*.7;10 :757-65. doi: 10.2147/NDT.S59968

Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex* : 11:490–497

Goldstein RZ, Volkow ND.(2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. Oct;159(10):1642-52.

González-Saiz F, y Salvador-Carulla L(1998). Estudio de fiabilidad y validez de la versión española de la escala Severity of dependence scale (SDS). *Adicciones*, 10, 3, 223-232.

Grant JE, y Chamberlain SR (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: Cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39, 1632–1639. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.04.022

Grant JE, y Kim SW (2014b). Brain circuitry of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19(1): 21-27

Grootens KP, Van Luijelaar G, Miller CA, Smits T, Hummelen JW y Verkes R.J. (2008). Increased p50 gating but intact prepulse inhibition in borderline personality disorder. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*, 20(3), 348-356. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.348.

Hall FS, y Sora I (2014). *Cocaine-related disorders*. W.E. (eds.). Behavioral Genetics of the Mouse: Volume 2: Genetic Mouse Models of Neurobehavioral Disorders. Cambridge: Cambridge University Press. pp 350-378.

Hasson R, Fine JG (2012) Gender differences among children with ADHD on continuous performance tests: a metaanalytic review. *Journal of Attention Disorders* 16:190–198.

Hatzitaskos P, Soldatos CR, Kokkevi A, Stefanis CN (1999). Substance abuse patterns and their association with psychopathology and type of hostility in male patients with borderline and antisocial personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*. Jul-Aug;40(4):278-82.

Hawk LW, Cook EW 3rd. (2000). Independence of valence modulation and prepulse inhibition of startle. *Psychophysiology*.; 37(1):5-12

Hazlett EA, Buchsbaum MS, Zhang J, Newmark RE, Glanton CF, Zelmanova Y, Haznedar MM, Chu KW, Nenadic I, Kemether EM, Tang CY, New AS, Siever LJ (2008). Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *Neuroimage*. 1; 42(3):1164-77. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.039

Herpertz SC y Koetting K(2005). Startle response in inpatients with borderline personality disorder vs. healthy controls. *Journal Neural Transmission (Vienna)*, 112(8), 1097-1106.

Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT, Gutiérrez F; Itinere Investigators (2008) Personality profile in young current regular users of cocaine. *Substance Use and Misuse*. 2008; 43(10):1378-94.

doi: 10.1080/10826080801922652.

Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H (2010). Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: metaanalyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71:14-25.

International Society for Research on Impulsivity. (2009). Barratt Impulsiveness Scale (BIS- 11). Recuperado de <http://impulsivity.org/BIS-11>.

Inuggi A, Sanz-Arigitá E, González-Salinas C, Valero-García AV, García-Santos JM, Fuentes LJ 2014. Brain functional connectivity changes in children that differ in impulsivity temperamental trait. *Frontiers of Behaviour Neuroscience* 6; 8:156. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00156

Jentsch JD, Taylor JR (2003) Sex-related differences in spatialdivided attention and motor impulsivity in rats. *Behavioral Neuroscience* 117:76–83.

Jentsch JD, Ashenhurst JR, Cervantes MC, James AS, Groman SM, y Pennington ZT (2014). Dissecting Impulsivity and its Relationships to Drug Addictions. *Annals of New York Academy of Sciencies*, 1327, 1–26. doi: 10.1111/nyas.12388

Jovanovic T, Szilagyi S, Chakravorty S, Fiallos AM, Lewison BJ, Parwani A, Schwartz MP, Gonzenbach S, Rotrosen JP, Duncan EJ (2004). Menstrual cycle phase effects on prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychophysiology*. May;41(3):401-6.

Kapur S (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*160, 13–23.

Kask K, Gulinello M, Bäckström T, Geyer MA, Sundström-Poromaa I (2008). Patients with premenstrual dysphoric disorder have increased startle response across both cycle phases and lower levels of prepulse inhibition during the late luteal phase of the menstrual cycle. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Aug;33(9):2283-90. Epub 2007 Oct 17.

Kedzior KK, Wehmann E, Martin-Iverson M(2016). Habituation of the startle reflex depends on attention in cannabis users.*BMC Psychology*. 26; 4(1):50.

Khalifa N, Duggan C, Stoffers J, Huband N, Völlm BA, Ferriter M, Lieb K. (2009). Pharmacological interventions for antisocial personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD007667. doi: 10.1002/14651858.CD007667.pub2.

Kim S, Lee D (2011). Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Biological Psychiatry* 15:69 (12): 1140-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.005.

Kindlon, D. J., Mezzacappa, E., y Earls, F. (1995). Psychometric properties of impulsivity measures: Temporal stability, validity and factor structure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 36, 645–661

Knowles EE, Weiser M, David AS, Glahn DC, Davidson M, Reichenberg A (2015). The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: fitting the pieces together. *Biological Psychiatry*. 1 ;78(11):786-93. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.018

Koch M y Schnitzler HU (1997). The acoustic startle response in rats—circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research*, 89(1), 35-49

Kofler M, Kumru H, Schaller J, Saltuari L (2013). Blink reflex prepulse inhibition and excitability recovery: influence of age and sex. *Clinical Neurophysiology* 124(1): 126-35. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.001

Kohl S, Heekeren K, Klosterkötter J y Kuhn J (2013). Prepulse inhibition in psychiatric disorders—apart from schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47(4), 445-452. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.11.018

Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA (2005). Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacology Review*, 57 (1): 1-26.

Kumari V, Das M, Hodgins S, Zachariah E, Barkataki I, Howlett M, y Sharma T (2005). Association between violent behaviour and impaired prepulse inhibition of the startle response in antisocial personality disorder and schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 158(1), 159-166

Kumari V, Antonova E, Geyer MA, Ffytche D, Williams SC, Sharma T (2007). A fMRI investigation of startle gating deficits in schizophrenia patients treated with typical or atypical antipsychotics. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(4): 463-77

Kumari V, Das M, Taylor PJ, Barkataki I, Andrew C, Sumich A y Ffytche DH (2009). Neural and behavioural responses to threat in men with a history of serious violence and schizophrenia or antisocial personality disorder. *Schizophrenia Research*, 110 (1-3), 47-58

Kumari V, Konstantinou J, Papadopoulos A, Aasen I, Poon L, Halari R, Cleare AJ (2010). Evidence for a role of progesterone in menstrual cycle-related variability in prepulse inhibition in healthy young women. *Neuropsychopharmacology* 35(4): 929-37. doi: 10.1038/npp.2009.195.

Lane SD, Moeller FG, Steinberg JL, Buzby M, Kosten TR (2007). Performance of cocaine dependent individuals and controls on a response inhibition task with varying levels of difficulty. *American Journal of Drug Alcohol Abuse*.; 33(5):717-26.

Leitner, D. S., y Cohen, M. E. (1985). Role of the inferior colliculus in the inhibition of acoustic startle in the rat. *Physiology & behavior*, 34(1), 65-70.

Leumann L, Sterchi D, Vollenweider F, Ludewig K, Fruh H. (2001). A neural network approach to the acoustic startle reflex and prepulse inhibition. *Brain Research Bulletin*, 56(2):101e10

Li L, Yeomans JS. (2000). Using intracranial electrical stimulation to study the timing of prepulse inhibition of the startle reflex. *Brain Research Brain Research Protoc.*5(1):67-74.

Lieb K, Vollm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM (2010). Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. 196:4-12.

Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ et al (2012) Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *Public Library of Science One* 7:e39434

Light GA, Swerdlow NR (2014). Neurophysiological biomarkers informing the clinical neuroscience of schizophrenia: mismatch negativity and prepulse inhibition of startle. *Current Topics of Behavior Neuroscience*.21:293-314. doi: 10.1007/7854_2014_316.

Logan GD. 1994. On the ability to inhibit thought and action: a user's guide to the stop signal paradigm. En: Dagenbach D, Carr TH (eds.). *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. San Diego: Academic Press.

Loomans M, Tulen J, y Van Marle H (2015). The startle paradigm in a forensic psychiatric setting: Elucidating psychopathy. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 25, 42-53.

López A, Becoña E, Casete L, Lage MT, Díaz E, García JM y Moneo A (2007). Dependencia de la cocaína y trastornos de personalidad. Análisis de su relación en una muestra clínica. *Trastornos adictivos*, 9(3), 215-227. doi: 10.1016/S1575-0973(07)75647-7

Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A et al (1994) The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51(3):215-24

Loyola N (2011). Validez y confiabilidad de la escala de impulsividad de Barratt versión 11 (BIS 11) en mujeres encarceladas. Tesis para optar al Título de Licenciada en Psicología con mención en Psicología Clínica Pontificia Universidad Católica de Perú, Lima.

Lypszyc J, y Schachar R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: A meta-analysis of studies using the stop signal task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1064-1076.

Mariani JJ, Horey J, Bisaga A, Aharonovich E, Raby W, Cheng WY, Nunes E, Levin FR.(2008) Antisocial behavioral syndromes in cocaine and cannabis dependence. *American Journal of Drug Alcohol Abuse*. 34(4):405-14.
doi: 10.1080/00952990802122473.

Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y y Laruelle M (2004). Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*,29(6),1190–1202.<http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300420>

Martínez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A y Laruelle M (2007). Amphetamine-induced dopamine release: Markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *American Journal of Psychiatry*, 164 (4), 622-629. doi.org/10.1176/appi.ajp.164.4.622

Martinez-Gras I, Rubio G, del Manzano BA, Rodriguez-Jimenez R, Garcia-Sanchez F, Bagney A, Leza JC, Borrell J(2009). The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophrenia Research*.115(2-3):215-21
doi: 10.1016/j.schres.2009.09.035.

Martínez-Loredo V, Fernández-Hermida JR, Fernández-Artamendi S, Carballo JL y García Rodríguez O (2015). Adaptación y validación española de la Escala de Impulsividad de Barratt en adolescentes tempranos (BIS-11-A). *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 15(3), 274-282.

Martínez-Selva JM, Sánchez-Navarro JP, Bechara A, Román F (2006). Brain mechanisms involved in decision-making. *Revista de Neurología* 1:15; 42(7):411-8.

McClure FD, Gordon M (1984). Performance of disturbed hyperactive and nonhyperactive children on an objective measure of hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 12:561-571.

Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Schweinsburg AD, Tapert SF (2008) Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 32:386–394.

Miguel CS, Martins PA, Moleda N, Klein M, Chaim-Avancini T, Gobbo MA, Cunha PJ, Alves TM, Silva MA, Louzã MR (2016). Corrigendum to "Cognition and impulsivity in adults with attention deficit hyperactivity disorder with and without cocaine and/or crack dependence". *Drugs and alcohol dependence* 160 (2016) 97-104

Miller EJ, Saint Marie LR, Breier MR y Swerdlow NR (2010). Pathways from the ventral hippocampus and caudal amygdala to forebrain regions that regulate sensorimotor gating in the rat. *Neuroscience*, 165 (2), 601-611. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.10.036

Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Oderinde V, Mathias CW, Harper RA, Swann AC, (2002). Increased impulsivity in cocaine dependent subjects independent of antisocial personality disorder and aggression. *Drug Alcohol Dependence*. Sep 1;68(1):105-11.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319–328.

Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Caballero M, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Fernández-Guinea S, Rubio G (2015). Cannabis abuse effects on prepulse inhibition in patients with first episode psychosis in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical of Neuroscience*, 27(1):48-53. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12120398.

Morales-Vives F, Vigil-Colet A (2012). Are old people so gentle? Functional and dysfunctional impulsivity in the elderly. *International Psychogeriatrics*.24(3):465-71. doi:10.1017/S104161021100161X

Muñoz-Rivas, M.J., Graña, J.L., Peña, M.E., y Andreu, J.M. (2002). Influencia de la conducta antisocial en el consumo de drogas ilegales en población adolescente. *Adicciones*, 14, 313-320

Nagai H, Egashira N, Sano K, et al (2006). Antipsychotics improve Delta9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of the prepulse inhibition of the startle reflex in mice. *Pharmacologic Biochemical Behaviour* 84:330–336

Navarro, T. (2015). La inhibición pre-pulso como marcador psicofisiológico de la sensibilidad a los efectos reforzantes de la cocaína en ratones machos y hembras. Memoria para optar al Título de Doctor. Departamento de psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) (2014). Informe europeo sobre drogas.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) (2015).

Orozco-Cabal LF, y Herin D (2008). Neurobiología de la impulsividad y los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista colombiana de psiquiatría*, 37(2), 207-219.

Olson S L, Schilling E M y Bates, J E (1999). Measurement of impulsivity: Construct coherence, longitudinal stability, and relationship with externalizing problems in middle childhood and adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27, 151–165.

Ozten M, Erol A, Karayilan S, Kapudan H, Orsel ES, y Kumsar NA. (2015). Impulsivity in bipolar and substance use disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 59, 28-32. doi: 10.1016/j.comppsy.2015.02.013

Patton JH, Stanford MS, y Barratt ES (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768–774.

Pedrero J, Ruiz JM, Olivar (2011). Subtipos de adictos a la cocaína con y sin consumo problemático de alcohol asociado: hacia una neuropsicología de la personalidad aplicada a la clínica. *Adicciones*, vol. 24, núm. 4, pp. 291-300

Pedroso I, Bringas ML, Casabona E, Salazar S, Álvarez L (2007). Estudio neuropsicológico de la inhibición en pacientes con Enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 8(5): 506-511

Perkins KA, Lerman C, Coddington SB, Jetton C, Karelitz JL, Scott JA, Wilson AS (2008) Initial nicotine sensitivity in humans as a function of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 200:529–544.

Perry JL y Carroll ME (2008): “The role of impulsive behavior in drug abuse”. *Psychopharmacology*, 200, 1-26

Poling J, Kosten TR, Sofuoglu M (2007). Treatment outcome predictors for cocaine dependence. *American Journal of Drug Alcohol Abuse*.; 33 (2):191-206.

Powers RL, Russo M, Mahon K, Brand J, Braga RJ, Malhotra AK, y Burdick KE (2013). Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disorders*, 15(8), 876-884. doi: 10.1111/bdi.12124

Preller KH, Ingold N, Hulka LM, Vonmoos M, Jenni D, Baumgartner MR y Quednow BB (2013). Increased sensorimotor gating in recreational and dependent cocaine users is modulated by craving and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Biological Psychiatry*, 73(3), 225–234. doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.003

Probst CC, van Eimeren T (2013). The functional anatomy of impulse control disorders. *Current Neurology Neuroscience Report* 13(10):386. doi: 10.1007/s11910-013-0386-8

Ramos JA, Gutiérrez-Zotes A y Sáiz J (2002). Escala de Control de los Impulsos "Ramón y Cajal" (ECIRyC). Desarrollo, validación y baremación. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 30(3), 160-174.

Reddy LF, Lee J, Davis MC, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Green MF (2014). Impulsivity and risk taking in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*.39(2):456-63. doi: 10.1038/npp.2013.218.

Ripoll LH (2013). Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues of Clinical Neuroscience*, 15(2): 213-24

Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ (2011). Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacologie*.2011;15:1-32.

Rodríguez R, Avila C, Ponce G et al. (2006). The TaqIA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *European Psychiatry* 21:66-9.

Rodríguez-Cintas L, Daigre C, Grau-López L, Barral C, Pérez-Pazos J, Voltés N, Braquehais MD, Casas M, Roncero C. (2016). Impulsivity and addiction severity in cocaine and opioid dependent patients. *Addiction Behavior*.58:104-9. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.02.029

Roncero, J., J.A., Ramos, Collazos, F., y Casas, M. (2001). Complicaciones psicóticas del consumo de cocaína. *Adicciones*, 13(2), 179-189.

Roncero C, Daigre C, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Barral C, Pérez-Pazos J, Gonzalvo B, Corominas M, Casas M (2013). Cocaine-induced psychosis and impulsivity in cocaine-dependent patients. *Journal of Addiction Disorders*. 2013;32(3):263-73. doi: 10.1080/10550887.2013.824330.

Roncero C, Comin M, Daigre C, Grau-López L, Martínez-Luna N, Eiroa-Orosa FJ, Barral C, Torrens M, Casas M.(2014). Clinical differences between cocaine-induced psychotic disorder and psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Research*. May 30;216(3):398-403. doi: 10.1016/j.psychres.2014.01.026. Epub 2014 Jan 28.

Rolls ET, Deco G (2010). A computational neuroscience approach to schizophrenia and its onset. *Neuroscience Biobehaviour Review*. Aug;35(8):1644-53. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.09.001. Epub 2010 Sep 17.

Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I et al. (2007). Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of cluster-b personality disorder. *Alcohol Clinical Experimental Research*;31(11):1826-32

Rubio G, Jiménez M., Rodríguez-Jiménez R, Martínez I et al.(2008). The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year followup study. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 32(9):1681-1687

Saint Marie, R. L., Miller, E. J., Breier, M. R., Weber, M., & Swerdlow, N. R. (2010). Projections from ventral hippocampus to medial prefrontal cortex but not nucleus accumbens remain functional after fornix lesions in rats. *Neuroscience*, 168(2), 498-504. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.03.037

Sánchez-Hervás E., Secades-Villa R., Santonja FJ., García-Rodríguez O., Martín E., Calatayud M., García G. (2010). Abandono del tratamiento en adictos a cocaína. *Adicciones* Vol.22, Num.1 (59-64)

Santangelo G, Trojano L, Barone P, Grossi D, Vitale C (2013). Impulse control disorders and cognitive dysfunctions in patients with Parkinson's disease. *Neurology Science* 34(11):2045-6. doi: 10.1007/s10072-013-1355-3

Schneider M, Koch M (2002). The cannabinoid agonist WIN 55,212-2 reduces sensorimotor gating and recognition memory in rats. *Behavioural Pharmacology* 13(1):29-37

Scholes KE, Martin-Iverson MT (2009). Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits. *Psychopharmacology (Berl)* 207(3): 469-84. doi: 10.1007/s00213-009-1679-0

Secades R, y Fernández JR (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la drogadicción: nicotina, alcohol, cocaína y heroína. *Psicothema*, 13(3), 365-380.

Sharma L, Markon KE, Clark LA (2014). Toward a theory of distinct types of “impulsive” behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological Bulletin* 140(2):374-408. doi: 10.1037/a0034418.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal Clinical of Psychiatry*. 59 Supplement 20:22-33;quiz 34-57.

Skolnick P(2015). Biologic Approaches to Treat Substance-Use Disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(10), 628-635.

Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, y Patton JH (2009) Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385 – 395.

Stautz K, y Cooper A (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 33, 574–592. doi: 10.1016/j.cpr.2013.03.003.

Stevens L, Verdejo-García A, Goudriaan AE, Roeyers H, Dom G y Vanderplasschen W (2014). Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: A review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47, 58–72. doi: 10.1016/j.jsat.2014.01.008

Stoffers J, Vollm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K (2010). Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *European Neuropsychopharmacology* 4:479-486

Sun X, Gou H, Li F, Lu G, Song R, Yang R, Li J (2016). Y-QA31, a novel dopamine D3 receptor antagonist, exhibits antipsychotic-like properties in preclinical animal models of schizophrenia. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(3), 322–333. doi.org/10.1038/aps.2015.105

Schwarzkopf SB, McCoy L, Smith DA, Boutros NN. Test-retest reliability of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Biological Psychiatry*.34(12):896-900

Scholes-Balog KE, Martin-Iverson MT (2011). Cannabis use and sensorimotor gating in patients with schizophrenia and healthy controls. *Human Psychopharmacology*.26(6):373-85. doi: 10.1002/hup.1217

Swerdlow, N. R., Caine, S. B., Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1992). The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *Journal of Psychopharmacology*, 6 (2), 176-190

Swerdlow, N. R., & Geyer, M. A. (1993). Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculo-pontine tegmental nucleus. *Behavioral neuroscience*, 107(1), 104

Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, et al (1994). Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* 51:139–154

Swerdlow NR, Geyer MA, Perry W, Cadenhead K, Braff DL (1995) Drug screening in “normal” controls. *Biological Psychiatry* 38, 123–124. doi.org/10.1016/0006-3223(95)00056-M.

Swerdlow NR, Hartman PL, Auerbach PP. Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry*. Feb 15;41(4):452-60.

Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA (2000). Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behavioral Pharmacology*. 11(3-4):185-204

Swerdlow N, Geyer MA y Braff D (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 194-215. doi:10.1007/s002130100799.

Swerdlow NR (2013). Update: Studies of prepulse inhibition of startle, with particular relevance to the pathophysiology or treatment of Tourette Syndrome. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 37(6), 1150-1156.

Swerdlow NR, Light GA, Sprock J, Calkins ME, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Lazzaroni LC, Nuechterlein KH, Radant AD, Ray A, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Sugar CA, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Braff DL. (2014). Deficient prepulse inhibition in schizophrenia detected by the multi-site COGS. *Schizophrenia Research* 152 (2-3): 503-12

Takahashi H, Hashimoto R, Iwase M, Ishii R, Kamio Y y Takeda M (2011). Prepulse Inhibition of Startle Response: Recent Advances in Human Studies of Psychiatric Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 9(3), 102-110. doi:10.9758/cpn.2011.9.3.102

Taub E, Uswatte G, Elbert T (2002) New treatments in neurorehabilitation founded in basic research. *Natural Reviews Neuroscience* 3:228–236

Torrens, M, Fonseca, F, Eladi, J, y Farré, M. (2006). Ensayos clínicos. En: Ballesteros, J., Torrens, M., y Valderrama, J.C. (Coord.). Manual introductorio a la investigación en drogodependencias. *Formación continuada en trastornos adictivos*, 3, 57-72.

Trull TJ, Wycoff AM, Lane SP, Carpenter RW, Brown WC(2016).Cannabis and alcohol use, affect and impulsivity in psychiatric out-patients' daily lives.*Addiction*.111(11):2052-2059. doi: 10.1111/add.13471.

Valls-Solé J: 2004. Function and dysfunction of the startle reaction in humans. *Revista de Neurología*.16-30;39(10):946-55.

Veach L, Remley T, Kippers S, Sorg J (2000). Retention predictors related to intensive outpatient programs for substance use disorders. *American Journal of Drug Alcohol Abuse*; 26: 417-428.

Verdejo, A, Lawrence, AJ y Clark, L (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problema gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 777-810

.Vijayakumar L, Kumar MS, Vijayakumar V (2011). Substance use and suicide. *Current Opinion of Psychiatry*. May;24(3):197-202. doi:10.1097/YCO.0b013e3283459242

Villeneuve E, Lemelin S (2005). Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(10):1298-303.

Von Diemen L, Szobot CM, Kessler F, Pechansky F (2007). Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents.

Revista Brasileira de Psiquiatria.29(2):153-6.

Weafer J, de Wit H(2014). Sex differences in impulsive action and impulsive choice.*Addictive Behaviors*39(11):1573-9.doi: 10.1016/j.addbeh.2013.10.033

Weike AI, Bauer U, Hamm AO (2000). Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*,47:61-70

Wegener N, Koch M (2009). Behavioural disturbances and altered Fos protein expression in adult rats after chronic pubertal cannabinoid treatment. *Brain Research* 1253:81–91

Westermeyer J, Thuras P, Carlson G (2005). Association of antisocial personality disorder with psychiatric morbidity among patients with substance use disorder. *Substance Abuse*. 2005 Jun; 26(2):15-24.

Wetherill R, Jagannathan K, Hager N, Childress AR, Franklin TR (2015) Sex differences in associations between cannabis craving and neural responses to cannabis cues: implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 23:238–246

White J L, Moffitt T E, Caspi A, Bartusch DJ, Needles DJ y Stouthamer-Loeber M (1994). Measuring impulsivity and examining its relationship to delinquency. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 192–205

Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, Herrmann WM, Coppola R (2000). Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clinical Neurophysiology*. May;111(5):837-49.

Winton-Brown T, Kumari V, Windler F, Moscoso A, Stone J, Kapur S, McGuire P (2015). Sensorimotor gating, cannabis use and the risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 164 (1-3):21-7. doi:10.1016/j.schres.2015.02.017

Zanarini MC, Frankenburg FR (2001). Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind placebo controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62:849-854

Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA (2004). A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;7:903-907

Zhang L (2004). Cocaine-Induced Intracellular Signaling and Gene Expression Are Oppositely Regulated by the Dopamine D1 and D3 Receptors. *Journal of Neuroscience*, 24(13), 3344–3354. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0060-04.2004

Zoetmulder M, Biernat HB, Nikolic M, Korbo L, Friberg L, Jennum PJ(2014). Prepulse inhibition is associated with attention, processing speed, and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease.*Journal of Parkinsons Disease*.4(1):77-87. doi: 10.3233/JPD-130307

Zuckerman M, Eysenck S y Eysenck HJ (1978). Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 139–149.

Zuckerman M, Myers PL (1983). Sensation seeking in homosexual and heterosexual males. *Archives of Sexual Behavior*, 12(4):347-56