



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO SOCIODEMOGRÁFICO, EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y
NEUROIMAGEN EN UN GRUPO DE PACIENTES CON
DEPENDENCIA A COCAÍNA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Presentada por:

M^a LORETO PEYRÓ GREGORI

DIRECTORES:

Dra. D^a M^a JESÚS ROMERO GÓMEZ

Prof. Dr. D. Fco JAVIER ROMERO GÓMEZ

Valencia 2010

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.	5
ÍNDICE DE TABLAS.	6
1. PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.	9
2. INTRODUCCIÓN.	14
2.1. La Adicción como enfermedad.	14
2.1.1. Factores de riesgo y Factores de protección.	16
2.1.2. Conceptos relacionados con la adicción.	19
2.1.3. <i>Craving</i> . Conceptualización.	22
2.1.4. Psicobiología de la adicción. Sinápsis y neurotransmisión.	29
2.1.5. Circuitos neuronales y estructuras anatómicas relacionadas con las conductas adictivas.	33
2.2. Cocaína: Definición, efectos del consumo y trastornos relacionados.	36
2.2.1. Cocaína: origen y breve descripción histórica.	36
2.2.2. Definición diagnóstica de los trastornos relacionados con el consumo de cocaína y de los trastornos inducidos por el consumo de cocaína.	40
2.2.3. Efectos del consumo de cocaína.	44
2.3. Neuropsicología.	48
2.3.1. Definición de Neuropsicología.	48
2.3.2. Modelos Neuropsicológicos de adicción.	52
2.3.2.1. Modelo de sensibilización al incentivo.	52
2.3.2.2. Modelo de alostasis y estrés.	53
2.3.2.3. Modelo de la transición impulsividad-hábitos compulsivos.	54
2.3.2.4. Modelo del “Daño en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta”.	55
2.3.2.5. Modelo del marcador somático aplicado a las adicciones.	56
2.3.2.6. Modelo unificado de adicción: vulnerabilidades en los procesos de decisión.	58
2.3.3. Evaluación Neuropsicológica.	59
2.3.4. Evaluación neuropsicológica en conductas adictivas.	62
2.3.5. Deterioro neuropsicológico por efecto de la cocaína.	63
2.4. Abordaje psicológico en las adicciones.	65
2.4.1. Principales modelos de intervención en conductas adictivas.	68
2.4.1.1. El Modelo transteórico de cambio de Prochaska y DiClemente (1982) y la entrevista motivacional de Millner y Rollnick (1991).	68
2.4.1.2. Modelo de prevención de recaídas de Marlatt y Gordon (1985).	72
2.4.1.3. EL Modelo Matrix (<i>The Matrix Model</i> 2007).	72
2.5. Neuroimagen: pasado y presente.	74
2.5.1. Características del método de diagnóstico por imagen.	74
2.5.2. Imagen del Tensor de Difusión.	77
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	83
4. MATERIAL Y MÉTODO.	84
4.1. Diseño del estudio sociodemográfico y psicológico.	84
4.1.1. Participantes y criterios de selección.	84
4.1.1.1. Criterios de inclusión.	86
4.1.1.2. Criterios de exclusión.	87
4.1.2. Protocolo de actuación.	87
4.1.3. Descripción de los instrumentos de recogida de datos y de evaluación.	88
4.1.4. Tratamiento de los datos.	92

4.2. Diseño del estudio morfológico estructural.	93
4.2.1. Criterios de selección de los pacientes.	93
4.2.1.1. Criterios de inclusión.	93
4.2.1.2. Criterios de exclusión.	93
4.2.2. Criterios de selección del grupo control.	94
4.2.2.1. Criterios de inclusión.	94
4.2.2.2. Criterios de exclusión.	95
4.2.3. Registro de neuroimagen.	95
4.2.3.1. Protocolo de escaneo.	95
4.2.4. Procesamiento de imágenes.	96
4.2.5. Regiones de Interés (ROIs).	96
4.3. Análisis estadístico.	101
4.4. Aspectos éticos y legales.	102
5. RESULTADOS.	103
5.1. Estudio descriptivo sociodemográfico.	103
5.1.1. Distribución de la muestra según la edad.	103
5.1.2. Estado Civil.	103
5.1.3. Nivel de estudios.	103
5.1.4. Situación Judicial.	108
5.1.5. Motivo demanda tratamiento.	108
5.1.6. Situación de empleo actual.	108
5.1.7. Estadío de motivación al cambio.	112
5.2. Estudio analítico.	114
5.2.1. Estudio Serológico.	114
5.2.2. Estudio Hematológico.	114
5.2.3. Estudio Bioquímico.	114
5.3. Resultados referentes a la historia toxicológica.	117
5.3.1. Antecedentes familiares de consumo.	117
5.3.2. Edad de inicio del consumo y media de años de consumo.	117
5.3.3. Nivel de actividad antes de la adicción.	123
5.3.4. Entorno social.	125
5.3.5. Habilidades propias.	125
5.3.6. Habilidades sociales.	128
5.3.7. Disparadores de consumo.	130
5.3.8. Personas con las que inicia el consumo.	130
5.3.9. Tipo de tratamiento prescrito.	133
5.5. Correlaciones entre variables psicométricas.	138
5.6. Estudio estructural cerebral: DTI.	138
5.7. Correlaciones entre variables psicométricas y DTI.	148
6. DISCUSIÓN.	150
6.1. Estudio sociodemográfico.	150
6.2. Estudio DTI.	154
7. CONCLUSIONES.	160
8. BIBLIOGRAFIA.	161
9. ANEXOS.	174

Dedico esta tesis a mis padres, a Salva y al profesor y buen amigo Javier

Monleón Alegre.

AGRADECIMIENTOS

A Sergio, Loreto, Carla y Marta por no dar importancia más que a lo que verdaderamente tiene.

Al Profesor Francisco J. Romero Gómez, director de tesis, gracias por todo, por tu apoyo, por tu paciencia y por tu empeño en que esta tesis haya visto la luz.

A la Dra. M^a Jesús Romero Gómez, sin tu ayuda este trabajo no hubiese sido posible.

A Samuel gracias por estar siempre ahí.

A Carmina, por hacer que me sienta una más del equipo, por tu generosidad, por tu disponibilidad y por ser una psicóloga tan cuidadora.

A Amparo, a Pili y a Pilar por dejarme compartir sus pacientes, sus historias, sus despachos...

A Pepa por ser tan facilitadora y a M^a Victoria por tu discreción para comunicar la urgencia de la entrega.

A mis chicas y amigas Inma, Eva, Olga, Ana, Lucía, por vuestros ánimos.

A los sujetos objeto de estudio, sin los cuales nuestro trabajo no tendría razón de ser.

A la Unidad de RM (ERESA) del Hospital Arnau de Vilanova y a la Unidad de Conductas Adictivas de Paterna.

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Estado Civil de los pacientes del estudio. _____	105
Tabla 2. Nivel de estudios de los pacientes. _____	107
Tabla 3. Motivo demanda tratamiento de los pacientes del estudio. _____	109
Tabla 4. Situación de empleo actual de los pacientes del estudio. _____	110
Tabla 5. Estadío de motivación al cambio en la población estudiada. _____	113
Tabla 6. Valores hematológicos relevantes de los pacientes del estudio. _____	115
Tabla 7. Valores bioquímicos de las muestras sanguíneas de los pacientes del estudio. ____	116
Tabla 8. Antecedentes familiares de consumo en los pacientes del estudio. _____	118
Tabla 9. Edad de inicio de consumo de las diferentes sustancias en los pacientes del estudio. _____	119
Tabla 10. Media años de consumo de las diferentes sustancias mencionadas en los pacientes del estudio. _____	121
Tabla 11. Modificación de la actividad como consecuencia de la adicción en los pacientes del estudio. _____	124
Tabla 12. Entorno social de los pacientes del estudio. _____	126
Tabla 13. Habilidades propias de los pacientes del estudio. _____	127
Tabla 14. Habilidades sociales de los pacientes del estudio. _____	129
Tabla 15. Disparadores de consumo de los pacientes del estudio. _____	131
Tabla 16. Tipo de tratamiento prescrito a los pacientes del estudio. _____	134
Tabla 17. Puntuaciones en impulsividad de los pacientes del estudio. _____	136
Tabla 18. Promedio y desviación típica de los valores de FA en las siete regiones estudiadas del grupo control, grupo de pacientes y la comparación entre grupos mediante ANOVA. ____	141
Tabla 19. Promedio y desviación típica de los valores de FA en las siete regiones de los dos subgrupos de pacientes correspondientes al RCQ y la comparación entre los subgrupos mediante ANOVA. _____	146

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Mapa área Departamento 6 de Salud Valencia Arnau de Vilanova. _____	85
Figura 2. Localización anatómica de cortex orbitofrontal. _____	97
Figura 3. ROI en sustancia blanca del cíngulo anterior. _____	98
Figura. 4. Medidas de los ROIs en la rodilla, cuerpo y esplenio del cuerpo caloso. _____	99
Figura 5. Distribución etaria del grupo de pacientes del estudio. _____	104
Figura 6. Distribución en % del estado civil de los pacientes del estudio. _____	106
Figura 7. Situación de empleo actual de los pacientes del estudio. _____	111
Figura 8. Estadío de motivación al cambio en la población estudiada. _____	113
Figura 9. Histograma de barras comparativo entre la edad de inicio de consumo y años de consumo de diferentes sustancias en los pacientes del estudio. _____	120
Figura 10. Datos comparativos entre los sujetos que solo prueban la droga y los que consumen asiduamente, en los pacientes del estudio. _____	122
Figura 11. Personas con las que inician el consumo los pacientes del estudio. _____	132
Figura 12. Tipo de tratamiento prescrito a los pacientes del estudio. _____	135
Figura 13. Representación gráfica de las puntuaciones en impulsividad de los pacientes del estudio en comparación con la población sana. _____	137
Figura 14. Representación gráfica de la correlación entre el nivel de actividad e impulsividad total de los pacientes del estudio. _____	139
Figura 15. Representación gráfica de la correlación entre habilidades propias e impulsividad total de los pacientes del estudio. _____	140
Figura 16. Histograma de barras del promedio de los valores de FA en el grupo control para cada una de las siete localizaciones mostrando diferencias significativas en el siguiente orden: Esplenio > Rodilla > IF = Cuerpo > CA. _____	142
Figura 17. Histograma de barras del promedio de los valores de FA en el grupo de pacientes para cada una de las siete localizaciones mostrando diferencias significativas en el siguiente orden: Esplenio > Rodilla > CA = Cuerpo > IF. _____	143
Figura 18. Histograma de barras comparativo de los promedios y desviaciones típicas de los valores de FA en el grupo de controles y pacientes para cada una de las siete localizaciones mostrando las diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$). _____	145

Figura 19. Histograma de barras comparativo del promedio y desviación típica de los valores de FA de la SB del CA izquierdo en el grupo de controles y los dos subgrupos de pacientes según el RCQ, mostrando las diferencias significativas (*). _____ **147**

Figura 20. Representación gráfica de la correlación negativa entre la Impulsividad Cognitiva y la FA de la SB inferior frontal derecha de los pacientes del estudio. _____ **149**

1. PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

En España, al igual que en otros países del mundo, el número de personas adictas y afectadas por el consumo de cocaína se ha incrementado significativamente en las últimas décadas. Este incremento en la prevalencia de consumo de cocaína se ha visto reflejada en los datos recogidos en informes de organismos e instituciones, tanto a nivel internacional por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, 2006) el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), como en los datos nacionales recogidos por las encuestas que periódicamente realiza en España la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de drogas, entre otros (EDADES, 2007) (ESTUDES, 2006-2007, ESTUDES, 2008), (OEDT, 2009).

La cocaína es en la actualidad, después del cannabis, la droga ilegal de mayor consumo en el mundo. En Europa se estima que 13 millones de europeos la han consumido al menos una vez en la vida, 4 millones la han consumido en el último año y 1,5 millones la han consumido en el último mes (OEDT, 2009). Este consumo es particularmente elevado entre jóvenes varones (15-34 años). En cuanto a las diferencias intersexuales la proporción entre hombres y mujeres consumidores de cocaína es más elevada en los hombres en una proporción de (5:1). La edad media de dichos consumidores, también se encuentra entre las más elevadas de pacientes en tratamiento por consumo de drogas (OEDT, 2009).

La estimación de la prevalencia del consumo de cocaína durante el último año es más baja en los adultos jóvenes en la Unión Europea que en Australia y los Estados Unidos, no obstante España y Reino Unido presentan cifras más elevadas que Australia y solo España indica una estimación mas elevada que Estados Unidos.

Así pues, en España y Reino Unido, el consumo de cocaína, se incrementó enormemente en los últimos años de la década de 1990, antes de evolucionar hacia una tendencia más estable, aunque todavía en general en alza (OEDT, 2009).

En general, la población española percibe que es bastante fácil acceder a las drogas de comercio ilegal en un plazo de 24 horas. El 39 % de la población española entre 15-64 años, consideró, en el momento de realizar la encuesta, que es fácil o relativamente fácil conseguir cualquiera de las principales drogas de comercio ilegal (heroína, cocaína, éxtasis, alucinógenos o cannabis) en un plazo de 24 horas. El 48,9 % consideró que es fácil o relativamente fácil conseguir cocaína.

La Encuesta Domiciliaria (EDADES, 2005-2006) señaló entre sus conclusiones más importantes el mantenimiento de la tendencia creciente del consumo de cocaína y el menor aumento de la disponibilidad percibida de la mayor parte de las drogas ilegales. La Encuesta Domiciliaria 2007-2008 pone de manifiesto que se ha producido un cambio de tendencia, constatándose un descenso en la disponibilidad percibida de las sustancias psicoactivas ilegales.

En cuanto a los últimos datos el OEDT 2009, parece no haber respaldado los indicios de estabilización en el consumo de cocaína entre los jóvenes adultos a los que se hacía referencia en el Informe anual de 2006.

En cuanto a la demanda de tratamiento, la cocaína seguida de los opiáceos y el cannabis, es la droga que con más frecuencia se declara como razón por la cual se inicia un tratamiento de desintoxicación en Europa. En España, en lo que se refiere a las urgencias hospitalarias relativas al consumo no médico de sustancias psicotrópicas, el sistema nacional de notificación de urgencias, informó que la cocaína era la sustancia más frecuentemente consumida (en el 59% de los casos), seguida por el cannabis (31 %), los sedantes (28 %) y la heroína (22 %).

La adicción y el consumo de drogas es un fenómeno complejo multidisciplinar, que se ha intentado explicar desde diversos ámbitos científicos. En los últimos años se ha intentado esclarecer qué factores pueden considerarse desencadenantes de la adicción y qué factores pueden “proteger” al sujeto, haciéndole “resistente” a la enfermedad. Se ha estudiado los factores biológicos, de personalidad, los procesos de aprendizaje involucrados, las influencias culturales, la importancia de la interacción social...etc. Sin embargo, diversas fuentes (estudios preclínicos en animales, farmacológicos, neuropsicológicos, de neuroimagen) destacan la importancia de las alteraciones cognitivas y emocionales que se producen sobre el funcionamiento cerebral por efecto del consumo en personas que consumen drogas. A lo largo de los últimos años se ha estudiado los cambios neurobiológicos en pacientes con problemas de drogas (alcohol, cocaína, heroína,..), el daño cerebral (Mann et al., 2001) y las principales áreas cerebrales implicadas en este tipo de trastornos (George et al., 2001).

Se ha incrementado de forma significativa el interés por conocer los correlatos neuropsicológicos y neuroanatómicos del consumo de distintas drogas, especialmente aquellos relacionados con las funciones ejecutivas (vigilancia, autocontrol, toma de decisiones) y el proceso de toma de decisiones de la persona adicta a las sustancias. El interés reside en encontrar evidencias que justifiquen la conducta adictiva como una enfermedad en la que el funcionamiento cognitivo se ve “deteriorado”, partiendo de la premisa de que los últimos avances de la investigación neurocientífica, han revelado que la dependencia de sustancias es un trastorno crónico recidivante, con una base biológica y genética que no se debe únicamente a la falta de voluntad o deseo de abandonar el consumo, tal y como se señala en el informe sobre Neurociencia del consumo y

dependencia de sustancias psicoactivas, elaborado por la Organización Mundial de la salud (2005).

En la adquisición y el mantenimiento de la conducta animal y humana están implicados entre otros, los procesos de aprendizaje (condicionamiento clásico y operante), memoria, atención, toma de decisiones, motivación..etc. Las conductas que resultan adaptativas o aquellas en las que consideramos que obtenemos más beneficios que repercusiones negativas, una vez adquiridas, se mantienen en el repertorio conductual. Sin embargo, la adicción repercute en el funcionamiento de algunos procesos cognitivos de forma que los individuos mantienen sus conductas pese a resultar nocivas y poco adaptativas. Por ello nos preguntamos ¿Qué déficits neurobiológicos se observan en el funcionamiento cognitivo de las personas adictas a cocaína? ¿Qué influencia tiene el entorno social sobre las conductas de los sujetos adictos? ¿Qué factores sociodemográficos son comunes en las historias de los adictos que les inducen a probar una determinada droga?

Cuando una persona consume droga por primera vez (para divertirse, por experimentar nuevas sensaciones etc...), toma una decisión libre.

Conocemos las conductas denominadas “de riesgo” relacionadas con la adicción por las drogas. Tienen que ver con decisiones que tomamos (consumir en una fiesta con amigos, por ejemplo) y sabemos que estas conductas son negativas para nuestra salud ¿Por qué no las cambiamos? ¿Por qué el adicto a la cocaína no puede dejar de consumir, cuando esto puede llevarle a consecuencias nefastas en su vida? La respuesta a esta pregunta es muy compleja. Los consumidores de drogas tienden a elegir el consumo de sustancias, a pesar de ser conocidas las consecuencias negativas que tienen para su salud física y psicológica, y para sus relaciones laborales, familiares y sociales (Bechara, 2001).

A pesar del gran potencial adictivo de algunas drogas, no todas las personas que consumen o han consumido alguna vez se vuelven adictos (O'Brien and Anthony, 2005) .

Los efectos del consumo de drogas dan lugar a alteraciones y adaptaciones neuronales duraderas que pueden afectar al funcionamiento de diversos mecanismos motivacionales, emocionales, cognitivos, y ejecutivos, y contribuir al desarrollo y la cronificación de procesos adictivos (Volkow et al., 2004).

La adicción, enfermedad crónica, es definida como un uso compulsivo de la droga a pesar de las consecuencias negativas (Hyman, 2005).

La motivación se entiende como un conjunto de procesos complejos afectivos y cognitivos que determinan la actividad y activación de numerosas zonas cerebrales (Dachesky, 2008).

En relación a los aspectos que han sido revisados, esta tesis se propone explorar los correlatos neuropsicológicos (cognitivos y no cognitivos) y su relación con los datos sociodemográficos de un grupo de pacientes consumidores de cocaína que solicitan tratamiento ambulatorio en la Comunidad Valenciana.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. La Adicción como enfermedad.

Durante el siglo XX, los científicos que estudiaban el abuso de drogas trabajaban bajo la sombra de mitos poderosos y conceptos erróneos sobre la naturaleza de la adicción. Cuando la ciencia comenzó a estudiar la adicción en la década de los treinta, se pensaba que las personas adictas a las drogas no tenían fuerza de voluntad. Esos puntos de vista formaron la respuesta de la sociedad al abuso de drogas, tratándolo más como un problema moral que como un problema de salud, lo que provocó que se pusiera el énfasis en las acciones punitivas en lugar de las preventivas y terapéuticas. Hoy, gracias a la ciencia, nuestros puntos de vista y respuestas al abuso de drogas han cambiado. Los descubrimientos innovadores sobre el funcionamiento del cerebro han revolucionado nuestro entendimiento de la drogadicción, permitiéndonos responder cada vez más eficazmente al problema.

Como resultado de las investigaciones científicas, sabemos que la adicción es una enfermedad que afecta al cerebro, tanto a sus estructuras como a sus funciones.

Han sido identificados muchos de los factores biológicos y ambientales implicados en la conducta adictiva y se están investigando las variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo y progreso de esta enfermedad. Los científicos usan estos conocimientos para desarrollar enfoques eficaces para la prevención y el tratamiento, que disminuyan las consecuencias que el abuso de drogas ejerce sobre los usuarios, sus familias y las comunidades (Volkow, 2005).

La Adicción a las drogas es una enfermedad crónica del cerebro, en la que a menudo se producen recaídas. Se caracteriza por la búsqueda y el uso compulsivo de drogas a pesar de las consecuencias nocivas que provoca en

la vida del adicto y de los problemas que le ocasiona. La drogadicción se considera una enfermedad del cerebro porque el abuso de drogas produce cambios en la estructura y en el funcionamiento del mismo. Si bien es cierto que en la mayoría de las personas la decisión inicial de tomar drogas es voluntaria, con el tiempo los cambios en el funcionamiento cognitivo, causados por el continuo consumo de drogas, pueden afectar el auto-control y la habilidad del usuario para tomar decisiones voluntarias adecuadas. Debido a estos cambios, dejar de consumir se convierte en una meta compleja.

Afortunadamente hay tratamientos que ayudan a contrarrestar los efectos de la adicción y ayudan a recuperar el control. La mejor manera de asegurar el éxito para la mayoría de los pacientes es la combinación de tratamiento farmacológico con la terapia cognitivo-conductual. Igual que otras enfermedades crónicas como la hipertensión, la diabetes o el asma, la adicción puede tratarse con éxito.

La idea de que la mayoría de las drogas producen una sensación intensa de “placer” es bien conocida por la mayor parte de la población. Algunas personas inician el consumo por esta razón. En el caso de la cocaína, tras el “high”, el sujeto experimenta sentimientos de poder, autoconfianza y energía. Otros sujetos, sin embargo, consumen para disminuir los sentimientos de angustia asociados a su enfermedad (fobia social, ansiedad, trastornos relacionados con el estrés, depresión); algunos deportistas inician el consumo por mantener determinado nivel de actividad... etc. En general, las personas comienzan a consumir drogas por diferentes razones: para sentirse bien, para tener un mayor nivel de actividad o rendir mejor, para evadirse de un problema o de una enfermedad, por curiosidad o “porque los demás lo hacen”, entre otras razones.

2.1.1. Factores de riesgo y Factores de protección.

El riesgo de desarrollar la adicción depende entre otras cuestiones de la presencia de los llamados factores de riesgo y de protección. Esto explica, en parte, porqué algunas personas tras un consumo experimental se convierten en adictos y otras no. Nora Volkow, directora del NIDA, en el acto académico de investidura como doctora Honoris Causa por la Universidad Cardenal Herrera de Valencia celebrado en Julio de 2007, señaló que “no se escoge ser adicto, se escoge experimentar con drogas, sobre todo en la adolescencia, que es el período más vulnerable para el consumo experimental y para la drogadicción” Un gran porcentaje de jóvenes prueba las drogas, unos se convertirán en abusadores, otros en adictos y otros no volverán a consumir. Volkow reconocía la existencia de la predisposición genética hacia el consumo, así como la importancia en esta trayectoria de los factores ambientales: “La diferencia en la trayectoria hacia la adicción tiene que ver con un proceso biológico. Pero muchas de estas trayectorias genéticas requieren un componente ambiental para que se desarrollen. Tanto nuestros genes como el medio ambiente modulan el desarrollo de nuestro cerebro y de esta manera nos pueden hacer más o menos hábiles para controlar nuestros impulsos y emociones”.

Se entiende por factor de riesgo «un atributo y/o característica individual, condición situacional y/o contexto ambiental que incrementa la probabilidad del uso y/o abuso de drogas (inicio) o una transición en el nivel de implicación con las mismas (mantenimiento)». Contrariamente, se conoce como factor de protección «un atributo o característica individual, condición situacional y/o contexto ambiental que inhibe, reduce o atenúa la probabilidad del uso y/o abuso de drogas o la transición en el nivel de implicación con las mismas».

Son muchos los autores que han clasificado los factores de riesgo y de protección. En la revisión de (Muñoz-Rivas and Graña, 2000) los ordenan en los siguientes grupos de factores:

Factores ambientales/contextuales: Leyes y normas favorables hacia el consumo, disponibilidad de la droga, estatus socioeconómico, lugar de residencia y desorganización del barrio.

Factores individuales: Factores genéticos, factores biológico-evolutivos (sexo, edad), factores psicológicos (depresión y ansiedad, características de personalidad como búsqueda de sensaciones y personalidad antisocial), actitudes favorables hacia la droga, ausencia de valores ético-morales.

Factores de socialización: Factores relacionados con la influencia del grupo de iguales (relación con compañeros consumidores e identificación con grupos desviados), rechazo por parte de los iguales y variables moduladoras como el apego y la intimidad.

Factores de riesgo escolar: Abandono escolar, fracaso económico y tipo y tamaño de la escuela.

Después de llevar a cabo una revisión exhaustiva de los mismos se concluye que el uso precoz de drogas y el posterior abuso de las mismas depende de la existencia de leyes o normas sociales tolerantes hacia el uso de alcohol u otras drogas o hacia comportamientos desviados; el tener un mayor acceso a las sustancias adictivas o que éstas estén más disponibles para su consumo indiscriminado; el estar en una situación de privación económica importante como el hacinamiento o el chabolismo; el residir en barrios con carencias de recursos o servicios públicos, con una alta densidad de población y con porcentajes altos de delincuencia y marginalidad; el pertenecer a familias con un historial previo de consumo de alcohol y otras drogas; el iniciarse a una edad temprana en el consumo

de sustancias; un bajo nivel de satisfacción personal al inicio del consumo, la presencia de estados afectivos y una alta frecuencia de trastornos del estado de ánimo; la presencia en la infancia o la adolescencia (13 años) de rasgos de personalidad tales como la agresividad, el aislamiento social, la personalidad depresiva, la impulsividad, la introversión y la desadaptación social, una baja resistencia a la frustración y búsqueda constante de emociones, satisfacciones y aventuras; la presencia en la infancia de problemas de conducta de carácter antisocial y trastornos como la hiperactividad o trastornos por déficit de atención; el mantener actitudes permisivas o favorables hacia el consumo de sustancias o hacia el peligro que éste puede llegar a suponer; la ausencia de valores ético-morales, el predominio de valores personales en ausencia de valores prosociales y tradicionales (religión), una alta tolerancia a la desviación, una fuerte necesidad de independencia, la ausencia de normas y la escasa interiorización de las demandas sociales de autorregulación de impulsos; el pertenecer a familias monoparentales; el ser hijo/a de trabajadores no cualificados o parados; la existencia de pautas de manejo familiar inconsistentes con expectativas poco claras para la conducta deseada y la ausencia de reforzamiento contingente a la misma, un estilo familiar autoritario o permisivo; la ausencia de conexión padres-hijo/a, relaciones afectivas deterioradas o inconsistentes; la comunicación familiar pobre o inexistente; la pertenencia a hogares con alto nivel de conflicto (ej., frecuentes disputas matrimoniales, violencia entre los miembros de la familia); el uso de drogas por parte de los padres, actitudes permisivas con respecto al uso de sustancias; la asociación con compañeros consumidores de drogas, fuerte implicación emocional con respecto al grupo de iguales; la identificación con grupos no convencionales; y, el fracaso escolar, un bajo rendimiento escolar o el abandono temprano de la escuela (Becoña-Iglesias, 2000).

2.1.2. Conceptos relacionados con la adicción.

En general, se define como Trastorno Adictivo (Ley 3/1997, 1997), aquel patrón desadaptativo de comportamiento que provoca una dependencia física, psíquica o ambas, a una sustancia o conducta determinada, repercutiendo negativamente en su entorno y en las esferas psicológica, física y social.

La característica esencial de la dependencia de sustancias consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, de comportamiento y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas importantes relacionados con ella. Aunque no está incluida específicamente en los criterios diagnósticos, la necesidad irresistible de consumo (*craving*) se observa en la mayoría de los pacientes con dependencia de sustancias (APA, 2002) (DSM-IV-TR).

Según criterios DSM-IV-TR, la dependencia se define como un grupo de tres o más de los síntomas enumerados a continuación, que aparecen en cualquier momento dentro de un mismo periodo de doce meses:

(1) Tolerancia: se define como la necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar la intoxicación (o el efecto deseado) o una notable disminución de los efectos de la sustancia con su uso continuado a las mismas dosis. El grado en que se desarrolla tolerancia varía ampliamente según la sustancia.

(2) Abstinencia: se manifiesta por un cambio de comportamiento desadaptativo, con concomitantes cognoscitivos y fisiológicos, que tienen lugar cuando la concentración en la sangre o los tejidos de una sustancia disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prolongado de grandes cantidades de esa sustancia. Después de la aparición de los desagradables síntomas de abstinencia, el sujeto toma la sustancia a lo largo del día para eliminarlos o aliviarlos, normalmente desde que se

despierta. Los síntomas de abstinencia, que son generalmente opuestos a los efectos agudos de la sustancia, varían mucho según la clase de sustancia y se proponen distintos criterios diagnósticos para la mayoría de ellas.

Ni la tolerancia ni la abstinencia son condiciones necesarias ni suficientes para establecer un diagnóstico de dependencia de sustancias. No obstante, para la mayoría de sustancias, los antecedentes de tolerancia o abstinencia previa se asocian a un curso clínico más grave.

(3) La sustancia, es tomada por el sujeto con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo de tiempo 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) El sujeto emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la misma o en la recuperación de sus efectos.

(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 los problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de sustancias.

El abuso de sustancias se caracteriza por un patrón desadaptativo de consumo que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno ó más de los ítems siguientes, durante un periodo de 12 meses:

(1) Incumplimiento de obligaciones importantes.

(2) Consumo repetido en situaciones en que hacerlo es físicamente peligroso.

(3) Problemas legales múltiples.

(4) Problemas sociales e interpersonales recurrentes.

La abstinencia va asociada con frecuencia, aunque no siempre, a la dependencia de sustancias. Muchos de los sujetos con abstinencia a determinadas sustancias presentan una necesidad irresistible (*craving*) de volver a tomar la sustancia para reducir los síntomas.

El síndrome específico de la sustancia provoca un malestar o un deterioro de la actividad laboral y social o en otras áreas importantes de la actividad del sujeto. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Los signos y síntomas de la abstinencia varían de acuerdo con la sustancia empleada, y muchos empiezan de forma opuesta a los observados en la intoxicación por esta misma sustancia. También afectan a los síntomas de abstinencia la dosis, duración y otros factores como la presencia de otras enfermedades. Los síntomas de abstinencia, aparecen cuando las dosis se reducen o dejan de tomarse, mientras que los signos y síntomas de la intoxicación mejoran cuando se interrumpe el consumo de la sustancia.

El consumo de sustancias es con frecuencia un componente asociado a la aparición de síntomas propios de los trastornos mentales. Los trastornos relacionados con sustancias también son frecuentes en muchos trastornos mentales y complican su curso y tratamiento.

2.1.3. *Craving*. Conceptualización.

Hasta el s. XIX el estudio de la actividad mental era una rama de la filosofía y el método que se utilizaba para entender la actividad mental era la introspección. A mediados del s. XIX aparece una rama de la psicología experimental que se ocupó básicamente del estudio de la sensación, es decir, estudiar la secuencia de fenómenos por los que un estímulo origina una respuesta subjetiva. Wundt y sus colaboradores identificaron dos elementos básicos de la vida mental: sensaciones y sentimientos. Para ellos, los complejos y cambiantes procesos mentales resultaban de las conexiones o de síntesis creativas de esos elementos, más no en el sentido clásico de la física mecanicista. Para Wundt, las sensaciones y sentimientos no eran solamente elementos que chocan e interactúan. Al igual que John Stuart Mill, adoptó un modelo de la mente que enfatizaba los principios químicos en lugar de los mecánicos. Para Wundt la mente es una fuerza creativa, dinámica, volitiva, debe entenderse a través del análisis de su actividad.

A finales del s. XIX los psicólogos volvieron a analizar las experiencias subjetivas en sí mismas y desarrollaron sencillos medios experimentales para estudiar el aprendizaje y la memoria.

Se amplió la psicología experimental a los procesos mentales superiores, apareció entonces una nueva corriente empírica llamada conductismo cuyo principal representante fue J.B. Watson.

Los conductistas, interesados en medir respuestas observables ante estímulos controlados, consideran irrelevantes para el estudio científico de la conducta, los procesos que intervienen entre el “input” del estímulo y el “output” comportamental, por lo que ignoran los procesos cerebrales que subyacen a la percepción, pensamiento, atención, acción etc.

"Entendemos por respuesta todo lo que el animal hace, como volverse hacia o en dirección opuesta a la luz, saltar al oír un sonido, o las

actividades más altamente organizadas, por ejemplo: edificar un rascacielos, dibujar planos, tener familia, escribir libros".

Watson tomará como unidad de análisis, el paradigma estímulo-respuesta (E-R), en donde se entiende por estímulo a cualquier factor externo o cambio en la condición fisiológica del animal y por respuesta, la reacción o conducta frente a tal estímulo. El método empleado será el de las ciencias naturales, es decir la experimentación u observación controlada.

Es a partir de la década de 1960 cuando los fundadores de la psicología cognitiva señalan las limitaciones del conductismo y ponen de manifiesto que la percepción modela la conducta y que la percepción en sí misma es un proceso constructivo, que no sólo depende de la información intrínseca del estímulo sino también de la estructura mental de quien la percibe.

Así la psicología cognitiva se centra en analizar los procesos cerebrales que intervienen entre el estímulo y la conducta. Están por tanto, interesados en seguir el flujo de la información sensorial, información que llega a través de los sentidos, desde su transducción por los receptores sensoriales hasta su eventual representación interna en el encéfalo, para ser utilizada en la memoria y en la acción.

La idea de una representación interna, implica que cada acto perceptivo o motor, correlaciona con un patrón de actividad cerebral característico en un conjunto específico de células interconectadas, es decir que todo lo que sentimos, decimos, pensamos o hacemos, es producto de la actividad nerviosa, de la interacción entre millones de neuronas que forman nuestro cerebro.

El desarrollo de la psicología cognitiva se acompañó de un progreso importante en la neurociencia, así como de adelantos en los métodos de neuroimagen, lo que ha permitido el estudio directo de las

representaciones internas sensoriales y motoras. La actividad mental por tanto puede ser conocida a partir del estudio de mapas cerebrales neuronales.

Las aportaciones de la psicología cognitiva, han jugado cada vez más un importante papel en la investigación y tratamiento de la adicción a drogas, enfatizando la necesidad de comprensión, regulación e interpretación del *craving* como parte de una aproximación estructurada del tratamiento. En pocos años los trastornos por uso de sustancias han pasado de enfoques casi exclusivamente sociales a ocupar un lugar importante en el cuerpo de las neurociencias, debido probablemente a la existencia de interés sobre el conocimiento del cerebro.

En esta línea, surgirán aproximaciones importantes para una mayor comprensión de los procesos cognitivos; así como de las aproximaciones comportamentales y clínicas surgirá un mayor entendimiento de la capacidad del procesamiento del cerebro, permitiéndonos conocer más y mejor al hombre, tanto en su condición normal como patológica.

Uno de los fenómenos más importantes asociados a la utilización de drogas es sin ninguna duda el *craving*. Existe una gran cantidad de términos para describir esa experiencia subjetiva señalada por los consumidores de distintas sustancias de abuso cuando no tienen la sustancia disponible o cuando están intentando mantener la abstinencia, términos como: *urge, desire, wanting, liking, needing*, (Perez de los Cobos et al., 1996). Actualmente conocemos que con el *craving* se producen cambios a nivel fisiológico; se activan una serie de estructuras relacionadas con las funciones motivacionales y de conducta social: los núcleos caudado y acumbens, el tálamo, la amígdala, los cortex orbital, frontal-dorsolateral, cíngulo anterior e insular (Guardia et al., 2001).

Respecto a la utilización del *craving* como criterio diagnóstico en la dependencia a sustancias, en el DSM-IV-TR no se considera como tal, pero

como indicábamos anteriormente, sí se señala que es un fenómeno que con probabilidad aparecerá en los problemas de dependencia. En este manual DSM-IV-TR se define el *craving* como fuerte impulso de consumir una sustancia. En la CIE-10 se define como un fuerte deseo o impulso a consumir una sustancia, y sí es considerado como un criterio diagnóstico.

Con respecto a la definición de *craving*, todavía no existe una definición clara y aceptada unánimemente del mismo.

La conceptualización del *craving* se inscribe dentro de diversos modelos teóricos, que discrepan precisamente por la ausencia de un modelo conceptual único, que explique el papel que juegan los diferentes factores que constituyen el fenómeno del *craving* en el desarrollo de la adicción.

Los modelos más relevantes para el estudio del *craving* son los basados en las teorías del condicionamiento, los modelos cognitivos, los fenomenológicos, el modelo de sensibilización del incentivo, el de regulación homeostática y el modelo de regulación tónico-fásica del sistema dopaminérgico.

Todos los modelos consideran la implicación en el consumo de los estados afectivos, atribuyéndole al *craving* características motivacionales (Jimenez et al., 2002).

Algunos autores distinguen entre *craving* e impulso, describiendo el primero como la sensación subjetiva (deseo, necesidad, arousal físico, arousal emocional) de deseo por conseguir el estado psicológico inducido por las drogas; mientras que el impulso se describe como el determinante conductual de búsqueda y consumo de la sustancia.

En sus primeras concepciones el *craving*, hacía referencia al deseo irrefrenable por el consumo o ansia de la droga. Representa un deseo muy intenso por una experiencia concreta del tipo como: comer, bailar, sexo... La realización del deseo se alcanzaría con la consumación, el medio de conseguirlo sería el acto consumatorio.

El impulso se conceptualiza como la consecuencia instrumental del *craving*, la intención conductual para verse implicado en una conducta consumatoria específica. El objetivo último del impulso es reducir el estado que lo ha instigado (*craving*). Los *cravings* y los impulsos por el consumo tienden a ser automáticos y llegan a ser “autónomos”, es decir, pueden continuar incluso aunque la persona intente suprimirlos. Dadas estas características, el abordaje del *craving* resulta fundamental en el tratamiento de las personas con dependencia a drogas.

El *craving* por el consumo, es uno de los factores más importantes de abandono terapéutico y es el causante de las recaídas en el consumo, después de largos periodos de abstinencia, sobre todo porque resurgen durante y después del tratamiento. Algunos autores (Beck et al., 1999) proponen la existencia de distintos tipos de *craving*:

1.- Como respuesta a los síntomas de abstinencia.

Las personas con una tasa y frecuencia alta de consumo, suelen experimentar una disminución en el grado de satisfacción que encuentran en el uso de la sustancia, pero con un incremento de la sensación de malestar interno cuando dejan de consumirla. En estos casos, el *craving* toma la forma de necesidad de sentirse bien de nuevo (refuerzo negativo, alivio de síntomas negativos).

2.- Como respuesta a la falta de placer.

Implica los intentos de los pacientes por mejorar sus estados de ánimo de la forma más rápida e intensa posible. Se trata de una forma de automedicación para aquellos momentos en que el individuo se encuentra aburrido, decaído o no tiene habilidades para afrontar distintas actividades (búsqueda de refuerzo positivo).

3.- Como respuesta condicionada a las señales asociadas a la sustancia.

Los pacientes que han abusado de sustancias, han aprendido a asociar algunos estímulos que en principio serían considerados neutros, con la intensa recompensa obtenida con el consumo. Estos estímulos son capaces de inducir *craving* de forma automática.

4.- Como respuesta a los deseos hedónicos.

Los pacientes experimentan en ocasiones el inicio del *craving* cuando desean aumentar una experiencia positiva. En su historia de consumo han desarrollado comportamientos (p. ej. sexo y droga) con gran nivel de satisfacción; la posibilidad de repetir tales experiencias puede precipitar el *craving* (procesos de condicionamiento).

Otros autores como (Early, 1991), conceptualizan y distinguen de forma similar cuatro tipos de deseo o querencia de droga:

1.-Uso reforzado: aparecería durante la fase de consumo y desaparecería al abandonarlo.

2.-Interoceptivo: aparecería en el mes posterior al cese del consumo y se desencadenaría por síntomas corporales o pensamientos.

3.-Encubierto: hasta dos meses después del cese del consumo y caracterizado por inquietud y un sentido falso de confianza de que ya no se desea la droga.

4.-Condicionado a señales externas e internas: permanecería hasta dos años después del cese del consumo y estaría desencadenado por estímulos externos (señales visuales, olfativas, sonidos) e internos (pensamientos, sensaciones).

Lo anteriormente descrito pone de manifiesto las distintas conceptualizaciones del *craving* así como las diferentes formas de

clasificarlos; no obstante, existen una serie de elementos que son comunes a todas ellas (Sánchez-Hervas et al., 2001) como son:

a.-El deseo o *craving* a drogas forma parte de la adicción.

b.-El deseo o *craving* se intensifica si el individuo recibe el impacto de señales asociadas al consumo de drogas.

c.- Es fundamental enseñar a los pacientes a analizar, afrontar y manejar sus deseos y, a observar como desaparecen sin necesidad de consumo.

La medición del *craving*, es complicada, sin embargo su evaluación es necesaria para ayudar a clínicos e investigadores a planificar los tratamientos y predecir la recaída.

Hasta hace poco, para la medición del *craving* a la cocaína, se han utilizado diferentes instrumentos. Inicialmente fue medido utilizando escalas de tipo analógico visual en las que se pregunta al sujeto por su deseo de consumir como la escala “*Cocaine Craving Scale*” de (Gawin and Kleber, 1984), en uno de los extremos de la línea se sitúa la ausencia de deseo y en el otro el deseo muy intenso, esta escala y otras han sido relegadas por sus limitaciones (Perez de los Cobos et al., 1996, Tiffany et al., 2000), utilizándose en la actualidad escalas más amplias como la de (Weiss et al., 1995) en la que el *craving* se considera como un fenómeno multidimensional, dinámico y episódico (se explicará la escala más detenidamente en el apartado material y método).

2.1.4. Psicobiología de la adicción. Sinápsis y neurotransmisión.

El sistema nervioso central está formado por gran cantidad de células nerviosas individuales conocidas como neuronas, son células individuales muy cercanas entre ellas no formando una estructura continua, sino que aparece entre ellas una pequeña distancia, el espacio que separa dos neuronas es lo que llamamos la sinápsis, es un espacio muy pequeño entre 20 y 40 nanómetros, pero a pesar de ello tiene una importancia capital en el funcionamiento del sistema nervioso.

Como toda célula, la neurona está compuesta por un cuerpo celular que contiene el núcleo y organelas, necesarios para el funcionamiento de la célula.

Desde el cuerpo celular se proyectan finos túbulos llamados neuritas: cada neurona presenta dos tipos de neuritas:

- Las dendritas que se caracterizan por ser muy ramificadas y por que reciben señales procedentes de otra célula y
- Un axón que pasa las señales a la siguiente neurona.

Una vez activada la porción del axón más próxima al cuerpo celular, la señal recorre su longitud hasta llegar al axón terminal o botón. El axón terminal está ramificado, de modo que un solo axón puede hacer contacto funcional, con muchos sitios dendríticos sobre muchas otras neuronas.

En el axón terminal encontramos las vesículas sinápticas llenas de pequeñas moléculas llamadas neurotransmisores. Cuando un impulso que viaja por un axón, alcanza el axón terminal, provoca que estas vesículas sinápticas se fusionen con la membrana presináptica y viertan su contenido en la sinápsis. El neurotransmisor se difunde a través del espacio sináptico y entra en contacto con un receptor, una molécula proteica especializada en

la membrana postsináptica, la cual reconoce y se liga con el neurotransmisor liberado, dando lugar a una respuesta.

Un neurotransmisor (NT) es una sustancia química liberada selectivamente de una terminación nerviosa por la acción de un potencial de acción (PA), que interacciona con un receptor específico en una estructura adyacente y que, si se recibe en cantidad suficiente, produce una determinada respuesta fisiológica.

Para constituir un NT, una sustancia química debe estar presente en la terminación nerviosa, ser liberada por un PA y, cuando se una al receptor, producir siempre el mismo efecto. Dependiendo del receptor, la respuesta puede ser excitatoria o inhibitoria.

Existen muchas moléculas que actúan como NT y se conocen al menos 18 NT mayores, los cuales actúan de formas distintas.

Los aminoácidos glutamato y aspartato son los principales NT excitatorios del SNC. Están presentes en la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal.

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal NT inhibitorio cerebral.

La glicina tiene una acción similar al GABA pero en las interneuronas de la médula espinal.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT) se origina en el núcleo del rafe y las neuronas de la línea media de la protuberancia y el mesencéfalo.

La acetilcolina es el NT fundamental de las neuronas motoras bulbo-espinales, las fibras preganglionares autónomas, las fibras colinérgicas postganglionares (parasimpáticas) y muchos grupos neuronales del SNC (p. ej., ganglios basales).

La dopamina es el NT de algunas fibras nerviosas periféricas y de muchas neuronas centrales (p.ej., en la sustancia negra, el diencéfalo, el área tegmental ventral y el hipotálamo).

La acción más importante que ejerce la cocaína a nivel neuroquímico es el bloqueo del transportador de dopamina (Koob, 1999) o lugar de la membrana sináptica encargado de retirar el neurotransmisor de la sinapsis. El bloqueo de este transportador produce un aumento de la concentración de dopamina en la sinápsis y de la transmisión dopaminérgica, directamente asociado a la experiencia de la euforia cocaínica (Volkow et al., 1999).

La noradrenalina es el NT de la mayor parte de las fibras simpáticas postganglionares y muchas neuronas centrales (p. ej., en el locus ceruleus y el hipotálamo).

La β -endorfina es un polipéptido que activa muchas neuronas (p. ej., en el hipotálamo, amígdala, tálamo y locus ceruleus). La metencefalina y leuencefalina son pequeños péptidos presentes en muchas neuronas centrales (p. ej., en el globo pálido, tálamo, caudado y sustancia gris central).

Las dinorfinas son un grupo de 7 péptidos con una secuencia de aminoácidos similar, que coexisten geográficamente con las encefalinas.

La sustancia P es otro péptido presente en las neuronas centrales (habénula, sustancia negra, ganglios basales, bulbo e hipotálamo) y en alta concentración en los ganglios de las raíces dorsales. Se libera por la acción de estímulos dolorosos aferentes.

Otros NT cuyo papel no está tan claramente definido son la histamina, la vasopresina, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo, la carnosina, la bradicinina, la colecistocinina, la bombesina, el factor liberador de corticotropina, la neurotensina y, posiblemente, la adenosina.

Los neurotransmisores naturales pueden ser imitados por drogas o fármacos.

La neurobiología molecular y sus técnicas demuestran que el material genético de una neurona es responsable de la producción de proteínas neuronales en general y de receptores de neurotransmisores en particular.

Esto puede ser modulado por las adaptaciones fisiológicas, por los fármacos y por las enfermedades.

La cantidad de neurotransmisor en las terminaciones, se mantiene relativamente constante e independiente de la actividad nerviosa, mediante una regulación estrecha de su síntesis. Este control varía de unas neuronas a otras y depende de la modificación en la captación de sus precursores y de la actividad enzimática encargada de su formación y catabolismo. La estimulación o el bloqueo de los receptores postsinápticos pueden aumentar o disminuir la síntesis presináptica del neurotransmisor.

La interacción neurotransmisor-receptor debe concluir de forma inmediata para que el mismo receptor pueda ser activado repetidamente. Para ello, el NT es captado rápidamente por la terminación postsináptica mediante un proceso activo (recaptación) y es destruido por enzimas próximas a los receptores, o bien difunde en la zona adyacente.

Las alteraciones de la síntesis, el almacenamiento, la liberación o la degradación de los neurotransmisores, o el cambio en el número o actividad de los receptores, pueden afectar a la neurotransmisión y producir trastornos clínicos.

Las drogas psicoactivas influyen en el sistema nervioso de muchas formas. Unas actúan de forma difusa sobre las membranas neuronales de todo el sistema nervioso central, otras actúan de un modo mucho menos general; uniéndose a receptores sinápticos determinados, influyendo en su síntesis, en el transporte, liberación o desactivación de determinados neurotransmisores o influyendo en la cadena de reacciones químicas provocadas en las neuronas postsinápticas por la activación de sus receptores sinápticos.

A lo largo de la vida, la neurona modifica dinámicamente sus conexiones sinápticas, en respuesta al aprendizaje, a las experiencias vitales, a la programación genética, a los fármacos y a las enfermedades.

2.1.5. Circuitos neuronales y estructuras anatómicas relacionadas con las conductas adictivas.

Como se ha comentado anteriormente, la acción estimulante de la cocaína se debe a su capacidad para inhibir la recaptación de los neurotransmisores norepinefrina, serotonina y, sobre todo, dopamina en las sinápsis del SNC. La hipótesis dopaminérgica de la recompensa cocaínica está basada en la afinidad de la cocaína por el transportador de dopamina (Dackis and Gold, 1985), pero la acción sobre este neurotransmisor no explica todos los efectos clínicos de la cocaína.

Las sustancias adictivas como la cocaína, poseen mecanismos de creación de hábito mediante su acción en diferentes regiones del cerebro. La cocaína activa dichas regiones cerebrales de un modo intenso y anómalo y da lugar a un placer distorsionado muy apetitivo, fuera del rango de las experiencias reforzantes naturales como el alimento, el agua o el sexo.

La formación de hábito se presenta con un denominador común: la activación de los mecanismos de recompensa del cerebro. Dichos circuitos fueron identificados por primera vez a principios de 1950 por Olds y Milner (Olds and Milner, 1954), quienes utilizando la estimulación eléctrica en el cerebro de una rata identificaron los centros de placer en el cerebro. La estimulación eléctrica producía en el animal una sensación intensa de placer que no disminuía con la saciedad ni se intensificaba con la privación, de modo que el animal prefería ignorar la recompensa de alimento y trabajar hasta la muerte por la estimulación recompensante.

Ahora sabemos que Olds y Milner colocaron los electrodos de estimulación en un grupo de fibras que se originan en un núcleo del tallo cerebral llamado área tegmental ventral, estas fibras llegan a otro núcleo localizado en la parte basal y anterior del cerebro llamado núcleo accumbens.

Todas las drogas de abuso como la cocaína, el alcohol, la nicotina, y la heroína, activan el circuito de gratificación cerebral. Dicho circuito abarca el área ventral del tegmento (VTA), el núcleo accumbens, y la corteza prefrontal. Las señales viajan a lo largo del circuito de gratificación (y a través de otras áreas del cerebro) a lo largo de una red de neuronas, o células nerviosas, en forma de impulsos eléctricos. El impulso, de la misma manera que la corriente eléctrica, no puede cruzar una abertura como electricidad, sino que lo cruza mediante un mensaje químico por medio de los NT, que pasan a la membrana nerviosa de la siguiente neurona y descargan su contenido generando otro impulso eléctrico.

A los lugares del cerebro que conducen a la estimulación de refuerzo se les dio el nombre de centros de placer. Las sustancias psicoactivas actúan en estas vías o centros de placer o sistemas de recompensa que están constituidos como se ha mencionado anteriormente, fundamentalmente por el área ventral del tegmento, el núcleo accumbens, la corteza frontal medial, el hipocampo y el núcleo pedunculopontino del cerebro.

Son varios los receptores implicados en esta función de regulación de las rutas de la recompensa; los 5-HT_{1A} desempeñan un papel importante en el desencadenamiento de las conductas reforzadoras, produciendo un aumento de los niveles de dopamina extracelular en la corteza prefrontal así como una atenuación de la acción de la amfetamina sobre la dopamina sináptica. Por su parte los receptores 5-HT_{1B} parecen tener una función inhibitoria sobre las conductas de tipo reforzador o impulsivo.

Anteriores teorías sobre la adicción proponían que la dependencia a la droga era debida a mecanismos que actuaban a nivel de los tejidos periféricos y por adaptaciones de las drogas al sistema nervioso autónomo.

Sin embargo, en la actualidad se postula la presencia de procesos de adaptación dentro del propio sistema nervioso central, mediante la acción

de los circuitos de recompensa, implicados en el refuerzo positivo del comportamiento.

Otros receptores como los 5-HT₂ tienen una acción inhibitoria de la serotonina sobre las neuronas dopaminérgicas del área ventral del tegmento y disminuirían los efectos de la morfina sobre los niveles de dopamina en el núcleo accumbens. Por último los receptores 5-HT₃ actúan sobre la actividad dopaminérgica mesolímbicocortical de forma que, un agonista de estos receptores estimularía la liberación de dopamina y potenciaría sus efectos; y los antagonistas, son capaces de bloquear la preferencia condicionada de lugar provocada por la morfina o nicotina y de reducir el síndrome de abstinencia a opiáceos provocado por naloxona (Callado and Meana, 2001).

El sistema responsable de experimentar las emociones es el sistema límbico. El término sistema límbico hace referencia a un sistema funcional de las neuronas corticales y subcorticales. Las interconexiones entre estas neuronas forman circuitos complejos que desempeñan un papel importante en la memoria y en la conducta. Los dos centros más íntimamente relacionados con el sistema límbico son la formación hipocámpica y la amígdala o núcleo amigdalino así como el hipotálamo.

El núcleo amigdalino desempeña, un importante papel en la conducta y en las emociones, se encarga de programar respuestas conductuales apropiadas.

Como se apuntaba anteriormente, el cerebro recoge la información sensitiva externa sobre los sucesos del exterior y la traduce en percepciones coherentes y en acción motora. No obstante, en la emisión una conducta no sólo intervienen aspectos cognitivos, sino que intervienen paralelamente aspectos no cognitivos que reflejan, no lo que el individuo sabe sino lo que necesita y desea, y qué interpretación subjetiva recibe esa información. En este doble procesamiento de la información tiene especial relevancia la

motivación puesto que es una variable que modula la respuesta emitida por el sujeto. La toma de decisiones que nos lleva a seleccionar una conducta está matizada por el valor recompensante que el objetivo establecido ofrece al individuo y, a su vez, este valor recompensante depende de las necesidades internas del organismo.

Un reforzador será todo aquello que modifique la ocurrencia de una conducta. Así, aquello que aumenta la probabilidad de que ocurra una conducta es un reforzador positivo; mientras que lo que disminuye la ocurrencia de una conducta es un reforzador negativo.

2.2. Cocaína: Definición, efectos del consumo y trastornos relacionados.

2.2.1. Cocaína: origen y breve descripción histórica.

La cocaína es una sustancia que se obtiene de las hojas del *Erythroxylon coca*, arbusto que se cultiva en América del Sur, en Indonesia y en algún estado africano. Aunque se sabe que la planta es originaria de los Andes y para su cultivo es necesario una altitud entre 500 y 1200 metros así como un clima tropical.

El uso de la coca se remonta a más de 5000 a. de C., habiéndose encontrado restos en la boca de las momias. Alrededor del año 1500 a. de C. se utilizaba como anestésico para realizar trepanaciones. En las sociedades precolombinas, la coca servía de planta medicinal, de droga estimulante, de objeto ritual y de rito de imposición.

El estudio de la adicción a la cocaína, no es algo reciente, ya en 1884 el psiquiatra alemán Sigmund Freud (1856-1939), llevó a cabo un estudio acerca de la cocaína, cuyo artículo fue publicado más tarde y denominó “*Über Coca*”. En este estudio atribuía un carácter inofensivo a la cocaína:

“El efecto psicológico de la *Cocainum* en dosis de 0,05 a 0,10 gramos consiste en la excitación y la euforia retenida, la que no se diferencia mucho de la euforia de las personas sanas. Falta totalmente el sentimiento de alteración que acompaña a la excitación por alcohol, también falta el efecto característico inmediato del alcohol de ansiedad. Se tiene la sensación de incremento del autocontrol, se siente gran vigor y de capacidad de trabajo. Pero si se trabaja se extraña la excelente y elegante excitación e incremento de las fuerzas intelectuales por alcohol, té o café. Se es simplemente normal y se tiene pronto el esfuerzo de creer que se está bajo el efecto de algo.” Sin embargo más tarde, en 1884, el mismo Sigmund Freud, tuvo que matizar y escribir unas puntualizaciones sobre el ansia de cocaína y el miedo a la cocaína: en su libro "Notas sobre el ansia de cocaína y el miedo a la cocaína".

La primera descripción clínica completa de la adicción a la cocaína, fue publicada por Erlenmeyer en 1885. Sus estudios sobre la cocaína le permitieron discutir acerca de la ligereza con la que Sigmund Freud recomendaba el empleo de esta droga calificando a este estupefaciente como el “Tercer azote de la humanidad” después del opio y del alcohol. En este mismo año 1885, en el *Medical Record* se escribieron las primeras advertencias sobre el consumo de cocaína y aunque se afirmaba que aliviaba la sensación de agotamiento, disipaba la depresión mental y producía una sensación deliciosa de alegría y bienestar, con el uso continuado, los efectos secundarios aparecían y se iban incrementando cada vez más hasta que el sujeto comenzaba a ponerse nervioso, febril, padecía insomnio, falta de apetito apareciendo al final una “neurastenia lastimosa”. Años más tarde, en 1925, Meyer describió las características clínicas de la psicosis cocaínica. En la primera mitad del s. XX se siguieron llevando a cabo importantes estudios en los que se describen los efectos de la cocaína y de la psicosis cocaínica por parte de diversos autores entre ellos el Dr

Henry Claude (1933), quien afirma en su obra “La Psiquiatría médico legal” que la intoxicación cocaínica es en la inmensa mayoría de los casos de carácter voluntario, desapareciendo el origen medicamentoso descrito por Freud. Es fácil observar la intoxicación cocaínica en los medios en los que es habitual buscar nuevas sensaciones entre ellas destaca el ambiente artístico para evitar la fatiga y generar cierta excitación ficticia.

Según el mismo autor, la intoxicación puede presentarse de manera aguda o crónica no estando exentas ninguna de las dos de graves alteraciones para la salud del consumidor.

La intoxicación aguda puede acarrear trastornos cardiorespiratorios que pueden llevar a la muerte súbita. Los síntomas principales consisten en enfriamientos, síncope, taquicardia, angustias precordiales, disnea polipnea, avidez por el aire y ansiedad, náuseas y vómitos; trastornos nerviosos y mentales, lo que puede llevar al sujeto a estados de resolución muscular, colapso, presentando cuadros de excitación psicomotriz con sacudidas musculares. Describe el autor la aparición de cuadros confusionales con alucinaciones o ilusiones, midriasis, elevación de la temperatura corporal y epilepsia.

Explica que el uso habitual puede dar lugar a un estado de necesidad apareciendo el consabido fenómeno de la tolerancia, ya que si no existía un aumento de la dosis aparecía un sentimiento de malestar con manifestaciones psíquicas y nerviosas.

Su descripción, mucho más extensa que la que aquí presentamos, nos va a permitir entender que el conocimiento de la gravedad de las complicaciones del consumo abusivo y repetitivo de la cocaína no ha sido algo desconocido por los médicos de la época aunque no se ha dado la importancia que debiera a los efectos nocivos de la cocaína hasta mucho más tarde.

Entre 1960 y 1970 la cocaína se convierte en la droga de elección, ya que se creía inocua y no adictiva, era la droga utilizada por los ricos, popular en los medios de comunicación y en los círculos de música moderna, su consumo se incremento y empezó sobre todo el consumo por vía esnifada administrándose con una cucharilla especial a través de un canuto, proporcionando unos 25 mg de cocaína.

En 1980 esta droga seguía considerándose como una droga poco peligrosa, era la sustancia que proporcionaba status social y era considerada de lujo por el coste tan importante que suponía.

No obstante y como consecuencia del incremento del consumo de clorhidrato de cocaína y de “crack” se empezaron a reconocer los grandes problemas sanitarios y sociales asociados al consumo de dichas sustancias. El crack es una mezcla de cocaína, bicarbonato de sodio y de amoniaco. Se utiliza inhalando el humo que se desprende después de haberla calentado. Esta forma de consumo provoca unos efectos más intensos que la cocaína, llegando más rápidamente al cerebro y sus efectos son más breves. Su consumo regular ocasiona efectos rápidos sobre el cerebro, graves alteraciones respiratorias pudiendo llegar a ocasionar la muerte.

El crack desmitificó el éxito alcanzado por la cocaína y se abrió en EE.UU. una lucha intensa contra la cocaína desapareciendo del mercado americano lo que favoreció el desarrollo del mercado europeo, siendo España uno de los países que por sus características geográficas se convirtió en una puerta de entrada excelente de las drogas hacia Europa.

En otro orden de cosas, hay que indicar que hasta ese momento (1980), los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas se incluían en la categoría diagnóstica de los trastornos de la personalidad psicopática, compartiendo categoría con la conducta antisocial y las desviaciones sexuales. De esta manera la drogodependencia fue considerada tanto en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales DSM, como

en su segunda revisión DSM II como una manifestación psicopatológica que suponía una amenaza para el orden social con un impacto social más serio que el de otros trastornos psiquiátricos (Nathan, 1991).

A partir de los años 90 la cocaína deja de ser la droga de los ricos y se extiende su consumo a todas las capas sociales entrando dentro del consumo recreativo.

Esta década (1990) es el Decenio de las Naciones Unidas Contra el uso Indebido de Drogas, intentando además la erradicación del cultivo de coca y el desarrollo alternativo de los países cultivadores (Boville, 2000).

2.2.2. Definición diagnóstica de los trastornos relacionados con el consumo de cocaína y de los trastornos inducidos por el consumo de cocaína.

En las nuevas revisiones, del DSM (DSM III y DSM-III-R) aparecen los Trastornos por Consumo de Sustancias Psicoactivas (TCSP) por primera vez como una categoría diagnóstica separada. Estos cambios fueron debidos principalmente a los cambios en la conceptualización del síndrome de dependencia al alcohol (Edwards and Gross, 1976, Edwards et al., 1981).

Sin embargo, el proceso diagnóstico es algo más complejo que la simple elección de una etiqueta diagnóstica tras la administración de diversas pruebas, formular un diagnóstico preciso del trastorno por drogodependencias, implica la recogida de todos los datos necesarios para poder emitir un juicio diagnóstico, valorar la presencia de otros trastornos así como determinar su posible relación con el consumo de drogas. Otro aspecto importante en la adicción es su consideración como trastorno crónico recidivante y su consideración de enfermedad cerebral aunque la

drogodependencia sea claramente un trastorno conductual que tiene lugar en un contexto social (Leshner, 1997) (McLellan et al., 1980).

El diagnóstico consiste en la observación de una serie de síntomas, signos y/o conductas observadas o verbalizadas por el paciente para ver si presenta algún tipo de trastorno, ponerle una etiqueta diagnóstica de entre las categorías aceptadas por la comunidad científica, con el objeto de llevar a cabo un diagnóstico diferencial del problema y poder emitir un pronóstico, realizar un informe, llevar a cabo un tratamiento o utilizar los datos para la investigación.

Para llegar al diagnóstico de drogodependencia nos podemos servir de una amplia gama de escalas, cuestionarios y entrevistas que elegiremos en función de los datos que necesitemos obtener como por ejemplo datos generales sobre el consumo o bien específicos para una determinada sustancia, etc.

En la actualidad, se considera como droga, toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, puede modificar una o más de las funciones de éste, siendo capaz de generar dependencia, provocar cambios en la conducta y efectos nocivos para la salud y el bienestar social (Ley 3/1997, 1997) sobre drogodependencias y otros trastornos adictivos.

La cocaína y el resto de sustancias psicoactivas, son productos químicos que afectan al sistema nervioso central, produciendo un aumento en la actividad nerviosa y alterando el pensamiento de la persona que abusa, su estado de ánimo y/o sus conductas. Dichas sustancias como se ha comentado anteriormente, ejercen su acción afectando a diferentes circuitos neuronales del encéfalo.

Existen numerosos organismos que realizan estudios epidemiológicos periódicos sobre el consumo de sustancias, en EEUU los organismos conocidos son el *National Institute of Mental Health* (NIMH), el *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), y el *National Clearinghouse for Alcohol*

and Drug Information (NCADI), así mismo en Europa es Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), el Centro Europeo para la Monitorización de las Drogas y la Drogadicción (EMCDDA).

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) solicita periódicamente a los estados miembros, información fiable y comparable sobre cinco indicadores epidemiológicos que considera claves en materia de lucha contra las drogas.

Estos cinco indicadores son:

- Prevalencia y pautas del consumo de drogas entre la población general (encuestas de población).
- Prevalencia y pautas del problema del consumo de drogas (estimaciones estadísticas de prevalencia / incidencia completadas con encuestas a consumidores de drogas).
- Enfermedades infecciosas relacionadas con el consumo de drogas (tasas de prevalencia e incidencia del VIH y de las hepatitis B y C en consumidores de drogas por vía parenteral).
- Muertes relacionadas con la droga y mortalidad de los consumidores de drogas (registros de mortalidad entre población general y estadísticas de registros especiales, y estudios de cohortes entre consumidores sobre mortalidad y sus causas).
- Demandas de tratamiento para la drogadicción (estadísticas de los centros de tratamiento sobre los pacientes que se someten a tratamiento).

El OEDT se encuentra con serias dificultades para estimar la prevalencia de consumidores de drogas que existen, al tratarse de conductas no aceptadas socialmente y relacionadas con sustancias ilegales, por lo que no es fácil que las personas que consumen lo admitan abiertamente.

En la actualidad y tomando como referencia la información que nos proporciona el Centro Europeo para la Monitorización de las Drogas y la Drogadicción (EMCDDA), agencia que se encarga de proporcionar una información fiable y comparable sobre las drogas, la adicción a las mismas, y las consecuencias de las mismas, se puede observar que se da un incremento en la prevalencia en el consumo de cocaína, y que este incremento tiene lugar entre los más jóvenes.

El perfil de consumidor de cocaína en nuestro país (EMCDDA), se caracteriza por estar socialmente integrado, tener una edad media entre 20 y 40 años , poseer un nivel sociocultural y económico superior a la media, con consumos intermitentes, no muy elevados, y dentro de un contexto social, y solo una minoría suelen desarrollar patrones de consumo más intensos y problemáticos.

Las consecuencias sociosanitarias derivadas del consumo de cocaína, en España suponen el 11% de las admisiones a tratamiento. Las manifestaciones más frecuentes se deben a problemas psicopatológicos o cardiovasculares.

La percepción subjetiva de riesgo, como indica el Plan Nacional de Drogas, es cada vez mayor, si bien dicha percepción es inversamente proporcional a la edad.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su última revisión (D S M -IV-TR), al hablar de trastornos relacionados con sustancias, se incluyen tanto los trastornos por consumo de sustancias (dependencia y abuso) como aquellos trastornos inducidos por las mismas: intoxicación, abstinencia, delirium, demencia, trastorno amnésico, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, ansiedad, disfunción sexual y trastorno del sueño.

2.2.3. Efectos del consumo de cocaína.

El mecanismo de acción de la cocaína, implica a las catecolaminas y muy en especial a la dopamina (NT asociado con las sensaciones placenteras, provocando un exceso de estimulación). La cocaína, aumenta la eficacia sináptica de la dopamina e inhibe su recaptación lo que genera un estado de excitación y aumento de la energía mental y física, desapareciendo la fatiga y elevando el estado de ánimo. La cocaína es un estimulante cerebral extremadamente potente, de efectos similares a las anfetaminas. Además, es un enérgico vasoconstrictor y anestésico local, siendo absorbido por las mucosas nasales cuando se la aspira, se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

Inicialmente se utilizó como anestésico local y como parte de un tónico estimulante, pero al evidenciarse su efecto adictivo se consideró como droga ilegal. La cocaína, se aisló químicamente en Alemania en 1857 obteniendo el Clorhidrato de Cocaína de alto poder adictivo.

Es altamente adictiva físicamente ya que el organismo no presenta síntomas de saturación como ocurre en otro tipo de sustancias como el alcohol o la nicotina. El adicto, si tiene acceso a ella, puede suministrarse dosis constantemente provocando la muerte por agotamiento o importantes lesiones cardiovasculares.

Su potencial adictivo en promedio es alto y sus vías de administración pueden ser: inhalada (clorhidrato de cocaína, polvo blanco); fumada (base libre, crack) o bien por inyección intravenosa, siendo estas dos últimas las formas de consumo más adictivas.

Produce un alto grado de tolerancia y desarrolla una intensa dependencia tanto física como psicológica. Presenta un grave síndrome de supresión al abandonar el consumo.

Los efectos físicos que produce la cocaína: anestésico local, energizante cerebral, insomnio, anorexia, aumento de pulso, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, vasoconstricción y dilatación pupilar, sangrado nasal, elevación de tensión arterial, sudoración o escalofríos, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales y táctiles y pérdida del apetito.

Entre los efectos psicológicos, la cocaína produce sensación de euforia y de extrema seguridad en sí mismo, además de un estado de alerta intenso, seguido de depresión. Provoca actitudes agresivas y temerarias, así como estados de paranoia. Los cambios en el estado de ánimo, y los cambios conductuales son numerosos: agresión, grandiosidad, agitación psicomotriz, y deterioro en el proceso de pensamiento.

Con respecto a las creencias, el consumo de la cocaína se asocia con poder, prestigio y dinero. Se cree que la cocaína aumenta la potencia sexual y la seguridad en sí mismo, que da mayor claridad mental y que posibilita un mejor rendimiento en las labores escolares y deportivas.

La cocaína produce desinterés sexual y llega a causar impotencia. El consumidor se vuelve altamente inseguro, sobre todo al dejar de usarla, pierde la capacidad de coordinar un pensamiento lógico y coherente; provoca un deterioro paulatino en la capacidad de aprendizaje.

Además de la dopamina, la cocaína incrementa enormemente los niveles de adrenalina, elevando, como se ha indicado anteriormente, la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.

Al contraer los vasos sanguíneos, reduce el aporte de sangre al corazón, mientras que la adrenalina exige mayor actividad; todo ello provoca enfermedades cardíacas severas. Asimismo, produce lesiones perforantes en el tejido de soporte de la nariz desde la primera vez que se aspira, rinitis, sangrado nasal, sinusitis y dificultad para respirar. Cuando se fuma, produce bronquitis y edema pulmonar.

Aunque los efectos inmediatos son una sensación de euforia, claridad mental y alta sociabilidad, éstos se convierten en adversos, como depresión, impotencia, irritabilidad, ansiedad, insomnio, incapacidad de concentración, alucinaciones táctiles, paranoia, psicosis (muy similar a la sufrida en la esquizofrenia), comportamiento violento, taquicardia y vómito.

La cocaína entra en el torrente sanguíneo y a través de la sangre llega al cerebro dónde actúa para producir su característico estado de excitación, aumento de energía mental y física, y de ánimo elevado y placentero.

Como ya se ha comentado, la dopamina (DA), se elabora en el ápice de la neurona y es empaquetada en vesículas. Cuando un impulso eléctrico llega al final de la neurona, la vesícula pasa a la membrana nerviosa y descarga el contenido de DA en la hendidura sináptica. La DA cruza el hueco sináptico y se adhiere a los sitios receptores, en la membrana de la siguiente neurona. Cuando la cocaína se adhiere al receptor, lo bloquea impidiendo la recaptación de la DA, aumentando por lo tanto los niveles de DA en la sinápsis.

Es decir, que cuando la cocaína, entra en el circuito de gratificación cerebral, se adhiere a las bombas de captación que son las que actúan para eliminar la dopamina de la sinápsis. Como consecuencia, se acumula en la sinápsis una mayor cantidad de dopamina, produciendo sentimientos de intenso placer.

El uso prolongado de cocaína, da lugar a que el cerebro se adapte, y a depender de la presencia de cocaína para funcionar normalmente por que la cantidad presente de DA natural es más baja a la acostumbrada por el consumidor. Si la persona deja de usar cocaína, al no existir bastante dopamina en la sinápsis, experimenta el sentimiento opuesto de placer depresión, fatiga, y el humor decaído. Los síntomas de este malestar, reciben el nombre de síndrome de supresión. Incluso mucho tiempo

después de que la persona ha dejado de usar la sustancia, las anormalidades cerebrales ocasionadas pueden persistir, causando sensación de malestar y anhelando más cocaína para remediar estos sentimientos.

Los últimos estudios permiten establecer nuevas implicaciones neurofisiológicas en la compleja enfermedad de los sujetos adictos a drogas; el papel de la corteza frontal en los cambios emocionales y cognitivos que perpetúan la autoadministración de drogas.

2.3. Neuropsicología.

2.3.1. Definición de Neuropsicología.

El termino neuropsicología surgió como un nuevo enfoque del estudio del cerebro a comienzos del siglo XX, fue William Osler médico Canadiense quien utilizo el término por primera vez (Kolb and Whishaw, 1983).

Sin embargo fue Alexander Romanovich Luria (Luria, 1973), psicólogo soviético quien desarrollo una teoría de la localización de las funciones psicológicas del hombre, que llamó teoría de la localización sistémico-dinámica de las funciones; entendiendo la función como un sistema en el cual intervienen diferentes zonas cerebrales y a su vez una zona cerebral puede estar implicada en diversas funciones. Concepto fundamental en el que se basa la evaluación neuropsicológica (León - Carrion, 2002).

La obra de Luria estuvo influida por los trabajos de Von Monakow y Pavlov, que le ayudaron a concebir el funcionamiento cerebral como un todo superior a la suma de sus partes. Iván Pavlov, con su concepto de “analizador”, unidad funcional formada por el receptor periférico, las vías de conducción y las células corticales donde se proyectan; fue de los primeros en hablar de la plasticidad cerebral, él postulo la capacidad de recuperación funcional después de sufrir una lesión en el sistema nervioso.

Por su parte Von Monakow introdujo el término de “diasquisis”, para explicar porque algunas funciones que no corresponden con el área específicamente lesionada resultaban abolidas transitoriamente.

La concepción funcional del cerebro que promulgo Luria (1907-1977), ha supuesto una de las piedras angulares de la neuropsicología tal y como la entendemos hoy en día; su concepción permitió abandonar el concepto

simplista de que a cada función le corresponde un área local del cerebro, permitiendo entender la función como un sistema en el que una zona del cerebro puede estar implicada en el desarrollo de diferentes funciones.

Al principio la neuropsicología se entendía desde un punto de vista puramente neurológico es decir, un método para “localizar” las lesiones cerebrales mediante pruebas neuropsicológicas, esta situación mermaba el estudio de los procesos cognitivos alterados como consecuencia de la lesión y por ello tampoco se trabajaba en programas de rehabilitación cognitiva de las funciones cerebrales que habían resultado dañadas.

La división funcional de las regiones de la neocorteza, tiene distintas funciones, como la recepción de información a través de los sentidos, otras emiten órdenes para realizar movimientos y en otras se producen las conexiones nerviosas necesarias para realizar todas las funciones cerebrales, en términos muy generales podemos asociar cada lóbulo a una función general. La actividad motora (lóbulo frontal), la actividad sensitiva (lóbulo parietal), la función auditiva (lóbulo temporal) y la función visual (lóbulo occipital).

La mayor parte de la corteza cerebral en la especie humana corresponde a la corteza asociativa a diferencia de cualquier otro animal, estas áreas se forman a partir de las áreas terciarias y secundarias identificables en los mapas de Brodman.

Las áreas secundarias codifican la información recibida de las áreas sensoriales primarias son unimodales y su función consiste en integrar la información de los distintos parámetros sensoriales (brillo, color, movimiento). También se encargan de las secuencias necesarias para realizar movimientos, su lesión ocasionaría agnosias y apraxias.

Las áreas terciarias coordinan la integración de la información, forman la base de los procesos simbólicos y de las actividades cognitivas complejas, sus lesiones se manifiestan como trastornos del pensamiento severos:

a) Corteza prefrontal: Ocupa la zona anterior del lóbulo frontal y constituye la base de los procesos de pensamiento más específicos y simbólicos de la especie humana, estando implicada en funciones, motoras cognitivas y comportamentales. Aquí se produce la intencionalidad, supervisión y control del comportamiento, que hoy por hoy entendemos como funciones ejecutivas, su lesión produce el síndrome disejecutivo, con pérdida de motivación e incapacidad para el control y regulación del comportamiento.

b) Corteza occípito-parieto-temporal: Esta localizada en la convergencia de los tres lóbulos, su función es la integración de la información, visual, sensorial táctil y auditiva, permitiendo al sujeto desarrollar procesos perceptivos complejos, en su parte izquierda se encuentra localizada el Área de Wernicke asociada con el lenguaje comprensivo. Su lesión produce agnosia (dificultad para interpretar los estímulos sensoriales) apraxia (imposibilidad de realizar secuencias motoras de actividad) ó afasia (trastornos del lenguaje de comprensión).

c) Corteza límbica: Es la zona más primitiva del cerebro y está relacionada con la memoria, la motivación y la emoción, ubicada en la cara interna de los dos hemisferios alrededor del cuerpo calloso. Su lesión modifica y altera el control de la respuesta emocional.

Además de la corteza existen otras dos áreas importantes en el cerebro anterior: el sistema límbico y los ganglios basales, el primero involucrado en la función olfativa, la memoria, la emoción y la capacidad espacial.

Los ganglios basales (putamen, globo pálido, núcleo caudado y amígdala), o núcleos subcorticales, son un conjunto de estructuras localizadas, principalmente, debajo de las regiones anterior de la neocorteza, de sus múltiples funciones, destacaremos sus interconexiones con el cerebro medio, especialmente con la sustancia negra, estas interconexiones son las que facilitan el aprendizaje de hábitos o conductas como efecto de la asociación que se hace de las mismas. Por ejemplo un niño que acerca su dedo al fuego y se quema, asociara la llama al dolor y no lo volverá hacer.

Lateralidad del cerebro: ya habíamos mencionado la disposición simétrica del cerebro ahora bien, la estimulación sensitiva que recibimos del ambiente, ejerce su efecto sobre el lado contra lateral del cuerpo, lo mismo sucede con el control de la musculatura, esto se debe al entrecruzamiento de las fibras del sistema motor y somatosensitivo, esto quiere decir que si existen lesiones en un lado del cerebro estas se manifiestan en el lado opuesto del cuerpo.

Finalmente diremos que el cerebro está compuesto por neuronas y células neurogliales, organizado en núcleos y tráctos, los núcleos se ven en color gris y los tractos en color blanco, de las interconexiones específicas para cada tarea sensitiva o motora fruto de la actividad eléctrica de las neuronas.

Hoy la Neuropsicología se entiende como el estudio de la relación que existe entre la conducta y las funciones cerebrales de los seres humanos, diferenciándose así de la psicología que estudia la conducta de los seres humanos de un modo más general.

Dependiendo de su objetivo, del marco teórico y de la metodología de trabajo, podemos hablar por ejemplo, de: Neuropsicología Clínica, o Neuropsicología Cognitiva cuya especificidad radica en las funciones cognitivas (memoria, atención, lenguaje, etc.).

Por último podemos definir la Neuropsicología como una neurociencia que estudia las relaciones entre el sujeto y la conducta tanto en sujetos sanos como en los que han sufrido algún daño de tipo cerebral (Kolb and Wishaw, 2007).

2.3.2. Modelos Neuropsicológicos de adicción.

Desde una perspectiva neuropsicológica se considera que la adicción es consecuencia de una serie de alteraciones cerebrales que afectan a múltiples sistemas neurobiológicos dando lugar a disfunciones en procesos motivacionales, emocionales, cognitivos y conductuales.

Los modelos clásicos de adicción, propugnan que las drogas se consumen porque son reforzadores potentes y por tanto son placenteras (Wise, 2002), estos modelos hedónicos, enfatizan el papel de los circuitos de la recompensa o circuito dopaminérgico mesolímbico, sin embargo, en la actualidad, se apuesta por modelos centrados en los sistemas motivacionales y en modelos que otorgan una especial relevancia a la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas en la adicción a drogas.

2.3.2.1. Modelo de sensibilización al incentivo.

El modelo de sensibilización al incentivo propuesto por Robinson y Berridge, está basado en una serie de experimentos con animales en los que pudieron demostrar que el consumo compulsivo de drogas está relacionado con un mecanismo motivacional ("wanting") pero no hedónico ("liking") es decir que, a través de lo que denominan "sensibilización al incentivo" las drogas adquieren la capacidad de hiperactivar los sistemas motivacionales incluso en ausencia de efectos placenteros. En los adictos se producen neuroadaptaciones persistentes en neuronas y circuitos cerebrales que

normalmente se encargan de atribuir relevancia motivacional a los estímulos que encontramos en el entorno, lo que contribuye a que el circuito se vuelva hipersensible a estímulos relacionados con las drogas de consumo.

A medida que avanza el proceso adictivo, los efectos de placer/displacer se reducen proporcionalmente a medida que se incrementan los efectos asociados a la valoración motivacional generada por las drogas. Las respuestas de hipersensibilización motivacional están moduladas por el contexto y, por tanto, se disparan selectivamente en función de la identificación de claves ambientales asociadas al consumo.

Según este modelo el principal sustrato neuroanatómico de los procesos de sensibilización motivacional gira en torno al núcleo accumbens, que recibe proyecciones fásicas dopaminérgicas (medidas por receptores D2) desde el área tegmental ventral y el hipocampo y se proyecta hacia la corteza prefrontal, especialmente en el cíngulo anterior.

2.3.2.2. Modelo de alostasis y estrés.

La tesis principal del modelo de alostasis y estrés que proponen Koob y Le Moal (Koob and Le Moal, 1997), parte de que la adicción es resultado de un cambio en el control de la conducta de motivación desde los mecanismos de refuerzo positivo, dirigidos a la obtención de recompensas, a los mecanismos de refuerzo negativo, dirigidos a reducir el estrés y el malestar e intentar restablecer un falso equilibrio homeostático denominado alostasis.

Este cambio en el control de la conducta motivada se debe fundamentalmente a la disfunción de dos mecanismos: por un lado la pérdida de función del sistema de recompensa, manifestándose en un incremento de los umbrales de estimulación necesarios para alcanzar un

estado alostático y por otro la hiperactivación de los sistemas anti-recompensantes de las drogas y que ahora pasan a dominar el balance motivacional del organismo.

La combinación de la reducción de la funcionalidad de los circuitos que procesan la recompensa y el reclutamiento de los procesos de antirecompensa dan lugar a una poderosa cascada de refuerzo negativo que contribuye a un incremento del *craving*, a las conductas de consumo compulsivo y a la ocurrencia de recaídas (Sinha et al., 2006).

Los sustratos neuroanatómicos del modelo de alostasis y estrés giran en torno al eje de la amígdala extendida hacia el sistema hipotalámico-hipofisiario-adrenal, implicando sistemas de retroalimentación de neurotransmisores como la corticotropina, la noradrenalina o el sistema opioide.

Estudios posteriores, destacan el papel regulador de la corteza prefrontal y el giro cingulado sobre los sistemas de estrés, proponiendo que la disfunción de la corteza prefrontal disminuiría la capacidad del individuo para regular estados motivacionales de estrés y malestar (Li and Sinha, 2008).

2.3.2.3. Modelo de la transición impulsividad-hábitos compulsivos.

La tesis principal del modelo de la transición impulsividad-hábitos compulsivos radica en el concepto que la adicción representa un cambio desde una fase inicial en la que las drogas se consumen por sus efectos reforzantes, hacia una fase de dependencia en la que las conductas de consumo se transforman en rituales compulsivos que se mantienen a pesar de sus consecuencias negativas (Belin et al., 2008, Dalley et al., 2007). Este cambio se produciría por el efecto de la droga sobre los sistemas dopaminérgicos implicados en el aprendizaje motivado y la programación

de conductas motoras. La sobre-estimulación de los sistemas dopaminérgicos, da lugar a una automatización de las secuencias motoras asociadas al consumo y una disminución del umbral de activación necesario para disparar estas secuencias. Como resultado se reemplaza la conducta dirigida a objetivos en la que el individuo consume las drogas por el refuerzo que obtiene, por una conducta automática en la que el control motivado del consumo desaparece.

A nivel anatómico este cambio, se plasma en el desplazamiento del control de la conducta desde la corteza prefrontal hacia los ganglios basales y dentro de estos desde regiones anteriores (núcleo accumbens) a regiones posteriores especializadas en la programación y el mantenimiento de secuencias motoras (núcleo estriado dorsal).

2.3.2.4. Modelo del “Daño en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta”.

Se ha demostrado que las alteraciones neuropsicológicas pueden facilitar bastante el consumo y la adicción, sobre todo si se trata de alteraciones en los procesos ejecutivos de control de la conducta, entendidos como déficits en los mecanismos inhibitorios de control de respuestas necesarios para anular y contener las conductas de búsqueda y consumo de drogas (Goldstein et al., 2001).

El Modelo del daño en la atribución de relevancia y la inhibición de respuesta” *Impaired-Saliency Attribution and Response Inhibition* I-RISA; (Goldstein and Volkow, 2002), defiende que la adicción es resultado de la alteración de dos sistemas complementarios. Por un lado el sistema encargado de detectar y valorar la relevancia motivacional de los reforzadores, realiza una valoración exagerada de las propiedades reforzantes de las drogas y a su vez deprecia la importancia motivacional

de otros reforzadores naturales. Por otro lado, está dañado el sistema de inhibición encargado de detener conductas que son inadecuadas para las demandas del organismo y el contexto, por lo que aparecen dificultades para inhibir conductas motivacionalmente relevantes como el consumo de drogas.

El daño en estos dos sistemas repercutiría en varias fases de la adicción, incluyendo los consumos iniciales, la intoxicación y el consumo en forma de atracones, el *craving*, o la recaída incluso después de periodos de abstinencia y afectaría al funcionamiento de diversos mecanismos neuropsicológicos, incluyendo memoria y condicionamiento (hipocampo y amígdala), motivación y programación de respuestas motoras (ganglios basales), inhibición de respuesta (corteza cingulo) y toma de decisiones (corteza orbitofrontal).

2.3.2.5. Modelo del marcador somático aplicado a las adicciones.

Para este modelo la adicción sería una disfunción de los sistemas neuropsicológicos implicados en la toma de decisiones, incluyendo mecanismos motivacionales, emocionales, de memoria y de selección de respuestas. La toma de decisiones es un proceso guiado por señales emocionales (marcadores somáticos) que anticipan los resultados de la toma de decisiones.

En el contexto de las adicciones, este modelo propone que las drogas consumidas de manera repetida, pueden secuestrar los sistemas motivacionales y emocionales encargados de generar estos marcadores somáticos, priorizando las señales emocionales asociadas al consumo y bloqueando la posibilidad de que la experiencia negativa asociada a sus consecuencias se transforme en aprendizaje productivo. Como resultado los marcadores emocionales asociados al consumo pueden incidir en al menos

dos sistemas de neuropsicológicos: la consolidación de estados afectivos específicos como el *craving*, (en cuyo procesamiento interviene la ínsula) y la capacidad de sesgar los procesos de selección de respuesta hacia opciones de refuerzo inmediato, incluso a expensas de ignorar lo inadecuado de estas respuestas en función del contexto o de las consecuencias negativas. Por tanto, en las adicciones se da una dificultad para asignar estados afectivos relevantes en la toma de decisiones, dando lugar a decisiones basadas en el refuerzo inmediato sin contemplar las consecuencias, fenómeno que denominan “miopía hacia el futuro” y la tendencia a permanecer en el error ya que presentan dificultades para incorporar aprendizajes afectivos a decisiones posteriores.

Según el modelo, son los sistemas cerebrales que intervienen en la generación de los marcadores emocionales (corteza orbitofrontal y la amígdala), en la lectura que el cerebro hace de estos marcadores emocionales (la ínsula y cortezas somatosensoriales) y, en la selección final de la respuesta (núcleo estriado y corteza cingulado anterior).

El consumo agudo de cannabis, produce alteraciones de memoria, atención y coordinación vasomotora. También se estableció relación entre el consumo de MDMA y alteraciones en memoria y función ejecutiva (Verdejo-García et al., 2005).

Los últimos estudios, apuntan a que las drogas afectan a las funciones ejecutivas de planificación, toma de decisiones y control de impulsos. Entre los estudios más relevantes podemos mencionar la réplica que hizo el grupo de Verdejo, Aguilar y Perez García en 2004 (Verdejo-García et al., 2004) sobre el estudio de Bechara (Bechara, 2001). Estos estudios pusieron de manifiesto las alteraciones en la función ejecutiva de la toma de decisiones a la que llamaron “*Myopia for the future*” (miopía sobre las consecuencias futuras) (Bechara and Damasio, 2002).

2.3.2.6. Modelo unificado de adicción: vulnerabilidades en los procesos de decisión.

Este modelo concibe la adicción como una disfunción de los procesos de toma de decisiones, que ocurre como consecuencia de las neuroadaptaciones que se producen en un conjunto de sistemas interactivos: el sistema de planificación, equivalente al sistema ejecutivo o de control de la conducta orientada a objetivos; el sistema de hábitos, un disparador de secuencias conductuales prefijadas en función de la presencia de claves contextuales; y el sistema de reconocimiento situacional, que modula los sistemas de planificación y los sistemas de hábitos en el control de la conducta en función del contexto. Estos sistemas pueden dar lugar a decisiones desadaptativas en función de la incidencia de múltiples fuentes de vulnerabilidad recogidas en modelos anteriores, que incluyen: (I) desviaciones de la homeóstasis y la alostasis implicadas en la desestabilización motivacional, (II) señales euforizantes de recompensa, (III) sobrevaloración de los sistemas de planificación, habituación o desajuste de ambos, (IV) fallos en el sistema de búsqueda e identificación de contextos relevantes, (V) incrementos desproporcionados del sistema de descuento de recompensas demoradas y (VI) alteraciones de los ratios de aprendizaje, que pueden llevar a despreciar asociaciones consistentes o a identificar asociaciones falsas o ilusorias entre estímulos.

Si bien son varios los modelos Neuropsicológicos de la adicción, propuestos hasta ahora y que han sido descritos brevemente, nuestro grupo de trabajo en el Instituto sobre Drogas y Conductas Adictivas IDICA de la Universidad Cardenal Herrera CEU, ha optado por el Modelo del Daño en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta” (*Impaired-Saliency Attribution and Response Inhibition I-RISA*; Goldstein y Volkow, 2002).

2.3.3. Evaluación Neuropsicológica.

La evaluación neuropsicológica utiliza diversas técnicas para explicar con mayor precisión las relaciones entre el cerebro y la conducta. Utiliza dos tipos de instrumentos de evaluación diferenciados:

- a) técnicas neuroanatómicas, electrofisiológicas, de neuroimagen o psicofísicas, pero dispone además de un
- b) amplio repertorio de pruebas divididas en 2 grandes categorías: psicométricas (diagnóstico cuantitativo) y cognitivas (diagnóstico cualitativo).

Este tipo de pruebas permiten evaluar el impacto del daño cerebral, tanto en funciones cognitivas como de personalidad, cuando el diagnóstico neurológico no discrimina eficazmente los efectos de las lesiones. También, permite dirimir con mayor precisión la patología neurológica o psiquiátrica, y realizar un diagnóstico multiaxial, abandonando la postura reduccionista que excluye los factores idiosincráticos de la persona con daño cerebral, factores como la personalidad, motivación, nivel cultural, profesión, o entorno familiar.

Durante mucho tiempo se ha criticado a las pruebas neuropsicológicas de sobreestimar la incidencia del daño cerebral sobre la cognición, gracias a las técnicas de neuroimagen funcional, ahora se sabe que son más sensibles a las alteraciones cognitivas producidas por daño o disfunción cerebral, que la neuroimagen anatómica (Portellano, 2005).

La evaluación neuropsicológica también se utiliza para preparar programas de rehabilitación cognitiva, y de evaluación del paciente a lo largo del proceso de rehabilitación.

Fue Luria, en su empeño por estudiar las lesiones del sistema nervioso central, el que desarrolló una de las primeras baterías de pruebas psicológicas que evaluaban la atención, memoria, lenguaje, funciones

ejecutivas, praxias, gnosias, cálculo, etc. Esto le permitía obtener datos suficientes para localizar la zona lesionada y un resumen detallado de todas las deficiencias cognitivas del sujeto evaluado (Rufo-Campos, 2006b).

El objetivo de la evaluación neuropsicológica consiste en un estudio minucioso de las funciones corticales superiores cuando las lesiones orgánicas de distinta etiología afectan al cerebro. Utiliza métodos experimentales que van desde la observación clínica, las técnicas de diagnóstico por imagen, y principalmente pruebas neuropsicológicas que han ido adquiriendo especificidad en forma de baterías estructuradas para la detección de los cambios patológicos cerebrales anatómicos y funcionales (Rufo-Campos, 2006a).

Según Lezak (Lezak, 2004), la neuropsicología nos permite evaluar tres dimensiones:

- a) Cognitiva, donde encontramos la memoria, atención, percepción, razonamiento, lenguaje y la velocidad de procesamiento.
- b) No cognitiva, donde encontramos la motivación la emoción y la personalidad.
- c) La función ejecutiva relacionada con el aspecto comportamental del planteamiento, secuencia de ejecución y consecución de una meta.

Neuropsicología cognitiva: “La Neuropsicología cognitiva se basa en el principio de que una de las maneras más sencillas de entender el funcionamiento de un sistema, es observar lo que pasa cuando el sistema falla” (Parkin, 1999).

La observación de personas que presentan déficits específicos cuya etiología radica en lesiones cerebrales, nos permite comprender como funciona el cerebro, también es necesario el marco teórico aportado por la psicología cognitiva, pues la fisiología del cerebro resulta insuficiente para explicar cómo se dan procesos tan importantes como la memoria el

lenguaje y el pensamiento. Ejemplificaremos esta situación con la memoria.

De un modo más general, la memoria se puede dividir en memoria explícita y memoria implícita. La primera nos permite evocar un recuerdo consciente e intencionado de experiencias previas, tanto a corto como a largo plazo.

La memoria implícita es no intencionada y nos permite, por ejemplo, utilizar el lenguaje o realizar actividades motoras como montar en bicicleta; por lo tanto, es independiente del lóbulo temporal.

Petri y Mishkin, propusieron diferentes circuitos neurológicos para cada una de las memorias (Kolb and Whishaw, 2007). El circuito de la memoria explícita incluye al lóbulo temporal, amígdala, hipocampo y los sistemas de acetilcolina, serotonina y noradrenalina, que envían los estímulos desde el tronco encefálico a los sistemas de la corteza. En la memoria implícita participarían el neocortex y los ganglios basales (núcleo caudado y putamen). Estos reciben proyecciones desde las regiones del neocortex y desde las células ubicadas en la sustancia negra (cuyo neurotransmisor principal es la dopamina) y envían el impulso nervioso a través del globo pálido y el tálamo ventral hasta la corteza premotora.

Schacter (Schacter, 1987), teorizó la distinción cognitiva entre memoria explícita e implícita. La primera se puede entender como memoria episódica pues requiere que el sujeto recoja la información de una experiencia previa de aprendizaje. La memoria implícita por el contrario no requiere la recolección de un evento previo, porque está mediatizada en un nivel presemántico (Parkin et al., 1994).

Pruebas neuropsicológicas: La evaluación debe ir precedida por una entrevista personal y familiar con el propósito de realizar una anamnesis adecuada del sujeto. Esta información resulta esencial para evaluar la situación previa al daño, el desarrollo profesional, el entorno familiar, los

intereses personales, toda esta información servirá para valorar los datos obtenidos de la evaluación neuropsicológica (impacto y especificidad del daño cerebral).

Estas evaluaciones son individuales e incluyen las siguientes áreas de exploración: rendimiento intelectual general, lenguaje, memoria, aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, atención, habilidades perceptivas y gnosis, habilidades motoras y praxias, personalidad y emoción.

2.3.4. Evaluación neuropsicológica en conductas adictivas.

Para Vanderploeg (Vanderploeg et al., 1994), la evaluación neuropsicológica se define como “un proceso de resolver problemas o responder preguntas”, para este autor los objetivos de la evaluación neuropsicológica se centran en:

- 1) diagnóstico diferencial,
- 2) descripción de las áreas dañadas e intactas, cognitiva, emocional y psicológicamente,
- 3) ajuste de objetivos de rehabilitación, planificación de necesidades educativas o de vuelta al trabajo,
- 4) planificación de altas e ingresos,
- 5) establecimiento de compensaciones por discapacidad,
- 6) evaluación de la competencia,
- 7) evaluaciones forenses,
- 8) investigación,
- 9) entrenamiento de otros neuropsicólogos.

Puesto que al consumo crónico de diversas drogas (cannabis, heroína, estimulantes) se han asociado deterioros neuropsicológicos en las funciones de memoria, aprendizaje, atención, concentración y razonamiento, mediante las técnicas de imagen se ha podido estudiar las alteraciones en las funciones ejecutivas de los lóbulos prefrontales de la corteza, así como su influencia sobre la personalidad, cogniciones y conductas del drogodependiente.

Las técnicas de neuroimagen han permitido examinar “*in vivo*” los efectos agudos de la administración de estas sustancias adictivas, el *craving* (deseo intenso por consumir) y las alteraciones funcionales o morfológicas asociadas al consumo crónico (Verdejo-García et al., 2007).

También se ha descrito que los déficits neuropsicológicos pueden limitar la capacidad de los adictos para asimilar y acometer los programas de rehabilitación con un fuerte contenido cognitivo (Aharonovich et al., 2003).

2.3.5. Deterioro neuropsicológico por efecto de la cocaína.

La cocaína produce sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) inhibiendo la recaptación de los neurotransmisores dopamina (DA), serotonina (EHT) y norepinefrina (NE). Sabemos por algunos estudios que los circuitos neurales afectados por el consumo de drogas constituyen sistemas conformados por distintas áreas cerebrales, como el caso de los sistemas frontales-subcorticales, en los que distintos mecanismos de adaptación neural pueden resultar en patrones de deterioro muy similares (Bechara, 2005).

Desde hace una década sabemos que el abuso de cocaína provoca alteraciones (neuroquímicas, fisiológicas y morfológicas) del funcionamiento cerebral, de dos tipos:

a) Trastornos neurológicos, como convulsiones, atrofia cerebral, neuropatía óptica, accidente vascular cerebral (infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea e intracerebral, isquemia cerebral multifocal);

b) Alteraciones neuropsicológicas que pueden manifestarse como deterioro cognitivo, asociado a alteraciones emocionales y comportamentales (Majewska, 1996).

Los abusadores crónicos de cocaína presentan déficits neurológicos, sobre todo del tipo hipofrontalidad y disfunciones en los ganglios basales, que cursan con una disminución del metabolismo del córtex frontal y suelen ir acompañados de deterioro cognitivo, déficits neuropsicológicos, impulsividad, desinhibición conductual, déficit de introspección, de atención y trastornos motores persistentes; los cuales han sido detectados también en pacientes dependientes de otros psicoestimulantes.

Se han descrito deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de cocaína. Son consecuencia de neuroadaptaciones provocadas por la sobreestimulación de las vías dopaminérgicas y su consecuente hipoactivación una vez retirada la sustancia (Gruber et al., 2001).

También se ha asociado al consumo de cocaína alteraciones de las funciones ejecutivas y los procesos de inhibición de respuesta utilizando tareas de inhibición motora y atencional (Fillmore et al., 2002). Otros estudios han demostrado alteraciones significativas en tareas de interferencia atencional o impulsividad perceptiva, tipo Stroop.

Así mismo, diversos estudios ponen de manifiesto como el abuso de sustancias se encuentra relacionado con la impulsividad (Dougherty et al., 2004).

Se considera que la impulsividad es un factor clave en conductas problema como la ludopatía o el abuso de sustancias, entre otras (Barratt, 1994, Mc Murran et al., 2002).

Parece ser que los procesos de toma de decisiones en consumidores de cocaína también están afectados. Se han estudiado estos déficits con tareas como la *Iowa Gambling Task* que consiste en tomar decisiones adaptativas basadas en las potenciales consecuencias negativas (Bechara, 2001). Otros estudios han demostrado que este déficit en el proceso de toma de decisiones se debe a una valoración alterada de las contingencias de recompensa implicadas (Stout et al., 2004).

2.4. Abordaje psicológico en las adicciones.

El abordaje psicológico es un aspecto nuclear en el tratamiento de la adicción a drogas, debiéndose ajustar la intervención psicológica en conductas adictivas a la utilización de técnicas y tratamientos que hayan demostrado su utilidad en dicho ámbito. Los principios de tratamiento efectivo propuestos por el *National Institute of Drug Abuse* (NIDA), son:

- Ningún tratamiento en particular es apropiado para todos los individuos.
- El tratamiento debe ser fácilmente accesible.
- El tratamiento efectivo abarca las múltiples necesidades del individuo.
- El plan de tratamiento individual debe ser evaluado continuamente y modificado en función de las necesidades cambiantes del individuo.
- La permanencia en el tratamiento durante un periodo adecuado es crítico para la efectividad del tratamiento.
- El consejo psicológico (individual o en grupo) y otras terapias conductuales son componentes críticos para el tratamiento efectivo de las drogodependencias.

- La medicación es un elemento importante para el tratamiento de muchos pacientes, en especial cuando ésta se combina con el consejo psicológico y otras terapias conductuales.
- Los individuos adictos o que abusan de drogas y que presentan además otros trastornos mentales, deberían tener tratamientos para ambos trastornos de forma integrada.
- La desintoxicación es solo el primer paso del tratamiento de la adicción y por sí misma es poco efectiva para modificar el uso de drogas a largo plazo.
- El tratamiento no necesita ser voluntario para ser efectivo.
- El posible uso de drogas durante el tratamiento debe ser monitorizado continuamente.
- Los programas de tratamiento deberían proveer la evaluación de posibles infecciones por VIH/SIDA, hepatitis B y C, tuberculosis y otros agentes infecciosos, además del consejo psicológico para ayudar a los pacientes a modificar las conductas que supongan riesgo de infección para ellos mismos o para otros individuos.
- Recuperarse de la adicción a drogas puede ser un proceso a largo plazo y requiere con frecuencia distintos episodios de tratamiento.

El NIDA señala también, además de los principios efectivos de tratamiento, las distintas intervenciones psicoterapéuticas fundamentadas científicamente, que deben orientar al clínico en la práctica clínica diaria. Estas son: prevención de recaídas, modelo Matrix, psicoterapia expresiva de apoyo, consejo individualizado, terapia de incremento motivacional, terapia conductual para adolescentes, terapia familiar multidimensional para adolescentes, terapia multisistémica, terapia combinada de tipo conductual y reemplazo de la nicotina, enfoque de refuerzo comunitario

más economía de fichas, terapia de refuerzo en programas de metadona, tratamiento de día con refuerzo.

Tanto la Asociación Psicológica Americana (APA), como el NIDA proponen como tratamientos psicológicos más recomendados para el abordaje de conductas adictivas, los pertenecientes al enfoque cognitivo-conductual.

Así, para el abordaje psicológico del alcoholismo se recomienda el tratamiento de exposición, el enfoque de refuerzo comunitario y el entrenamiento en habilidades sociales; en el abuso y dependencia a cocaína la terapia conductual y la terapia cognitivo-conductual de prevención de recaídas son los tratamientos de elección y en el abuso y dependencia a tranquilizantes menores la terapia cognitivo-conductual.

En la actualidad se propugna un abordaje bio-psico-social. El modelo considera el estilo de vida de los individuos como la interacción de tres niveles de comportamiento: biológico, psicológico y social, en relación con el medio ambiente específico en el que cada persona se desenvuelve. La aparición de una conducta adictiva sería el resultado de la existencia de déficit en alguno de estos tres niveles o de su medioambiente. La intervención desde este modelo iría encaminada a fortalecer y optimizar, tanto a nivel individual como socio comunitario, los aspectos generadores de comportamientos adaptativos que faciliten el desarrollo de la persona y la permanencia en su medio ambiente. El tratamiento ha de ser, por lo tanto de carácter multidisciplinar, participando profesionales de diversas disciplinas.

En el ámbito de la intervención psicológica, ha sido el enfoque cognitivo-conductual el primero en dar respuesta a los problemas planteados por la adicción a drogas y sigue siendo hoy en día el más ampliamente utilizado por los profesionales y el más validado científicamente. El enfoque cognitivo-conductual explica el fenómeno de la

conducta adictiva mediante procesos interactuantes de aprendizaje: condicionamiento clásico, operante, aprendizaje mediacional, variables cognitivas, etc.

2.4.1. Principales modelos de intervención en conductas adictivas.

2.4.1.1. El Modelo transteórico de cambio de Prochaska y DiClemente (1982) y la entrevista motivacional de Millner y Rollnick (1991).

Años atrás, el concepto de adicción se contemplaba más desde un perspectiva social que sanitaria, la persona adicta era considerada “culpable” de haber “elegido” ese estilo de vida asociado a la adicción. La perspectiva tradicional consideraba que el adicto que continuaba consumiendo “negaba” el problema (no reconocimiento de la enfermedad). La terapia se orientaba a “confrontar” al sujeto con la realidad (la necesidad de abandonar el consumo) verbalizando y destacando las distorsiones presentes en los mensajes del paciente sobre su conducta, ideas o actitudes...etc.

En el proceso de recuperación del abuso de sustancias, la motivación de los pacientes para el cambio ha sido a menudo el foco del interés clínico. La motivación ha sido descrita como un prerrequisito para el cambio que si el paciente no tenía “poco se podía hacer”. La falta de motivación ha sido utilizada para explicar el fracaso de los pacientes para empezar, continuar, cumplir y terminar con éxito el tratamiento. Hasta hace poco, la motivación era entendida como una disposición o rasgo estático que un paciente tenía o no tenía. Si un paciente no estaba motivado para el cambio “era su problema”. Un paciente que parecía sumiso al consejo clínico o que aceptaba la etiqueta de “alcohólico” o “drogadicto” se consideraba que

estaba motivado, mientras que uno que se resistía al diagnóstico o rechazaba el adherirse al tratamiento ofrecido, se consideraba desmotivado. De esa manera, la motivación se veía a menudo como una responsabilidad del paciente a la vez directa y centrada en el mismo.

En los últimos años, esta perspectiva tradicional ha sido sustituida por la intervención motivacional en la que terapeuta y paciente trabajan juntos durante el proceso de recuperación hacia la consecución de la conducta saludable. En esta línea, actualmente tiene especial relevancia la teoría de Prochaska y Di Clemente y el modelo motivacional de Millner y Rollnick .

El modelo transteórico de cambio desarrollado por James O. Prochaska y Carlo C. Di Clemente en 1982, defiende y demuestra que el cambio que experimentan los pacientes en el proceso de abandono de las adicciones no es categórico ni lineal. Es un proceso dinámico y en ocasiones, inestable. Normalmente, los adictos recorren los distintos estadios de cambio varias veces hasta alcanzar un cambio terapéutico estable. Las intervenciones psicológicas o psicofarmacológicas, por tanto, deberán siempre adecuarse al estadio de cambio en el que se ubica el paciente.

Según estos autores, las etapas por las que pasan los adictos en el proceso de abandonar el consumo son las siguientes:

Precontemplación: Las personas en esta fase no son conscientes de la existencia de algún problema relacionado con su consumo de drogas. Muestran indiferencia en relación a abandonar el consumo e ignoran cualquier creencia sobre el perjuicio que se están causando a sí mismos o a sus familiares. El sujeto no se plantea modificar su conducta adictiva. El objetivo para el terapeuta consiste en aumentar la toma de conciencia del individuo sobre su adicción.

Contemplación: Los pacientes en esta fase se plantean el cambio: disfrutan del consumo de drogas pero a veces les preocupa el incremento

de los costos (económicos y de otro tipo). Se plantean si tienen o no un problema. Este estadio se caracteriza por la ambivalencia. Los adictos sienten que hay dos caminos hacia donde dirigir su comportamiento futuro: por un lado, consumir drogas es una actividad divertida, excitante y agradable; pero por otro lado, empiezan a experimentar algunas consecuencias adversas (problemas personales, psicológicos, legales, médicos, sociales o familiares). El objetivo en esta etapa es la adopción por parte del paciente de una decisión coherente de cambio.

Se hace uso de la entrevista motivacional desarrollada por Millner y modificada por Millner y Rollnick para conducir al paciente a tomar la determinación de iniciar un programa de intervención.

Determinación/Preparación: Los pacientes han decidido abandonar el consumo (el cambio), creen que es necesario y que el momento es inminente. En esta fase van a determinar cómo hacerlo, cómo llevar a cabo ese cambio de comportamiento y se preparan para ello. Los pacientes toman decisiones importantes sobre qué tipo de gente puede ayudarles, qué recursos van a necesitar tener cerca y qué cambios previos necesitan hacer para empezar a identificar el cambio. Es fundamental elaborar un plan de acción terapéutico.

Actuación/Acción: En la etapa de actuación o acción los pacientes han iniciado el proceso de cambio, están preparados para llevar a cabo un plan terapéutico individual o grupal pero necesitan ayuda para identificar situaciones de alto riesgo, dar pasos realistas y desarrollar nuevas estrategias para enfrentarse al problema. Aunque se hayan iniciado en el abandono de consumo, todavía muestran ambivalencia en ocasiones.

Mantenimiento. El individuo intenta conservar y consolidar los logros alcanzados y prevenir una posible recaída en la conducta adictiva. En la etapa de mantenimiento los pacientes han realizado con éxito el cambio y lo han sostenido durante un período significativo de tiempo. Esta

etapa generalmente ocurre 6 meses después del abandono del consumo. Tras aproximadamente 5 años de abstinencia en los que van desarrollando un estilo de vida libre de drogas, se considera que se ha superado la adicción.

Recaída. Mucha gente que ha realizado con éxito el cambio de conducta puede, por varias razones, reanudar el consumo o volver a patrones de conducta antiguos. Normalmente, los pacientes intentan dejarlo sin éxito varias veces antes de lograrlo definitivamente. Esto forma parte del proceso de recuperación. Muchos lo consiguen en el segundo o tercer intento. La intervención motivacional en esta etapa cobra especial importancia puesto que el paciente siente que “ha fallado”, que “nunca va a conseguir dejarlo” etc. Esto se conoce como “Síndrome de violación de la abstinencia”. La recaída, desde este modelo no se considera un fracaso, es más bien una señal de que se debe repetir o ajustar el tratamiento o de que se necesita un tratamiento alternativo para que la persona logre recobrar el control y recuperarse.

Mientras que las etapas del cambio indican cuándo ocurre el cambio, los procesos psicológicos señalan cómo sucede el mismo. Los procesos que se desarrollan en la recuperación son aumento de la concienciación, autoreevaluación, reevaluación ambiental, relieve dramático, autoliberación, liberación social, manejo de contingencias, relaciones de ayuda, contracondicionamiento y control de estímulos.

El éxito de la intervención motivacional está sujeto al conocimiento del paciente sobre las consecuencias de sus patrones de consumo. La intervención debe suscitar en los pacientes la preocupación acerca del consumo de drogas y argumentos para el cambio. El clínico debe centrarse en las actitudes y valores del paciente ayudándole a tomar sus propias decisiones intentando dirigir su motivación hacia un cambio de conducta positivo.

2.4.1.2. Modelo de prevención de recaídas de Marlatt y Gordon (1985).

El modelo de prevención de recaídas Marlatt y Gordon (1985), cuenta con Alan Marlatt como el autor más emblemático en la defensa del entrenamiento preventivo de los pacientes que siguen tratamiento de su dependencia psicológica a fin de reducir la probabilidad de recaídas. Dicho modelo ha sido revisado por el mismo autor en distintos momentos, siendo la última modificación la realizada en el año 1993.

Un aspecto importante es la distinción que se realiza entre caída, error o fallo en el proceso de recuperación, acontecimiento aislado que todavía no implica una pérdida de control y recaída, fallo de autocontrol del sujeto que no equivale a fracaso sino a oportunidad para aprender de los errores.

2.4.1.3. EL Modelo Matrix (*The Matrix Model* 2007).

EL Modelo Matrix (*The Matrix Model for Teens and Young Adults*, 2007) plantea la recuperación del proceso adictivo como una guerra en la que muchas veces, ni el adicto ni su familia son conscientes de estar inmersos.

Es una guerra que tiene que ver con la química del cerebro, “La drogadicción es una enfermedad del cerebro que se puede tratar” (Volkow, 2008). Pero ¿cómo ocurre ese proceso?

Cuando hablamos de dependencia en adicciones podemos hacerlo en términos de aprendizaje, entendidos como cambios duraderos del comportamiento, provocados por la interacción de las drogas y los entornos relacionados con estas. En este proceso, la motivación y el refuerzo son los que guían este condicionamiento de respuesta.

En términos muy básicos el condicionamiento consiste en asociar a un circuito estímulo (comida) – respuesta (salivación), un estímulo (campana estímulo neutro) distinto de tal modo que en presencia del segundo estímulo (campana) se produzca la misma respuesta sin necesidad de presentar el estímulo original, este tipo de condicionamiento se conoce como clásico o Pavloviano.

Existe un segundo tipo de condicionamiento llamado operante o instrumental, que difiere del anterior ya que en este tipo de condicionamiento la conducta es producto de sus consecuencias, que pueden ser de tres tipos: positivas, negativas o de castigo (aversivas). El organismo aprende a asociar ciertos actos con determinadas consecuencias, estas asociaciones le enseñan a efectuar respuestas instrumentales para obtener un refuerzo o escapar de un castigo (Belloch A. et al., 1995).

Por lo general, el adicto no es consciente del proceso que le envuelve, este se inicia mucho antes de que la familia sea consciente de su problema y que el adicto descubra que el consumo no es una decisión voluntaria.

El proceso se desarrolla en fases perfectamente diferenciadas y opera en distintos niveles, en distintas partes del cerebro y a distintos niveles de nuestro comportamiento.

El proceso Adictivo opera en cuatro niveles distintos, a saber:

A) Proceso cognitivo, B) Condicionamiento cerebral, C) Desarrollo de pensamientos obsesivos y D) El reforzamiento familiar (involuntario).

Estos niveles evolucionan en cuatro fases: introductoria, mantenimiento, desencantamiento y desastre.

Este modelo explica como el sujeto va pasando a través de las cuatro fases por un consumo que, si bien al principio le proporciona “beneficios”, “le funciona”, y se produce de manera voluntaria, su actuación en la familia no tiene repercusiones negativas sino que observan incluso un cambio positivo en el sujeto (porque desconocen que consume), pasando a ser un

consumo en el que los aspectos negativos del consumo son muy elevados, deja de ser un consumo voluntario y esporádico y convierte en un pensamiento obsesivo. El consumo deja de ser placentero y las consecuencias negativas son muy nefastas, la química del cerebro está comprometida, sin embargo, aunque lo sabe, le es imposible no consumir, la familia decide separarse del adicto, o se resigna e intenta seguir con su vida de la mejor manera y se empiezan a establecer reglas que no son saludables, no hablar con nadie ni pensar en los problemas derivados del consumo, en un intento de seguir adelante.

2.5. Neuroimagen: pasado y presente.

2.5.1. Características del método de diagnóstico por imagen.

Transcurrieron casi dos décadas desde que Lauterbur propusiera la obtención de imágenes de tejidos, basadas en el fenómeno de la resonancia magnética, hasta que en 1992 se mostrara un registro funcional exitoso de activación cerebral por RM en humanos, empleando técnicas no invasivas basadas en las propiedades magnéticas de la hemoglobina.

Hasta hace unos años la función cerebral ha sido investigada únicamente mediante el Electroencefalograma (E.E.G.) y los Potenciales Evocados (P.E.), detectaban la actividad eléctrica del cerebro producida por estímulos sensoriales, proporcionando gráficas, curvas, pero no imagen del cerebro propiamente.

La RM se ha establecido como un eficaz método diagnóstico por imagen, cada vez con mayor resolución espacial, temporal y de contraste tisular y con nuevas aplicaciones clínicas como en la demencia Alzheimer, daño cerebral, afasias,.. En este sentido poder valorar los cambios neurobiológicos y su representación por neuroimagen en pacientes con

problemas de drogadicción, sería muy valioso a la hora de poder actuar con mayor efectividad en el tratamiento de los trastornos adictivos.

Los problemas conductuales y cognitivos en el abuso crónico de drogas tienen una expresión morfológica cerebral que se traduciría en una alteración estructural y funcional de las áreas cerebrales implicadas. Las técnicas de imagen funcional (como la Tomografía por Emisión de Positrones, en inglés PET, la Resonancia Magnética Funcional, RMf) nos permiten examinar la forma en que los sistemas funcionales, como los circuitos de recompensa se encarnan en la estructura física del cerebro.

En la actualidad, la RMf nos permite ver la relación entre la función del cerebro y su anatomía y, mediante la obtención de un mapa cerebral, detectar e identificar áreas del cerebro durante su actividad, a diferencia de las imágenes tradicionales de RM que solo aportan una visión anatómica.

En experimentación con ratas, se ha probado que la deoxihemoglobina en la sangre podría ser usada como un medio de contraste intrínseco en imágenes obtenidas por RM, fenómeno, que recibió la denominación de contraste Bold o Nivel dependiente de oxigenación sanguínea (en inglés, señal B.O.L.D.: *Blood Oxygen Level Dependent*).

La imagen por resonancia magnética se basa en la absorción y emisión de energía, dentro del rango de radiofrecuencia del espectro de radiación electromagnética. La radiofrecuencia utilizada en RM, entre 15 y 80 megahertzios, es una radiación no ionizante, inocua para el organismo según el conocimiento actual.

Una de las más novedosas técnicas empleadas en la actualidad es la Imagen obtenida por Tensor de Difusión mediante Resonancia Magnética. DTI son las siglas en inglés que designa una técnica que usa el tensor de difusión para crear imágenes: *Difussion Tensor Imaging*. Es la técnica de elección para representar las vías neuronales del encéfalo “*in vivo*”.

El DTI, se basa en la forma tridimensional de la difusión del agua. La difusión libre del agua es uniforme, se difunde en todas las direcciones. Si el agua se difunde en un ambiente con barreras, la difusión no es uniforme; las barreras pueden ser debidas a diferentes objetos o sustancias, membranas celulares, axones, mielina, etc.; en el caso de la sustancia blanca cerebral, la barrera principal es la membrana de mielina de los axones.

Mientras muchos estudios de neuroimagen se centran en el estudio de la sustancia gris en pacientes con abuso de drogas o pacientes con déficits cognitivos (Moeller et al., 2005), empleando el DTI, han encontrado una disminución de la integridad de la sustancia blanca en algunas áreas del cuerpo calloso, precisamente aquellas que conectan con el cortex prefrontal, en adictos a cocaína. Estudios de RMf sugieren que la microestructura de la sustancia blanca (SB) (Lim et al., 2002b, Moeller et al., 2005, Chung et al., 2007, Lim et al., 2008a) y la macroestructura (Thompson et al., 2004, Schlaepfer et al., 2006, Sim et al., 2007) pueden verse vulneradas por los efectos nocivos de las sustancias de abuso.

Tanto estudios con RM funcional (IRMf) como estudios neuropsicológicos ponen de manifiesto una correlación entre el abuso de cocaína y déficits neuropsicológicos (Bolla et al., 2003, Goldstein et al., 2004, Volkow et al., 2005).

Las técnicas de IRM evidencian anomalías en la estructura del cerebro tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris (Bartzokis et al., 2000, Lim et al., 2002b, Moeller et al., 2005, Lim et al., 2008a).

Estudios experimentales demuestran que los estímulos afectan a la formación de nuevas conexiones y sinapsis neuronales entre los billones de neuronas que forman nuestro cerebro.

Existen cada día más evidencias de los cambios funcionales en relación con el abuso crónico de sustancias, sin embargo, se tiene menos

conocimiento acerca de las anomalías de la estructura cerebral en este tipo de pacientes.

2.5.2. Imagen del Tensor de Difusión.

El Tensor de Difusión, es la técnica de elección para representar las vías neuronales del encéfalo “*in vivo*”. El Tensor de Difusión (TD o DTI en inglés) es una aplicación de la RM utilizada para caracterizar la arquitectura de la sustancia blanca, basándose en las propiedades de orientación de difusión de las moléculas de agua en el cerebro. “Tensor” es el nombre de una herramienta matemática utilizada que consiste en una matriz de 3x3, de vectores utilizada para describir la distribución del movimiento del agua en cada voxel de una imagen de RM. En el cerebro existen una serie de estructuras, como las fibras de la sustancia blanca en las cuales existe una orientación preferencial del movimiento de las moléculas de agua, que está más restringida en sentido perpendicular que en paralelo, debido a su estructura fibrilar. Esto se conoce como difusión anisotrópica, por el contrario, la difusión isotrópica consiste en un movimiento igual en todas las direcciones del espacio. Así pues, esta técnica se basa en la forma tridimensional de la difusión de agua. Como se ha comentado anteriormente, la difusión libre es uniforme, en todas las direcciones, (difusión "isotrópica"). Si el agua se difunde en un ambiente que tiene barreras, la difusión no es uniforme. En ese caso, la movilidad relativa de las moléculas pierde la figura simétrica de la esfera, adoptando frecuentemente la de un elipsoide. Las barreras pueden ser debidas a numerosas estructuras, como membranas celulares, axones, mielina, etc.; pero en el caso de la sustancia blanca cerebral, la barrera principal es la membrana de mielina de los axones. Haces de axones forman una barrera contra la difusión perpendicular y abren paso a la difusión paralela a lo

largo de la orientación de las fibras. Esto se conoce como difusión "anisotrópica". La difusión es más anisotrópica en áreas de alta madurez axonal. Condiciones como traumatismos, tumores e inflamaciones interrumpen la mielina o la estructura del axón, reduciendo la anisotropía porque las barreras son afectadas por la destrucción y desorganización.

El estudio basado en la detección del tensor de difusión del agua, no solo permite la identificación y despliegue tridimensional de los haces nerviosos, sino que arroja datos sobre el grado de organización del haz en sí, y de su integridad, a través de valores relacionados con la anisotropía de la difusión. Como resultado de estos avances, se ha abierto un horizonte completamente nuevo tanto de investigación como de aplicación clínica. En poco tiempo, se ha podido encontrar alteraciones de la anisotropía asociadas a áreas específicas, en patologías como el Alzheimer, esquizofrenia, el déficit de atención e hiperactividad, la esclerosis múltiple, y la epilepsia. El mapeo intraoperatorio cortical se ha extendido hasta la estimulación de los haces y se han encontrado alteraciones conexionales, vg. en dislexia y autismo. Las posibilidades son enormes, particularmente cuando se complementa esta técnica con resonancia magnética funcional.

Las imágenes creadas por el tensor de difusión pueden ayudarnos a poner de relieve entre otras cosas los sutiles procesos de remodelación en los que se basa el fenómeno de la neuroplasticidad cerebral.

El DTI es una técnica capaz de detectar las anomalías en la sustancia blanca y ha sido recientemente introducida en el estudio de la biología de la adicción.

Existen estudios que evidencian que el cortex cingulado anterior y el orbitofrontal pueden estar involucrados estrechamente en la adicción a drogas. Sin embargo pocos estudios se han centrado en la microestructura de la sustancia blanca de los pacientes dependientes a cocaína.

En la sustancia gris, donde la difusión es isotrópica, es suficiente un coeficiente como el ADC, (por sus siglas en inglés *Apparent Diffusivity Coefficient*), para describir las características de la difusión. En tejidos anisotrópicos como la sustancia blanca, para caracterizar la difusión es necesario un tensor (D) que describe el sentido del movimiento de las moléculas en los diferentes planos del espacio. Con esta técnica, se aplican gradientes (pulsos) en los diferentes planos del espacio, de tal forma que se consigue obtener información sobre la difusión del agua según cada plano del espacio. Dura aproximadamente unos 4 minutos. Los valores de la difusión se representan mediante *eigenvalues* ($\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3$) según los tres ejes ortogonales del espacio. El mayor de los tres *eigenvalues* corresponde al “*eigenvector*” que describe la principal dirección de las fibras en un punto determinado (voxel). ADC (*apparent diffusivity coefficient* odifusividad media) = D es la media espacial de los vectores que cuantifican los valores de difusión en los diferentes ejes del espacio (media de los tres *eigenvalues*).

¿Cómo valoramos la anisotropía?: analizando la diferencia entre los tres *eigenvalues*, es decir, si son muy diferentes entre sí (tejido muy anisotrópico) o iguales (tejido isotrópico). Se calculan varios índices: FA (“*fractional anisotropy*” o fracción de anisotropía). Es el más usado y el más sensible a valores bajos de anisotropía. La representación se hace mediante mapas de anisotropía codificados por color. Se adjudican diferentes colores a los vóxeles en función de la dirección de difusión, es decir del *eigenvector* de cada uno de ellos (azul para superior-inferior, verde para anterior-posterior y rojo para izquierda-derecha). Uniendo los vóxeles, se crean los mapas de orientación de fibras en color, que nos permiten detectar los diferentes haces de sustancia blanca.

Una anisotropía de "0" corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión linear ideal. Los tractos bien definidos

tienen una FA mayor de 0.20. Pocas regiones tienen una FA mayor de 0.90. Ese número indica la asimetría de la difusión, pero no indica la dirección. Cada anisotropía está relacionada con la orientación del eje predominante (la dirección predominante de la difusión). Programas de post-procesamiento pueden extraer la información direccional.

El grado de dificultad de la difusión o anisotropía dentro de un voxel puede ser expresado usando distintas escalas de medida, pero el más usado es la FA (Pierpaoli and Basser, 1997). La FA es independiente de la orientación de la difusión en el voxel, refleja la desviación desde la difusión isotrópica y aporta información de la integridad de los axones y la organización de las fibras.

Estudios previos demuestran una alteración de los valores de la difusión del agua en la sustancia blanca cerebral (medido con el DTI) de algunas áreas implicadas en el sistema de recompensa, como es la sustancia blanca frontal, en adictos a cocaína, apoyando la idea de una alteración en la conectividad orbitofrontal (Lim et al., 2002b).

Estos mismos autores (Lim et al., 2008a), han publicado recientemente una disminución de los valores de la fracción anisotrópica FA en la sustancia blanca del lóbulo frontal inferior de los enfermos adictos a cocaína y una asociación entre la integridad de la capsula interna o cuerpo calloso y la impulsividad. Por otra parte encontramos una correlación entre los valores de la FA de la sustancia blanca del lóbulo frontal inferior y el volumen de la sustancia gris (Moeller et al., 2005) observaron una disminución de los valores de FA en el cuerpo calloso en pacientes dependientes a cocaína en comparación con un grupo control, así mismo estos autores, encontraron una correlación negativa entre la conducta de impulsividad y la FA en el cuerpo calloso anterior. Resultados similares fueron obtenidos en pacientes abusadores de anfetamina (Chung et al., 2007, Salo et al., 2009).

Sin embargo, pocos estudios se han centrado en la densidad de los cambios en la sustancia blanca de los abusadores a psicoestimulantes. Se han publicado disminuciones del volumen de la sustancia blanca (Sim et al., 2007) y también en el total de la sustancia blanca (Schlaepfer et al., 2006). Contrariamente a estos estudios, se ha descrito un aumento del volumen de la sustancia blanca en temporal, occipital, y alrededor del hipocampo en los abusadores de anfetaminas (Thompson et al., 2004). Así mismo, han sido publicados estudios en los que se pone de manifiesto cambios en el cuerpo calloso en abusadores de anfetaminas (Oh et al., 2005).

En este trabajo se ha empleado el DTI para examinar la densidad de la sustancia blanca y su integridad en ambos grupos (control y experimental) y en tres regiones del cerebro cuerpo calloso, cíngulo anterior y corteza orbitofrontal.

Así mismo, también investigamos su asociación con la impulsividad (medida con la escala de impulsividad de Barratt; BIS-11) y con el estadio de motivación al cambio (medido mediante el cuestionario de motivación al cambio RCQ).

La impulsividad individual no solo está elevada en abusadores de sustancias (Allen et al., 1998, Soloff et al., 2000, Moeller et al., 2001), sino que también se ha observado un incremento de esta impulsividad inducido por el consumo de sustancias (Verdejo-García et al., 2008). La impulsividad se define como una predisposición hacia reacciones no planificadas a estímulos internos o externos sin tener en cuenta las consecuencias negativas de estas reacciones de impulsividad individual o hacia otros. Estudios anteriores y tratamientos primariamente focalizados en aspectos compulsivos del uso de sustancias asociados con el *craving*, están demostrando que la impulsividad es así mismo un factor importante

en la iniciación y mantenimiento del consumo de sustancias como las drogas (Moeller et al., 2001).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

A la luz de la literatura expuesta anteriormente, podemos concluir que el uso reiterado de cocaína produce unas alteraciones cerebrales tanto estructurales como funcionales que pueden subyacer a la patología conductual y social observada en esta población. Ya que muy pocos estudios se han centrado en la microestructura de los tractos cerebrales de sustancia blanca, con este estudio nos proponemos investigar mediante el Tensor de Difusión la microestructura de varias regiones cerebrales.

Nuestra hipótesis de trabajo es que el consumo de cocaína puede alterar la microestructura de los tractos que unen regiones cerebrales como la corteza orbitofrontal y cingulada, con el resto de estructuras y que están involucradas en funciones ejecutivas que se han visto alteradas en pacientes consumidores de cocaína. También mantenemos la hipótesis de que dichas alteraciones están relacionadas con parámetros de personalidad como la impulsividad ya que se ha visto exacerbada en pacientes adictos.

Por ello, los objetivos propuestos son los siguientes:

1. Realizar un estudio sociodemográfico de un grupo pacientes con dependencia de cocaína (D S M-IV).
2. Estudiar la asociación entre distintos parámetros psicométricos y sociodemográficos de dicha cohorte de pacientes con adicción a cocaína.
3. Valorar la integridad de la sustancia blanca de estructuras cerebrales implicadas en la adicción, como el cingulado anterior y la corteza orbitofrontal, en un grupo de pacientes dependientes de cocaína comparativamente con un grupo de sujetos sanos, mediante el Tensor de Difusión (DTI).

4. MATERIAL Y MÉTODO.

4.1. Diseño del estudio sociodemográfico y psicológico.

4.1.1. Participantes y criterios de selección.

En este estudio participaron 33 sujetos varones de edades comprendidas entre los 18 y 45 años con diagnóstico de dependencia a cocaína (según los criterios D M S-IV).

Los sujetos de la investigación fueron seleccionados durante su tratamiento por dependencia a cocaína en la Unidad de Conductas Adictivas (UCA) de Paterna (Valencia), un recurso de asistencia para personas drogodependientes integrado en la Agencia Valenciana de Salud.

La UCA de Paterna pertenece al Departamento 6 de Salud Valencia Arnau de Vilanova.



Figura 1. Mapa área Departamento 6 de Salud Valencia Arnau de Vilanova.

El Departamento 6 de Salud Valencia Arnau de Vilanova, es uno de los de mayor superficie de la Agencia Valenciana de Salud y su hospital de referencia, el Arnau de Vilanova, presta asistencia sanitaria a una población de más de 300.000 habitantes.

En el año 2003 se iniciaron en la UCA de Paterna las primeras demandas de tratamiento por abuso de sustancias. El 27% se solicitaron por dependencia a opiáceos, un 32% por etilismo crónico y en un 29% la demanda de asistencia fue motivada por la dependencia a la cocaína.

Tras un breve “*screening*” realizado por los profesionales del centro para evaluar en cada sujeto la presencia de los requisitos de inclusión, se les ofrece la oportunidad de participar en el estudio. Todos los pacientes estuvieron adecuadamente informados sobre la metodología a seguir y expresaron su conformidad para participar en el estudio a través del “Consentimiento Informado” (Anexo 1).

El estudio se inicia el 1 de octubre de 2004 y finaliza el 6 de Octubre de 2006. Un año después, el 9 de octubre de 2007, se dio por finalizado el período de seguimiento.

4.1.1.1. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión establecidos para la selección de los sujetos son los siguientes: varón que solicita tratamiento por consumo de cocaína en la UCA de Paterna con diagnóstico de dependencia a cocaína (según criterios DSM-IV), con edad comprendida entre 18 y 45 años que acepta voluntariamente su participación en el proyecto de investigación tras conocer el protocolo de estudio. Paciente sin lesión estructural macroscópica visualizada por RM estándar y/o que presentara lesión estructural cerebral en el estudio morfológico de rutina por RM.

4.1.1.2. Criterios de exclusión.

No fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de trastorno psiquiátrico severo del eje I (tipo esquizofrenia, trastornos psicóticos, depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, pánico...). Tampoco fueron incluidos pacientes con antecedentes de traumatismo craneoencefálico, ictus, lesiones axonales difusas, o sujetos que presentaran hiperintensidades en la sustancia blanca o gris. No participaron tampoco sujetos con alguna contraindicación de resonancia magnética como marcapasos, prótesis, o clips, así como claustrofobia o cualquier tipo de intolerancia a la prueba de resonancia magnética.

La participación en el estudio, como se ha comentado anteriormente, fue de forma voluntaria.

4.1.2. Protocolo de actuación.

Se incorporaron al estudio todos los pacientes que, en el periodo de inclusión anteriormente señalado, acuden a consulta en la UCA de Paterna, en demanda de tratamiento por su abuso y/o dependencia a cocaína. Cada paciente, de forma individual recibió la información necesaria sobre la puesta en marcha del Proyecto de Investigación (Neurobiología y Neuroimagen en Drogadicción, SAF 2007-66801).

Para la obtención de los registros y puntuaciones adecuadas, se solicitó como condición imprescindible, el mantenimiento de la abstinencia un período mínimo de 48-72 horas, así como la firma del consentimiento informado y establecimiento de fecha de realización de las pruebas.

Tras la incorporación al estudio, la evaluación de los sujetos se inicia con una entrevista estructurada en la que el profesional cumplimenta el

Protocolo General de Evaluación (PGE). La estructura y contenido de las sesiones de evaluación y recogida de los datos se detalla a continuación:

1. Información sobre el estudio y el proceso de evaluación.
2. Cumplimentación del PGE.
3. Cumplimentación del cuestionario de Barratt.
4. Control toxicológico.
5. Análisis clínico.
6. Registro de consumo de sustancias psicoactivas.
7. Aceptación y firma del consentimiento informado.
8. Resonancia Magnética Funcional.

Durante el período de estudio se realizó una entrevista clínica con cada sujeto, controles toxicológicos así como registro de caídas/recaídas y disparadores asociados al consumo.

4.1.3. Descripción de los instrumentos de recogida de datos y de evaluación.

La información de las distintas variables objeto de estudio se obtiene en contexto de entrevista clínica a través de las escalas y cuestionarios que a continuación se señalan:

Protocolo General de Evaluación (PGE).

El PGE es un cuestionario elaborado por el Departamento de Psicometría de la Facultad de Psicología de les Illes Balears (Palmer et al., 2002) que recoge información sobre múltiples aspectos en relación a la vida del sujeto consumidor, historia de consumo, recursos, etc. Las variables que se recogen son las siguientes: datos biográficos (edad, sexo,

domicilio, población, estado civil, nivel de estudios, número de hijos, situación judicial, situación de empleo actual y motivo de demanda del tratamiento), antecedentes familiares de consumo de drogas, enfermedades físicas (VIH, hepatitis B, hepatitis C, enfermedades de transmisión sexual), historia de consumo de sustancias (años de consumo, tratamientos previos, periodos máximos de abstinencia, vía de administración principal, etc.), intentos pasados de abandonar el consumo, nivel de actividad previo a la adicción, entorno social, habilidades propias, habilidades sociales, problemas actuales producidos por el consumo de drogas, actividades ilegales en las que el sujeto se ha visto implicado, consumo de sustancias en los últimos 30 días y causas, creencias acerca del consumo, disposición hacia el cambio (RCQ), disparadores o desencadenantes de consumo y presencia de otros trastornos.

El protocolo elaborado por el Departamento de Psicometría de la Facultad de psicología de Les Illes Balears ha sido validado, entre otras, por la UCA de Paterna.

Escala Analógica Visual (EAV).

La EAV es una escala unidimensional analógico-lineal que se emplea como herramienta para la evaluación de la intensidad de ciertas sensaciones y sentimientos como el deseo de consumir droga (*craving*). Esta valoración se realiza preguntando al paciente directamente por su deseo de consumir. La respuesta se recoge en una línea recta de 7 a 10 centímetros en la que el paciente marca su respuesta. En uno de los extremos de la línea se sitúa el epígrafe «ausencia de deseo» y en el otro «deseo muy intenso». El paciente responde trazando una línea vertical en aquel punto que refleja la intensidad de *craving* que está experimentando en este momento.

Cuestionario de *craving* de Roger D. Weiss.

Roger D. Weiss, doctor del McLean Hospital en Belmont (Massachussets) es uno de los autores que más ha trabajado la evaluación clínica del *craving* de cocaína. D. Weiss propone 5 preguntas centradas en diferentes aspectos del *craving* y referidas al momento presente de la aplicación del cuestionario. El instrumento consiste en la autoadministración de un cuestionario de cinco preguntas que giran alrededor de los siguientes ítems: intensidad del *craving* en el momento presente, intensidad durante las últimas 24 horas, frecuencia de dichas experiencias durante las últimas 24 horas, nivel de reactividad ante estímulos ambientales condicionados relacionados con el consumo de cocaína y probabilidad imaginada de un consumo de cocaína en el caso de que el paciente se encontrase en un ambiente que pudiera tener acceso a la sustancia. El cuestionario presenta un elevado nivel de consistencia interna, con puntuaciones en el índice alfa de Cronbach entre 0.82-0.94 para los 5 ítems.

Readiness to Change Questionnaire (RCQ).

El RCQ es un instrumento sencillo para evaluar el estadio de cambio en los individuos del grupo de población con abuso de drogas. Describe como se siente un individuo cuando está iniciando un tratamiento o aparecen problemas en su vida. Puede ser útil en la conceptualización de la motivación al cambio en los trabajos clínicos en diferentes áreas de conductas de riesgo como fumar o alcoholismo. Mide disposición del paciente para empezar a cambiar en los hábitos de drogadicción y el abuso de sustancias. Los tres estadios sugeridos son: “precontemplación” el individuo no considera su situación como un problema, no está mentalizado para introducir cambios en su conducta puesto que no se da cuenta de que tiene ningún problema, “contemplación” el individuo ya considera que en

su situación existe un problema y ya ve la necesidad de iniciar acciones, empieza a considerar el cambio y “acción” el individuo consciente de su situación inicia acciones para intentar solucionar el tema.

Se trata de un test de 12 ítems basado en las etapas del cambio de Prochaska y Di Clemente. Consta de 3 escalas de 4 ítems en la que cada una representa una etapa de cambio (precontemplación, contemplación y acción). Las respuestas se recogen en una escala Likert que va desde “totalmente en desacuerdo” a “totalmente de acuerdo” y se puntúan -2 a +2. El rango de puntuaciones para cada escala va de -8 a +8. Cada paciente es asignado a la etapa de cambio en la que mejores puntuaciones obtiene. El instrumento ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas: validez concurrente en diferentes medidas (Rollnick, 1992) y buena validez predictiva (Heather et al., 1993). Se incluye en el PGE.

Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11).

La BIS-11 es una escala autoaplicada diseñada por Barratt para la evaluación de la impulsividad. La validación española la hicieron Oquendo et al. (Oquendo et al., 2001). Consta de 30 ítems que se agrupan en 3 subescalas:

- Impulsividad cognitiva: 8 ítems (4, 7, 10, 13, 16, 19, 24 y 27).
- Impulsividad motora: 10 ítems (2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 23, 26 y 29).
- Impulsividad no planeada: 12 ítems (1, 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 28 y 30).

Cada una de las preguntas tiene 4 posibles respuestas (raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo y siempre o casi siempre) que puntúan como 0-1-3-4 salvo los ítems 1,5,6,7,8,10,11,13,17,19,22 y 23 que lo hacen al revés (4-3-1-0). Desde un punto de vista clínico, la puntuación total es la relevante de cara a la corrección de los resultados. La puntuación total es la

suma de todos los ítems y las de las subescalas, la suma de los correspondientes a cada una de ellas. No existe punto de corte propuesto. En varios estudios se sugiere utilizar como punto de corte la mediana de la distribución. En el estudio de validación española las medianas obtenidas en una muestra de pacientes psiquiátricos fueron: Impulsividad cognitiva: 9,5; Impulsividad motora: 9,5; Impulsividad no planeada: 14; Puntuación total: 32,5 (Oquendo et al., 2001).

La Escala de Impulsividad de Barratt tiene una consistencia interna de 0.80 y una fiabilidad test-retest tras 2 meses de 0.89. Es uno de los instrumentos más utilizados para la evaluación de la impulsividad.

4.1.4. Tratamiento de los datos.

Cumplimentados, recogidos y corregidos los cuestionarios y test psicométricos, se realiza una revisión de los mismos para aparear los instrumentos de cada paciente.

Posteriormente se elabora una plantilla donde se registra el nombre del paciente y las fechas de medida de los instrumentos con las fechas de realización de los tests para comprobar que no ha habido ningún error.

Una vez creada la plantilla, se vuelcan los resultados de cada test y de los cuestionarios en la tabla y se obtiene un listado de las variables para detectar inconsistencias, omisiones y datos anómalos que pudieran ser corregidos antes de comenzar el análisis estadístico de los datos.

4.2. Diseño del estudio morfológico estructural.

4.2.1. Criterios de selección de los pacientes.

4.2.1.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes que solicitan tratamiento por su consumo de cocaína en la UCA de Paterna.
- Pacientes varones con edades comprendidas entre 18 y 45 años.
- Pacientes con diagnóstico de dependencia o abuso a cocaína, según criterios DSM-IV-TR.
- Pacientes que aceptan voluntariamente su participación en el proyecto de investigación tras conocer el protocolo de estudio.
- Pacientes sin lesión estructural macroscópica visualizada por RM estándar.

4.2.1.2. Criterios de exclusión.

- Edad inferior a 18 años ó superior a 45 años.
- Mujeres.
- Pacientes que presentan patología psiquiátrica mayor, tipo esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- Pacientes con antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Pacientes que rechazan la participación en el estudio.
- Pacientes con alteraciones estructurales cerebrales.

- Pacientes que presentaran lesión estructural cerebral en el estudio morfológico de rutina por RM. Un total de 2 sujetos fueron excluidos del estudio por este motivo.

4.2.2. Criterios de selección del grupo control.

Se seleccionaron 33 sujetos voluntarios que constituyen el grupo control para la realización de la prueba de RM siendo este grupo homogéneo en edad y sexo, respecto al grupo de pacientes.

Con objeto de estudiar las posibles diferencias que pudieran existir entre un grupo de pacientes con adicción a cocaína y un grupo control de sujetos sin enfermedad conocida orgánica o de abuso de sustancias, se procedió a la selección de un grupo de voluntarios que tras conocer el tipo, diseño y forma de trabajo, aceptaron participar en el proyecto de investigación, previo consentimiento informado firmado.

4.2.2.1. Criterios de inclusión.

- Varones con edades comprendidas entre 18 y 45 años.
- Sin diagnóstico de dependencia o abuso a cocaína, según criterios DSM-IV-TR.
- Voluntarios que participan en el proyecto tras conocer el protocolo de estudio.
- Sin hallazgos estructurales cerebrales macroscópicos por RM estándar.

4.2.2.2. Criterios de exclusión.

- Edad inferior a 18 años ó superior a 45 años.
- Patología psiquiátrica
- Antecedentes de Traumatismo Craneoencefálico.
- Alteraciones estructurales cerebrales macroscópicas en la RM estándar.

4.2.3. Registro de neuroimagen.

4.2.3.1. Protocolo de escaneo.

Todas las imágenes se adquieren en un escáner de Resonancia Magnética de alto campo, de 1,5 Tesla, tipo *Symphony Maestro Class* de la casa Siemens del Hospital Arnau de Vilanova (Unidad de RM) en Valencia.

El escáner adquiere un localizador en los tres planos del espacio mediante los gradientes a partir del cual se planificaran las distintas secuencias y planos del estudio. En un primer momento se lleva a cabo un estudio morfológico convencional estándar para descartar la existencia de lesión estructural macroscópica con secuencias FLAIR, DP, T2, GR T2 Y T1.

A continuación se adquiere el Tensor de Difusión (DTI) usando secuencias rápidas capaces de producir imágenes tomográficas en un periodo de tiempo que llamamos Tiempo de Repetición (TR). Dicha secuencia utiliza un gradiente de doble pulso con los siguientes parámetros: TR = 8400 ms, TE = 96 ms, FOV = 280 x 280 mm; tamaño de la matriz: 128 x 128 reconstruida a 2,2 x 2,2 x 2,2 mm; factor de distancia = 0,7 mm;

orientación de los gradientes según 6 vectores direccionales no co-lineares; 3 excitaciones; tiempo total de adquisición = 3,06 min; 50 cortes axiales paralelos al el eje comisura anterior-comisura posterior.

4.2.4. Procesamiento de imágenes.

Las imágenes obtenidas son introducidas, procesadas y analizadas en una estación de trabajo (*Workstation*) con dTV (Visualizador de imágenes de Tensor de Difusión) equipado con un *software* desarrollado y validado por Masutani y colaboradores en el año 2003 (Universidad de Tokyo, visualizador de Tensor de Difusión, SR, *Second Release*). Dicho equipo, permite visualizar y recolectar información sobre los mapas de FA o ADC dentro de cada volumen. Para ello calcula, a partir de 6 secuencias (una por cada orientación vectorial) y la secuencia T2, los mapas de FA y ADC en cada volumen.

4.2.5. Regiones de Interés (ROIs).

Mediante la aplicación de Regiones de Interés (ROIs), se definieron regiones de 27 vóxels de extensión en siete estructuras cerebrales de sustancia blanca. Dentro de estos ROIs, se han realizado las medidas de FA, aplicando de forma manual los ROIs en las zonas a estudio. Para cada sujeto, dentro de cada estructura cerebral, se procedió a medir el valor medio de FA tres veces, incluyendo las tres medidas de cada ROI en el posterior análisis estadístico. Se ha medido la FA en siete ROIs distribuidos en la corteza orbitofrontal (Figura 2), cíngulo anterior (Figura 3) y el cuerpo calloso (conjunto de fibras que comunican ambos hemisferios cerebrales) (Figura 4). Si bien se han encontrado previamente alteraciones estructurales y funcionales de las dos primeras, el cuerpo calloso se

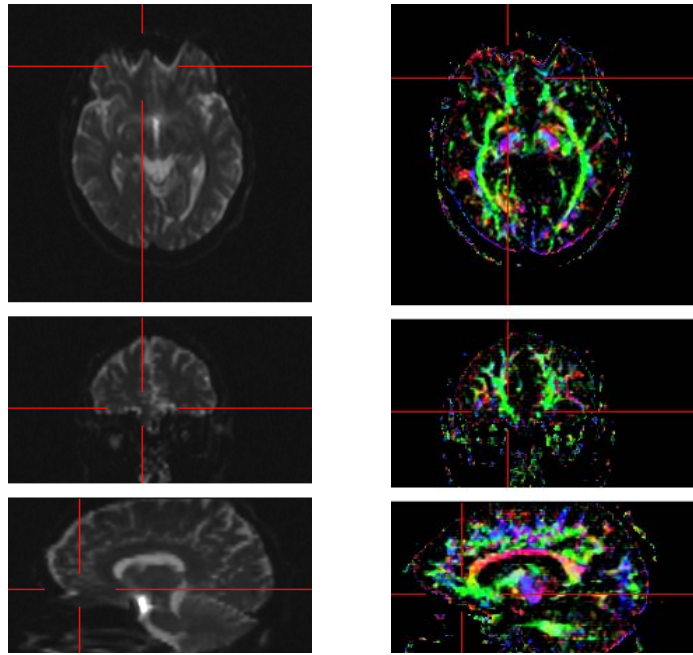


Figura 2. Localización anatómica de cortex orbitofrontal.

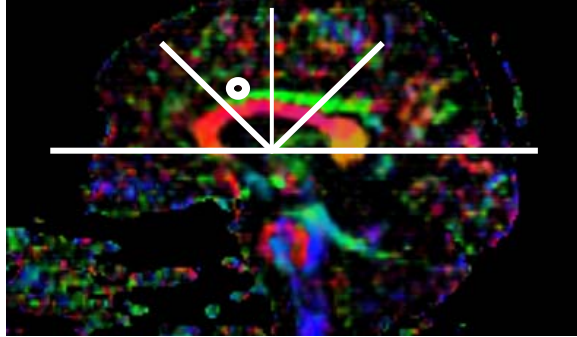


Figura 3. ROI en sustancia blanca del cíngulo anterior.

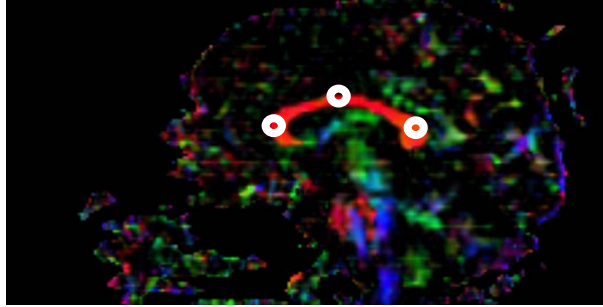


Figura. 4. Medidas de los ROIs en la rodilla, cuerpo y esplenio del cuerpo calloso.

seleccionó como área presumiblemente más estable que proporcionara un valor de referencia.

Puesto que la orientación de las fibras del cíngulo anterior no es lineal, siguiendo la codificación en color del DTI, se ha realizado las respectivas medidas de los ROIs teniendo en cuenta la disposición de sus fibras a nivel pericalloso, dado que constituye la llamada circunvolución pericallosa, cuyas fibras forman la sustancia blanca correspondiente. Trazando una línea que pasa desde el extremo más anterior del cuerpo calloso al extremo más posterior, y una perpendicular a ésta, las fibras situadas en el ángulo de 45° que forman entre ellas, ha sido considerada la región anatómica a estudio y medido el ROI correspondiente (Figura 3).

4.3. Análisis estadístico.

Para cada sujeto se midió el valor de FA mediante tres repeticiones de cada una de las siete localizaciones del ROI (2 orbitofrontal, 2 cíngulo, 3 cuerpo calloso). El promedio de las tres repeticiones de cada ROI fue incluido en el análisis. Un primer análisis de la varianza (ANOVA) fue aplicado a cada grupo por separado con un factor aleatorio factor SUJETO y un factor fijo: el factor LOCALIZACIÓN (medidas en cada una de las siete regiones cerebrales) con el fin de estudiar diferencias de FA entre las diferentes regiones cerebrales.

Posteriormente los valores de FA de cada una de las localizaciones de todos los sujetos fueron sometidos a un análisis de la varianza (ANOVA) univariante con un factor aleatorio, el factor SUJETO y un factor fijo: el factor GRUPO (33 controles y 32 pacientes) con el fin de estudiar las posibles diferencias entre los grupos de pacientes y controles en cada una de las localizaciones estudiadas. También se estudió el efecto LADO para ver diferencias entre los valores de FA de las estructuras del lado izquierdo y derecho, lo que denominamos lateralidad.

Dentro del grupo de pacientes, además, se estudió el efecto del estadio de la disposición al cambio mediante la clasificación obtenida por el RCQ sobre los valores de FA en cada localización, mediante otro análisis ANOVA. Trece pacientes se encontraban en el estadio de “contemplación” y 19 en el estadio de “acción”.

Por último, se llevaron a cabo correlaciones bivariadas entre los valores de impulsividad obtenidos mediante el test de Barratt (BIS-11) y los valores de FA en cada una de las localizaciones, para estudiar la posible relación entre estos parámetros, así como con variables que potencialmente podían afectar a los resultados como la edad, años de dependencia, edad del primer consumo o la cantidad de cocaína consumida por semana.

4.4. Aspectos éticos y legales.

Los principios éticos de la investigación en humanos se recogen en la Declaración Helsinki y en su aplicación normativa en el estado español, en concreto en el Convenio de Oviedo de 1997 y la normativa autonómica valenciana, Ley 1/2003, sobre derechos e información al paciente. Basándonos en ello se respeta la confidencialidad, la imparcialidad en la selección y seguimiento de los pacientes, la valoración de la relación riesgo/beneficio y se solicita el consentimiento informado para la inclusión en el estudio a cada uno de los participantes.

Aunque el presente estudio, no constituye un ensayo clínico ya que se trata de un estudio de intervención, se solicita la aprobación por parte del Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Arnau de Vilanova, por ser éste el centro de referencia del que depende la UCA de Paterna (Anexo 2).

5. RESULTADOS.

5.1. Estudio descriptivo sociodemográfico.

5.1.1. Distribución de la muestra según la edad.

La muestra objeto de estudio, está constituida por un grupo de 33 pacientes dependientes a cocaína y la distribución por edad media, expresado en años, es de 31.24 ± 6.81 años, (Media \pm SD) siendo el grupo más numeroso pacientes de 30 años, los que solicitan tratamiento como se observa en la Figura 5.

5.1.2. Estado Civil.

Referente al estado civil, encontramos que el 49 % de los pacientes son solteros, frente a un 27% casados, 15% son pareja de hecho, 6,1 % separado y 3 % divorciados (Tabla 1, Figura 6).

5.1.3. Nivel de estudios.

Respecto al nivel de estudios señalar que mas de la mitad de la muestra posee estudios de enseñanza general básica 56 %, el 16 % formación profesional de primer grado, también el 16 % formación profesional de segundo grado, BUP o COU y un 12 %, han obtenido tan sólo el certificado escolar (Tabla 2).

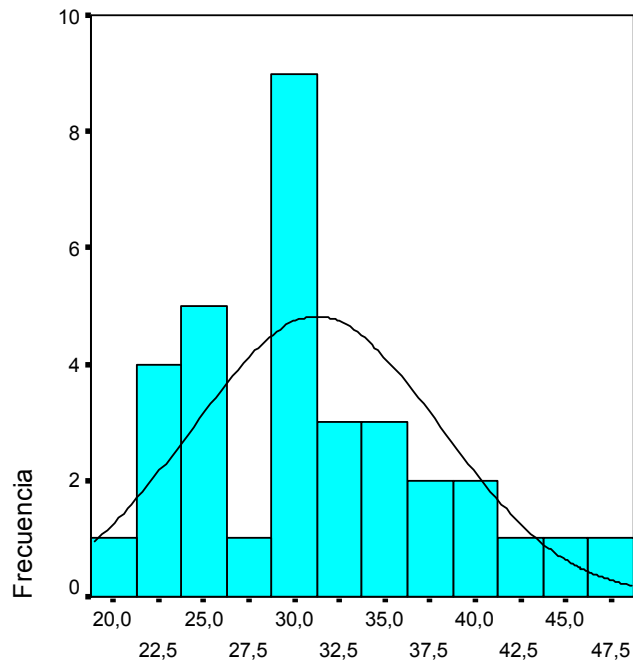


Figura 5. Distribución etaria del grupo de pacientes del estudio.

Tabla.1: Estado Civil de los pacientes del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Casado	9	27,3
Pareja de hecho	5	15,2
Separado	2	6,1
Divorciado	1	3,0
Soltero	16	48,5
Total	33	100,0

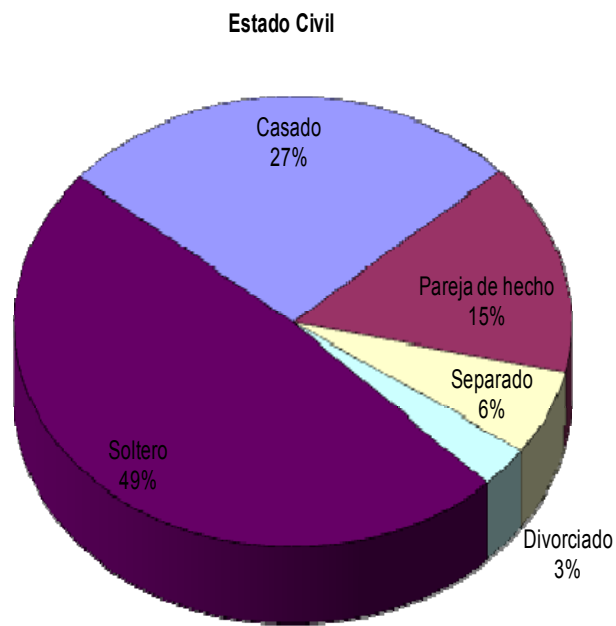


Figura 6. Distribución en % del estado civil de los pacientes del estudio.

Tabla 2. Nivel de estudios de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje
Certificado escolar	4	12,1
EGB	18	54,5
FP 1	5	15,2
FP 2 / BUP / COU	5	15,2
Total	33	100,0

FP1: formación profesional de primer grado.

FP2: formación profesional de segundo grado.

5.1.4. Situación Judicial.

Respecto a la situación judicial tanto en lo que se refiere de antecedentes judiciales como a la situación de pendientes de juicio, el 93,9% de los pacientes no tienen antecedentes judiciales, el 6,1 % están pendientes de juicio.

5.1.5. Motivo demanda tratamiento.

La muestra estudiada está constituida por un grupo de pacientes que demandan tratamiento en la Unidad de Conductas Adictivas de Paterna, al analizar el motivo por el cual los pacientes solicitan o demandan tratamiento, observamos que el 70 % acuden por iniciativa propia, un 24 % demandan ayuda por presiones familiares y un 6 % acuden en busca de ayuda por problemas de salud (Tabla 3).

5.1.6. Situación de empleo actual.

Con respecto a la situación laboral en el momento de ser reclutados en la Unidad de Conductas Adictivas, constatamos que más de una tercera parte de los pacientes, el 79 % se encuentran en situación de empleo completo, un 12 % son desempleados, el 6 % se encuentran en situación de percibir una pensión y el 3% se encuentra en situación de empleo inestable (Tabla 4, Figura 7).

Tabla 3. Motivo demanda tratamiento de los pacientes del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Iniciativa propia	23	69,7
Presiones familiares	8	24,2
Prob. salud	2	6,1
Total	33	100,0

Tabla 4. Situación de empleo actual de los pacientes del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Empleo completo	26	78,8
Desempleado o parado	4	12,1
Pensionista	2	6,1
Trabajo no estable	1	3,0
Total	33	100,0

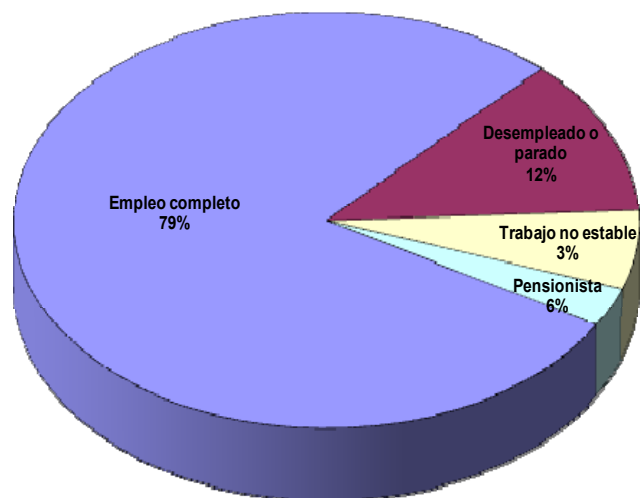


Figura 7. Situación de empleo actual de los pacientes del estudio.

5.1.7. Estadío de motivación al cambio.

Como se ha explicado anteriormente en el apartado Material y Método, el Protocolo General de Evaluación (PGE), es un cuestionario que recoge información sobre múltiples aspectos en relación a la vida del sujeto, dentro del PGE, se encuentra el cuestionario *Readiness to Change Questionnaire* (RCQ) que intenta medir y operativizar en qué fase o estadío de cambio (precontemplación, contemplación y acción), se encuentran los adictos para modular la intervención terapéutica adaptándola al correspondiente nivel motivacional, de acuerdo con ello, en nuestra cohorte, el 61 % de los pacientes estudiados se encuentra en un estadío de acción y un 39% en el estadío de contemplación (Tabla 5, Figura 8).

Tabla 5. Estadío de motivación al cambio en la población estudiada.

RCQ	Frecuencia	%
Contemplación	13	39,4
Acción	20	60,6

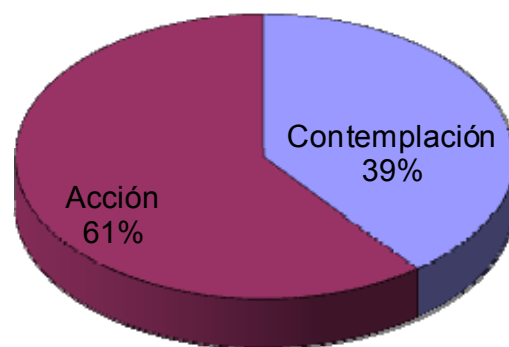


Figura 8. Estadío de motivación al cambio en la población estudiada.

5.2. Estudio analítico.

5.2.1. Estudio Serológico.

En lo referente a la existencia de patología infecciosa, señalar que, dado que la muestra la constituyen pacientes en tratamiento en la Unidad de Conductas Adictivas de Paterna, los cuales están activos en este momento, la prevalencia de anticuerpos frente al VIH o al virus C de la hepatitis es la real de la muestra.

Frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el número de pacientes con anticuerpos es cero.

En el caso de la existencia de contacto previo con el virus C de hepatitis, de los 33 pacientes analizados solo un paciente es seropositivo.

5.2.2. Estudio Hematológico.

En cuanto a los valores hematológicos estudiados en la muestra (Hematocrito, Hemoglobina, Plaquetas), observamos que se encuentran todos los parámetros dentro de un rango de normalidad, no observándose diferencias significativas con respecto a los valores de una población normal (Tabla 6).

5.2.3. Estudio Bioquímico.

En cuanto a los valores bioquímicos estudiados (GOT, GPT,GGT, creatinina, urea, albumina, sodio, potasio) todos los valores de los diferentes parámetros se hallan dentro del rango de normalidad, no se observan diferencias significativas respecto a los valores en una población normal (Tabla 7).

Tabla 6. Valores hematológicos relevantes de los pacientes del estudio.

PARAMETROS	N	Rango	Media	DS	Valores Normales	Unidades
Hematocrito	24	40,3/50,5	45,65	2,43	41.0-53.0	ml/100ml
Hemoglobina	24	12,9716,9	15,42	0,95	13.5-17.5	g/100ml
Plaquetas	24	137/355	236,75	50,13	125-450 x 10 ⁹	U/L

Tabla 7. Valores bioquímicos de las muestras sanguíneas de los pacientes del estudio.

PARAMETROS	N	Rango	Media	DS	Valores Normales	Unidades
GOT	22	15/67	29,64	13,67	17-59	mU/ml
GPT	22	13/129	38,32	27,78	21-72	mU/ml
GGT	22	15/61	26,18	12,74	8-78	mU/ml
Creatinina	20	0,7/1,3	1,02	0,15	0,6-1,2	mg/dl
Urea	17	23/66	35,46	10,81	17-59	mg/dl
Albúmina	3	37/45	39,67	4,62	<200	mg/dl
Sodio	11	139/146	142,45	2,21	135-145	mEq/l
Potasio	11	3,5/4,9	4,37	0,38	3,5-5,3	mEq/l

5.3. Resultados referentes a la historia toxicológica.

5.3.1. Antecedentes familiares de consumo.

Al analizar la existencia de antecedentes familiares directos (primer o de segundo grado), respecto a consumo o problemas relacionados con el consumo de drogas, observamos que en un 56 % de la muestra no aparece ningún familiar con antecedentes de consumo de drogas, un 11 % de la muestra aparecen antecedentes de uso de drogas en familiares de primer grado, padres, un 11 % de la muestra aparecen antecedentes de consumo en familiares de primer grado, hermanos, un 17% familiares de segundo grado, tíos, y en un 5 % son los abuelos los familiares con antecedentes de consumo de drogas (Tabla 8).

5.3.2. Edad de inicio del consumo y media de años de consumo.

Se puede observar en la tabla 9, que las drogas consideradas legales como la nicotina o el alcohol son las más precozmente consumidas por la mayor parte de los pacientes. También se puede comprobar que el consumo más prolongado en el tiempo son las drogas legales (nicotina o alcohol) y cocaína (Tabla 9, Figura 9).

Así mismo, podemos observar en los resultados, como la cocaína es la droga que, no siendo la primera sustancia que prueban los pacientes, sí constituye la droga más consumida en el tiempo por todos los pacientes (Tabla 10, Figura 10).

Tabla 8. Antecedentes familiares de consumo en los pacientes del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Sin Antecedentes Familiares	20	55,6
Padres	4	11,1
Hermanos	4	11,1
Tíos	6	16,7
Abuelos	2	5,6
Total	36	100,0

Tabla 9. Edad de inicio de consumo de las diferentes sustancias en los pacientes del estudio.

	N	%	Media Edad	ES	Min	Max
Nicotina	25	76	15,28	3,02	10	24
Cannabis	29	88	16,17	2,70	12	25
Alcohol	30	91	16,33	2,83	12	25
Anfetaminas	8	24	16,50	3,89	12	24
Heroína	6	18	17,17	3,19	12	20
Alucinógenos	14	42	17,57	3,16	12	24
Drogas diseño	18	55	17,94	2,88	12	24
Benzodiacepinas	4	12	20,00	6,78	13	28
Cocaína	33	100	20,91	6,50	12	45

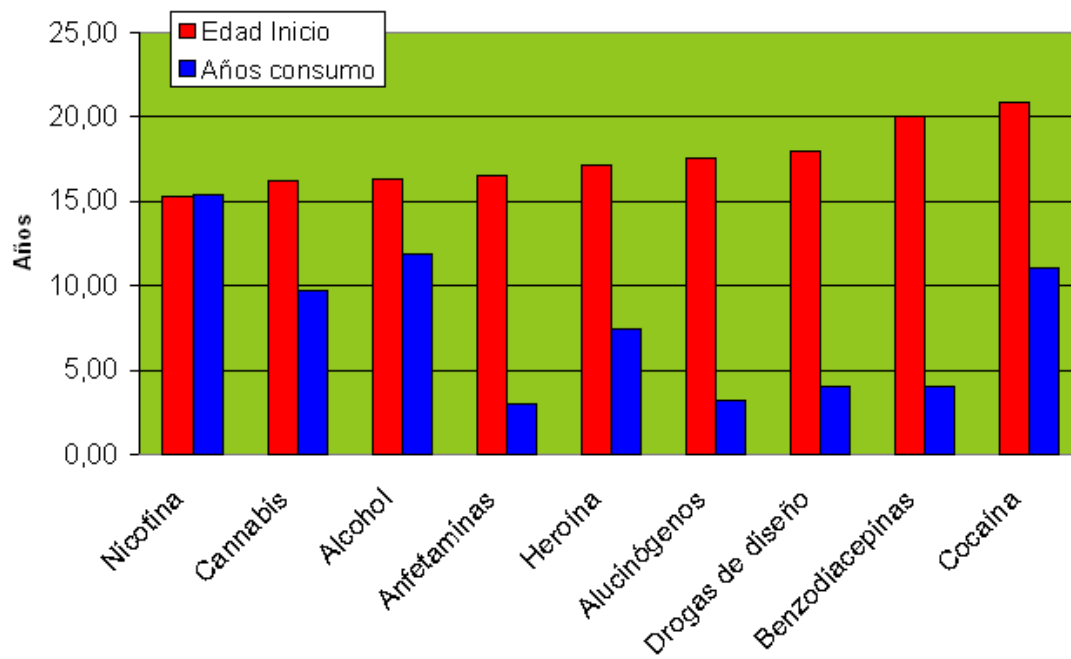


Figura 9. Histograma de barras comparativo entre la edad de inicio de consumo y años de consumo de diferentes sustancias en los pacientes del estudio.

Tabla 10. Media años de consumo de las diferentes sustancias mencionadas en los pacientes del estudio.

	Media Años				
	N	Consumo	ES	Min	Max
Nicotina	24	15,42	8,44	1	34
Cannabis	25	9,68	6,22	2	23
Alcohol	27	11,89	5,00	2	20
Anfetaminas	4	3,00	1,83	1	5
Heroína	2	7,50	9,19	1	14
Alucinógenos	8	3,25	2,38	1	8
Drogas diseño	12	4,00	3,95	1	14
Benzodiacepinas	3	4,00	5,20	1	10
Cocaína	33	11,09	5,11	3	26

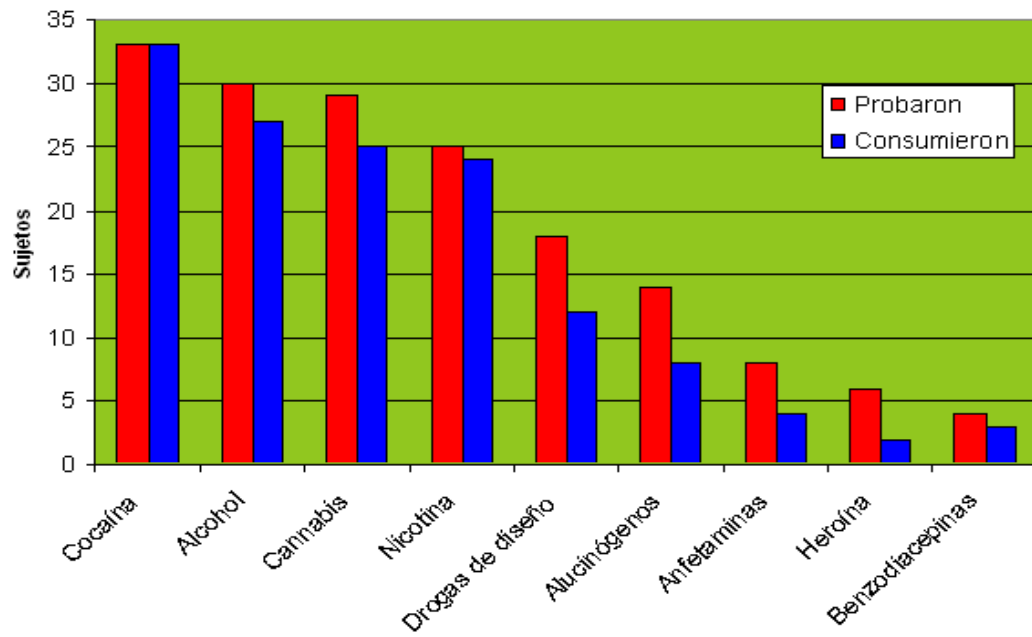


Figura 10. Datos comparativos entre los sujetos que solo prueban la droga y los que consumen asiduamente, en los pacientes del estudio.

5.3.3. Nivel de actividad antes de la adicción.

Respecto a las actividades que realizaban antes de la adicción y que han dejado de realizar como consecuencia de la adicción, encontramos que el 33,3% de los pacientes realizaban actividades deportivas y como consecuencia de la adicción han dejado de realizarlas, el 30,3% de los pacientes realizaban actividades culturales y actualmente han dejado de realizarlas, pacientes que antes de la adicción realizaban actividades sociales como pertenecía a asociaciones, clubes y han dejado de realizarlas el 21,2 %. El mismo porcentaje aparece de pacientes que como consecuencia de la adicción han dejado de realizar viajes y como consecuencia de la adicción han dejado estudios, también el 21,2 %, pacientes que realizaban actividades al aire libre y ahora no las realiza, el 15,1%, pacientes que realizaban actividades laborales que ahora no las realizan, el 24,2% , pacientes que llevaban a cabo actividades familiares y que en la actualidad no las realizan, el 42,4% (Tabla 11).

Tabla 11. Modificación de la actividad como consecuencia de la adicción en los pacientes del estudio.

ACTIVIDAD	N	Frecuencia	Porcentaje
Deportiva	33	11	33,33
Cultural	33	10	30,3
Social	33	7	21,21
Aire libre	33	5	15,15
Laboral	33	8	24,24
Familiar	33	14	42,42
Viajes	33	7	21,21
Estudio	33	7	21,21

5.3.4. Entorno social.

El entorno social estudiado en el PGE, analiza los siguientes parámetros: si el paciente tiene una relación de pareja estable y un trabajo estable en la actualidad, analiza si hay alguna persona que pueda colaborar en la terapia, si el paciente tiene un lugar fijo donde vivir, si tiene personas a su cargo, si se relaciona con personas no consumidoras y si recibe ayudas institucionales.

Los resultados muestran que el 48,4% tiene una relación de pareja estable en el momento de llevar a cabo el estudio, el 66,6% tiene un trabajo estable en la actualidad, el 63,6% tiene alguna persona que pueda colaborar en la terapia, el 96,9% de los pacientes tiene un lugar fijo en el que vivir, el 24,2% tiene personas a su cargo, en ocasiones son hijos, otras veces son padres, el 84,8% se relaciona con personas no consumidoras y el 9% recibe ayudas institucionales (Tabla 12).

5.3.5. Habilidades propias.

El PGE analiza también las habilidades propias que tiene el paciente con respecto a las drogas y a diferentes situaciones como, si es capaz de relajarse sin necesidad de utilizar drogas, si tiene facilidad para encontrar soluciones a los problemas, si se considera una persona disciplinada, si sabe distraerse cuando quiere dejar de pensar en algo.

De acuerdo con los resultados, el 60,6 % confiesa saber relajarse sin necesidad de utilizar drogas, el 48,4% tiene facilidad para encontrar soluciones a sus problemas, el 48,4% se consideran personas disciplinadas y el 48,4% manifiestan que saben distraerse cuando quieren dejar de pensar en algo (Tabla 13).

Tabla 12. Entorno social de los pacientes del estudio.

ENTORNO SOCIAL	N	Frecuencia	Porcentaje
¿Tiene una relación de pareja estable en la actualidad?	33	16	48,48
¿Tiene un trabajo estable en la actualidad?	33	22	66,67
¿Hay alguna persona que pueda colaborar en la terapia?	33	21	63,64
¿Tiene un lugar fijo en el que vivir?	33	32	96,97
¿Tiene personas a su cargo?	33	8	24,24
¿Se relaciona con personas no consumidoras?	33	28	84,85
¿Recibe ayudas institucionales?	33	3	9,09

Tabla 13. Habilidades propias de los pacientes del estudio.

HABILIDADES PROPIAS	N	Frecuencia	Porcentaje
¿Sabe relajarse sin utilizar drogas?	33	20	60,61
¿Tiene facilidad para encontrar soluciones a los problemas?	33	16	48,48
¿Se considera una persona disciplinada?	33	16	48,48
¿Sabe distraerse cuando quiere dejar de pensar en algo?	33	16	48,48

5.3.6. Habilidades sociales.

El PGE evalúa si los individuos disponen o no de habilidades sociales y los ítems evaluados son: tienen dificultades para conocer gente nueva, tiene dificultades para expresar sus sentimientos, le cuesta iniciar, mantener o cerrar una conversación, tiene problemas o no para relacionarse con personas del sexo opuesto, le cuesta negarse cuando alguien le pide un favor, tiene dificultades para decir “no” a otras personas, le resulta difícil negarse cuando le ofrecen implicarse en conductas de consumo, le resulta embarazoso cuando alguien le halaga y le resulta difícil halagar a otras personas.

Los resultados de este cuestionario muestran que el 72 % de los pacientes tienen dificultades para conocer gente nueva, también el 72 % tiene dificultades para relacionarse con personas del sexo opuesto, el 45,4% tiene dificultades para expresar sus sentimientos, al 63,6% le cuesta iniciar, mantener o cerrar una conversación, al 39,3% le cuesta negarse cuando alguien le pide un favor, el 42,4% tiene dificultades para decir “no” a otras personas, al 48,4% le resulta difícil negarse cuando le ofrecen implicarse en conductas de consumo, al 57,5% le resulta embarazoso cuando alguien le halaga y al 69,7% le resulta difícil halagar a los demás (Tabla 14).

Tabla 14. Habilidades sociales de los pacientes del estudio.

Habilidades sociales	N	Frecuencia	Porcentaje
¿Tiene dificultades para conocer gente nueva?	33	24	72,73
¿Tiene dificultades para expresar sus sentimientos?	33	15	45,45
¿Le cuesta iniciar, mantener o cerrar una conversación?	33	21	63,64
¿Tiene problemas para relacionarse con personas del sexo opuesto?	33	24	72,73
¿Le cuesta negarse cuando alguien le pide un favor?	33	13	39,39
¿Tiene dificultades para decir "no" a otras personas?	33	14	42,42
¿Le resulta difícil negarse cuando le ofrecen implicarse en conductas de consumo?	33	16	48,48
¿Le resulta embarazoso cuando alguien halaga algo de Ud?	33	19	57,58
¿Le resulta difícil halagar a otras personas?	33	23	69,70

5.3.7. Disparadores de consumo.

Con respecto a los estímulos o disparadores de consumo que inducen a los sujetos a consumir, el PGE recoge 10 disparadores que son: lugares donde anteriormente ha consumido, estar con personas consumidoras, ver la sustancia, ver objetos utilizados para el consumo, los recuerdos de consumos anteriores, dolores físicos, las emociones negativas, tener problemas económicos, familiares, legales etc., no poder resistir los deseos e impulsos, tener síndrome de abstinencia.

El análisis de los resultados indican que los lugares donde anteriormente han consumido es disparador para el 57,5%, estar con personas consumidoras es un disparador para el 75,7%, ver la sustancia es un disparador para el 72,7%, ver objetos utilizados para el consumo es disparador en el 15,1% de los casos, tener recuerdos de consumos anteriores es disparador para el 33,3%, disparador por dolores físicos un 6%, tener emociones negativas es un disparador para el 36,3%, tener problemas económicos, familiares, legales etc., es un disparador para el 18,1%, no poder resistir los deseos e impulsos es un disparador para el 42,4% y el síndrome de abstinencia es un disparador para el 9% de los pacientes (Tabla 15).

5.3.8. Personas con las que inicia el consumo.

El 91 % de los pacientes comienzan a consumir la sustancia con amigos, un 3% comienzan a consumir solos y el 6% inician el consumo con su pareja (Figura 11).

Tabla 15. Disparadores de consumo de los pacientes del estudio.

DISPARADORES	N	Frecuencia	Porcentaje
Lugares donde anteriormente ha consumido	33	19	57,58
Estar con personas consumidoras	33	25	75,76
Ver la sustancia	33	24	72,73
Ver objetos utilizados para el consumo	33	5	15,15
Recuerdos de consumos anteriores	33	11	33,33
Dolores físicos	33	2	6,06
Emociones negativas	33	12	36,36
Tener problemas económicos, familiares, legales, etc.	33	6	18,18
No poder resistir los deseos e impulsos	33	14	42,42
Síndrome de abstinencia	33	3	9,09

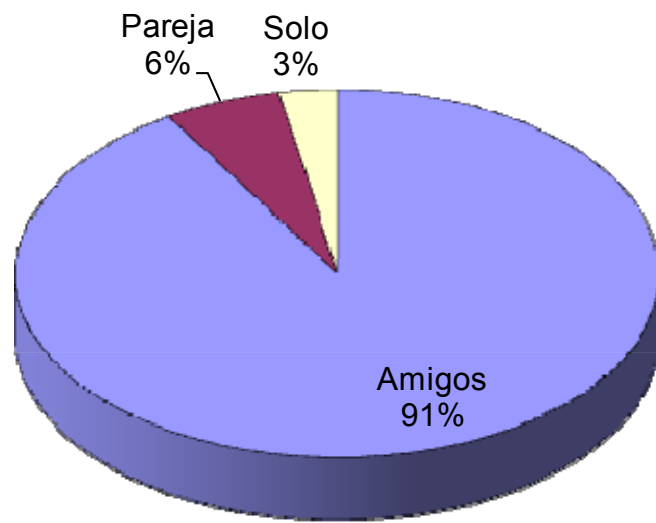


Figura 11. Personas con las que inician el consumo los pacientes del estudio.

5.3.9. Tipo de tratamiento prescrito.

Una vez evaluado el paciente, el equipo multidisciplinar que atiende al paciente le aconseja la posibilidad de acogerse a tres modalidades de tratamiento farmacológico, psicológico o una combinación de ambos. En la muestra estudiada se constata que el 61 % aceptan un tratamiento combinado, el 33 % tratamiento farmacológico y un 6 % tratamiento psicológico (Tabla 16, Figura 12).

5.4. Resultados de los parámetros psicométricos.

5.4.1 Evaluación de la impulsividad.

Como se ha comentado anteriormente, en el apartado de Material y Método, se ha utilizado la escala BIS-11 para medir la impulsividad. En el estudio de validación española, las medianas obtenidas en una muestra de pacientes psiquiátricos fueron: Impulsividad cognitiva: 9,5; Impulsividad motora: 9,5; Impulsividad no planeada: 14; Puntuación Total: 32,5. En el caso de los pacientes estudiados, las puntuaciones obtenidas en impulsividad cognitiva, entendida como la tendencia a tomar decisiones rápidas, es IC: 15,06; la puntuación obtenida en impulsividad motora entendida como propensión a actuar únicamente por el estímulo del momento, sin pensar en las consecuencias, es IM: 15,33, la puntuación obtenida en impulsividad no planeada INP: 19,24, y la puntuación obtenida en impulsividad total IT: 49,94 (Tabla 17, Figura 13).

Tabla 16. Tipo de tratamiento prescrito a los pacientes del estudio.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Farmacológico	11	33,3
Psicológico	2	6,1
Combinado	20	60,6
Total	33	100,0

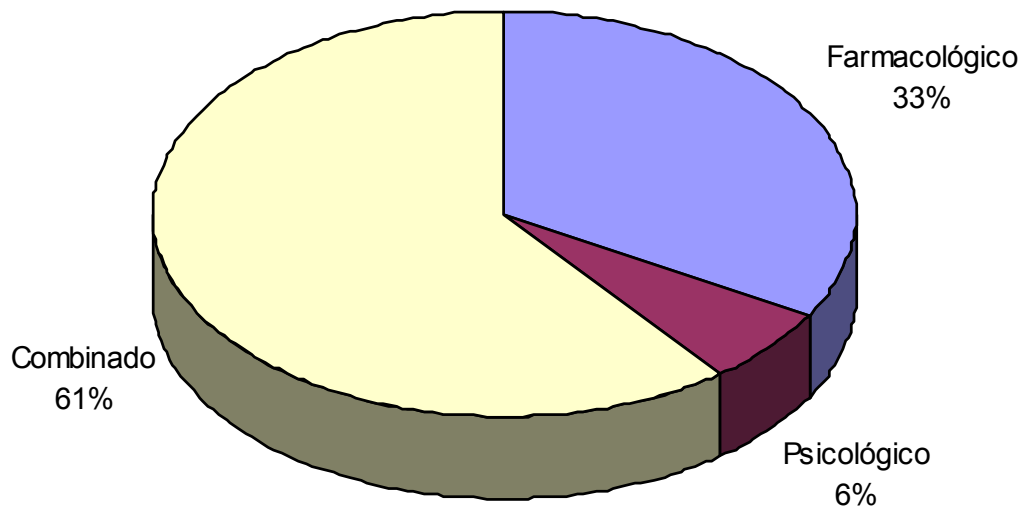


Figura 12. Tipo de tratamiento prescrito a los pacientes del estudio.

Tabla 17. Puntuaciones en impulsividad de los pacientes del estudio.

Barratt	Muestra				Población sana		
	N	Rango	Media	DS	N	Media	DS
IMPULSIVIDAD COGNITIVA	33	0 - 26	15,06	5,28		9,5000	■
IMPULSIVIDAD MOTORA	33	6 - 31	15,33	6,12		9,5000	■
IMPULSIVIDAD NO PLANEADA	33	8 - 35	19,24	6,70		14,0000	■
IMPULSIVIDAD TOTAL	33	22 - 86	49,94	14,70		32,5	■

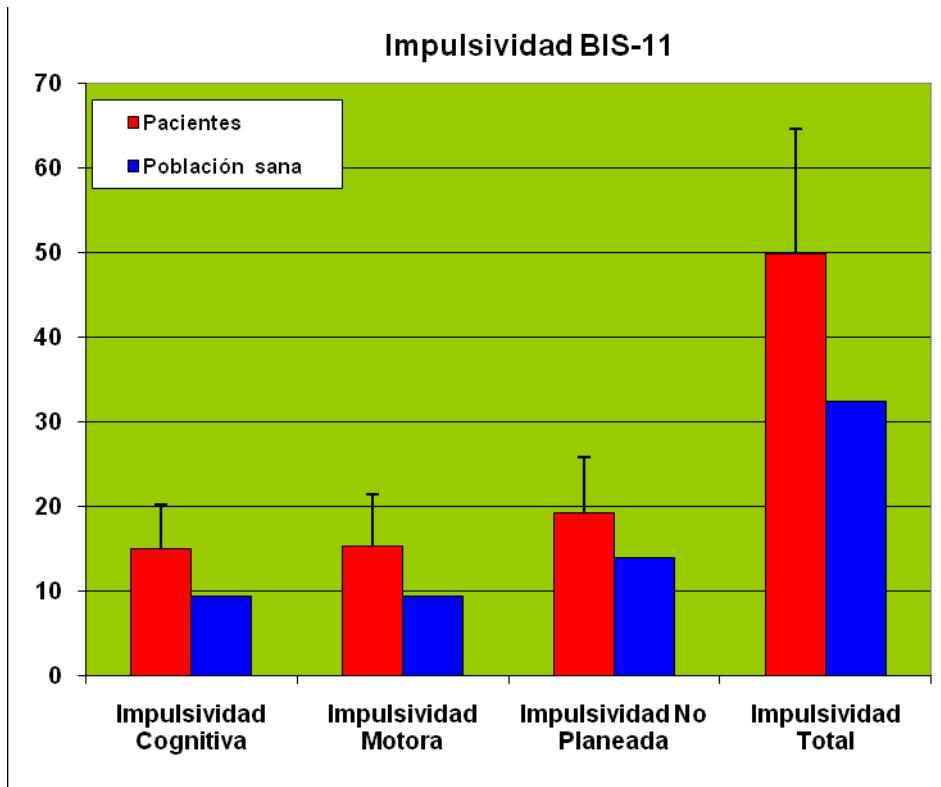


Figura 13. Representación gráfica de las puntuaciones en impulsividad de los pacientes del estudio en comparación con la población sana.

5.5. Correlaciones entre variables psicométricas.

Se ha estudiado las correlaciones entre los datos sociodemográficos y tests psicológicos, mediante el análisis de correlación Pearson. Los resultados más relevantes y significativos son los siguientes:

1- Se ha observado una correlación positiva entre la impulsividad no planeada, cognitiva y total, y el nivel de actividad ($r = 0,47$ $p = < 0,006$; $r = 0,400$ $p < 0,021$; $r = 0,476$ $p < 0,005$, respectivamente) y negativa con las habilidades propias ($r = -0,496$ $p < 0,003$; $r = -0,442$ $p < 0,010$, respectivamente) (Figura 14 y Figura 15).

5.6. Estudio estructural cerebral: DTI.

Los resultados de los análisis estadísticos de la varianza de los datos del DTI una vez realizado el postprocesado y análisis en la estación de trabajo son los que se muestran en la Tabla 18.

No se observan efectos significativos de la edad ($p > 0.05$), ni de la lateralidad (efecto LADO) en las regiones estudiadas en ambos grupos. Tampoco se ha podido evidenciar una asociación entre la alteración en los valores de FA y el tiempo de consumo.

Con respecto al análisis intra-grupo, no se observó lateralidad en las medidas de SB IF y del CA ($F < 2.9$, $p > 0.05$), sin embargo, se observó un gran efecto LOCALIZACIÓN ($F = 155,4$ $p > 0.0001$) y el análisis post-hoc correspondiente demostró diferencias entre localizaciones en el siguiente orden: Esplenio > Rodilla > IF = Cuerpo > CA para el grupo control (Tabla 18 y Figura 16), y Esplenio > Rodilla > CA = Cuerpo > IF en el grupo de pacientes (Tabla 18 y Figura 17).

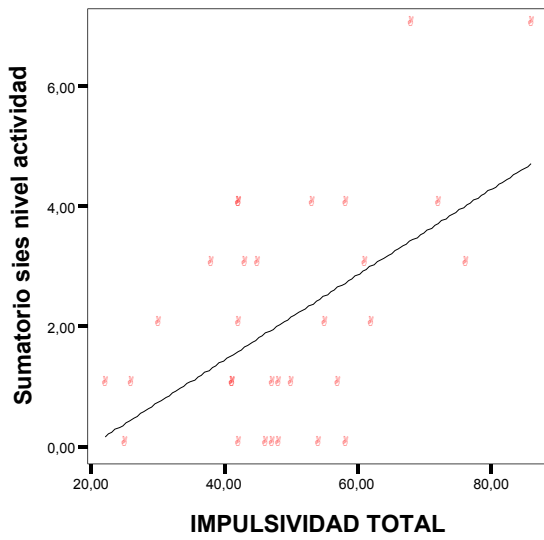


Figura 14. Representación gráfica de la correlación entre el nivel de actividad e impulsividad total de los pacientes del estudio.

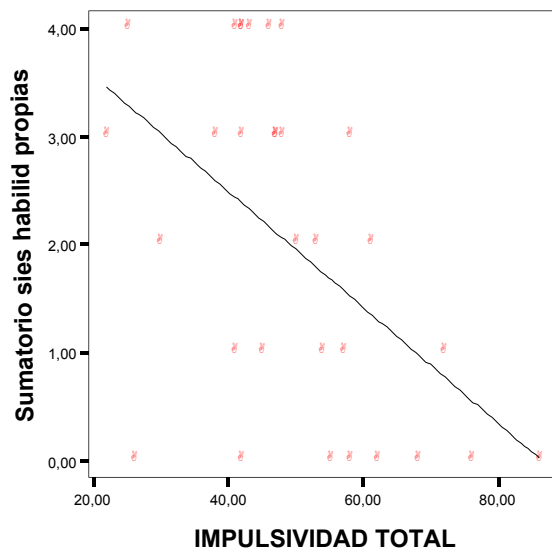


Figura 15. Representación gráfica de la correlación entre habilidades propias e impulsividad total de los pacientes del estudio.

Tabla 18. Promedio y desviación típica de los valores de FA en las siete regiones estudiadas del grupo control, grupo de pacientes y la comparación entre grupos mediante ANOVA.

ROI	Controles (n=33)		Pacientes (n=32)		Comparación inter-grupo	
	Media	DT	Media	DT	F	<i>p-valor</i>
Frontal inferior derecha	0.673	0.03	0.597	0.03	79.4	<0.00001
Frontal inferior izquierda	0.676	0.05	0.587	0.04	72.9	<0.00001
Cingulado anterior derecho	0.608	0.04	0.677	0.04	43.9	<0.00001
Cingulado anterior izquierdo	0.603	0.04	0.695	0.04	89.3	<0.00001
Rodilla CC	0.810	0.05	0.797	0.04	1.3	0.3
Cuerpo CC	0.670	0.06	0.683	0.05	0.9	0.4
Espleno CC	0.855	0.03	0.841	0.04	2.5	0.1

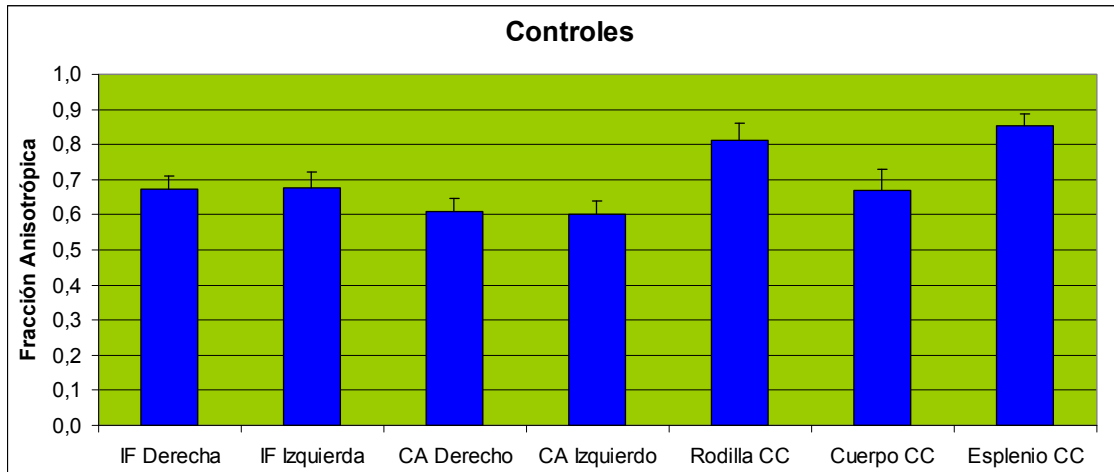


Figura 16. Histograma de barras del promedio de los valores de FA en el grupo control para cada una de las siete localizaciones mostrando diferencias significativas en el siguiente orden: Espleno > Rodilla > IF = Cuerpo > CA.

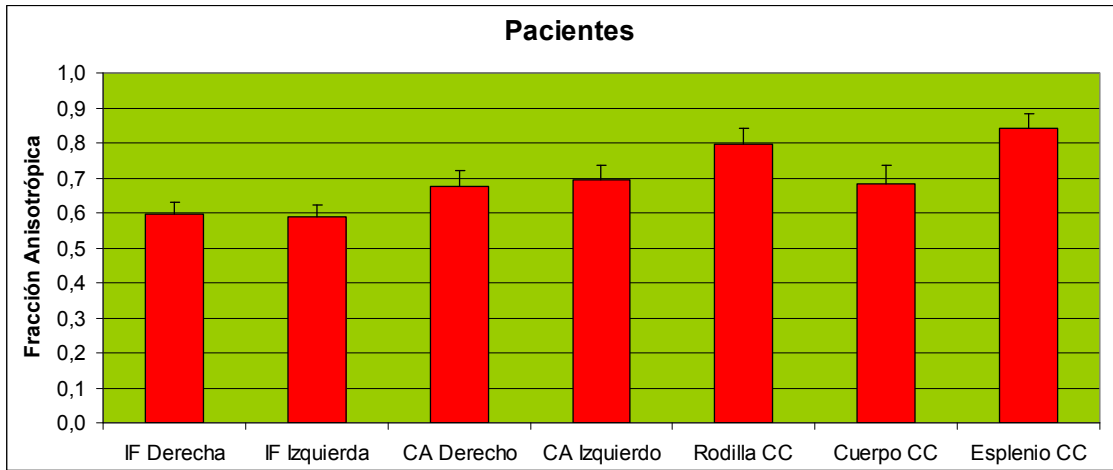


Figura 17. Histograma de barras del promedio de los valores de FA en el grupo de pacientes para cada una de las siete localizaciones mostrando diferencias significativas en el siguiente orden: Esplenio > Rodilla > CA = Cuerpo > IF.

El análisis inter-grupos mostró que las medidas de FA del cuerpo calloso no presentaban diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, se observó diferencias estadísticamente significativas entre los valores de FA de la sustancia blanca frontal inferior y cingulada entre el grupo de pacientes y el grupo control. Concretamente se observa una menor FA en la sustancia blanca frontal tanto izquierda como derecha de los pacientes respecto de los controles (Derecha $F = 84.3$, $p < 0.0001$; Izquierda $F = 73.6$, $p < 0.0001$), y un mayor valor de FA en la sustancia blanca cingulada también bilateralmente en los pacientes comparativamente con el grupo control (Derecha $F = 47.7$, $p < 0.0001$; Izquierda $F = 85.4$, $p < 0.0001$) (Tabla 18y Figura 18).

El estudio de estas variables en relación al estadio de predisposición al cambio, obtenido mediante el RCQ, también mostró diferencias estadísticamente significativas. Al comparar la FA de pacientes en el estadio de “acción” frente a los que mostraron un estadio de “contemplación”, se observó que los primeros presentan valores de FA en la SB del CA más altos que los pacientes que se encuentran en estadio de “contemplación” (Tabla 19 Figura 19). En ambos casos, se observaron valores mayores que el grupo control.

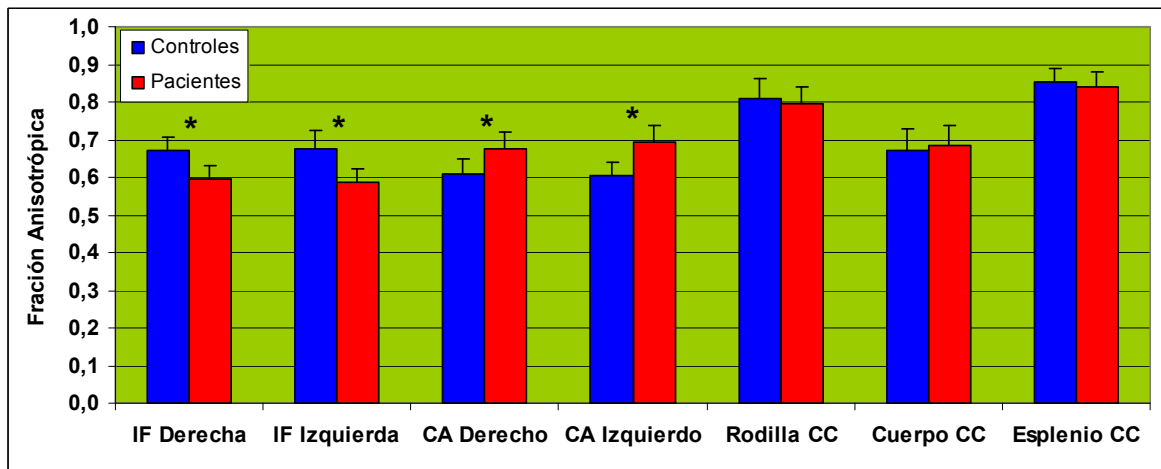


Figura 18. Histograma de barras comparativo de los promedios y desviaciones típicas de los valores de FA en el grupo de controles y pacientes para cada una de las siete localizaciones mostrando las diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$).

Tabla 19. Promedio y desviación típica de los valores de FA en las siete regiones de los dos subgrupos de pacientes correspondientes al RCQ y la comparación entre los subgrupos mediante ANOVA.

ROI	Contemplación (n=13)		Acción (n=19)		Comparación inter-grupo	
	Media	DT	Media	DT	F	<i>p-valor</i>
Frontal inferior derecha	0.611	0.03	0.587	0.03	4.7	0.037
Frontal inferior izquierda	0.582	0.04	0.591	0.03	0.5	0.479
Cingulado anterior derecho	0.658	0.03	0.691	0.05	5.3	0.028
Cingulado anterior izquierdo	0.677	0.04	0.709	0.04	5.2	0.029
Rodilla CC	0.812	0.04	0.788	0.04	2.7	0.111
Cuerpo CC	0.691	0.05	0.678	0.06	0.4	0.512
Espleno CC	0.853	0.02	0.832	0.05	2.1	0.161

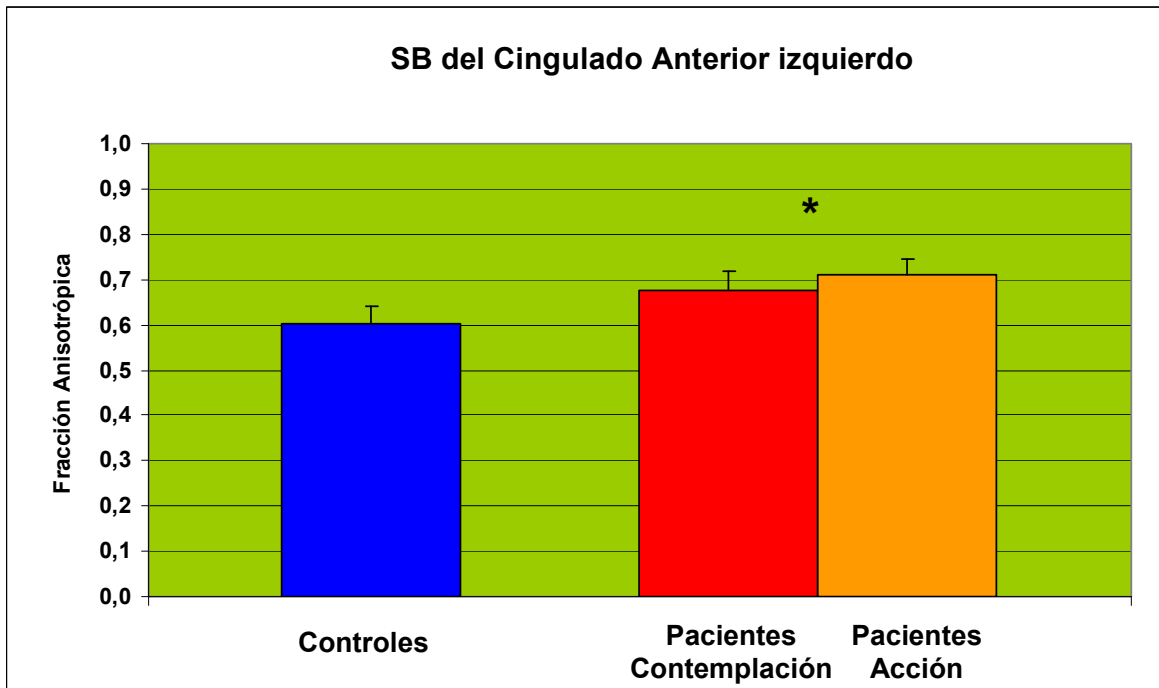


Figura 19 Histograma de barras comparativo del promedio y desviación típica de los valores de FA de la SB del CA izquierdo en el grupo de controles y los dos subgrupos de pacientes según el RCQ, mostrando las diferencias significativas (*).

5.7. Correlaciones entre variables psicométricas y DTI.

Aparte del estadio del RCQ, el nivel de impulsividad mostró también una asociación con los valores de FA. En concreto la puntuación de impulsividad motora presentó una correlación negativa con la FA de la SB inferior frontal derecha ($R = -0.5, p = 0.004$) Figura 20.

No se observaron otras correlaciones significativas entre los valores de FA y el resto de variables estudiadas incluyendo la edad, años de dependencia, edad del primer consumo o la cantidad de cocaína consumida por semana.

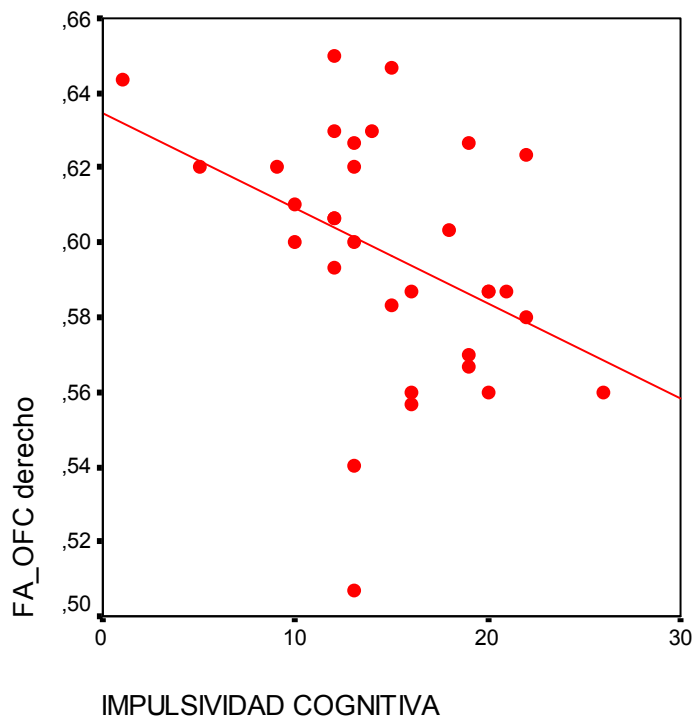


Figura 20. Representación gráfica de la correlación negativa entre la Impulsividad Cognitiva y la FA de la SB inferior frontal derecha de los pacientes del estudio.

6. DISCUSIÓN.

6.1. Estudio sociodemográfico.

En el presente trabajo hemos estudiado algunas de las variables más significativas sociales, demográficas y psicológicas de un grupo de pacientes de características homogéneas en el ámbito cultural, edad y sexo, con el objetivo de unificar en lo posible criterios y obviar aquellas diferencias debidas al género.

Apoyando la idea que aporta el Observatorio Europeo para la Monitorización de las Drogas y Drogadicción (EMCDDA, 2009) de que en general dentro del colectivo de pacientes en tratamiento existe un grupo de pacientes socialmente integrados, que consumen cocaína en polvo y un grupo de pacientes que consume cocaína, a menudo en forma de crack, en combinación con opiáceos. El primer grupo normalmente consume la cocaína por vía esnifada en combinación con alcohol o cannabis pero no con opiáceos, el segundo grupo suele consumir la droga por vía parenteral, consume tanto cocaína como opiáceos a veces fuma crack y presenta una salud y condiciones sociales precarias. La muestra estudiada en este trabajo de investigación, se caracteriza por ser individuos socialmente integrados. El 93,9% no presenta antecedentes judiciales, el 78% se encuentra en situación de pleno empleo, sólo un 12,1% son desempleados en el momento en que se lleva a cabo el estudio. Los estudios analíticos hematológicos, bioquímicos y serológicos indican que los parámetros de la muestra se hallan dentro de la normalidad. El 96,9% tiene un lugar fijo en el que vivir, la mayoría de los pacientes presentan estabilidad familiar, sólo un 9% tenían problemas de ruptura de pareja. Por lo tanto podemos concluir que la muestra estudiada presenta “buena salud” y tampoco se caracteriza por tener problemas sociolaborales relevantes.

Destaca que ninguno de los pacientes tenga estudios superiores, ello lo atribuimos en parte a la ubicación de la UCA de Paterna situada en una zona rural y a que es un recurso de sanidad pública.

El 70 % acudieron en busca de terapia por iniciativa propia, hecho que demuestra el reconocimiento de la adicción como una enfermedad.

La mayor parte de los pacientes no tiene antecedentes familiares directos de consumo.

Por otro lado y atendiendo a los factores de riesgo, hay que destacar que el 97% de los pacientes inicia el consumo con amigos o con la pareja y solo un 3% manifiesta haber iniciado el consumo solo.

La muestra de adictos a cocaína estudiada en este trabajo de investigación se caracteriza por presentar puntuaciones elevadas en todas las escalas de impulsividad en comparación a las puntuaciones que se tienen respecto a la población normal, estos resultados apoyan la idea de que los adictos a cocaína presentan alteraciones en las funciones ejecutivas (León-Carrión and Barroso, 1997). En el cerebro humano existe un sistema ejecutivo encargado de coordinar los distintos subsistemas que sirven al pensamiento, activando o desactivando los circuitos cerebrales funcionales necesarios para que se produzca este proceso. Para Lezack (Lezack, 1976), las funciones ejecutivas permiten a un individuo funcionar de manera independiente, con un propósito o meta concreta, llevando a cabo conductas autosuficientes y de modo satisfactorio. En caso de que estas funciones estén deterioradas, el sujeto, aunque tenga las capacidades cognitivas intactas, ya no será capaz de autocuidarse, de realizar trabajos, ni de mantener relaciones sociales normales, las alteraciones en la función ejecutiva afectan a la conducta, lo que se traduce en un déficit de autocontrol, irritabilidad, impulsividad, indiferencia. Los sujetos con disfunción en el cortex orbitofrontal derecho, como es el caso de los adictos a la cocaína, no pueden hacer asociación entre las emociones presentes y

las experiencias negativas anteriores (Bechara et al., 2000). Conocemos que la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior son dos regiones implicadas en el proceso de toma de decisiones inhibitorio especialmente implicadas en el sistema de recompensa (Elliott et al., 2000);(Fan et al., 2003). Estas áreas procesan el valor de la recompensa y valencia afectiva de los estímulos ambientales, asume las consecuencias de los propios actos (respuesta de selección) y rechaza comportamientos inapropiados (respuesta de inhibición), principios que ya fueron postulados por Krawczyk en 2002 (Krawczyk, 2002) y Fan et al., en 2003 (Fan et al., 2003).

Una disfunción morfológica y/o funcional en estas regiones cerebrales ha sido propuesta como clave en el mecanismo implicado en la adicción (Goldstein and Volkow, 2002).

Estudios de imagen en adictos, refieren una alteración en múltiples circuitos cerebrales incluyendo los implicados en la recompensa / saliencia, motivación / actuación, control inhibitorio / desinhibición y memoria / condicionamiento (Volkow et al., 2003).

Así pues, los consumidores de cocaína de forma crónica, como es el caso de la muestra estudiada en esta investigación, muestran una alteración en las áreas relacionadas con el procesamiento emocional de estímulos no relacionados con la adicción. El tema clave sería que presentan un déficit en el procesamiento emocional. Durante la adicción, el valor de la droga en el sistema de recompensa-motivación-memoria supera el control inhibitorio ejercido por el cortex prefrontal (Volkow, 2004). Ampliaremos esta discusión cuando relacionemos los resultados en impulsividad con los resultados obtenidos en el estudio DTI.

Respecto a la etapa de cambio en la que se hayan los pacientes destaca que el 39 % se encuentra en un estadio de contemplación, este estadio se

caracteriza por ser una etapa paradójica, en la que los pacientes conocen la existencia de un problema, pero se sienten ambivalentes ante la posibilidad de cambiarlo por lo que estratégicamente tendremos que centrar el objetivo de la intervención en reducir esa ambivalencia. El 61 % se encuentran en un estadio de acción caracterizado porque el paciente se siente en disposición de llevar a cabo un plan de acción y el objetivo a la hora de la intervención estará orientado a apoyar la autoeficacia, a focalizar la atención sobre los logros y a afirmar las decisiones (DiClemente, 1991). Destaca que ningún paciente se encuentre en estadio de precontemplación lo que avala la tesis de que el precontemplador no ve el comportamiento de uso de sustancias como un problema, el precontemplador ni siquiera piensa en cambiar el comportamiento por no haber percibido el problema.

Lejos de crear arquetipos o perfiles de un sujeto adicto, porque la adicción es una enfermedad, crónica y recurrente, estudios previos confirman la existencia de un substrato biológico cerebral (neurobiológico) que modula el comportamiento de estos pacientes. Si bien es cierto que hay que eliminar la idea de los estigmas del adicto; un enfermo adicto no elige serlo, pero sí elige en un momento dado de su vida, probar la droga, afirma la Dra. Volkow ¿Por qué?, lo hemos ido viendo a lo largo de esta memoria, los principales disparadores de consumo nos orientan al hecho de que el entorno de los amigos, el deseo de conocer nuevas sensaciones, en numerosas ocasiones les impulsa a consumir o al menos a probar la droga: la cocaína. ¿Es la droga la que modifica y altera el comportamiento? Se conocen cambios funcionales y morfológicos en SNC, ya descritos, con diferentes técnicas de imagen (PET y RM).

La idea generalizada de que los adictos a sustancias son personas con desarraigos familiares, problemas sociales, conyugales, etc... sigue existiendo, pero hay que sumar otros factores desencadenantes, como la falta de información acerca del riesgo real del consumo de sustancias de

abuso, la escasa percepción de riesgo, la falsa idea de que “no ocurre nada por probar”.

Hemos podido constatar, que la predisposición al cambio es fundamental a la hora de buscar ayuda, la voluntad de cambiar viene condicionada en parte por la aceptación de la propia enfermedad. El reconocimiento de que existe un problema real de salud predispone al paciente a continuar en la tarea de encontrar una solución a este estado de dependencia y salir de esta situación.

6.2. Estudio DTI.

Con respecto a los resultados obtenidos en el análisis del DTI, se han observado alteraciones significativas de la microestructura de la sustancia blanca en la corteza prefrontal entre el grupo de pacientes dependientes de cocaína y el grupo control. Cambios en la FA pueden no indicar necesariamente atrofia del tejido. La sustancia blanca está formada por los axones neuronales y la glía que, entre otras funciones, forma las capas de mielina que permiten la conducción nerviosa a través del axón. Por consiguiente un aumento o disminución de la FA indica una alteración de la difusión del agua a través de los tractos que afectaría a la conectividad entre las regiones que dichos tractos están conectando. Concretamente, este estudio muestra una disminución de la FA de la SB frontal inferior bilateral en un grupo de pacientes dependientes de cocaína con respecto a un grupo de sujetos sanos. Por el contrario, y de forma sorprendente, la SB del cíngulo anterior mostró valores de FA mayores en el grupo de cocaína que en el grupo control.

Investigaciones previas han mostrado también una disminución de FA en SB frontal inferior en sujetos adictos a cocaína (Lim et al., 2002a, Lim et al., 2008b) y metanfetaminas (Chung et al., 2007), así como en la SB del

cingulado anterior de sujetos alcohólicos (Harris et al., 2008, Pfefferbaum et al., 2008). Dado que las regiones afectadas son las mismas, dichos resultados apoyan la hipótesis de que las alteraciones encontradas en nuestro estudio se deben a la condición patológica derivada del consumo de cocaína.

El grupo de investigación de Verdejo-Garcia (Verdejo-Garcia and Perez-Garcia, 2007), ha demostrado que mayores niveles de “urgencia”, rasgo de personalidad que se caracteriza por la tendencia a cometer actos impulsivos en situaciones de afecto negativo, predicen significativamente una mayor severidad de problemas relacionados con la adicción en consumidores de alcohol y psicoestimulantes.

Existe evidencia de que tanto la hipoactivación ante estímulos positivos como la hiperactivación ante estímulos negativos pueden repercutir en la selección de conductas y en la toma de decisiones (Verdejo-Garcia et al., 2006, Verdejo-Garcia and Bechara, 2009).

Es de especial importancia mencionar que en otras enfermedades psiquiátricas también se han observado disminuciones de FA en la SB del cingulado anterior tales como en la enfermedad de Alzheimer (Fellgiebel et al., 2008), pacientes depresivos geriátricos (Bae et al., 2006, Alexopoulos et al., 2008), en el Parkinson (Matsui et al., 2007, Karagulle-Kendi et al., 2008), trastorno obsesivo compulsivo (Szeszko et al., 2005), trastorno bipolar (Frazier et al., 2007) y esquizofrenia (Fujiwara et al., 2007).

La naturaleza de las alteraciones microestructurales del sistema nervioso que llevan a una reducción de la FA de la sustancia blanca no se conoce todavía con detalle. Sin embargo, se han observado incrementos de la ramificación dendrítica y la densidad de la sustancia blanca de ratas expuestas a cocaína (Nestler, 2001). Para poder interpretar las alteraciones observadas en este experimento conviene repasar estudios sobre

consumidores que se han realizado mediante otras técnicas de neuroimagen.

Numerosos estudios funcionales de neuroimagen, especialmente mediante PET y RMf, han estudiado el papel de la corteza orbitofrontal (OFC) y cingulada (ACC) y sus alteraciones por el consumo de cocaína. Los ROIs empleados en nuestro experimento se centraron en la SB que subyace a estas dos regiones cerebrales.

Estudios que han presentado estímulos relacionados con la cocaína a sujetos adictos muestran resultados algo controvertidos: mientras muchos estudios presentan hiperactividad sólo de la ACC (Childress et al., 1999, Maas et al., 1998, Kilts et al., 2001, Kilts et al., 2004, Risinger et al., 2005, Wexler et al., 2001, Duncan et al., 2007) o sólo de la OFC (Grant et al., 1996, Bonson et al., 2002), otros estudios demuestran hiperactivación de ambas regiones (Wang et al., 1999, Garavan et al., 2000). Sin embargo, estudios de neuroimagen en reposo (estudios que miden la actividad cerebral sin estimulación de ningún tipo) han mostrado hipoactivación de la OFC (Adinoff et al., 2003), que también se ha observado en otras drogas de abuso (Daglish et al., 2001, Brody et al., 2002). Estas alteraciones de la actividad cerebral podrían estar directamente relacionada con los cambios estructurales de SB observados en nuestro estudio.

Por ejemplo, en pacientes con trastorno de pánico se han observado esas dos alteraciones simultáneamente. De esta forma, el hipermetabolismo de glucosa (PET realizado con Fluorodioxiglucosa marcada radiactivamente) observado en la ACC de pacientes con trastorno de pánico (Stapleton et al., 1997) podría explicar los mayores valores de FA observados en esta misma región y estos mismos pacientes (Han et al., 2008). Podríamos hablar de una exacerbación patológica de la integridad de SB del CA por su hiperactividad.

De la misma forma podríamos decir que el aumento de FA en el CA de nuestro grupo de sujetos dependientes de cocaína se debe en parte a una hiperactividad de esta región, observada en el *craving*, estado con el que los adictos pueden lidiar gran parte del día. Lo que también cabe pensar es que el aumento de FA en el CA debe jugar un importante papel en los síntomas clínicos observados.

La OFC está involucrada en funciones cognitivas como la toma de decisiones, sensibilidad al refuerzo y el castigo, integración sensorial y la representación del valor afectivo de los reforzadores. Muchos de estos procesos se han visto dañados en sujetos adictos a cocaína (Kalivas and Volkow, 2005, Everitt et al., 2007, Goldstein and Volkow, 2002). Si tenemos en cuenta que dicha región cortical está ampliamente conectada a otros centros corticales y otras estructuras límbicas, y que la SB que contiene dichas conexiones presenta peor integridad, podemos explicar el empeoramiento de estas funciones, no solo por razones de hipometabolismo sino también en virtud de una peor conectividad.

La corteza ACC participa en la atención, monitorización de la conducta y estados interiores, procesamiento de las características reforzantes y motivacionales de un estímulo (saliencia), detección y predicción de errores. El incremento en los valores de FA en el CA podría reflejar una exacerbación patológica de estas funciones, orientadas sobre todo a la consecución de la droga, observada a menudo en sujetos adictos (Schoenbaum and Shaham, 2008). Por el contrario, estudios previos han encontrado una disminución de FA en esta región y en la SB frontal inferior en sujetos alcohólicos (Pfefferbaum et al., 2008, Harris et al., 2008). Una posible explicación de esta discrepancia puede residir en el hecho de que la cocaína es un psicoestimulante y, como tal, incrementa los niveles de activación, atención y percepción mientras que el alcohol es un depresor del sistema nervioso central.

Además, sujetos que se encuentran en un estadio de “acción” según el RCQ muestran valores de FA en el CA ligeramente más altos que los que están en “contemplación”. Esta diferencia podría atribuirse al hecho de que los sujetos que están en “acción” llevan más tiempo intentando abandonar el consumo, lo que conlleva el ejercicio de funciones ejecutivas como el control inhibitorio, selectividad de la atención hacia fuentes con menor saliencia que los estímulos condicionados y por lo tanto una mayor modulación de la motivación. Esta región que se activa en el *craving* (atención selectiva a estímulos relacionados con la droga), también está involucrada en la monitorización de conflictos y el control inhibitorio, lo cual podría explicar la mayor FA en sujetos que luchan por controlar el consumo, que aquellos que simplemente consumen cuando quieren o pueden, sin tratar de controlar los impulsos.

La impulsividad se define como la capacidad de dejar pasar refuerzos inmediatos pequeños en pos de refuerzos mayores retrasados en el tiempo (Torregrosa et al., 2008). Sujetos con trastornos de impulsividad como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad o adictivos tienen déficits a la hora de inhibir respuestas motoras como por ejemplo en test tipo *Go/No-Go* o *Stop Signal Test* (Chamberlain et al., 2007). La correlación negativa observada entre la impulsividad cognitiva y el valor de FA en la SB IF en el grupo de consumidores (región con FA disminuida en el grupo de pacientes) podría explicar esta asociación. De hecho, menores valores de FA en esta región implican una peor conectividad entre la OFC y el resto de estructuras tanto corticales como subcorticales incluyendo los ganglios basales y otros centros motores. Estudios previos han encontrado asociaciones entre la integridad de la SB del cuerpo calloso y el control cognitivo (Salo et al., 2009) o la impulsividad (Moeller et al., 2005, Lim et al., 2008a) en sujetos abusadores de psicoestimulantes.

La impulsividad representa un factor de vulnerabilidad con respecto a las recaídas en el tratamiento de la adicción. Esta podría ser una de las razones por las que los adictos presentan respuestas no planeadas, rápidas a determinados estímulos, antes del procesamiento completo de la información a cargo de regiones frontales (OFC y ACC) que valorarían conscientemente las consecuencias de esas respuestas conductuales compulsivas.

Con este estudio podemos concluir que, efectivamente, el consumo de cocaína provoca alteraciones de la microestructura de la SB de, al menos, el CA y la SB IF. De acuerdo con estudios previos, la FA de la SB IF se ve disminuida en el grupo de adictos. En cambio, la FA de la SB del CA se ve aumentada con respecto a los controles y, además, es mayor en aquellos pacientes que se encuentran en “acción” que en los que se encuentran en “contemplación”, sugiriendo un papel del CA no solo en la monitorización de estados internos sino también en el control inhibitorio necesario para el período de abstinencia. Como proponíamos en la hipótesis, las alteraciones de FA frontal están asociadas a la impulsividad cognitiva.

7. CONCLUSIONES.

1. Siendo los individuos de la población estudiada socialmente integrados, entendiéndose por ello que presentan estabilidad familiar, no tienen antecedentes judiciales ni delictivos, con un elevado índice de empleo, y que relativamente gozan de buena salud, la mayor parte de los pacientes (97%) inicia el consumo con amigos o con la propia pareja, lo cual avala la idea de que los procesos biológicos que subyacen al consumo, se ven potenciados por los factores de riesgo como el grupo de amigos.
2. Todos los pacientes son más impulsivos que la población normal y con respecto al estadio de cambio todos los pacientes se encuentran en estadios de “contemplación” (61 %) o de “acción” (39,4 %) lo que guarda relación con que la mayoría (70%) solicita tratamiento por iniciativa propia.
3. Las diferencias significativas que existen al comparar la FA de pacientes en estadio de “acción” frente a los que mostraron un estadio de “contemplación”: se observan valores de FA en la SB del CA más altos que los pacientes que se encuentran en contemplación, siendo los valores de ambos grupos mayores que los del grupo control. Estos datos junto con los obtenidos con la escala de Impulsividad de Barratt, permiten concluir que las alteraciones de la FA en áreas frontales pueden estar asociadas a la impulsividad cognitiva.

8. BIBLIOGRAFIA.

- ADINOFF, B., DEVOUS, M. D., COOPER, D. B., BEST, S. E., CHANDLER, P., HARRIS, T., CERVIN, C. A. & CULLUM, C. M. (2003) Resting regional cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1892-1894.
- AHARONOVICH, E., NUNES, E. & HASIN, D. (2003) Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend*, 71, 207-11.
- ALEXOPOULOS, G. S., MURPHY, C. F., GUNNING-DIXON, F. M., LATOUSSAKIS, V., KANELLOPOULOS, D., KLIMSTRA, S., LIM, K. O. & HOPTMAN, M. J. (2008) Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am. J. Psychiatry*, 165, 238-244.
- ALLEN, T. J., MOELLER, F. G., RHOADES, H. M. & CHEREK, D. R. (1998) Impulsivity and history of drug dependence. *Drug Alcohol Depend.*, 50, 137-145.
- APA (2002) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (4ª Ed. Texto revisado).
- BAE, J., MACFALL, J. R., KRISHNAN, K., PAYNE, M., STEFFENS, D. & TAYLOR, W. (2006) Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry*, 60, 1356-1363.
- BARRATT, B. B. (1994) Critical notes on the psychoanalyst's theorizing. *J Am Psychoanal Assoc*, 42, 697-725.
- BARTZOKIS, G., BECKSON, M., LU, P. H., EDWARDS, N., RAPOPORT, R., WISEMAN, E. & BRIDGE, P. (2000) Increased CSF volumes are associated with diminished subjective responses to cocaine infusion. *Neuropsychopharmacology*, 23, 468-73.
- BECK, A., WRIGTH, F., NEWMAN, C. & LIESE, B. (1999) Terapia cognitiva de las Drogodependencias.
- BECOÑA-IGLESIAS, E. (2000) Factores de riesgo y Escalada cannabinoide. *Adicciones: revista de socidrogalcohol.*, 12, 175-184.

- BECHARA, A. (2001) Neurobiology of decision-making: risk and reward. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 6, 205-16.
- BECHARA, A. (2005) Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 8, 1458-63.
- BECHARA, A., B. & 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, 1675-1689.
- BECHARA, A., TRANEL, D. & DAMASIO, H. (2000) Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123 (Pt 11), 2189-202.
- BELIN, D., MAR, A. C., DALLEY, J. W., ROBBINS, T. W. & EVERITT, B. J. (2008) High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 320, 1352-5.
- BOLLA, K. I., ELDTRETH, D. A., LONDON, E. D., KIEHL, K. A., MOURATIDIS, M., CONTOREGGI, C., MATOCHIK, J. A., KURIAN, V., CADET, J. L., KIMES, A. S., FUNDERBURK, F. R. & ERNST, M. (2003) Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, 19, 1085-94.
- BONSON, K. R., GRANT, S. J., CONTOREGGI, C. S., LINKS, J. M., METCALFE, J., WEYL, H. L., KURIAN, V., ERNST, M. & LONDON, E. D. (2002) Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 26, 376-386.
- BOVILLE, B. (Ed.) (2000) *La guerra de la cocaína. Drogas Geopolítica y medio ambiente*.
- BRODY, A. L., MANDELKERN, M. A., LONDON, E. D., CHILDRESS, A. R., LEE, G. S., BOTA, R. G., HO, H. L., SAXENA, S., BAXTER, L. R., MADSEN, D. & JARVIK, M. E. (2002) Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 1162-1172.
- CALLADO, L. F. & MEANA, J. J. (2001) Neurolépticos atípicos y consumo de sustancias. Bases farmacológicas. . *Trastornos adictivos*, 3, 7-18.
- CHAMBERLAIN, S. R., ROBBINS, T. W. & SAHAKIAN, B. J. (2007) The neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61, 1317-9.

- CHILDRESS, A. R., MOZLEY, P. D., MCELGIN, W., FITZGERALD, J., REIVICH, M. & O'BRIEN, C. P. (1999) Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry*, 156, 11-18.
- CHUNG, A., LIOO, I. K., KIM, S. J., HWANG, J., BAE, S. C., SUNG, Y. H., SIM, M. E., SONG, I. C., KIM, J., CHANG, K. H. & RENSHAW, P. F. (2007) Decreased frontal white matter integrity in abstinent methamphetamine abusers. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 10, 765-775.
- DACKIS, C. A. & GOLD, M. S. (1985) New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 9, 469-77.
- DACHESKY, D. (2008) Fisiopatología de la motivación, estudio sobre la apatía. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica.*, 15, 127-143.
- DAGLISH, M. R., WEINSTEIN, A., MALIZIA, A. L., WILSON, S., MELICHAR, J. K., BRITTEN, S., BREWER, C., LINGFORD-HUGHES, A., MYLES, J. S., GRASBY, P. & NUTT, D. J. (2001) Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1680-1686.
- DALLEY, J. W., FRYER, T. D., BRICHARD, L., ROBINSON, E. S., THEOBALD, D. E., LAANE, K., PENA, Y., MURPHY, E. R., SHAH, Y., PROBST, K., ABAKUMOVA, I., AIGBIRHIO, F. I., RICHARDS, H. K., HONG, Y., BARON, J. C., EVERITT, B. J. & ROBBINS, T. W. (2007) Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, 315, 1267-70.
- DICLEMENTE, C. C. (1991) Motivational Interviewing and The Stages Of Change. . *WR Miller y S Rollnick, Motivational Interviewing: Preparing People to Change Addictive Behavior.*, 191-213.
- DOUGHERTY, D. M., MATHIAS, C. W., MARSH, D. M., PAPAGEORGIOU, T. D., SWANN, A. C. & MOELLER, F. G. (2004) Laboratory measured behavioral impulsivity relates to suicide attempt history. *Suicide Life Threat Behav*, 34, 374-85.
- DUNCAN, E., BOSHOVEN, W., HARENSKI, K., FIALLOS, A., TRACY, H., JOVANOVIC, T., HU, X., DREXLER, K. & KILTS, C. D. (2007) An fMRI study of the interaction of stress and cocaine cues on cocaine craving in cocaine-dependent men. *Am. J. Addict.*, 16, 174-182.
- EARLY, P. (1991) The cocaine recovery book. *Sage Publications*.
- EDADES (2005-2006) *ENCUESTA DOMICILIARIA SOBRE ALCOHOL Y DROGAS EN ESPAÑA (EDADES)*

- EDADES (2007) INFORME DE LA ENCUESTA DOMICILIARIA SOBRE ALCOHOL Y DROGAS EN ESPAÑA
- EDWARDS, E. & GROSS, M. (1976) Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *British Medical*, 1, 1058-1061.
- EDWARDS, G., ARIF, A. & HODGSON, R. (1981) Nomenclature and classification of drug-and-alcohol- related problems. *A WHO Memorandum/ Bulletin of the World Health Organization.*, 59, 225-224.
- ELLIOTT, R., DOLAN, R. J. & FRITH, C. D. (2000) Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 10, 308-17.
- EMCDDA (2009) Informe anual 2009:El Problema de la drogodependencia en Europa.
- ESTUDES (2006-2007) INFORME DE LA ENCUESTA ESTATAL SOBRE USO DE DROGAS EN ESTUDIANTES DE ENSEÑANZAS SECUNDARIAS (ESTUDES).
- ESTUDES (2008) INFORME DE LA ENCUESTA ESTATAL SOBRE USO DE DROGAS EN ESTUDIANTES DE ENSEÑANZAS SECUNDARIAS (ESTUDES)
- EVERITT, B. J., HUTCHESON, D. M., ERSCHKE, K. D., PELLOUX, Y., DALLEY, J. W. & ROBBINS, T. W. (2007) The orbital prefrontal cortex and drug addiction in laboratory animals and humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1121, 576-597.
- FAN, J., FOSSELLA, J., SOMMER, T., WU, Y. & POSNER, M. I. (2003) Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 7406-11.
- FELLGIEBEL, A., SCHERMULY, I., GERHARD, A., KELLER, I., ALBRECHT, J., WEIBRICH, C., MÜLLER, M. J. & STOETER, P. (2008) Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 1698-1706.
- FILLMORE, M. T., RUSH, C. R. & HAYS, L. (2002) Acute effects of oral cocaine on inhibitory control of behavior in humans. *Drug Alcohol Depend*, 1, 157-67.
- FRAZIER, J. A., BREEZE, J. L., PAPADIMITRIOU, G., KENNEDY, D. N., HODGE, S. M., MOORE, C. M., HOWARD, J. D., ROHAN, M. P., CAVINESS, V. S. & MAKRIS, N. (2007) White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 9, 799-809.
- FUJIWARA, H., NAMIKI, C., HIRAO, K., MIYATA, J., SHIMIZU, M., FUKUYAMA, H., SAWAMOTO, N., HAYASHI, T. & MURAI, T. (2007)

Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr. Res.*, 95, 215-222.

GARAVAN, H., PANKIEWICZ, J., BLOOM, A., CHO, J. K., SPERRY, L., ROSS, T. J., SALMERON, B. J., RISINGER, R., KELLEY, D. & STEIN, E. A. (2000) Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am. J. Psychiatry*, 157, 1789-1798.

GAWIN, F. H. & KLEBER, H. D. (1984) Cocaine abuse treatment. Open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry*, 41, 903-9.

GEORGE, M. S., ANTON, R. F., BLOOMER, C., TENEBACK, C., DROBES, D. J., LORBERBAUM, J. P., NAHAS, Z. & VINCENT, D. J. (2001) Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 345-52.

GOLDSTEIN, R. Z., COTTONE, L. A., ALIA-KLEIN, N., LESKOVJAN, A. C., FOWLER, J. S., WANG, G. J., GUR, R. C., HITZEMANN, R. & VOLKOW, N. D. (2004) The neurobiology of anger in cocaine addiction: role of the lateral orbitofrontal gyrus. *Oral Communication: College on Problems of Drug Dependence, Puerto Rico*.

GOLDSTEIN, R. Z. & VOLKOW, N. D. (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence of the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry*, 159, 1642-1652.

GOLDSTEIN, R. Z., VOLKOW, N. D., WANG, G. J., FOWLER, J. S. & RAJARAM, S. (2001) Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport*, 12, 2595-9.

GRANT, S., LONDON, E. D., NEWLIN, D. B., VILLEMAGNE, V. L., LIU, X., CONTOREGGI, C., PHILLIPS, R. L., KIMES, A. S. & MARGOLIN, A. (1996) Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 12040-12045.

GRUBER, S. H., NOMIKOS, G. G. & MATHE, A. A. (2001) Dopamine receptor antagonists prevent the d-amphetamine-induced increase in calcitonin gene-related peptide levels in ventral striatum. *J Neurosci Res*, 64, 606-11.

GUARDIA, J., SEGURA, L., GONZALVO, B., IGLESIAS, L. & RONCERO, C. (2001) Neuroimagen y Alteraciones del funcionamiento cerebral, asociadas al consumo de cocaína.

HAN, D. H., RENSHAW, P. F., DAGER, S. R., CHUNG, A., HWANG, J., DANIELS, M. A., LEE, Y. S. & LYOO, I. K. (2008) Altered cingulate white matter connectivity in panic disorder patients. *J. Psychiatr. Res.*, 42, 399-407.

- HARRIS, G. J., JAFFIN, S. K., HODGE, S. M., KENNEDY, D., CAVINESS, V. S., MARINKOVIC, K., PAPADIMITRIOU, G. M., MAKRIS, N. & OSCAR-BERMAN, M. (2008) Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 32, 1001-1013.
- HEATHER, N., ROLLNICK, S. & BELL, A. (1993) Predictive validity of the Readiness to Change Questionnaire. *National Drug & Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia.*
- HYMAN, S. E. (2005) Addiction: a disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry*, 162, 1414-1422.
- JIMENEZ, M., GRAÑA, J. L. & RUBIO, P. (2002) Modelos teóricos de conceptualización del craving. *Transtornos Adictivos*, 4, 209-215.
- KALIVAS, P. W. & VOLKOW, N. D. (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162, 1403-1413.
- KARAGULLE-KENDI, A. T., LEHERICY, S., LUCIANA, M., UGURBIL, K. & TUIITE, P. (2008) Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 29, 501-505.
- KILTS, C. D., GROSS, R. E., ELY, T. D. & DREXLER, K. P. (2004) The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am. J. Psychiatry*, 161, 233-241.
- KILTS, C. D., SCHWEITZER, J. B., QUINN, C. K., GROSS, R. E., FABER, T. L., MUHAMMAD, F., ELY, T. D., HOFFMAN, J. M. & DREXLER, K. P. (2001) Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 334-341.
- KOLB, B. & WHISHAW, I. Q. (1983) Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis*, 171, 435-43.
- KOLB, B. & WHISHAW, I. Q. (2007) Fundamentals of human neuropsychology. IN PUBLISHERS., W. (Ed.) 6th ed ed. New York N.Y.
- KOOB, G. F. (1999) Cocaine reward and dopamine receptors: love at first site. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 1107-8.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-8.
- KRAWCZYK, D. C. (2002) Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev*, 26, 631-64.

- LEÓN-CARRIÓN, J. & BARROSO, J. M. (1997) Neuropsicología del Pensamiento: Control ejecutivo y lóbulo frontal. *Colección Neurociencias*. .
- LEÓN -CARRION, J. (2002) Redes neuronales artificiales y la teoría neuropsicológica de Luria. *Revista española de neuropsicología*, 4, 186-178.
- LESHNER, A. I. (1997) Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278, 45-7.
- LEY 3/1997, D. D. J. (1997) Sobre drogodependencias y otros trastornos adictivos.
- LEZACK, M. D. (1976) The problem of assessing the executive functions. *Int J. Psychol*, 17, 281-297.
- LEZAK, M. (Ed.) (2004) *Neuropsychological Assessment*. , New York, Oxford University Press.
- LI, C. S. & SINHA, R. (2008) Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neurosci Biobehav Rev*, 32, 581-97.
- LIM, K. O., CHOI, S. J., POMARA, N., WALKIN, A. & ROTROSEN, J. P. (2002a) Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol. Psychiatry*, 51, 890-895.
- LIM, K. O., CHOI, S. J., POMARA, N., WOLKIN, A. & ROTROSEN, J. P. (2002b) Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 51, 890-5.
- LIM, K. O., WOZNIAK, J. R., MUELLER, B. A., FRANC, D. T., SPECKER, S. M., RODRIGUEZ, C. P., SILVERMAN, A. B. & ROTROSEN, J. P. (2008a) Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 91, 164-172.
- LIM, K. O., WOZNIAK, J. R., MUELLER, B. A., FRANC, D. T., SPECKER, S. M., RODRIGUEZ, C. P., SILVERMAN, A. B. & ROTROSEN, J. P. (2008b) Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.*, 92, 164-172.
- LURIA, R. A. (1973) Neuropsychological studies in the USSR. A review (part II). *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 70, 1278-1283.
- MAAS, L. C., LUKAS, S. E., KAUFMAN, M. J., WEISS, R. D., DANIELS, S. L., ROGERS, V. W., KUKES, T. J. & RENSHAW, P. F. (1998) Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, 155, 124-126.

- MAJEWSKA, M. D. (1996) Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment. *NIDA Res Monogr*, 163, 1-26.
- MANN, K., AGARTZ, I., HARPER, C., SHOAF, S., RAWLINGS, R. R., MOMENAN, R., HOMMER, D. W., PFEFFERBAUM, A., SULLIVAN, E. V., ANTON, R. F., DROBES, D. J., GEORGE, M. S., BARES, R., MACHULLA, H. J., MUNDLE, G., REIMOLD, M. & HEINZ, A. (2001) Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res*, 25, 104S-109S.
- MATSUI, H., NISHINAKA, K., ODA, M., NIIKAWA, H., KUBORI, T. & UDAKA, F. (2007) Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor visualization. *Acta Neurol. Scand.*, 116, 177-181.
- MC MURRAN, M., BLAIR, M. & EGAN, V. (2002) An Investigation of the correlations between aggressiveness impulsiveness, social problem-solving, and alcohol use. *Aggr. Behav.* , 28, 439-445
- MCLELLAN, A. T., LUBORSKY, L., WOODY, G. E. & O'BRIEN, C. P. (1980) An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis*, 168, 26-33.
- MOELLER, F. G., BARRATT, E. S., DOUGHERTY, D. M., SCHMITZ, J. M. & SWANN, A. C. (2001) Psychiatric aspects of impulsivity. *Am. J. Psychiatry*, 158, 1783-1793.
- MOELLER, F. G., HASAN, K. M., STEINBERG, J. L., KRAMER, L. A., DOUGHERTY, D. M., SANTOS, R. M., VALDES, I., SWANN, A. C., BARRATT, E. S. & NARAYANA, P. A. (2005) Reduced Anterior Corpus Callosum White Matter Integrity is Related to Increased Impulsivity and Reduced Discriminability in Cocaine-Dependent Subjects: Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30, 610-7.
- MUÑOZ-RIVAS, M. J. & GRAÑA, J. L. (2000) Factores familiares de riesgo y de protección para el consumo de drogas en adolescentes. *Psicothema*, 13, 87-94.
- NATHAN, P. E. (1991) Substance use disorders in the DSM-IV. *J Abnorm Psychol*, 100, 356-61.
- NESTLER, E. J. (2001) Psychogenomics: opportunities for understanding addiction. *J. Neurosci.*, 21, 8324-8327.
- O'BRIEN, C. P. & ANTHONY, O. (2005) Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*, 162, 1423-31.
- OEDT (2009) Observatorio Europeo de Las Drogas y las Toxicomanías.

- Informe anual 2009: el problema de la Drogodependencia en Europa. 112.
- OH, J. S., LYOO, I. K., SUNG, Y. H., HWANG, J., KIM, J., CHUNG, A., PARK, K. S., KIM, S. J., RENSHAW, P. F. & SONG, I. C. (2005) Shape changes of the corpus callosum in abstinent methamphetamine users. *Neurosci. Lett.*, 384, 76-81.
- OLDS, J. & MILNER, P. M. (1954) Refuerzo positivo producido por estimulación eléctrica del área septal y otras regiones del cerebro de la rata. *J Comp Physiol Psychol.*, 47, 419-27.
- OQUENDO, M. A., BACA-GARCIA, E., GRAVER, R., MORALES, M., MONTALBAN, V. & MANN, J. J. (2001) Spanish adaptation of the Barrtt Impulsiveness Scale (BIS). *Eur J Psychiatry* 15, 147-155.
- PALMER, R. F., GRAHAM, J. W., TAYLOR, B. & TATTERSON, J. (2002) Construct validity in health behavior research: interpreting latent variable models involving self-report and objective measures. *J Behav Med*, 25, 525-50.
- PARKIN, A. J. (Ed.) (1999) *Exploraciones en neuropsicología cognitiva.* , Madrid Editorial Médica Panamericana. Perea, M. V. y Ardila, B.
- PARKIN, A. J., YEOMANS, J. & BINDSCHAEDLER, C. (1994) Further characterization of the executive memory impairment following frontal lobe lesions. *Brain Cogn*, 26, 23-42.
- PEREZ DE LOS COBOS, J., BATLLE, F. & CASAS, M. (1996) [Proposal for improving the integration of drug dependencies in psychiatric nosology]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 24, 63-5.
- PFEFFERBAUM, A., ROSENBLOOM, M., ROHLFING, T. & SULLIVAN, E. V. (2008) Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biol. Psychiatry*, doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.039.
- PIERPAOLI, C. & BASSER, P. J. (1997) Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Neuroimaging Branch, National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS), Bethesda, Maryland 20892, USA.*, 37, 972. .
- PORTELLANO, J. A. (2005) Neuropsicología del área prefrontal: las funciones ejecutivas. *Polibea*, 75, 12-21.
- RISINGER, R. C., SALMERON, B. J., ROSS, T. J., AMEN, S. L., SANFILIPPO, M., HOFFMANN, R. G., BLOOM, A. S., GARAVAN, H. & STEIN, E. A. (2005) Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, 26, 1097-1108.

- ROLLNICK, S., HEATHER, N. & BELL, A. (1992) Negotiating behaviour change in medical settings: the development of brief Motivational Interviewing. *Journal of Mental Health*, 1, 25-37.
- RUFO-CAMPOS, M. (2006a) La neuropsicología: historia, conceptos básicos y aplicaciones. *REVISTA DE NEUROLOGÍA* 43 (Supl 1), S57-S58.
- RUFO-CAMPOS, M. (2006b) La neuropsicología: historia, conceptos básicos y aplicaciones. *REVISTA DE NEUROLOGÍA* 43 (Supl 1), S57-S58.
- SALO, R., NORDAHL, T. E., BUONOCORE, M. H., NATSUAKI, Y., WATERS, C., MOORE, C. D., GALLOWAY, G. P. & LEAMON, M. H. (2009) Cognitive control and white matter callosal microstructure in methamphetamine-dependent subjects: a diffusion tensor imaging study. *Biol. Psychiatry*, 65, 122-128.
- SÁNCHEZ-HERVAS, E., MOLINA, N., OLMO, R., TOMAS, V. & MORALES, E. (2001) Craving y adicción a drogas. *Trastornos adictivos.*, 4, 237-243.
- SCHACTER, D. L. (1987) Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Hum Neurobiol*, 6, 107-18.
- SCHLAEPFER, T. E., LANCASTER, E., HEIDBREDE, R., STRAIN, E. C., KOSEL, M., FISCH, H. U. & PEARLSON, G. D. (2006) Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *International Journal of Neuropsychopharmacol*, 9, 147-153.
- SCHOENBAUM, G. & SHAHAM, Y. (2008) The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol. Psychiatry*, 63, 256-262.
- SIM, M. E., LYOO, I. K., STREETER, C. C., COVELL, J., SARID-SEGAL, O., CIRAULO, D. A., KIM, M. J., KAUFMAN, M. J., YURGELUN-TODD, D. A. & RENSHAW, P. F. (2007) Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2229-2237.
- SINHA, R., GARCIA, M., PALIWAL, P., KREEK, M. J. & ROUNSAVILLE, B. J. (2006) Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 324-31.
- SOLOFF, P. H., LYNCH, K. G. & MOSS, H. B. (2000) Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 24, 1609-1619.
- STAPLETON, J. M., MORGAN, M. J., LIU, X., YUNG, B. C., PHILLIPS, R. L., WONG, D. F., SHAYA, E. K., DANNALS, R. F. & LONDON, E. D. (1997)

Cerebral glucose utilization is reduced in second test session. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 17, 704-712.

STOUT, J. C., BUSEMEYER, J. R., LIN, A., GRANT, S. J. & BONSON, K. R. (2004) Cognitive modeling analysis of decision-making processes in cocaine abusers. *Psychon Bull Rev*, 11, 742-7.

SZESZKO, P. R., ARDEKANI, B. A., ASHTARI, M., MALHOTRA, A. K., ROBINSON, D. G., BILDER, R. M. & LIM, K. O. (2005) White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 782-790.

THOMPSON, P. M., HAYASHI, K. M., SIMON, S. L., GEAGA, J. A., HONG, M. S., SUI, Y., LEE, J. Y., TOGA, A. W., LING, W. & LONDON, E. D. (2004) Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci*, 24, 6028-36.

TIFFANY, S. T., CARTER, B. L. & SINGLETON, E. G. (2000) Challenges in the manipulation, assessment and interpretation of craving relevant variables. *Addiction*, 95 Suppl 2, S177-87.

TORREGROSA, M., SOUSA, C., VILADRICH, C., VILLAMARIN, F. & CRUZ, J. (2008) [Motivational climate and coaches' communication style predict young soccer players' commitment]. *Psicothema*, 20, 254-9.

UNODC (2006) La Oficina de la ONU sobre Drogas y Delincuencia :*Informe Mundial sobre Drogas 2006*.

VANDERPLOEG, R. D., SCHINKA, J. A. & RETZLAFF, P. (1994) Relationships between measures of auditory verbal learning and executive functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16, 243-52.

VERDEJO-GARCIA, A., AGUILAR DE ARCOS, F. & PEREZ GARCIA, M. (2004) Alteraciones de los procesos de toma de decisiones vinculados al córtex prefrontal ventromedial en pacientes drogodependientes *REV. NEUROLOGÍA.* , 38 601-606

VERDEJO-GARCIA, A. & BECHARA, A. (2009) A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56, 48-62.

VERDEJO-GARCIA, A., LAWRENCE, A. J. & CLARK, L. (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 32, 777-810.

- VERDEJO-GARCIA, A. & PEREZ-GARCIA, M. (2007) Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)*, 190, 517-30.
- VERDEJO-GARCIA, A., PEREZ-GARCIA, M. & BECHARA, A. (2006) Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Curr Neuropharmacol*, 4, 17-31.
- VERDEJO-GARCÍA, A., PÉREZ-GARCÍA, M., SÁNCHEZ-BARRERA, M., RODRIGUEZ-FERNÁNDEZ, A. & GÓMEZ-RÍO, M. (2007) Neuroimaging and drug addiction: neuroanatomical correlates of cocaine, opiates, cannabis and ecstasy abuse. 44, 1-15.
- VERDEJO-GARCIA, A. J., LOPEZ-TORRECILLAS, F., AGUILAR DE ARCOS, F. & PEREZ-GARCIA, M. (2005) Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav*, 30, 89-101.
- VOLKOW, M. D. (2005) Cocaína abuso y adicción. *NIDA.Serie de Reportes de Investigación*, NIH Publicación Número 01-4324(S).
- VOLKOW, N. D. (2004) Imaging the addicted brain: from molecules to behavior. *J Nucl Med*, 45.
- VOLKOW, N. D. (2008) Addiction Reviews. Introduction. *Ann N Y Acad Sci*, 1141, xi-xii.
- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S. & WANG, G. J. (2003) The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 111, 1444-51.
- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S. & WANG, G. J. (2004) The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47 Suppl 1, 3-13.
- VOLKOW, N. D., WANG, G. J., FOWLER, J. S., LOGAN, J., GATLEY, S. J., GIFFORD, A., HITZEMANN, R., DING, Y. S. & PAPPAS, N. (1999) Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry*, 156, 1440-3.
- VOLKOW, N. D., WANG, G. J., MA, Y., FOWLER, J. S., WONG, C., DING, Y. S., HITZEMANN, R., SWANSON, J. M. & KALIVAS, P. (2005) Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci*, 25, 3932-9.
- WANG, G. J., VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S., CERVANY, P., HITZEMANN, R. J., PAPPAS, N. R., WONG, C. T. & FELDER, C. (1999) Regional brain

metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci.*, 64, 775-784.

WEISS, R. D., GRIFFIN, M. L. & HUFFORD, C. (1995) Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 21, 289-301.

WEXLER, B. E., GOTTSCHALK, C. H., FULBRIGHT, R. K., PROHOVNIK, I., LACADIE, C. M., ROUNSAVILLE, B. J. & GORE, J. C. (2001) Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am. J. Psychiatry*, 158, 86-95.

WISE, R. A. (2002) Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. . *Neuron*, 36, 229-240.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2005) Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. IN WASHINGTON, D. C. O., © 2005. (Ed.) *Organización Mundial de la Salud*

9. ANEXOS.

Anexo 1. Consentimiento informado.

Anexo 2. Solicitud de autorización dirigido al Comité de Ensayos e Investigación Clínica del H.Arnau de Vilanova.

Anexo 3. Protocolo General de Evaluación.

Anexo 4. Seguimiento de Caídas/Recaídas.

Anexo 5. Escalas de valoración del *craving*.

Anexo 6. Escala de Impulsividad de Barratt.