



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
División de Ciencias Biológicas  
Departamento de Ciencias Ambientales

## INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

*Diferencias en las características neuropsicológicas  
entre los pacientes dependientes a la cocaína y a la  
metanfetamina en periodo de abstinencia*

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
(OPCIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

**Alfredo García Valderrama**

Comité tutorial

**Dra. Olga Inozemtseva (Directora)**

Dr. Esmeralda Matute Villaseñor

Dr. Jorge Juárez González

Dra. Marisela Hernández González

Dra. Araceli Sanz Martín

## Agradecimientos:

Quiero agradecer primeramente a Dios por abrir el libro de la sabiduría y permitirme aprender de él.

A mi mamá: por creer en mí, por ser un ejemplo para mí.

A mi Familia: por su apoyo incondicional, por sus alegrías y el cobijo que encuentro en cada uno de ustedes.

### *A mis maestros:*

A la Dra. Olga Inosemtseva por permitirme ser su alumno, aprender de sus conocimientos y por tenerme paciencia.

A la Dra. Esmeralda Matute que con su visión analítica opinaba y me permitía conocer el mundo de las neurociencias, también por esos intimidantes y bonitos seminarios.

Al Dr. Jorge Juárez por su siempre cordial saludo, su carisma y sus acertadas observaciones.

Al Dr. Meneses por enseñarme que el que persevera alcanza, así como sus geniales clases.

Al Dr. Daniel Zarabozo por intentar hacerme entender estadística y su interés por todos mis compañeros.

Al Dr. Andrés Gonzales, que nos hacía esforzarnos para poder aprender la funcionalidad del SNC.

A la Dra. Marisela Hernández por su paciencia al explicar, sus clases bien estructuradas, así como su excelente carisma hacia todos.

Al Dr. Guevara, por estar siempre en la búsqueda de la reflexión.

A la Dra. Araceli Saenz por su siempre saludo, su interés por el aprendizaje y su ayuda.

Al Dr. Gumá por sus anécdotas en sus inicios en el vasto campo de las neurociencias.

A la Dra. Julieta, por sus clases de motivación y emoción.

### *A mis compañeros:*

Karla, por su intachable perfección en la entrega de trabajos la cual hacía querer hacer lo mismo, sin llegar a conseguirlo.

Mario, por su gran compañía, su camaradería y su optimismo hacia la vida.

David, por estar siempre al pie del cañón apoyándome con las estadísticas, por escuchar y brindar pláticas interminables.

Yaira, por ser la adoptada de la generación la que considero como una gran persona.

Ixel, por enseñarme que no tengo arritmia, así como su gran carisma y compañía.

Lalo, siempre apoyando y queriendo ayudar a las personas.

Olga, German, Lucia, Armando e Iris por su amistad, los aprecio mucho.

En general, a mi generación por la disponibilidad para ponernos a estudiar como para las fiestas y esa incansable búsqueda para conseguir el mejor precio de la cerveza y una rica comida.

En fin.... A mis demás compañeros de laboratorio a Lulú, Omar, Ana Luisa, Edgar, Coti, Betty, Susana, Julia, Carlos que en conjunto convivimos a diario y compartíamos eso deliciosos pasteles.

Por último quiero agradecer al Instituto, por ser una casa durante este tiempo que estuve aprendiendo, en conjunto con estas grandes mentes, que bien creo tienen un gran discípulo en mí.

## Resumen:

En la actualidad en México y el resto del mundo la drogadicción es un problema de salud pública que requiere de atención por parte de la sociedad. Los psicoestimulantes, particularmente la cocaína (CO) y la metanfetamina (ME), son sustancias de las más usadas en la población mundial. En la literatura se ha reportado que el abuso o dependencia de estas sustancias se ha asociado con alteraciones en diferentes dominios cognitivos tales como funciones ejecutivas, motricidad gruesa y fina, atención y memoria entre otros. Se ha reportado producen efectos diferenciales sobre el organismo y el SNC, los cuales están asociados a su mecanismo de acción celular, a su farmacocinética, a su acción en diferentes sistemas de neurotransmisión y efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral entre otras características. Se cree que estas diferencias en el organismo pueden a su vez contribuir a la especificidad de los perfiles neuropsicológicos de cada uno de los grupos de dependientes. Así, el objetivo principal de este estudio fue demostrar la presencia de las posibles diferencias en los perfiles neuropsicológicos de sujetos dependientes de la cocaína y la metanfetamina. Con este fin, se seleccionaron de diferentes clínicas de rehabilitación de la zona metropolitana de Guadalajara y Sinaloa, en periodo de abstinencia de 21 a 35 días y edades entre los 18 y 50 años. El número de participantes fue de 51, distribuidos en 3 grupos: 21 consumidores de cocaína (GCO), 16 de metanfetamina (GME), y 14 sujetos sanos (GSS) pareados por edad, escolaridad y Test de acentuación de palabras (el cual mide el CI premórbido). Se aplicó una batería neuropsicológica a los tres grupos cuyas tareas eran WAIS III (inteligencia general), NEUROPSI (atención y memoria), Delis-Kaplan y BRIEF-A (Funcionamiento ejecutivo), Motricidad (fina y gruesa) y una tarea de desempeño continuo (CPT). Los resultados evidencian un deterioro de diversas habilidades de Memoria, en su fase de codificación y evocación; así mismo se observó que el funcionamiento ejecutivo en los dependientes de la ME está más comprometido en relación al grupo control, sin embargo el grupo CO también se desempeñan por debajo del grupo control.

Palabras clave: Cocaína, metanfetamina, perfiles neuropsicológicos, memoria funciones ejecutivas.

**Abstract:**

*The actuality in México and the rest of the world la drug addiction is a problem health care and needs society attention. The Psychostimulants, particularly cocaine (CO) and methamphetamine (ME) are of the most widely used substances around the world. In literature we had seen many reports about substance abuse which are related with alteration in differently cognitive domains, like, executive functions, motor skills, memory and attention, among others. In the same direction reports indicating that these drugs produce effects in the organism and the CNS, which those are related to its cellular action mechanism, its pharmacokinetics, its different systems of neurotransmitter action and effects on cerebral blood flow and other features. It is believed that these differences in the body may in turn contribute to the specificity of the neuropsychological profiles of each of the dependent groups.*

*Thus, the main objective of this study was to demonstrate the presence of differences in the neuropsychological profiles of dependent cocaine and methamphetamine subjects in abstinent period. For this purpose, we selected different clinics of rehabilitation in the metropolitan area of Guadalajara and Sinaloa. The period of abstinence was from 21 to 35 days and the aged between 18 and 50. The number of participants was 51, divided into 3 groups: 21 cocaine users (GCO), 16 methamphetamine users (GME) and 14 healthy subjects (Control) matched for age, education and word stress test (which measures premorbid IQ). One neuropsychological battery was applied for the three groups, the tasks was WAIS III (general intelligence), NEUROPSI (attention and memory), Delis-Kaplan and BRIEF-A (executive functions), Motor skills, and a continuous performance test (CPT). The result show a declining number of memory skills, particularly the encoding and recall phase, and also was that executive functioning in ME group in relation to the control group, at the same time lower performs to the CO group in relation of the control group.*

**Keywords:** *Cocaine, methamphetamine, neuropsychological profiles, memory, executive functions*

## **Introducción:**

El consumo y la adicción a diversas drogas de abuso constituyen problemas de salud de importancia creciente en todas las sociedades del mundo. La complejidad del fenómeno del consumo de drogas puede ser abordado desde múltiples perspectivas científicas. Se han propuesto diversos mecanismos que intentan explicar los procesos adictivos, desde los factores genéticos, biológicos y de personalidad, hasta procesos de aprendizaje, de influencias culturales y de interacción social. Sin embargo, en los últimos años, diversas fuentes de evidencia (incluyendo estudios con modelos animales, estudios farmacológicos y de neuroimagen) han destacado de modo convergente la relevancia de las alteraciones cognitivas asociadas a los efectos del consumo a largo plazo, con especial énfasis en los mecanismos de cognitivos de supervisión, autoregulación y control de la conducta (funciones ejecutivas). En el contexto de los mecanismos ejecutivos y de memoria se ha producido un intenso y creciente interés por la investigación de los procesos cognitivos de los individuos drogodependientes, ya que las posibles alteraciones de estos procesos pueden tener repercusiones directas sobre el inicio de consumo, la transición entre el consumo parcial y la adicción, los problemas del funcionamiento cotidiano de los consumidores, y el fenómeno de las recaídas.

De esta manera en la presente tesis de investigación pretende indagar acerca de los perfiles neuropsicológicos de sujetos dependientes de psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) en periodo de abstinencia, en donde se plantea en la parte de los antecedentes (Sección I) los mecanismos de acción de estas dos drogas, el creciente consumo en la republica en mexicana, sus efectos sobre el sistema nervioso central, características cognositivas y comportamentales, los criterios de clínicos, y sus características cognitivas. En el trabajo experimental (sección II) presentamos el planteamiento del problema, objetivos, hipótesis, metodología. Así mismo continuamos con los resultados (sección III) y por último la discusión y conclusiones (sección IV).

## INDICE

Concepto	Pág.
<b>Sección I: Antecedentes.</b>	5
I.1 Psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) su uso y mecanismos de acción	5
I.1.1 La metanfetamina	5
I.1.2 La cocaína	7
I.1.3 Prevalencia del uso de la metanfetamina y cocaína en el mundo y en México	8
I.1.4 Mecanismos de acción	11
I.2 El efecto de los psicoestimulantes sobre el SNC	15
I.2.1 Uso, abuso y dependencia	15
I.2.2 Diagnóstico de la dependencia: criterios clínicos	24
I.2.3 Alteraciones en el SNC producidos por la cocaína y metanfetamina a nivel molecular	26
I.2.4 Características cognitivas relacionadas con el uso de la mentafetamina y la cocaína en humanos.	33
I.2.5 Características comportamentales de los adictos a la CO y ME	42
<b>Sección II: Trabajo experimental</b>	48
II.1 Planteamiento del problema	48
II.2 Objetivos	49
II.3 Hipótesis	49
II.4 Metodología	51
II.4 a) Participantes	51
II.4 b) Instrumentos	52
<b>II.4. c)Procedimiento</b>	67
<b>Sección III: Resultados</b>	69
<b>Sección IV: Discusión</b>	81
Conclusiones	89
Bibliografía	92
Anexos	98

## **Sección I: Antecedentes**

### **I.1 Psicoestimulantes (cocaína y metanfetamina) su uso y mecanismos de acción**

Por milenios los humanos han usado drogas con propósitos no medicinales y para alterar la mente (Schuckit, 2000). En la actualidad se tiene estrictas clasificaciones de los diferentes tipos de drogas, una de las más utilizadas es la división de las sustancias dependiendo de su efecto sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), aquí se distinguen psicoestimulantes, depresores del SNC y alucinógenos.

Particularmente, los psicoestimulantes tomaran relevancia en el presente trabajo. Estas sustancias se pueden ubicar en diversos grupos dependiendo de su estructura química, al mismo tiempo, éstas comparten acciones en común, tales como incremento de la actividad motora, la reducción de la necesidad de sueño, aumento en la concentración y decremento en el tiempo de reacción (en dosis bajas, especialmente en el individuo fatigado). Así mismo, inducen sensaciones de bienestar (efectos eufóricos) y tienen efectos simpatomiméticos (incremento en la actividad del sistema nervioso simpático). Los psicoestimulantes más comúnmente utilizados son: dextroamfetamina (anfetamina), metanfetamina, metil-dioxi-metanfetamina (MDMA), fenmetrazina, dietilpropion y cocaína (Carvey, 1998).

En la presente investigación trataremos de indagar sobre un efecto diferenciado de la metanfetamina y la cocaína sobre las funciones cognitivas y tratar de relacionar estos hallazgos con los mecanismos de acción de estas sustancias en el SNC.

#### **I.1.1 La metanfetamina**

La metanfetamina es un derivado del grupo de las fenetilaminas (derivados de las anfetaminas) (Lorenzo 2003). Las propiedades de la anfetamina fueron especificadas en 1887 por Edeleau como parte de un

programa sistemático para manufacturar aminas alifáticas, las tempranas investigaciones de las propiedades se centraron en los efectos periféricos y se encontró que poseía agentes estimulantes con propiedades broncodilatadoras (Cadwell, 1980). En la actualidad la anfetamina se describe como un agente simpatomimético (estimulante) con propiedades broncodilatadoras (King & Ellinwood, 2005).

La metanfetamina se diferencia de la anfetamina, por la presencia de un grupo- metil en la amina (ver fig. 1) que parece que confiere gran eficacia a las sinapsis de serotonina (5HT). Además es un estimulante no medicinal, que fue sintetizado a partir de las propiedades que se encontraron dentro de las hojas Ephedra sinica, originarias de oriente, y también conocida simplemente como ephedra, y en china como Ma huang (“busca problemas”) (Carvey, 1998). Sulzer et al., 2005). La sustancia activa de las hojas de estas plantas es de estructura similar a la epifedrina por lo que se le asignó el nombre de efedrina. Esta droga sintetizada es altamente adictiva, asociada con problemas serios de salud y condiciones psiquiátricas, incluyendo daño en el sistema cardiovascular y SNC. Así mismo, se han reportado dificultades en las funciones cognitivas asociadas a ésta sustancia (Otero, Sharon, Young, & Denno, 2006).

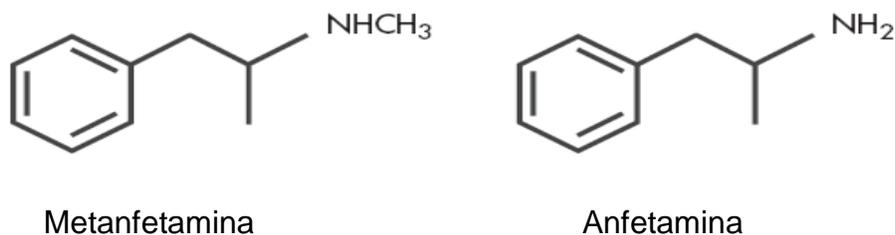


Figura 1. Diferencias estructurales entre las moléculas de la metanfetamina y anfetamina. Tomado de Nordahl, Salo, y Leamon, (2003).

La metanfetamina puede ser administrada en diversas formas, puede ser fumada, inhalada, ingerida oralmente y ser inyectada. Dependiendo de la vía de administración, el efecto de la droga puede variar en su intensidad y la duración.

Inmediatamente después de fumar o de inyectarla intravenosamente, el usuario siente una intensa sensación de euforia o “flash” que dura solo unos minutos y que describen como extremadamente placentera. El inhalar o tomar la droga oralmente produce una sensación de euforia pero menos intensa. La inhalación produce efectos de “flash” dentro de 3 a 5 minutos, y tomarla oralmente produce efectos entre 15 y 20 minutos. La metanfetamina, igual como otros estimulantes similares, al ser consumida por periodos prolongados (1 a 2 años), hace que la persona tenga conductas de búsqueda de la droga (*craving*). Dado que los efectos placenteros de la metanfetamina son marcados, antes que la concentración de la droga en la sangre baje significativamente, los usuarios tratan de mantener la sensación de euforia por más tiempo usando la droga nuevamente (Carvey, 1998). En la década de 1980, “el hielo” (ice), una forma fumable de la metanfetamina comenzó a ser usada. “El hielo” es un cristal grande, de alta pureza y generalmente transparente, que se fuma en una pipa de vidrio igual que el “crack” cocaína. El humo no tiene olor, deja un residuo que puede ser fumado otra vez, y produce efectos que pueden continuar por 12 horas o más (NIDA, 2005).

Se considera que la manipulación química de la ME también contribuye a volver la sustancia más adictiva y se le ha asociado con problemas serios de salud y condiciones psiquiátricas, incluyendo daño en el sistema cardiovascular, SNC y se le ha relacionado de igual manera con dificultades en capacidades cognitivas, Un gran numero de las personas que consumen esta sustancia, no conocen las repercusiones y afectaciones que ocasionan a su organismo, de las cuales, en su momento se trataran el presente escrito.

### **I.1.2. La cocaína**

La cocaína (CO) es un poderoso estimulante del sistema nervioso. Desde hace décadas distintas culturas han dado el uso a la CO. Esta sustancia está presente en las hojas de *Erythroxylon coca*, árbol originario de Bolivia y Perú (NIDA, 2005). Sus propiedades como anestésico local fueron descubiertas a principios del siglo XX. El alcaloide puro fue aislado en 1860 por Albert Nieman,

quien notó que el compuesto producía una peculiaridad en la lengua, haciéndola desprovista de sensación (Repetto, & Mark, 2005). Algunos años más tarde en 1884, Sigmund Freud publicó su “Über coca” en el cual se dedicó al uso terapéutico de la CO, como estimulante, afrodisíaco, anestésico local, y medicina para tratar el asma, desordenes digestivos, excitación nerviosa, histeria y sífilis (Gold & Jacobs, 2005).

Las principales formas del uso de la CO son por vía oral, nasal, intravenosa o fumada. La aspiración es el proceso de inhalar el polvo de CO por la nariz, de donde pasa directamente a la sangre a través de las membranas nasales. La inyección libera la droga directamente en la sangre aumentando así la intensidad de su efecto. Cuando se fuma, se inhala el vapor o el humo de la cocaína va a los pulmones, donde la sangre la absorbe a la misma velocidad que como cuando se inyecta. Existen variantes de la cocaína, como lo es el “crack” que es la CO en forma de cristales que no ha sido neutralizada por un ácido para convertirse en sal de clorhidrato (cocaína en polvo)(NIDA, 2005). Los términos callejeros que se usan para nombrar a esta droga son: cocaína, cocaína-base, base, crack, hoja de coca, grapa, polvo.

Así como la ME, la CO contiene propiedades altamente adictivas, que se han relacionado con problemas serios de salud, daño al SNC y deficiencia en las capacidades cognitivas asociadas a la cantidad de la droga consumida. En la actualidad estas dos sustancias psicoactivas presentan un aumento en su consumo a nivel mundial, nacional y estatal. Los factores que posiblemente están facilitando el consumo de las sustancias son la mayor disponibilidad de las sustancias en las calles y otros lugares públicos, decremento de la edad del inicio del consumo y la diversidad de formas de administración de la droga. A continuación se presentaran algunos datos sobre el incremento del consumo de estas dos drogas.

### **I.1.3. Prevalencia del uso de la metanfetamina y la cocaína en el mundo y en México.**

El consumo de drogas es un fenómeno global que se ha extendido a todo el mundo haciendo evidente una alarmante realidad que afecta la salud individual, la integración familiar y la estabilidad social. En un reporte de la oficina de las naciones unidas contra la drogadicción y el delito (ONUDD, 2006) se dieron a conocer estimaciones de las cifras de consumidores de drogas en el mundo, donde se calcula que unos 200 millones de personas consumen drogas, lo que equivale al 5% aproximadamente de la población mundial comprendida entre los 15 y los 64 años de edad. El cannabis es la droga de consumo con más usuarios (unos 162 millones de personas), seguido de los estimulantes de tipo anfetamínico (unos 35 millones de personas), dentro de este grupo de usuarios 25 millones de personas consumen anfetaminas y otros 10 millones el éxtasis. Se estima que el número de personas que hacen uso indebido de opiáceos es de unos 16 millones, de los cuales 11 millones son heroinómanos y el resto ingiere otro tipo de opiáceos. Alrededor de unos 13 millones de personas en el mundo consumen cocaína.

En la república mexicana existen alrededor de 3.5 millones de personas entre los 12 y los 65 años que han usado drogas (sin incluir el tabaco y el alcohol) alguna vez en su vida. En la encuesta nacional de adicciones (ENA, 2008), en México, igual que en el resto del mundo, la droga más usada es la marihuana (3.48% de la población nacional), seguida de la cocaína (1.23%), y de metanfetamina tan solo son el (0.08%), en donde las cifras indican que han aumentado considerablemente en los últimos años (ENA, 2008).

En lo que respecta a la producción de la metanfetamina, Jalisco y Michoacán son dos productores principales de metanfetamina de Occidente en laboratorios clandestinos, donde se procesa la materia prima y se distribuye el producto final al norte del país según reportes de la procuraduría general de la república (PGR) en el 2007. En un estudio que realizado por Amador con 1,371 estudiantes de secundaria en el 2003, se estimó que en la región de Jalisco, el 6.6% de los estudiantes evaluados consumía psicoestimulantes de tipo

metanfetamínico y que el 11.87% ha consumido cocaína por lo menos una vez en su vida. En la fig. 2, se muestran las tendencias de consumo de diferentes drogas cuyos años abarca del 2000-2007 (ENA del 2008) de la región de Jalisco, en donde indica que para esta región los usuarios preferentemente utilizan CO o han consumido por lo menos una vez en su vida. Mientras que el consumo de ME es menor, sin embargo va poco a poco en aumento. Así mismo se muestra en la fig. 3 el porcentaje de consumo de drogas en la población de Jalisco, y su comparación con la media nacional, en donde percibe que los usuarios a drogas en todo el estado de Jalisco se encuentra por debajo del promedio nacional, (Figura 3).

Figura 2. Tendencias en el consumo de drogas alguna vez en la vida para la población Jalisco, México

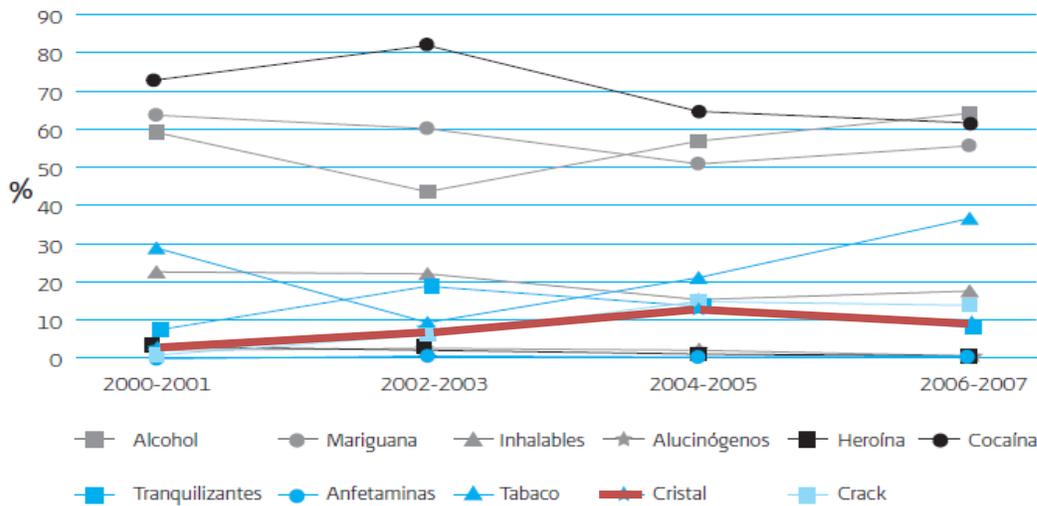
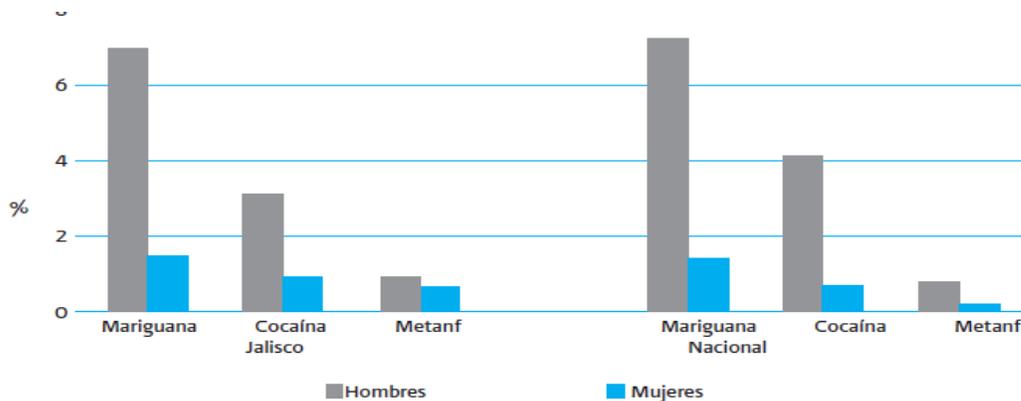


Figura 3. Porcentaje de la población de Jalisco que ha consumido drogas por lo menos una vez en su vida y su comparación con el porcentaje nacional.



Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones 2008

El abuso de sustancias ilícitas es un problema importante de salud pública que demanda atención por parte de diferentes instancias involucradas tanto en la lucha contra el narcotráfico como en la rehabilitación de los pacientes adictos a sustancias. Por nuestra parte se considera importante estudiar el efecto negativo de éstas drogas sobre el organismo y el SNC a través de algunas evaluaciones neuropsicológicas, que serán descritas más adelante. En primera instancia vamos a tratar de entender los mecanismos de acción celular de ambas drogas y su efecto diferenciado sobre el SNC.

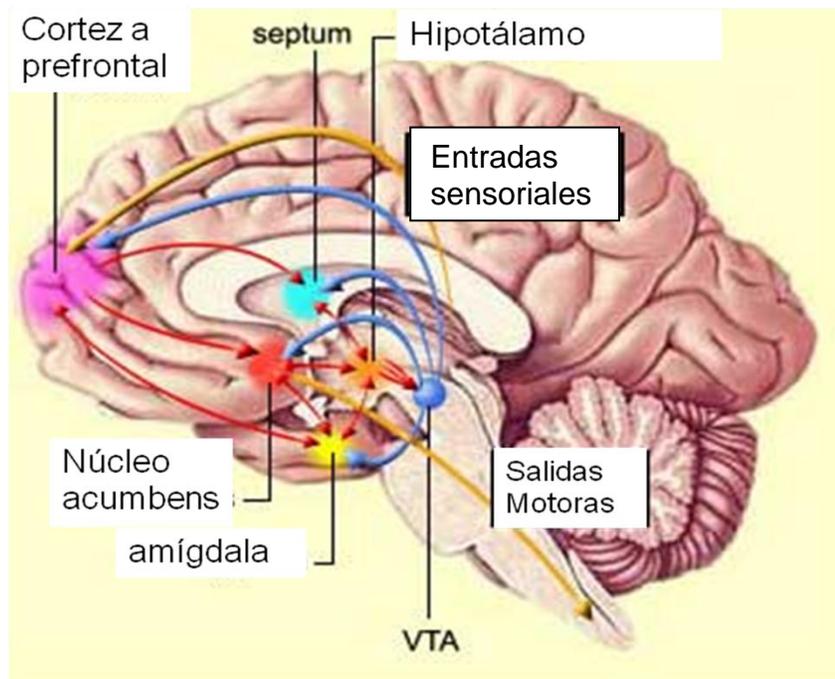
#### **I.1.4. Mecanismos de acción.**

La adicción o la dependencia a las sustancias es un fenómeno complejo y multifactorial. Koob y Bloom (1998) mencionan que la dependencia a todos tipos de drogas conocidas provoca cambios a nivel comportamental que poseen una relación directa con los cambios fisiológicos a nivel celular y molecular. En el apartado siguiente se esbozara que aspectos están relacionados con los mecanismos celulares y moleculares del consumo de psicoestimulantes. Los mismos autores proponen que el mecanismo de acción común de las drogas consiste en que la exposición a éstas genera un incremento en los niveles de diferentes neurotransmisores particularmente de la dopamina (DA) en el núcleo acumbens.

El núcleo acumbens (estriado ventral) (Figura 4), se encuentra en una posición antero-inferior del núcleo putamen y núcleo caudado. Es estructuralmente similar al estriado en su arquitectura neuronal interna, pero sus conexiones son diferentes. Así, sus primeros inputs surgen en regiones corticales filogenéticamente más antiguas incluyendo las cortezas entorinal, temporal y cíngulo. Además, recibe proyecciones aferentes desde la amígdala e hipocampo. El núcleo acumbens se proyecta hasta el septum, hipotálamo y en vía ventral al globo pálido, hasta la corteza prefrontal y cíngulo anterior. N. acumbens es un centro integrativo de diferentes proyecciones implicado de manera importante al sistema de recompensa. Así, Carvey (1998) menciona que

las vías mesolímbicas dopaminérgicas tienen importantes proyecciones aferentes al núcleo acumbens. Al incrementar la actividad dopaminérgica en el núcleo acumbens, se aumenta la probabilidad de que los comportamientos que ocurren en el tiempo cuando los niveles de DA se mantienen altos puedan ser expresados en un futuro. De esta manera todo tipo de drogas, incluyendo la nicotina, la cocaína, la metanfetamina, la cafeína, los barbitúricos entre otras, tienen la capacidad de liberar dopamina directamente o indirectamente en el núcleo acumbens.

*Figura 4. Proyecciones dopaminérgicas a los diferentes regiones cerebrales y su retroalimentación*



Los psicoestimulantes, incluyendo todas las formas de anfetaminas y todas las variedades de cocaína, actúan principalmente pero no exclusivamente sobre el sistema dopaminérgico (DA). Así, Schuckit (2000) y Carvey (1998) reconocen que estas drogas además están implicadas en otros sistemas de neurotransmisores tales como el sistema noradrenérgico (NE), serotoninérgico (5TH) (especialmente en mayores dosis), acetil colinérgico,(ACh), sustancia P, opioides endógenos y GABA. Actualmente se reconocen varias maneras a

través de las cuales las drogas pueden ejercer su efecto sobre los sistemas de neurotransmisores. Algunas de éstas son atribuidas a la activación indirecta de estos sistemas por medio de otros neurotransmisores como lo es el glutamato, o en menor extensión la ACh (Carvey 1998). La otra manera de actuar sobre las células es alterando el sistema de la liberación y de la recaptura de la DA y de la NE (Little et al, 1998).

Los dos tipos de drogas que nos interesa investigar tienen acciones específicas a nivel celular, relacionadas con la habilidad de generar una cascada de funcionamientos en diferentes tipos de neurotransmisores. A continuación expondremos los mecanismos específicos de los estimulantes a los cuales prestaremos particular atención.

Ricaurte y cols. (1982) han reportado que existen diferentes comportamientos celulares asociados al uso de la metanfetamina, los cuales se caracterizan por la interacción agonista y la facilitación indirecta de las sinápsis de DA, NE, 5HT. Dentro de este procedimiento celular se han podido observar una considerable disminución de las funciones de los inhibidores de la recaptura de los neurotransmisores, así mismo una inactivación de la monoamino oxidasa (MAO) degradadora de las catecolaminas, y por otro lado se observa una activación predominante relacionada con el liberador de los neurotransmisores.

Los mecanismos que plantean estas propuestas seguirían los siguientes puntos:

1. Competitividad inhibitoria por el transportador de la DA y NE, en dosis elevadas, este también inhibe la recaptura de 5HT.
2. La liberación no dependiente de calcio de la DA y la NE y en un grado menor de la 5HT. Este mecanismo implica que las metanfetaminas causen la liberación de neurotransmisores en la terminal sináptica despolarizada.
3. La competitividad inhibitoria por la MAO.

Estas tres acciones son consecuencia de la similitud estructural entre las metanfetaminas y catecolaminas DA y NE que permite establecer la competencia entre la molécula del neurotransmisor y la molécula de la droga por el sitio de acoplamiento del primero. Por ejemplo, la molécula de la metanfetamina se acopla al transportador de la recaptura de las catecolaminas, que es una proteína la cual realiza la acción de recolectar el neurotransmisor del espacio sináptico adentro de la célula, compitiendo de esta manera con las moléculas del neurotransmisor por ser recapturadas después de su liberación a través del mecanismo de potencial de acción. Así mismo, el transportador tiene la capacidad de llevar a cabo el mecanismo de liberación independiente de calcio transportando las moléculas de dopamina otra vez al espacio sináptico. De la misma manera, la similitud de la estructura molecular de la DA y metanfetamina compiten por ser degradadas por la MAO. Los tres mecanismos de manera indirecta determinan la presencia de niveles elevados de la DA en el espacio sináptico. Estas características de los mecanismos de acción de las metanfetaminas permiten que el “techo” o bien el estado de la saciedad de la droga este elevado y así conlleva a poca incidencia en la mortalidad por la sobre dosis de la metanfetamina y un consumo mayor de la droga (Carvey, 1998).

Los mecanismos de acción de la cocaína son semejantes a los de la metanfetamina dado que los dos estimulantes se manifiestan en el incremento de los niveles de la dopamina y la norepinefrina en dosis moderadas y la serotonina en grandes cantidades, por que actúan como inhibidor de la recaptura de estas catecolaminas (Kalechstein y Gorp, 2007). Sin embargo, existen diferencias esenciales en los mecanismos de acción entre las dos drogas. Carvey (1998) menciona que la cocaína reduce la capacidad de transportador para atar al neurotransmisor, ó bien, lo obstruye dado que la abultada molécula de la cocaína no puede ser transportada a través de la membrana (como sucede en el caso de la metanfetamina). De esta manera, la bomba de recaptura se vuelve inactiva. El bloqueo de la bomba de la recaptura es reversible pero la mantiene no competitiva el tiempo que la droga este

presente en el espacio sináptico. La cocaína, a diferencia de la metanfetamina, no posee las propiedades para liberar el neurotransmisor a través del mecanismo independiente del Ca<sup>+</sup>.

Por lo visto la cocaína y la metanfetamina, tienen algunas propiedades en común como psicoestimulantes, principalmente asociados a la habilidad para estimular la transmisión de diferentes neurotransmisores en especial la dopamina en el núcleo acumbens. Sin embargo se han reportado varias diferencias en su mecanismo de acción. Por ejemplo, las propiedades sobre el transportador de recaptura de las catecolaminas (bloqueado por la cocaína, competido por la metanfetamina) (Carvey, 1998). Posiblemente estas acciones tienen relación con la actividad y vida media de cada una de estas dos sustancias, pero esto lo revisaremos más adelante.

En los apartados siguientes se expondrán algunas de las características asociadas a estos estimulantes en relación al sistema nervioso central y las evidencias que se han encontrado con respecto a sus efectos sobre el comportamiento y actividades cognoscitivas.

## **I.2 El efecto de los psicoestimulantes sobre el SNC, características cognoscitivas y comportamentales**

Antes de iniciar la revisión de las consecuencias del uso prolongado de sustancias sobre el SNC, sus funciones cognoscitivas y el comportamiento de los usuarios, revisaremos los conceptos clínicos implicados en la dependencia de las sustancias, así como algunas de las teorías más representativas, las cuales describen mejor los sustratos neurales de la dependencia-adicción.

### **I.2.1 Abuso, dependencia, y abstinencia.**

Los términos de “abuso de droga” “dependencia de droga” y “abstinencia de la droga” tienen muchos significados coloquiales y son referidos de manera

indiscriminada en la literatura. Sin embargo existen algunas clasificaciones que se han realizado para catalogar el uso y duración de consumo de la droga en las personas, que nos ayudaran a entender mejor como se origina el proceso de la dependencia de sustancias.

Carvey (1998), se apega a una clasificación extraída de *The pharmacological basis of therapeutics (1990)*, la cual clasifica algunos conceptos de la siguiente manera:

Abuso de droga se puede definir como el uso de la droga que se desvía de las normas socioculturales aceptadas en una población dada. El término de abuso de droga además describe los patrones de uso, en vez de medir cualitativamente o cuantitativamente el consumo de las drogas, y se puede presentar de dos maneras:

*Uso recreacional*: que es el uso ocasional de la droga, por sus efectos placenteros.

*Uso situacional*: referida al consumo de la droga por que es percibida por los usuarios como útil en una situación determinada.

Dependencia de la droga se refiere al patrón de uso en el cual el individuo percibe que necesita continuar usando la droga. Cuando la droga no esta disponible el usuario se preocupa por su adquisición.

Dependencia física: es la manifestación por los signos y síntomas de la desintoxicación por el uso crónico de la droga.

Adicción es un término usado para describir los patrones compulsivos del uso de la droga, caracterizado por una consistente preocupación por el consumo y la necesidad compulsiva de consumir la sustancia después de que el efecto de la sustancia desaparece.

Para Koob y Floyd (1988), existen dos tipos de dependencia:

Dependencia física ha sido definida como “un estado desadaptativo, que consiste en un intenso estado de perturbaciones físicas”,

Dependencia psíquica, como “la condición en la que la droga produce una sensación de satisfacción y una unidad psíquica que requiere periódicamente o continuamente de administración de la droga para producir el placer o para

evitar estar disconforme. Ambas dependencias psíquica y física caracterizan el estado adictivo. Además ellos proponen que existe un componente asociado a la dependencia denominado tolerancia, fenómeno que se asocia al uso prolongado de una sustancia y se caracteriza por el requerimiento progresivo de mayores dosis de droga para producir los efectos deseados, la tolerancia puede ser lenta o rápida, así mismo la tolerancia puede verse con un intento por parte del organismo para volver a un estado de homeostasis, equivalente a una condición libre de droga.

Se encuentra también la clasificación del manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV), que es una herramienta utilizada ampliamente y tiene su propia clasificación de acuerdo a signos y síntomas presentados por uso de estimulantes.

*Abuso de sustancias* que consiste en un patrón de uso desadaptativo de sustancias, manifestado por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido de sustancias.

*Dependencia psicoactiva* es el grupo cognitivo, de comportamientos y síntomas fisiológicos que indican que la persona tiene un impedimento en el control de la sustancia psicoactiva y usa continuamente la sustancia a pesar de sus consecuencias adversas. Generalmente cuando las personas presentan dependencia en ocasiones abusarán de la droga.

*Abstinencia de sustancias* consiste en la presencia de un cambio desadaptativo del comportamiento, con concomitantes fisiológicos y cognoscitivos, debido al cese o la reducción del uso prolongado de grandes cantidades de sustancias. El síndrome específico de la sustancia provoca un malestar clínicamente significativo 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.

Se considera importante, mencionar que la diferencia que existe entre el término dependencia y la adicción es muy sutil, por ejemplo Carvey (1980),

menciona que adicción en el pasado hacia referencia a un estado de drogodependencia, Juárez (2004), menciona que la dependencia implica un estado fisiológico de neuroadaptación producido por la administración repetida de un fármaco y su establecimiento no implica necesariamente un estado motivado, mientras el termino adicción se refiere al uso compulsivo de una droga e implica la adherencia física o psicológica a la sustancia.

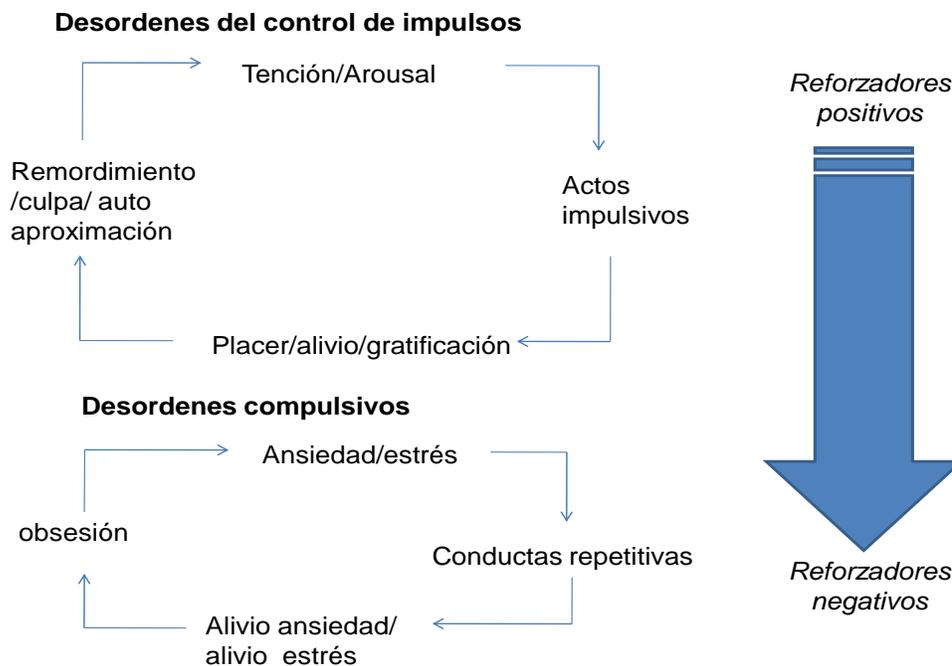
En el presente trabajo se utilizarán ambos términos, y preferentemente se usará el término *adicción* cuando hablemos de un patrón conductual y el término *dependencia* cuando nos refiramos a un estado fisiológico.

Una vez descritas varias de las clasificaciones que son referidas comúnmente en la literatura, se expone que existen una serie de signos y síntomas que son producidos por condiciones neuroadaptativas del SNC. El termino *neuroadaptación* se refiere a las alteraciones en el funcionamiento neuronal provocados por la exposición prolongada de la droga, la cual abarca la farmacodinámica, y todas aquellas respuestas fisiológicas que ayudan al organismo a revertir la tolerancia. Las ansias por la droga (*craving*) (dependencia fisiológica) esta asociada con el uso de de la droga, ahora visto como resultado de la compensación neuronal al intentar revertir la tolerancia (sensibilización).

Existe diversas teorías que intentan explicar el complejo fenómeno de la dependencia, a continuación se mencionaran algunas de las más representativas.

La dependencia a sustancias o adicción, es desorden crónico de recaídas que es caracterizado por la compulsión de búsqueda y toma de la droga (perdida de control en el limite de la ingesta), que esta ligado a un deterioro en el funcionamiento social y ocupacional (Koob, et al. 2004). Desde la perspectiva psiquiátrica la drogadicción tiene tanto desordenes de control impulsivo como desordenes compulsivos (fig. 5). Los desordenes de control impulsivo son caracterizados por un incremento en la sensación de tensión o alertamiento

antes de cometer un acto impulsivo, experimentan placer y/o gratificación al momento de cometer el acto; y, lamento, auto-reproches ó culpabilidad después de cometerlo (DSM-IV). En contraste, los desordenes compulsivos son caracterizados por ansiedad y estrés antes de cometer el acto compulsivo de conducta repetitiva, y una alivio del estrés después de realizar la conducta compulsiva. Como un individuo se mueve de un desorden impulsivo a un desorden compulsivo, hay un cambio del reforzamiento positivo que impulsa al reforzamiento negativo al comportamiento motivado (Koob et al., 2004).



*Fig. 5. El diagrama muestra los ciclos del desorden del control impulsivo y compulsivo, relacionados con fuentes de reforzamiento tomado de Koob et al 2004).*

La drogadicción ha sido conceptualizada como un desorden progresivo que va de la impulsividad a la compulsividad, y se considera que esto no es un fenómeno estático, sino que esta ligado a diferentes componentes que constituyen un círculo o ciclo de patología cada vez mayor (figura-6).

Componentes para explicar dependencia de sustancias tomados del DSM-IV:

1. Preocupación –anticipación.
2. Intoxicación.
3. Abstinencia- efecto negativo.

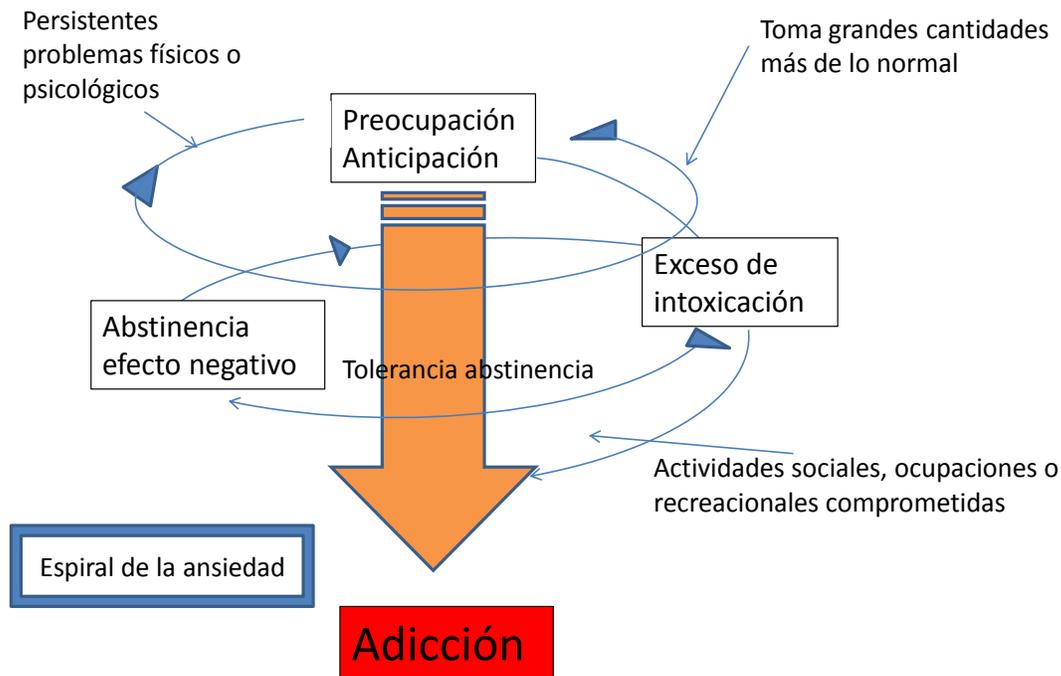


Fig. 6. Diagrama que describe la espiral del ciclo ansiedad/adicción desde una perspectiva psiquiátrica. La figura muestra los tres mayores componentes del ciclo adictivo con los diferentes criterios para dependencia del DSM-IV (tomado de Koob et al. 1997).

El espiral de la ansiedad se ha descrito como una progresiva desregulación del sistema de recompensa del cerebro dentro de un contexto de ciclos repetidos (Koob y Le Moal, 2001). Las diferentes fuentes de reforzamiento corresponden a diferentes componentes del ciclo de la adicción, el componente positivo asociado a la intoxicación y como componente negativo el efecto asociado con la abstinencia. Condicionados los reforzadores tanto positivos y negativos hipotéticamente se asociaran con el componente de preocupación-anticipación. Los constructos teóricos de la sensibilización y la neuroadaptación también varían con la etapa del ciclo, con la sensibilización probablemente

tienen un papel más importante en la etapa de preocupación anticipación, y al contrarrestar la adaptación se tiene un papel importante en el componente negativo de la abstinencia.(Koob y Le Moal, 1997). De esta manera el ciclo del espiral ira incrementando en amplitud con las experiencias repetidas, resultando en ultima instancia un estado patológico conocido como adicción.

Algunos años atrás Koob y Bloom (1988), formularon una teoría que ha sido muy bien aceptada y referida en la literatura, basada en los principios de “la adaptación continua”. Ellos mencionan que posiblemente existen dos mecanismos vinculados a componentes celulares y moleculares relacionados con el comportamiento de la dependencia. Un sistema de adaptación intrasistema, y un sistema de adaptación entre sistemas. En el sistema de adaptación intrasistema, las primeras respuestas celulares a los componentes de la droga, serian adaptaciones del organismo celular para neutralizar los efectos producidos por la sustancia. Después de desaparecer los efectos de la droga, esta respuesta de adaptación sería lo que genera una respuesta de abstinencia. En el segundo sistema de adaptación entre sistemas, un proceso opuesto, un sistema celular diferente y un aparato molecular separado van a ser accionados por los cambios en respuesta a la droga, que van a producir adaptación y tolerancia. Ellos especulan que las contrastantes características entre los sistemas pueden explicar por que la tolerancia y la adaptación frecuentemente pueden ser separados espacial, temporal y probablemente químicamente.

Otra perspectiva acerca del proceso de la dependencia es la propuesta por Volkow et al. (2003) (Figura 7), este equipo de trabajo hace una recopilación de las nuevas evidencias en estudios de neuroimagen, y descubren que los efectos producidos por la droga, van a provocar cambios en la función cerebral dopaminérgica, que son el resultado de una disminución de la sensibilidad a los reforzadores naturales de la dopamina (comida, sexo, etc.), y provocan disrupciones de las funciones corticales frontales que juegan un papel

importante en el comportamiento del individuo. Los efectos reforzadores de las drogas durante la intoxicación crean un medio ambiente que, si es perpetuado, acciona las adaptaciones neurales que da como resultado la adicción. Imágenes funcionales muestran que durante la intoxicación o durante el craving, la concentración extracelular de DA es incrementada en el estriado, y estos incrementos son asociados con efectos reforzantes. Estos efectos con el uso prolongado de drogas van a deteriorar el complejo patrón de circuitos que están involucrados en la recompensa (núcleo acumbens), motivación, (corteza orbitofrontal) memoria (amígdala e hipocampo) y el control cognitivo (corteza prefrontal y giro del cíngulo) los que se verán comprometidos y envueltos en la adicción.

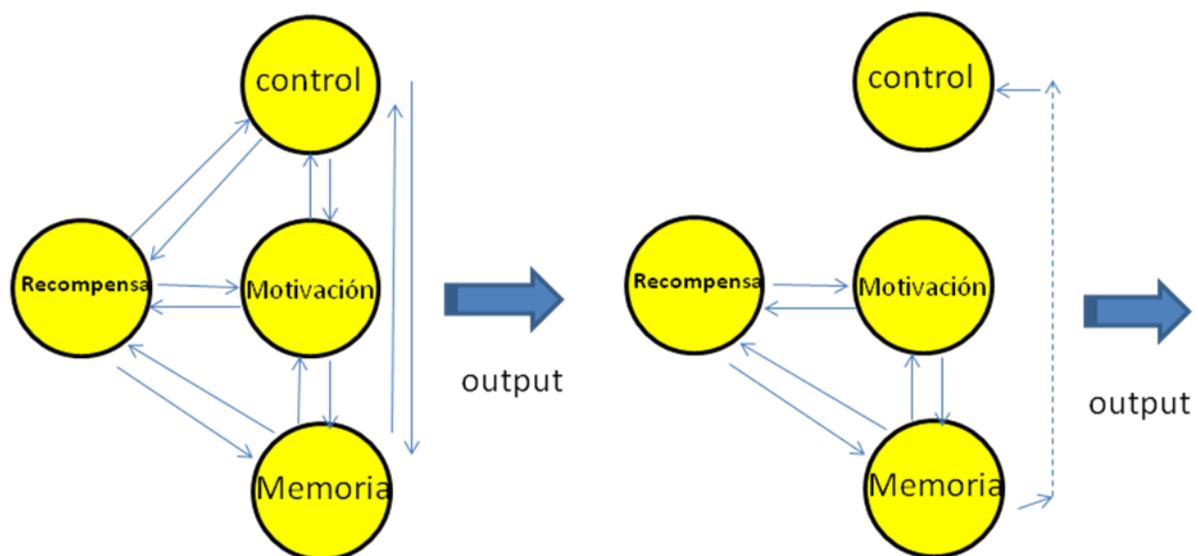
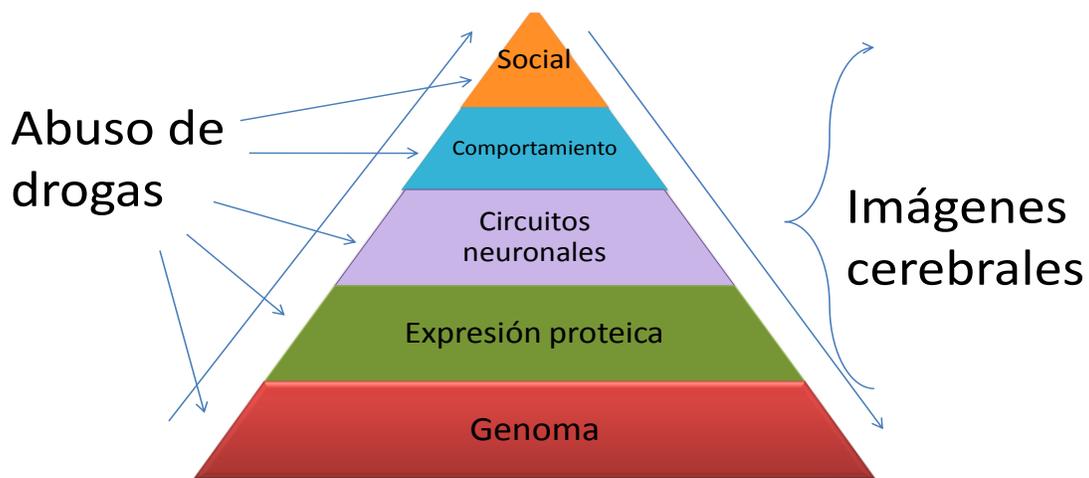


Fig 7. Modelo propuesto para los cuatro circuitos de adicción: recompensa, manejo/motivación, memoria, y control. Estos circuitos funcionan en conjunto y cambian con la experiencia. Cada uno está vinculado a un concepto importante: sobresaliente (recompensa), estado interno (manejo/motivación), aprendizaje de asociaciones (memoria), resolución de conflictos (control). Durante la adicción, los circuitos de la recompensa por la droga, motivación y memoria, supera el control inhibitorio que ejerce la corteza prefrontal, además favorece la retroalimentación positiva iniciada por el consumo de la droga y perpetuado por el incremento de la activación de circuitos de motivación y memoria (Tomado de Volkow et al. 2003).

El abuso a drogas tiene efectos en múltiples niveles tanto biológicos como medio ambientales. El nivel medio ambiental es definido como social, y considerado como un factor relevante en el abuso de drogas. Los avances con las técnicas de imagen permiten evaluar los efectos de las drogas de abuso en los niveles proteicos y circuitos cerebrales, así como postular factores de impacto del medio ambiente en estos niveles biológicos, así mismo el impacto de polimorfismos genéticos en la expresión proteica de la función cerebral (Volkow et al. 2003) (Fig 8).



*Fig. 8. Efecto de las droga sobre múltiples niveles tanto biológicos como medio ambientales, así como aspectos genéticos en la expresión proteica de la función cerebral (Tomado de Volkow et al. 2003).*

No hay que perder de vista que la dependencia y adicción no solo son un fenómeno molecular y químico, sino que también tiene una gran implicación factores externos medioambientales, sociales, así como el estado funcional del organismo, particularmente el endocrino, factor que puede facilitar o inhibir el uso y abuso de fármacos (Juárez, 2004).

### **I.2.2 Diagnóstico de la dependencia: criterios clínicos.**

A continuación se expondrán los criterios del DSM-IV para evaluar el abuso, la dependencia y la abstinencia, que serán mencionados y descritos en este apartado.

#### *A) Criterios para la Dependencia.*

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

1.- Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems

(a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado

(b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado

2.- Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

(a) el síndrome de abstinencia característico para la sustancia (v. Criterios A y B de los criterios diagnósticos para la abstinencia de sustancias específicas)

(b) se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

3.- La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía

4.- Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia

5.- Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (p. ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p. ej., fumar un pitillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia

6.- Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia

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

exacerbados por el consumo de la sustancia (p. ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera)

*B) Criterios para el abuso de sustancias*

a) Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:

1.- Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa)

2.- Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (p. ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia)

3.- Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p. ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia)

4.- Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p. ej., discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física)

b) Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de sustancias de esta clase de sustancia.

*C) Criterios para la abstinencia de sustancias*

1.- Presencia de un síndrome específico de una sustancia debido al cese o reducción de su consumo prolongado y en grandes cantidades.

2.- El síndrome específico de la sustancia causa un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad laboral y social o en otras áreas importantes de la actividad del individuo.

3-. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Hasta este punto solo se han conceptualizado algunas de las diferentes clasificaciones como uso, abuso, dependencia, etc., que se refieren en la literatura, así mismo se ha tratado de abordar el origen del complejo fenómeno de la dependencia- adicción, y en última instancia, cómo estos constructos son clasificados por el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-R), que son de suma importancia, por que en nuestro estudio nos ayudaran a identificar individuos dependientes de sustancias estimulantes.

Siguiendo con los puntos esenciales en este apartado ahora se mostrarán las evidencias de la literatura relacionadas con alteraciones en el sistema nervioso central por abuso de estimulantes.

### **I.2.3 Alteraciones en el SNC producidos por la cocaína y metanfetamina a nivel molecular**

Antes de comenzar a hablar sobre las evidencias que se han encontrado en la literatura sobre los daños que originan la CO y ME en el sistema nervioso central (SNC), es importante mencionar que los efectos producidos por la administración de alguna de estas dos sustancias están ligados al periodo de su vida media, así como a los cambios y variaciones de las respuestas cardiovasculares, los cuales pueden hacer que los efectos de una u otra sustancia varíe en su eliminación del cuerpo y en sus derivaciones subjetivas. Por ejemplo, se ha reportado un efecto diferenciado en la farmacocinética de estas dos sustancias psicoactivas, por un lado el periodo de eliminación de la cocaína es de 90 min. (Czoty et al., 2002; Jeffcoat et al., 1989), mientras que el periodo de eliminación de la metanfetamina es de 11-12 h. (Cook et al., 1993). En un estudio Newton et al. (2005) encontraron diferentes patrones en los efectos cardiovasculares (presión sistólica, diastólica y latidos cardiacos) y subjetivos (calificación de la escala análoga visual) de los usuarios de ME y CO. Al administrar las dos sustancias a dos grupos de sujetos dependientes por vía

intravenosa, se observó que los efectos cardiovasculares aumentaban en paralelo en los dos grupos, sin embargo el grupo de CO presentó un decremento de sus efectos cardiovasculares (presión sistólica y diastólica) y subjetivos en menor tiempo en comparación al grupo de ME, también se observó que el grupo de ME presentaba respuestas cardiovasculares mucho más tiempo en relación al grupo de CO.

Los patrones presentados en la vida media de estas dos sustancias psicoactivas muestran propiedades y características, subjetivas y cardiovasculares diferenciadas, sugiriendo una posible relación con aspectos moleculares, que probablemente posean una correlación con el deterioro del SNC, los que a continuación revisaremos.

*a) Sistema nervioso central y la metanfetamina.*

*- Alteraciones Funcionales:*

Ciertamente el funcionamiento integral del cerebro humano tiene relación con el perfecto estado metabólico cerebral, en la actualidad este complejo proceso puede ser observado a través de unos cuantos estudios de imaginología. Sin embargo, hace tiempo no se tenía dicha tecnología y los primeros estudios realizados fueron en modelos animales, los cuales intentaban revelar los daños de los derivados de la sustancia prima que es la “anfetamina”. En donde dichos estudios examinaban a nivel celular las causas de comportamientos estereotipados y anormales de los animales, por medio de técnicas histológicas y neuroquímicas (Ricaurte 1983 et al., Slikker et al. 1988), estas investigaciones ya mencionaban que existía una disminución de las fibras dopaminérgicas en sujetos tratados con anfetaminas.

En años recientes con el creciente consumo de ME alrededor del mundo y las nuevas técnicas han hecho que conozcamos más y más como es el proceso de neurotoxicidad que ocasiona la ME y algunos de sus efectos negativos relacionados con el sistema de DA (principalmente) (Gibb *et al.*, 1997) Davison et al. (2001), mencionan que los daños en las terminales dopaminérgicas de abusadores de ME están asociados a una cadena de eventos necróticos y apoptóticos en la célula y propone dos modelos de

neruotoxicidad (ver figura 9). Mencionan que cuando la ME entra a las terminales nerviosas por medio de los trasportadores de la dopamina (DAT) y substituye la DA o 5HT vesicular, el incremento de PH altera la actividad enzimática lo cual provoca que las aminas se oxiden, un proceso que perpetua y da resultado una muerte celular necrótica.

Con el paso del tiempo y a la medida que ha avanzado el desarrollo de la ciencia y tecnología se han descrito otros mecanismos, incluyendo el glutamato y el peroxinitrato, que intervienen en la neurotoxicidad celular. Así mismo, el oxigeno reactivo y las especies de nitrógeno (RONS) probablemente también participan en el proceso de neurotoxicidad celular. la fácil liposolubilidad de la ME También se ha observado que por su alta liposolubilidad la ME, puede atravesar la membrana celular y la mitocondrial interrumpiendo el gradiente electroquímico. Por lo tanto es posible que la ME no solo mate neuronas por una forma directa de producción de radicales libres sino también accionando una cascada apoptotica mitocondrial. Más aun, parece que la ME puede matar neuronas por mecanismos múltiples por un periodo prolongado de tiempo (Davison et al. 2001)

En algunos estudios con humanos se ha hecho evidente que el abuso de la ME durante periodos largos de tiempo propicia el incremento de los cambios neurotóxicos en diferentes sistemas de neurotransmisores (Volkow *et al.* 2001a; King y Ellinwood 2005).

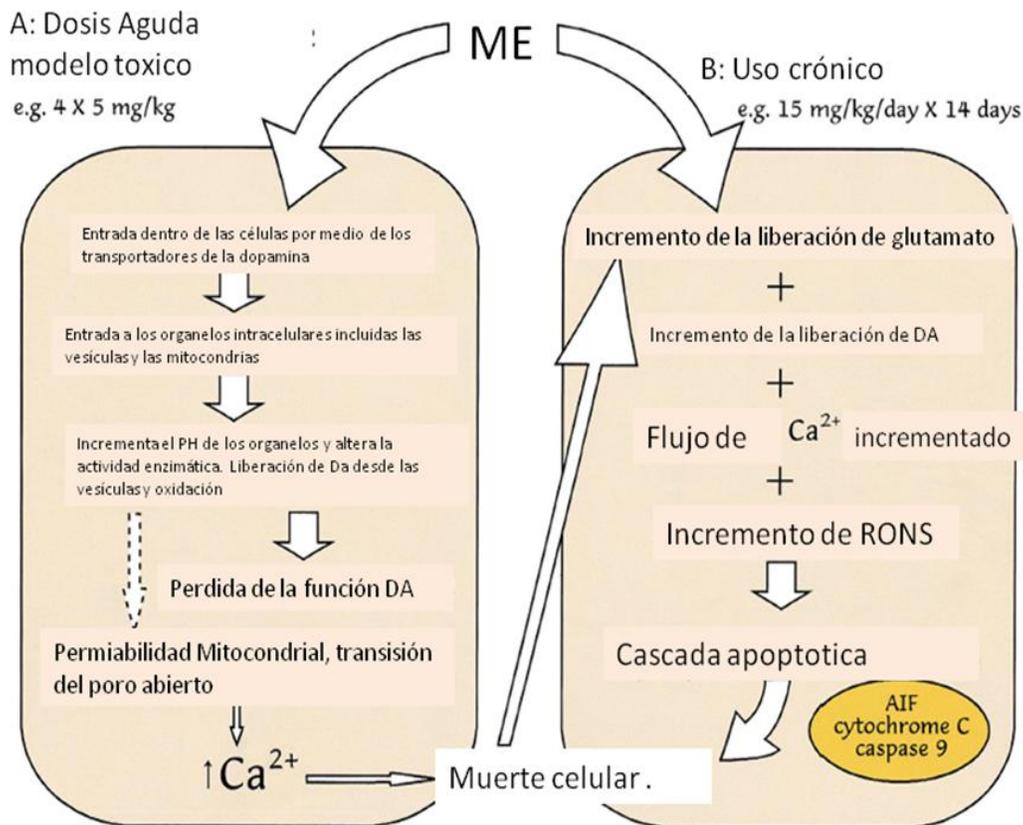


Figura 8, Representación de dos modelos de muerte celular causada por la ingesta de ME en el ejemplo A: se muestra un modelo de ingesta de altas dosis, en el ejemplo B: se muestra la cascada de muerte celular por utilizar ME por periodos largos de tiempo en modelos animales. (Imagen tomada de Davison et al. 2004)

Recientemente con el desarrollo y perfección de distintas técnicas de neuroimagen se han observado que los usuarios de ME, comparados con sujetos control, presentan niveles bajos de transportadores dopaminérgicos (DAT) en regiones específicas; por ejemplo, en el estriado (Volkow et al., 2001a), núcleo acumbens y corteza prefrontal (Sekine et al., 2001; Sekine et al., 2003). Así mismo, se han documentado alteraciones en el metabolismo cerebral ¿QUÉ ALTERACIONES? en regiones frontales, temporales, subcorticales (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999; Volkow, et al., 2001) y ganglios basales (Ernst et al., 2000). Aun más, los signos negativos relacionados con el metabolismo cerebral y deterioro cognitivo se han correlacionado con los bajos niveles de los DAT y el tiempo de uso de la sustancia y algunos deterioros cognitivos. Por ejemplo, Sekine et al. (2003) en un estudio de neuroimagen (tomografía de

emisión de positrones) donde participaron 11 abusadores de ME y 9 sujetos control, evaluaron la disponibilidad de los DAT en las regiones orbitofrontal, dorsolateral y la amígdala; los resultados mostraron que la baja densidad de DAT en las tres regiones evaluadas se correlacionó con las bajas densidades de DAT y la duración de uso de la sustancia. Así mismo la severidad de síntomas psiquiátricos se relacionó con la baja densidad de DAT en las regiones prefrontales. . Volkow *et al.* (2001), encontraron que los abusadores de ME mostraron bajas densidades de los DAT en el estriado (caudado 27.8% y putamen 21.1%) y un deterioro motor y cognitivo relativo a los sujetos controles ocasionado por periodos prolongados de tiempo niveles de abuso de la droga.

#### *Alteraciones estructurales*

Los deterioros a nivel estructural del SNC se relacionan principalmente con el uso prolongado de ME. Entre las alteraciones estructurales en el SNC se han reportado las densidades bajas en la materia blanca en la corteza prefrontal y los ganglios basales (Ernst *et al.* 2000). Thompson *et al.* (2004) a través de imágenes de resonancia magnética, encontraron alteraciones estructurales severas en la materia gris en la corteza del cíngulo, en el sistema limbico y paralimbico. Los autores reportaron que los abusadores de ME muestran menores volúmenes hipocampales, prominente hipertrofia en la materia blanca que quizá sea el resultado de amielinización y cambios adaptativos gliales, así como daño neuronal al compararlos con el grupo control. Dado lo anterior, podemos observar que diferentes regiones cerebrales son susceptibles a la acción de la ME, específicamente la corteza prefrontal, regiones temporales y basales. Las cuales poseen gran relevancia en aspectos cognitivos que más adelante se abordara.

#### *b) Cocaína y el Sistema Nervioso Central.*

Al igual que los demás psicoestimulantes, la cocaína provoca un cambio en el metabolismo cerebral afectando el SNC y funciones cognitivas.

En cuanto a nivel funcional, Amar y Kuhar (1993), mencionan que la CO, al igual que los demás psicoestimulantes, es afectan principalmente los transportadores de la dopamina (DAT). Aron y Paulus (2007), mencionan que la acción de la cocaína es impactar directamente el sistema nervioso central a nivel sináptico, e incrementar la DA por medio del bloqueo los DAT a través de la activación del sistema de recompensa (Sulzer, et al. 2005; Giros & Canon, 1993). Algunos autores (Mash et al., 2002) consideran que la dosis de la droga se correlaciona positivamente con el deterioro funcional de los DAT. Sin embargo Little, et al. (1999), en un estudio post-mortem observaron un mayor número de DAT en las terminales dopaminérgicas a pesar de una aparente disminución del número de terminales dopaminérgicas en las personas consumidores de la CO a diferencia del grupo control. Estos resultados sugieren la presencia de una probable adaptación celular debido al uso crónico de la droga. Estos cambios celulares probablemente puedan contribuir a las diferentes experiencias subjetivas y características comportamentales de los abusadores crónicos de CO.

#### Nivel estructural

Se tienen evidencias que el acelerado metabolismo cerebral que produce la DA por el consumo prolongado de la CO va a repercutir indirectamente en diversas estructuras cerebrales. Franklin et al. (2002) y Matochik et al. (2003), han reportado que el uso crónico de la CO podría comprometer diferentes tipos de anomalías estructurales y evidenciaron a través de ...la presencia de cambios metabólicos relacionados con la DA particularmente en áreas orbitofrontales. Millar y Cohen (2001), han encontrado anomalías en estructuras que están relacionadas con el control ejecutivo. Volkow, Fowler y Wang (2003), han mostrado en estudios con neuroimagen (PET) que durante la intoxicación de la droga o durante el craving, regiones frontales se activan como parte de un complejo patrón que incluye circuitos cerebrales involucrados en la recompensa (núcleo accumbens), motivación (corteza orbitofrontal), memoria (amígdala e hipocampo) y el control cognitivo (corteza prefrontal y giro cingulado).

Se considera que puede ser posible que la DA también tenga implicaciones en todas las conductas asociadas con el consumo. En un estudio realizado por Volkow et al. (2006), evaluaron a 18 adictos severos a CO con un tomógrafo de emisión de positrones (PET), para determinar si ocurría un incremento de DA en el núcleo estriado, en proporción con el incremento de craving de cocaína. A los sujetos se les pidió observar dos videos, uno neutro y uno con escenas en donde se preparaba y se fumaba la CO, los resultados obtenidos por el PET mostraban que los adictos al ver las escenas de cocaína mostraron un incremento de actividad DA significativo en el estriado dorsal ( $p .05$ ) y una tendencia del núcleo caudado ( $p .06$ ), en comparación a los videos neutros. Los autores mencionan que al no emitir ninguna respuesta motora, sino solo observar el video se produjo un incremento significativo de la DA en el estriado dorsal, y no en el ventral que es donde se encuentra el núcleo accumbens. Esta activación aparentemente ocurre cuando hay respuestas comportamentales que son necesarias para la búsqueda de la droga (Vander Schuren et al., 2005), así como un incremento del deseo (craving) (Volkow, 2007). Estos resultados son consistentes con el rol del estriado dorsal en la selección e iniciación de acciones (Graybiel et al. 1994). Como se ha mostrado anteriormente, la DA desempeña la regulación de la motivación y el reforzamiento de sustancias estimulantes (Schultz et al. 1997).

Por lo expuesto anteriormente es evidente que el uso de CO en periodos prolongados de tiempo, puede producir dependencia dado a sus acciones celulares y asociadas a cambios funcionales y estructurales debido al efecto ejercido de la CO en la liberación de DA, la cual probablemente se relacionen con los daños en el SNC.

De esta manera podemos decir que tanto la CO como la ME tiene efectos considerables sobre el funcionamiento integral del cerebro a través de las propiedades reforzadoras en todos sus sistemas de neurotransmisión principalmente la DA (Di Chiara, 1995). Se ha propuesto que estas anomalías en el funcionamiento tienen relación con el diferente estado metabólico producido por estos dos psicoestimulantes. Alhasson, Dupont,

Schweinsburg, Taylor, y Patterson, (2001) desarrollaron un estudio en donde se realizó un análisis comparativo del flujo sanguíneo cerebral medido de la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) MRI funcional entre los pacientes adictos a la metanfetamina y cocaína. Estudiaron a 21 participantes; 7 dependientes de cocaína en abstinencia con historia de alcoholismo, 7 dependientes de metanfetamina en abstinencia con historia de alcoholismo, y 7 sujetos control sin historia de alcoholismo y sin ninguna adicción. A todos los pacientes se les pidió realizar la tarea de identificación de palabras. Los hallazgos apuntan a que la cocaína en combinación con el alcohol, tiende a decrementar el flujo sanguíneo cerebral específico relacionado con regiones frontales posteriores del cerebro. Mientras que la metanfetamina combinada con el alcohol afecta el flujo sanguíneo de manera generalizada, es decir, la metanfetamina, en contraste con la cocaína, no aparenta tener un blanco específico en alguna región cortical., Más aun, es aparente que la cocaína altera la relación entre el flujo sanguíneo regional y global en alcohólicos, mientras que la metanfetamina no lo hace.

Por lo tanto, se considera que la acción producida por la CO y la ME actuará de diferente manera en regiones del SNC y al mismo tiempo hará que sea otro el funcionamiento metabólico, se considera que al ser consumida la droga por un periodo prolongado de tiempo ocasionará repercusiones duraderas en regiones específicas del SNC, las cuales posiblemente poseen relación con importantes funciones cognitivas, de las cuales se hablará a continuación.

#### **I.2.4 Características cognoscitivas relacionadas con el uso de la mentafetamina y la cocaína en humanos.**

##### Introducción

El consumo de drogas se ha relacionado con alteraciones neuropsicológicas vinculadas con el alterado funcionamiento de diversas regiones cerebrales (Verdejo, 2004). Los sistemas cerebrales afectados por el consumo incluyen áreas directamente implicadas con la activación producida por las drogas, y también son regiones implicadas en procesos cognitivos

(Volkow et al. (2004). Los estudios neuropsicológicos (Verdejo-García, 2004) y de neuroimagen (Garavan 2005) apoyan la noción de que la dependencia está asociada a una disfunción de los circuitos neuronales en el que la corteza prefrontal (CPF) juega un papel clave de organización de la actividad cognitiva. La CPF tiene un rol muy importante en la formulación y monitoreo de las acciones dirigidas a una meta (Stuss y Knigth, 2002) y en el control ejecutivo de la conducta. La especialización regional dentro de la CPF tiene tres diferentes circuitos funcionales relevantes para el control ejecutivo y la regulación emocional que han sido descritos, circuito prefrontal dorsolateral (PFDL), orbitofrontal (OF), circuito de la corteza cingulada anterior (CAC). Una disfunción de cualquiera de estos circuitos se ha asociado a diferentes déficits. La corteza PFDL se ha asociado con los procesos implicados en la organización metacognitiva, y pacientes con lesiones usualmente se desempeñan pobremente en tareas de memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva (Bechara et al., 2001). La corteza OF ha sido asociada con la regulación emocional, aprendizaje por estimulación, y toma de decisiones. Pacientes con daño en la corteza OF usualmente muestran deficiencias en test que evalúan procesamiento emocional, aprendizaje y toma de decisiones (Bechara et al., 2000). Lesiones en la CAC están asociadas con la falta de motivación e iniciativa. Hay correlatos neuropsicológicos de las lesiones de CAC y su bajo desempeño en tareas de inhibición de respuestas, particularmente en tareas con el paradigma go/ no go (Tekin y Cummings, 2002; Garavan et al., 2002).

Diversos estudios muestran que la dependencia a sustancias está asociada con disfunciones cognitivas cuya localización implica la participación de la corteza prefrontal. Verdejo (2006), realizó un estudio con dependientes a sustancias (estimulantes, opioides, mariguana), se observó la presencia de tales características como: apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva, así mismo los abusadores a sustancias mostraron un pobre desempeño, al compararlos con el grupo control, en tareas cognitivas de memoria de trabajo, inhibición de respuestas y flexibilidad mental, así como un mal procesamiento emocional,

demostrando además una moderada correlación entre las medidas cognitivas, comportamentales y emocionales.

En el apartado siguiente se expondrá lo que se ha encontrado en la literatura referente al deterioro en tareas cognitivas tanto para el grupo de metanfetamina como para el grupo de cocaína.

#### *1.2.4.a Estudios de ME y sus implicaciones en aspectos cognitivos en sujetos dependientes.*

La literatura revisada incide en que existe una relación entre el deterioro cognitivo y el uso de metanfetaminas, Kalechstein, Thomas y Green, (2003) examinaron si la dependencia de la metanfetamina estaba asociada con un deterioro neurocognitivo, por medio de una batería neuropsicológica dividida principalmente en cuatro dominios (atención/velocidad psicomotora; habilidades espaciales, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas, fluidez y flexibilidad), que incluían las siguientes pruebas: tarea de asociación de palabras, de secuencia de números y letras, de memoria de trabajo espacial y de memoria lógica, que fueron tomadas de la Escala de Memoria de Wechsler; test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, figura completa de Rey, test de palabra-color de Stroop, test de símbolos-dígitos, Trailmaking test partes a y b.

Tareas que fueron aplicadas a 27 usuarios sin tratamiento, en periodo de abstinencia entre 5 y 14 días y 18 sujetos control. Los resultados revelaron que los sujetos dependientes desempeñaron significativamente por debajo que los sujetos controles, en los dominios de atención y velocidad psicomotora, aprendizaje y memoria y en la fluidez. Hallazgos parecidos fueron encontrados por Simons (2000), que realizó una recopilación de pruebas para evaluar el aspecto cognitivo de los usuarios de la metanfetamina y un grupo control, las pruebas incluidas fueron: reconocimiento de dígitos, Trail making test, a y b, test de palabra-color de Stroop, Wisconsin card sorting test, inversión de dígitos, y un test de fluidez verbal (FAS). Los resultados de las pruebas indicaron que los pacientes adictos a la metanfetamina presentan mayores deterioros en la

memoria y la velocidad de procesamiento en las tareas de símbolos-dígitos, test de palabra-color de stroop y Trailmaking parte B.

Por otra parte Rippeth (2004) comparó a usuarios de metanfetamina que habían sido infectados por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), usuarios puros de metanfetamina, y un grupo control, recopiló una batería neuropsicológica para evaluar el desempeño en siete dominios: velocidad de procesamiento (WAIS III, símbolos-dígitos y búsqueda de símbolos, Trail making test parte A), aprendizaje (Hopkins Verbal Learning Test–Revised, memoria visoespacial), memoria (recuperación diferida), abstracción/ funciones ejecutivas (test de categorías, Wisconsin card sorting test, trail making test parte b, Stroop, test de palabras), fluidez verbal (fluidez de letras, fluidez por categoría para animales), atención/memoria de trabajo (WAIS III- letra número- frecuencia, tarea de audición seriada) habilidades motoras (Grooved pegboard test). En los resultados que se obtuvieron se mostró un desempeño más bajo por parte del grupo de adictos en diferentes habilidades siendo diferencias significativas significativo en las tareas de Atención y Memoria de trabajo, Memoria (recuperación diferida).

Así mismo, la inhibición de respuestas, puede estar relacionada con la dependencia a la ME, debido a que se ha observado que las estructuras involucradas en este procesamiento presentan un rango de anomalías en el circuito Frontal/Ganglio basal, relacionados con niveles bajos de los transportadores de dopamina. (McCann, et al, 1998, Sekine et al. 2001, 2003, Volkow et al. 2001b) bajas concentraciones de serotonina (Wilson, et al. 1996) anomalías en el metabolismo de glucosa (Volkow 2001a, London et al 2004) y déficits en la materia gris relativo a controles (Thompson et al 2004). Monterosso, et al.(2005), buscaban determinar si los abusadores a ME demostrarían bajas respuestas en la inhibición de la tarea Stop Señal más que los sujetos control, y si las diferencias individuales entre los abusadores a metanfetamina podrían ser correlacionadas con la duración y extensión de abuso de la metanfetamina en 11 sujetos adictos. Los resultados mostraron que los abusadores de ME presentan un tiempo de reacción más largo y que éstos

fue significativamente correlacionado con los años de consumo, pero fue correlacionado con la dosis de metanfetamina usada.

De esta manera podemos observar que el daño a nivel de sistema DA tiene cierta relación con desempeño de los abusadores de ME en tareas cognitivas puesto que presentan deficiencias, en comparación con los grupos controles, principalmente en la memoria, atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje, flexibilidad, e inhibición de respuestas. Estos efectos en los sistemas de DA van a persistir mucho tiempo después del daño ocasionado, aunque se cree que hay una recuperación paulatina de los mecanismos intrínsecos del cerebro, las evidencias apuntan a que no se recuperan totalmente. Así, Volkow *et al.* (2001) examinaron los efectos protectores de la abstinencia en la pérdida de transportadores de la DA en el estriado, en cinco abusadores de metanfetamina usando una tomografía de emisión de positrones, los pacientes fueron evaluados en un periodo corto de abstinencia (<6 meses) y una reevaluación durante el periodo de protección en abstinencia (12-17 meses) donde se pudo observar que los evaluados mostraron un incremento significativo en el número de transportadores de dopamina (N. caudado +19%, putamen +16%). El transporte DA incrementó con la abstinencia el cual puede indicar que la metanfetamina induce la pérdida de transportes DA, y que reflejan cambios temporales adaptativos, es posible que la pérdida de los reflejos de la terminal DA dañada pueden recuperarse, o es posible que las terminales incrementen la arborización sináptica. Esto no sugiere que sea suficiente para la recuperación completa de la función dado que en las funciones motrices evaluadas los pacientes siguieron presentando deficiencias.

**Tabla 1. Estudios neuropsicológicos de usuarios a ME**

<b>Estudio</b>	<b>N</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Abstinencia</b>	<b>Instrumentos</b>	<b>Dominios deficientes</b>
Salo (2002)	8	13	2-4 meses	Stroop versión computarizada	Funciones atencionales
Simons (2000)	65	65	-	Test de repetición, Memoria de trabajo utilizando dígitos, Wisconsin card, Wais-r, Beck, Wender Utha, cuestionario de ADHD, Trail making test, Stroop color, test de vocabulario y pensamiento abstracto.	Repetición de memoria, recuerdo de un dibujo, manipulación de la información, habilidad para ignorar información irrelevante, pensamiento abstracto
Kalechstein, Thomas y Green, (2003)	27	18	5-14 días	tarea de asociación de palabras, de secuencia de números y letras, de memoria de trabajo espacial y de memoria lógica, que fueron tomadas de la Escala de Memoria de Wechsler; test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, figura completa de Rey, test de palabra-color de Stroop, test de símbolos-dígitos, Trailmaking test partes a y b.	y la velocidad de procesamiento en las tareas de símbolos-dígitos, test de palabra-color de stroop y Trailmaking parte B.
Rippeth (2004)	47	60	4.5 meses	<i>Velocidad de información</i> , (WAIS III), <i>Aprendizaje</i> : Hopkins aprendizaje verbal, <i>Memoria</i> , Hopkins aprendizaje verbal memoria diferida, <i>Abstracción y funcionamiento ejecutivo</i> , test de categorías, cartas de Wiscosin, trail making test parte b, Stroop, <i>Fluidez verbal</i> FAS fluidez de palabras y animales, <i>Atención/memoria de trabajo</i> , WAIS III secuencia numero letra, tarea de adición serial, <i>Habilidades motoras</i> test pegboard.	Deficit global generalizado, atención y memoria de trabajo, aprendizaje, memoria, habilidades motoras.

### 1.2.b. Estudios de CO y sus implicaciones en aspectos cognitivos en sujetos dependientes

De la misma manera que en los pacientes adictos a la ME, los adictos a la CO presentan deterioro en las funciones cognitivas relacionado con la cantidad de la droga consumida. Ardila *et al.* (1991) aplicaron una batería neuropsicológica a 37 abusadores de cocaína (crack) que incluían las tareas de

escalas de memoria de Wheschler, test de figura de Rey (copia e inmediata reproducción), test de fluidez verbal (semántico y fonológico), test de denominación de Boston, Wisconsin card sorting test y tarea de dígitos de WISC. Los resultados revelaron que el desempeño presentado por el grupo de adictos fue menor al esperado de acuerdo a su edad y a su nivel educativo. Los participantes presentaron un significativo deterioro en la memoria a corto plazo y atención. Los resultados del test neuropsicológico fueron correlacionados con el tiempo de consumo y la cantidad de uso, sugiriendo una relación directa entre el abuso de cocaína y el deterioro cognitivo.

Los hallazgos de Ardila *et al* (1991), relacionados con las funciones cognoscitivas, concuerdan con los hallazgos encontrados por Javanovski *et al.* (2005), en los estudios de neuroimagen de abusadores de cocaína donde el uso de esta sustancia fue asociado con una disfunción en el giro del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal, estas regiones están altamente implicadas en la mediación de la atención y funciones ejecutivas respectivamente relacionadas con diferentes estructuras del SNC.

De esta manera hay evidencias relevantes de que las funciones cognitivas presentan un deterioro significativo para los abusadores, sin embargo el consumo excesivo también se ha visto relacionado con el deterioro en la inhibición de respuestas, que posiblemente tenga implicación con las conductas de búsqueda de la droga. Con las técnicas de neuroimagen Hester (2004), encontró que el uso excesivo de la cocaína provoca una reducción en la actividad en el cíngulo anterior y en la corteza prefrontal derecha, que son dos de las regiones asociadas con el control de la inhibición de las respuestas. Por medio de la MRI se demostró que en una tarea de inhibición (GO, NO-GO) los usuarios de cocaína presentaban una dificultad para inhibir sus propias acciones, particularmente cuando la memoria de trabajo se requería, los resultados revelaron que las bases neuroanatómicas para esta función disejcutiva, componente de la adicción, que sugieren el deterioro importante de

las funciones ejecutivas, que predisponen a la persona a un mayor consumo y a una recaída.

Di Sclafani et al. (2001), evaluaron las funciones ejecutivas en dependientes de crack en abstinencia y dependientes de crack y alcohol a las seis semanas de abstinencia y a los seis meses, utilizaron una batería neuropsicológica MicroCog comprendida por 6 dominios, atención (sucesión de números y números en reversa, lista de palabras), funciones ejecutivas (analogías, pareo de objetos), procesamiento espacial (tic tac 1 y 2, relojes), memoria inmediata (historia 1 y 2, lista de palabras), memoria diferida (historias 1 y 2, direcciones), tiempo de reacción (timers 1y 2) que fueron aplicadas a 20 sujetos del abstinentes al crack, y 37 sujetos abstinentes al crack y alcohol. Los resultados apuntan en un impedimento en el desempeño de las tareas neuropsicológicas de las 6 semanas a los 6 meses principalmente en atención, funciones ejecutivas y procesamiento espacial.

Posiblemente estas afectaciones de las funciones cognitivas están relacionadas con la dosis y periodo de consumo, los cuales ocasionan un metabolismo anormal, el cual posiblemente puede dañar la integridad del SNC y repercutir en el comportamiento de una u otra manera. En el apartado siguiente trataremos de mencionar estas afectaciones.

*Tabla 2. Estudios neuropsicológicos con usuarios a cocaína*

<b>Estudio</b>	<b>N</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Abstinencia</b>	<b>Instrumentos</b>	<b>Dominios deficientes</b>
Ardila (1991)	37		-	Escalas de memoria Weschler, Figura de Rey, Fluidez verbal, Test de denominación de Boston, cartas de Wisconsin, tarea de dígitos de WISC	Memoria a corto plazo y atención,
Javanovski (2005)	481	586			Funciones atencionales y ejecutivas
van Gorp (1999)	37	27	72 hrs	Memoria y estados de ánimo: Test de aprendizaje verbal California, figura compleja de Rey, test de rotamiento, perfil de estados de ánimo	Pobre recuperación de la información (memoria diferida),

Streeter (2007)	50	24	-	Stroop	Pobre desempeño en las tareas nombrar color, leer palabras.
Di Sclafani /2001)	20/37	29	6semanas/6 meses	Atención, Funcionamiento ejecutivo, procesamiento espacial, memoria inmediata, memoria diferida, tiempo de reacción, Fluidez verbal, psicomotricidad.	Atención, funciones ejecutivas, procesamiento espacial, memoria inmediata, diferida / atención, funciones ejecutivas, procesamiento espacial, psicomotricidad.

Existen muy pocos estudios que comparen las diferencias directamente en el procesamiento cognitivo en pacientes dependientes de Me y CO. Los estudios existentes que pretenden evidenciar estas posibles discrepancias se centran principalmente en aspectos moleculares en donde se estudian los modelos animales (Carboni 2001, Justinova 2003), solamente se conoce un estudio que hace una comparación directa en el procesamiento cognitivo en los dos psicoestimulantes que nos interesan. Simon et al. (2002), examina a 40 dependientes de ME y 40 dependientes de CO, con una batería de evaluación que comprende la memoria, la manipulación de información, la habilidad para ignorar información relevante, fluidez verbal, las cartas de Wisconsin y una forma abreviada para obtener el coeficiente intelectual (CI) y los compara con 80 sujetos control. En los resultados obtenidos se observa un desempeño significativamente más bajo en el grupo de ME comparado con el grupo control en las tareas de recuerdo de palabras, la manipulación de información, Stroop palabra color, CI, y cartas de Wisconsin, mientras que el grupo de CO en relación al grupo control muestra una deficiencia en los test de memoria de palabras, el recuerdo de un dibujo y la memoria diferida, Stroop palabra color, y CI. Sin embargo, los autores no muestran un análisis de interacción entre estos dos grupos de dependientes, así como, no se analiza de qué manera interfiere el estado de intoxicación de los participantes, siendo que no han presentado ningún estado de abstinencia, y como esta condición puede intervenir en los resultados arrojados.

## **I.2.5 Características comportamentales de los adictos a la CO y ME**

Dado que los efectos producidos por las drogas estimulantes van a tener una repercusión considerable en los aspectos moleculares, implicados en anomalías estructurales del SNC las cuales se les han visto relacionados en bajos desempeños en tareas que evalúan aspectos cognitivos, se considera que de manera inherente habrá aspectos comportamentales que estén relacionados con las mismas áreas cerebrales. Sin embargo, por cuestiones éticas no es posible evaluar de manera directa el comportamiento en humanos, por lo tanto en los estudios que se realizan se miden estas conductas relacionadas con el comportamiento de manera subjetiva. En el siguiente apartado se presentaran aspectos del comportamiento que se han visto relacionados tanto con la cocaína como con la metanfetamina.

### *I.2.5.a La cocaína y comportamiento.*

Se sabe que la intoxicación por cocaína es la presencia de cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos, clínicamente significativos que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de cocaína. Según el DSM-IV la intoxicación por cocaína empieza habitualmente con una sensación de euforia (high) e incluye uno o más de los síntomas siguientes: euforia con incremento de la sensación de vigor, sociabilidad, hiperactividad, inquietud, hipervigilancia, sensibilidad interpersonal, charlatanería, ansiedad, tensión, estado de alerta, gran-diosidad, comportamientos estereotipados y repetitivos, rabia o cólera y deterioro de la capacidad de juicio y, en el caso de intoxicación crónica, afectividad embotada, cansancio o tristeza y retraimiento social. Estos cambios comportamentales se acompañan de dos o más de los siguientes signos y síntomas, que aparecen durante la intoxicación o poco tiempo después: taquicardia o bradicardia, dilatación pupilar, aumento o disminución de la tensión arterial, sudoración o escalofríos, náuseas o vómitos, pérdida de peso demostrable, agitación o retraso psicomotores, debilidad muscular, depresión

respiratoria, dolor en el pecho o arritmias cardíacas y confusión, crisis comiciales, discinesias, distonías o coma

Por otro lado la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2005), señala que a nivel subjetivo la cocaína incrementa la lucidez, la sensación de bienestar, aumenta la energía (euforia), la sensación de vigor, ansiedad, paranoia e inquietud así como la capacidad sexual, mientras que a nivel comportamental incrementa la actividad motora, el rendimiento atlético en deportes en los que se requiere atención y resistencia, con una dosis excesiva se presentan temblores, convulsiones y una mayor temperatura corporal. La activación del sistema nervioso simpático aparece concomitantemente con los efectos sobre la conducta. La cocaína posee un efecto potente de vasoconstricción que produce taquicardias, hipertensión arterial y en dosis elevadas puede provocar el infarto al miocardio y hemorragias cerebrovasculares

#### *1.2.5.b La metanfetamina y el comportamiento.*

El DSM-IV menciona que la intoxicación por anfetamina empieza generalmente con una sensación de bienestar («high»), seguida por la aparición de euforia, sensación de más vigor, tendencia al contacto social, hiperactividad, inquietud, hipervigilancia, sensibilidad interpersonal, locuacidad, ansiedad, tensión, estado de alerta, grandiosidad, comportamiento estereotipado y repetitivo, cólera, rabia, violencia y deterioro del juicio. En el caso de intoxicación crónica, puede haber embotamiento afectivo junto con fatiga o tristeza y retraimiento social. Estos cambios psicológicos y comportamentales se acompañan de dos o más de los siguientes signos y síntomas: taquicardia o bradicardia; dilatación pupilar; elevación o disminución de la tensión arterial; sudoración o escalofríos; náuseas o vómitos; pérdida de peso demostrable; agitación o retraso psicomotores; debilidad muscular, depresión respiratoria, dolores en el pecho o arritmias cardíacas, y confusión. Por otra parte la OPS menciona que a nivel subjetivo grandes dosis de anfetaminas se pueden

presentar euforia, confusión, ideaciones paranoides, pánico, en grandes dosis eventualmente alucinaciones, mientras que a nivel conductual se presentan arritmias (usualmente no fatales), hiperactividad, fallas renales, efectos vasoconstrictivos que por consiguiente incrementan la presión sanguínea y en ocasiones se presentan hemorragias craneales. Carvey (1998), expone que en sobredosis de ME se pueden presentar convulsiones por la acidificación de la intensa actividad muscular, así como en algunas personas pueden presentar dolores de cabeza, vértigos, tensión, fiebre, agitación y otros síntomas psicóticos que hacen que la persona tenga tendencias suicidas u homicidas

Como se comentó en el principio de este apartado no se han encontrado estudios en los que se mida directamente el comportamiento en humanos, y puesto que en los estudios actuales se busca observar y registrar algunos acontecimientos relacionados con sustancias y actividades, entre otras. Se conoce que dentro del modelo animal es posible realizar este tipo de estudios, se ha encontrado que algunos estudios que abordan los tipos de comportamientos de la CO y ME que a continuación revisaremos.

Se ha evidenciado que las diferencias en el mecanismo de acción entre las dos drogas también son compatibles con las diferencias comportamentales en el modelo animal. Izawa, Yananashi, Asakura, Yoshimi y Goshima (2006), realizaron un estudio para determinar los efectos de la metanfetamina y la cocaína en el núcleo accumbens. A un grupo de las ratas en estado consciente, implantadas con las cánulas de microdialisis, se le administraba la cocaína o metanfetamina por vía intraperitoneal y en pocos minutos se recolectaban por microcánulas las muestras de la DA y DOPA. Al mismo tiempo se practicaba el registro de la conducta (caminata, olfateo, secado, masticación, cría). Los autores observaron que la metanfetamina y la cocaína producían un efecto que se relacionaba con el incremento de los niveles extracelulares de la dopamina. Además, la metanfetamina se asoció con la elevación de los niveles extracelulares de L-3, 4 Dihydroxifenilalanina (DOPA), y la cocaína con su decremento. Estas diferencias fueron asociadas con las manifestaciones

comportamentales. En el registro comportamental se observó que la metanfetamina inducía los comportamientos de masticación, caminata y olfateo al compararlos con la línea base, mientras que la cocaína indujo solamente la conducta de olfateo y ésta se manifestó en una menor medida que en caso de la metanfetamina. Los hallazgos indican que la metanfetamina produce un mayor efecto sobre la liberación de la DOPA en el n. acumbens, y sobre el comportamiento en la rata

De esta manera podemos decir que los efectos sobre el comportamiento en el modelo animal se manifiestan con diferentes comportamientos, en donde predominante mente la ME hace que se incrementen las conductas de masticación, caminata y olfateo al compararlos con la línea base, mientras que la cocaína indujo solamente la conducta de olfateo en menor medida que la ME. Mostrando de esta manera que existen diferencias marcadas en el comportamiento animal, y posiblemente de igual manera los comportamientos en los humanos deben de encontrarse potencializados por los efectos de estos dos psicoestimulantes.

Así pues, tomando en cuenta lo expuesto en los antecedentes, podemos observar que existen tanto las semejanzas como diferencias entre la CO y ME en el efecto sobre el SNC y la conducta que pueden ser resumidas de forma breve.

Las dos sustancias originan un efecto placentero, el cual está asociado a un incremento en la concentración extrasináptica de las monoaminas principalmente incluyendo la dopamina (DA). Así como, producen sensaciones subjetivas y cambios a nivel conductual semejantes (euforia, incremento en la actividad motora y alertamiento, sensación de bien estar, pérdida de apetito y del sueño entre otras).

En cuanto al efecto diferenciado de ambas sustancias sobre el SNC, basándonos en las evidencias expuestas anteriormente, podemos mencionar que la CO y la ME a nivel molecular tienen discrepancias importantes en su mecanismo de acción asociado con la recaptura de la molécula de la DA (CO bloquea el receptor de la recaptura de la DA, y la ME compite por él). En la farmacocinética se ha visto que la vida media de la CO en el organismo es más corta que la de ME, aproximadamente de 90 minutos, mientras que la de la ME es de 11 a 12 horas. En cuanto a las respuestas fisiológicas, se ha observado que las dos drogas producen un incremento en la presión sanguínea, sin embargo, en el caso de la CO este incremento es más súbito y corto, en el caso de la ME la presión se aumenta más lentamente y se mantiene alta por más tiempo. Más aún, la ME, a diferencia de la CO, es capaz de incrementar los niveles de la DOPA - precursor de la DA. A nivel conductual en el modelo animal, se ha reportado que la ME puede inducir ciertas conductas motoras en mayor grado que la CO en el momento de la administración de la sustancia. En los estudios con neuroimagen en humanos se ha visto que la ME decrementa más que la CO el flujo sanguíneo cerebral global. Este decremento producido por la ME se ha reportado como difuso, mientras que la CO reduce el flujo sanguíneo relacionado con las áreas específicas predominantemente frontales.

En cuanto a las estructuras cerebrales se ha reportado una mayor alteración en los dependientes a la CO en el metabolismo en las regiones

orbitofrontal, orbital medial, giro cingular, así como cambios en el patrón de activación del sistema límbico y amígdala. Mientras que las evidencias en los dependientes de ME muestran un similitudes en las alteraciones anatómo-funcionales, incluyendo las cortezas dorsolateral, orbitofrontal, sistema límbico, amígdala y ganglios basales.

## **Sección II. Trabajo experimental**

### **II.1 Planteamiento del problema**

En la actualidad, la drogadicción es un problema de salud pública que requiere de atención por parte de la sociedad. De tal forma, la realización de trabajos de investigación relacionados con la dependencia a sustancias es importante para la contribución al conocimiento vinculado a los procesos de rehabilitación y readaptación social de un gran número de personas afectadas. Las investigaciones disponibles en la literatura sugieren que el efecto de estas dos sustancias psicoestimulantes CO y ME, es diferenciado sobre el organismo y el SNC. Estas diferencias están asociadas a sus mecanismos de acción, a los sistemas de neurotransmisión, a la farmacocinética y alteración diferencial sobre el flujo sanguíneo cerebral entre otras características. Así mismo se plantea, que las dos sustancias provocan alteraciones importantes en el funcionamiento del SNC, particularmente en las cortezas orbitofrontal, prefrontal medial y dorsolateral, ganglios basales y el sistema límbico, y afectan diversas funciones neuropsicológicas. A la fecha son escasas las evidencias sobre las diferencias en alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico, y no se han encontrado reportes que comparen su desempeño cognitivo tomando en cuenta el periodo de abstinencia producidas por el consumo de cada uno de estos dos psicoestimulantes.

Así, el propósito del presente trabajo es determinar la existencia de diferencias en los perfiles neuropsicológicos de los adictos a la cocaína y a la metanfetamina en periodo abstinencia, tomando en cuenta las funciones cognitivas y motoras relacionadas con las áreas de la corteza prefrontal y los ganglios basales.

## **II.2 Objetivos**

### ***Objetivo general.***

Determinar la existencia de diferencias en el perfil neuropsicológicos en periodo de abstinencia de dependientes a la cocaína o la metanfetamina.

### ***Objetivos específicos.***

Determinar la presencia del deterioro en cinco dominios cognoscitivos en grupos de dependientes a la CO y a la Me en periodo de abstinencia: inteligencia general, funciones ejecutivas, memoria, atención y motricidad.

## **II.3 Hipótesis**

### ***Hipótesis general***

Los grupos de adictos presentarán una ejecución más baja en todos los dominios (nivel intelectual general, funciones ejecutivas, memoria, atención y motricidad) con relación al grupo control.

El grupo dependiente a la ME presentará un deterioro cognoscitivo más generalizado y severo que el grupo dependiente a la CO.

### ***Hipótesis particulares.***

- En cuanto al nivel intelectual (CI), no se observarán diferencias significativas entre el grupo de cocaína y control. Mientras que el grupo de ME presentará un deterioro significativo en el nivel intelectual en relación al grupo control y grupo de CO.
- En cuanto a las funciones ejecutivas los dos grupos de dependientes presentarán un deterioro en éstas en comparación con el grupo control. Sin

embargo el patrón de este deterioro va a ser distinto. El grupo de CO manifestará un deterioro en las FE relacionado principalmente con las áreas de las cortezas frontal medial y orbitofrontal. Mientras que el grupo de ME presentará alteraciones en las FE asociadas tanto en las áreas frontal medial, orbitofrontal como dorsolateral.

- En las tareas de memoria, tanto a corto como a largo plazo, los dos grupos de dependientes presentarán una ejecución significativamente más baja que el grupo control. Ambos grupos manifestarán una ejecución significativamente más baja en las tareas de memoria a corto plazo, mientras que la ejecución del grupo de ME se verá más afectada que la del grupo de CO en las tareas de memoria diferida y de memoria de trabajo.
- En las tareas de atención ambos grupos de dependientes van a ser significativamente diferentes al grupo control sin diferencias entre ellos.
- Finalmente en las tareas que miden funciones motoras (fina y gruesa), los grupos de dependientes presentarán las puntuaciones más bajas que el grupo control. El grupo de los dependientes de la ME presentarán la ejecución significativamente más baja que el grupo de CO en estas tareas.

## **II.4 Metodología**

### **II.4.a Participantes:**

Para completar la muestra que se describirá a continuación se obtuvo ayuda de diversas clínicas de rehabilitación privadas (Minnesota, Back, Regreso a la vida, Nuevo camino, Casa Iago, Abriendo camino) y públicas (Centros de integración juvenil (CIJ) (unidad de internamiento Zapopan), CIJ Culiacán, Casa abierta A.C., Mañana es vivir A.C., Ayudando a vivir A. C., Pacifica A.C. Libre y feliz A.C.), en el estado de Jalisco y en el estado de Sinaloa. La decisión de incluir las clínicas del estado de Sinaloa se tomó debido a que en Jalisco existe elevada tasa de consumo de cocaína y no de drogas de diseño como la metanfetamina, mientras que en Sinaloa se encuentra una mayor población de consumidores de drogas de diseño (metanfetamina). De los 189 sujetos que se entrevistaron solamente 51 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se hicieron 3 grupos, el primero (Grupo de Cocaína (GCO)) constituido por 21 sujetos dependientes de cocaína; el segundo (Grupo de Metanfetamina (GME)) constituido por 16 sujetos dependientes de metanfetamina; y el tercero (Grupo control (Control)) es constituido por 14 participantes. La manera de participar de todos los sujetos fue de manera voluntaria, mientras que al grupo control se les remuneró por tiempo con una módica cantidad de dinero. La edad de los participantes oscila entre 18 y 46 años.

### **Criterios de inclusión para los grupos de adictos:**

- ser dependientes a sustancias (metanfetamina o cocaína) de acuerdo con los criterios del DSM-IV;
- la droga de preferencia sea metanfetamina en el caso de GME y la cocaína en el caso de GCO; según se haya expuesto en la entrevista.
- los usuarios deben de tener una historia de consumo como mínimo 2 años ininterrumpidos;

- tener un período de abstinencia como mínimo de 20 días al momento de la evaluación;
- sin antecedentes neurológicos, traumatismos y psiquiátricos antes de ser dependiente a las sustancias;
- no presentar crisis psicóticas o otros trastornos psiquiátricos al momento de la evaluación;
- que el examen toxicológico en orina practicado antes de la evaluación sea negativo;
- puntaje mínimo de 15 en el test de acentuación de palabras
- que estén en proceso de rehabilitación internados en una clínica de rehabilitación.

**Criterios de inclusión para el grupo control:**

- no ser dependientes a ninguna sustancia;
- sin antecedentes neurológicos, traumatismos craneoencefálicos o trastornos psiquiátricos;
- que el examen toxicológico en orina practicado antes de la evaluación sea negativo;
- puntaje mínimo de 15 en el test de acentuación de palabras

Los grupos fueron pareados por edad, nivel intelectual premórbido, escolaridad y sexo. (ver tabla 1)

**II.4.b Instrumentos:**

**1. Para caracterizar la muestra (ver tabla 2):**

1.a) **Test de acentuación de palabras.** (Nelson, 1982 adaptado al español por Del Ser et al. 1997).

El test de acentuación de palabras (The Word Accentuation Test) ha sido utilizado ampliamente para medir el nivel premórbido de inteligencia. En Chicago, EUA, se ha realizado una adaptación para la población hispana de esta región llamada test de acentuación de palabras - Chicago (The Word Accentuation Test – Chicago) (Krueger et al. 2006). Esta prueba muestra alta correlación con otras pruebas de inteligencia ofreciendo una buena predicción del nivel intelectual general premórbido. En esta tarea se le pide al sujeto que lea una lista de 30 palabras impresa en mayúsculas sin acento y se le indica que lea en voz alta las palabras, la respuesta se determina como correcta o incorrecta con base en la acentuación en la palabra pronunciada.

### ***1.b) Cuestionario de historia clínica.***

El cuestionario de la historia clínica fue desarrollado en el laboratorio de neuropsicología y neurolingüística del instituto de neurociencia de la Universidad de Guadalajara por Inozemtseva y Pérez y completado por algunos reactivos del cuestionario sobre los antecedentes de uso de sustancias elaborado en la clínica de rehabilitación de adictos a sustancias – Minesota. El cuestionario de historia clínica pretende reunir información básica como edad, sexo, escolaridad, datos sociodemográficos, así como explorar la presencia de los antecedentes neurológicos y psiquiátricos, patrones de consumo, dosis, vía de administración, ambiente familiar, laboral y social entre otras características relevantes para nuestro estudio.

### ***1.c) Cuestionario de criterios del DSM-IV para la dependencia de sustancias.***

El cuestionario para el diagnóstico de la dependencia de sustancias está diseñado con 17 preguntas que pretenden cubrir los 7 criterios propuestos por el DSM-IV para diagnosticar el estado de dependencia de sustancias. De acuerdo a los criterios del DSM-IV, la persona puede ser diagnosticada como

dependiente de sustancias, si cumpla con 3 o más criterios del diagnóstico en el transcurso de los últimos 12 meses.

## 2. Para la evaluación neuropsicológica:

### **2.a) Escala de inteligencia para adultos (WAIS – III) (Wechsler, 2003)**

La escala de inteligencia Wechsler permite determinar el nivel de inteligencia general. Se utiliza para evaluar habilidades cognitivas en individuos de 16 a 89 años de edad., consiste de 14 subpruebas: 7 Verbales (Vocabulario, Semejanzas, Aritmética, Retención de dígitos, Información, Comprensión, Sucesión de letras y números) y 7 de Ejecución (Figuras incompletas, Dígitos y símbolos, Diseño con cubos, Matrices, Ordenamiento de dibujos, Búsqueda de símbolos, Ensamble de objetos) que permiten las tradicionales puntuaciones de CI, así como 4 Índices: Comprensión verbal, Organización perceptual, Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento.

En esta investigación se utilizará una versión abreviada del WAIS-III, abreviada (péntada) (Sattler, 2003). Esta combinación breve posee un coeficiente de validez mayor a .90, las tareas a evaluar se eligieron de manera que no se repitieran con las tareas seleccionadas anteriormente. La combinación de estas tareas se tomó de las mejores combinaciones con base en su validez y confiabilidad: Aritmética, información, figuras incompletas, dígitos y símbolos-claves y matrices.

Aritmética: se le presentan al sujeto una serie de problemas aritméticos en palabras para que los resuelva mentalmente, sin utilizar lápiz o papel, y a los cuales debe de responder de manera oral dentro de un límite de tiempo.

Información: en esta tarea se requiere que el sujeto responda de manera oral a una serie de preguntas sobre información objetiva. Las preguntas abordan el conocimiento general de acontecimientos, objetos, lugares y personajes comunes.

Figuras incompletas: en esta tarea se le pide al sujeto que observe un dibujo y señale la parte importante que le hace falta a este. La persona debe de responder dentro de un límite de tiempo.

Dígitos y símbolos- claves: en esta tarea la persona copia símbolos que están apareados con números. Mediante una clave, el individuo dibuja cada símbolo debajo de su número correspondiente.

Matrices: en esta tarea la persona observa una matriz a la que le falta una sección e idéntica cada número o señala a una de cinco opciones de respuesta que completan la matriz. Tiene cuatro tipos de tareas de razonamiento verbal. Patrones incompletos, clasificación, analogía y razonamiento en serie.

*Variables dependientes*: CI total, puntuación estándar de cada una de las subpruebas utilizadas para calcular el CI total.

## **2.b) Batería de funciones ejecutivas (D-KEFS) (Delis D. Kaplan E., & Kramer, J. 2001).**

Este es una batería de tareas que evalúa funciones cognitivas de alto nivel, referido como funciones ejecutivas, tanto en niños como en adultos de 8 a 89 años. De esta batería se han seleccionado una serie de tareas de acuerdo a los hallazgos en la literatura sobre las alteraciones en el sustrato neurofuncional de personas dependientes, a continuación se describirán los sub-test utilizados.

- **2.b.a) Test de Sorteo:**

Esta tarea evalúa la habilidad del sujeto para iniciar y solucionar problemas, formar conceptos verbales y espaciales, así como la habilidad del sujeto para la flexibilidad de pensamiento.

La tarea consta de dos condiciones, en la primera condición (sorteo libre) el sujeto tiene que sortear un mazo con seis cartas de acuerdo de un principio de clasificación acomodándolas en dos grupos de tres cartas para cada sorteo, y decir cual es el principio de la clasificación que fue utilizado. En la segunda condición (tipo de reconocimiento) el sujeto debe de identificar el principio de clasificación de los dos grupos de cartas que se le están presentando.

*Variables dependientes*: puntaje escalar del tiempo de ejecución considerado desde el inicio de la tarea hasta la finalización, y el número de aciertos obtenidos en ambas condiciones.

- **2.b.b) Trail Making Test**

Aquí se evalúa la flexibilidad de pensamiento en una tarea visual-motora, así como el control de impulsos en la resolución de problemas, la secuenciación y recursos atencionales.

Esta tarea está formada por cinco condiciones, en la condición uno (*escaneo visual*), se le presentan números impresos que están de forma aleatoria en una hoja, en donde se le pide al sujeto que marque solamente los números "3" lo más rápido posible. En la segunda condición (secuencia de números), el sujeto necesita unir con una línea una secuencia de números en orden (1-2-3...) que están acomodados aleatoriamente. En la condición tres (secuencia de letras), el sujeto necesita unir con una línea una secuencia de letras en orden (A-B-C...) que están acomodadas aleatoriamente. En la cuarta condición (cambio de número-letra) el sujeto necesita realizar un cambio de estrategia y se le pide que ligue con una línea números y letras en orden, alternando un número y una letra (A, 1, B, 2, C, 3 etc.), en la última condición (velocidad motora), al sujeto se le pide que una los círculos blancos siguiendo la línea punteada que une a los puntos en la hoja impresa lo más rápido posible.

*Variables dependientes:* Puntuaciones escalares de número de errores para las cinco condiciones y el tiempo de ejecución.

- **2.b.c) Fluidez verbal.**

Esta tarea evalúa la productividad verbal en el dominio verbal, así como la habilidad para cambiar de categoría conceptual.

Esta tarea está conformada por tres condiciones: en la primera condición (fluidez verbal-literal) el sujeto necesita decir el mayor número de palabras posibles que inician con una de las tres letras F, A o S durante un periodo de 60 seg. En la segunda condición (fluidez semántica) el sujeto necesita decir el mayor número de palabras que pertenecen a las categorías semánticas primero de animales y posteriormente nombres durante 60 seg. En la tercera condición (cambio de categoría) el sujeto necesita hacer un cambio de estrategia y

nombrar el mayor número de veces posible dos categorías alternadamente, p.ej. frutas –muebles- frutas-muebles etc. en 60 seg.

*Variables dependientes:* Puntuación escalar de número de palabras producidas y número de errores cometidos en cada condición.

- **2.b.d) Test de fluidez gráfica.**

En esta tarea se evalúa la productividad gráfica fluida en el dominio espacial, así como atención visual, velocidad motora, habilidades visoespaciales, habilidades constructivas e inhibición de respuestas.

Esta tarea tiene tres condiciones: en la primera condición (puntos negros) al sujeto se le presenta un cuadernillo que tiene 35 cuadros impresos acomodados en filas de cinco y dentro de cada cuadro hay cinco puntos acomodados aleatoriamente, el sujeto tiene que unir cuatro líneas los puntos negros, se le pide que trate de realizar el mayor número de diseños posibles en 60 seg. En la segunda condición (solamente puntos blancos) se le presenta al sujeto una nueva hoja similar a la anterior, pero ahora con 10 puntos cada cuadro, cinco de ellos blancos y cinco negros, se le pide que realice el mayor número de diseños posibles uniéndolos solamente los puntos blancos mediante cuatro líneas. En la tercera condición (cambio) el sujeto se le presenta una hoja similar a la condición dos con 10 puntos acomodados de manera aleatoria, 5 puntos blancos y 5 puntos negros, se le pide al sujeto que necesita realizar el mayor número de diseños posibles, pero ahora necesita alternar las líneas uniéndolos un punto negro y uno blanco (negro-blanco-negro-blanco, etc.).

*Variables dependientes:* Puntuación escalar del número total de diseños correctos, número de perseveraciones (diseños repetidos) y número de intrusiones (diseños incorrectos) para cada condición.

- **2.b.e Test de interferencia palabra- color.**

Esta tarea requiere de la flexibilidad mental, así como la habilidad para el control de impulsos tanto verbales como no verbales en la resolución de la tarea.

Esta tarea tiene cuatro condiciones: en la primera condición (nombrar el color) el sujeto tiene que decir los colores en voz alta, que se le muestran en una hoja de la manera más rápida posible, tratando de no equivocarse y no olvidar ningún color. En la segunda condición (lectura de palabra) se le pide al sujeto que lea las palabras impresas que se presentan en una hoja lo más rápidamente posible. En la tercera condición (inhibición) el sujeto tiene que decir cual es el color con que están pintadas las palabras, que tienen un significado diferente al color que están impresas, se le pide que lo realice lo más rápido posible tratando de equivocarse lo menos posible, y no olvidar ninguna palabra. En la cuarta condición (cambio/inhibición) se le pide al sujeto que nombre lo más rápido posible el color de las palabras y no el significado de ellas, y cuando aparezca una palabra en un cuadro tiene que cambiar de estrategia y leer la palabra y no el color con la que esta pintada, se le pide que lo haga de la manera más rápida posible y tratando de no brincarse ninguna palabra.

*Variables dependientes:* Puntuaciones escalares del número total de errores y correcciones.

- **2.b.f) Torre**

Esta tarea es una modificación de Torre de Londres donde se evalúan la capacidad de planeación, habilidades para el aprendizaje de reglas, la inhibición de impulsos y respuestas perseverativas, atención visual, y habilidades visoespaciales, así como razonamiento en la modalidad espacial, y establecimiento y mantenimiento de sets cognitivos.

En esta tarea al sujeto se le presentan diseños gráficos y una tabla con tres ejes y cinco aros de diferente tamaño. La persona tiene que realizar los diseños presentados colocando los aros en los ejes respetando las siguientes reglas: realizar un movimiento a la vez, con una sola mano, y no puede poner una pieza grande encima de un más pequeña. En total son nueve ensayos que van incrementando su complejidad.

*Variables dependientes:* Puntuaciones escalares de número de movimientos para cada ensayo, número de violaciones para cada ensayo, así como el tiempo en que se realiza la tarea.

**2.b.g *Inventario para la calificación del comportamiento de Funciones Ejecutivas (BRIEF-A) (Roth, R.M., Isquith, P.K., Gioia, G. 2005)***

El Inventario está estandarizado y validado para aplicarse a hombres y mujeres. Consiste en dos medidas, la primera tiene que ser contestada por el mismo paciente, mientras que la otra por un informante. La medida del auto-informe captura la visión de los adultos de sus propias funciones ejecutivas o auto-regulación en su ambiente diario. Se diseñó para ser contestado por adultos entre la edad de 18 y 90 años con amplio rango racial/étnico y en educación con un mínimo de 5to. año, se compone de 75 preguntas, mide aspectos del funcionamiento ejecutivo (inhibición, control emocional, automonitoreo, iniciativa, memoria de trabajo, planeación/organización, organización de materiales, se administra en forma individual o grupal la duración es de 10-15 min. La medida del informante contiene las mismas preguntas las que tienen que ser contestadas por tercera persona sobre la conducta del paciente. El tiempo para calificación se estima entre 15 y 20 minutos. Se obtiene un puntaje que corresponde a alteraciones leves, moderadas y severas en el área de las funciones ejecutivas.

**2.c) *Batería de atención y memoria (NEUROPSI) (Ostrosky, Gómez, Matute, Roselli, Ardila, Pineda, 2003)***

Es un instrumento que permite medir atención y memoria en personas de 6 a 85 años, Se seleccionaron una serie de tareas de esta prueba relacionadas con los dominios de atención y memoria.

**2.c.a) *Atención y concentración***

Esta tarea nos permite establecer la habilidad del paciente para enfocar y sostener la atención, antes de evaluar funciones más complejas como la memoria, el lenguaje o la capacidad de abstracción.

- 2.c.a.a) Retención de dígitos en progresión

En esta tarea el examinador lee una serie números y se le pide al examinado que repita inmediatamente la serie de números que le acaban de decir.

*Variables dependientes:* puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.a.b) Cubos en progresión.

En esta tarea el examinador señala una serie de cubos y se le pide al examinado que reproduzca en el mismo orden los cubos tocados.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.a.d) Detección visual

En esta tarea se le presenta al sujeto una hoja impresa con diferentes diseños, se le pide que identifique y marque con una X todas las figuras iguales a un solo diseño (estrella) de la manera más rápida posible en un tiempo de 60 seg.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de numero de figuras marcadas

- 2.c.a.e) Detección de dígitos,

Se le pide al sujeto que ponga atención a los dígitos que se le serán leídos y que trate de responder con un golpe en la mesa solamente cuando el sujeto escuche un dos seguido de cinco en la lista de numero que se le digan.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.a.f)Series consecutivas.

Se le pide al sujeto que cuente de tres en tres del 1 hasta llegar al número cuarenta.

*Variables dependientes:* puntuación estándar de tiempo en segundos, así como el número de aciertos.

## 2.c.b) Memoria.

Este grupo de tareas nos permite evaluar diferentes etapas de la memoria, la fase de retención o de registro, en la cual el sujeto recibe información, una fase

de almacenamiento o de conservación de la información y una fase de evocación o de recuperación de la huella de la memoria, que serán evaluadas por las siguientes tareas.

*2.c.b.a) Codificación.*

- 2.c.b.a.a) Curva de memoria

En esta tarea se le pide al sujeto que repita una serie de palabras inmediatamente después de que acaban de ser dichas por el entrevistador, serán repetidas las mismas palabras en tres ensayos.

*Variables dependientes:* puntuación estándar del promedio de aciertos obtenidos en los tres ensayos.

- 2.c.b.a.b) Pares asociados.

En esta tarea se le lee al examinado una lista de pares de palabras, se le pide al sujeto que trate de recordar una palabra de cada para al decirle la otra completando así el par. Esta tarea consta de tres ensayos de las mismas palabras.

*Variable dependiente:* Puntuación estándar del promedio de aciertos obtenidos en los tres ensayos.

- 2.c.b.a.c) Memoria lógica (historias)

En esta tarea se le pide al sujeto que ponga atención, se le cuenta una historia y el examinado tiene que reproducirla inmediatamente después de haberla escuchado. Después de que examinado termina, se le cuenta una nueva historia y se le pide al sujeto que reproduzca la nueva historia después de que el examinador ha terminado de contarla.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de total de aciertos obtenidos para las unidades de la historia, y total de aciertos obtenidos para unidades del tema.

- 2.c.b.a.d) Codificación proceso viso- espacial, figura compleja Rey Osterreith (copia)

En esta tarea se le pide al sujeto que copie en una hoja en blanco la figura que se le muestra en la libreta de estímulos, se pide que se fije en los detalles por que más adelante volverá a reproducir la figura.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar del numero de unidades copiadas.

- 2.c.b.a.e) Caras.

En esta tarea se le muestra al examinado en el cuadernillo de estímulos dos fotografías de diferentes personas junto con sus nombres, y se le pide al sujeto que repita los nombres inmediatamente después de haber sido presentadas las fotografías, se le indica al sujeto que más adelante se le pedirá que vuelva a decir los nombres de las personas de la fotos.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar del número de aciertos obtenidos.

► 2.c.b.b *Memoria de trabajo.*

- 2.c.b.b.a) Retención de dígitos en regresión

En esta tarea se le pide al sujeto que repita de forma inversa la lista de números que se le acaban de nombrar

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos total de aciertos obtenidos.

- 2.c.b.b.b) Cubos en regresión.

Se le pide al sujeto que señale una serie de cubos de forma inversa a la que el evaluador mostró.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

2.c.b.c) *Evocación*

- 2.c.b.c.a) Memoria verbal espontánea

Se le pide al sujeto que recuerde la lista de palabras que se le habían dicho.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.b.c.b) Memoria verbal claves

En esta tarea se le indica al examinado que acomode las palabras que se evocaron anteriormente en frutas, partes del cuerpo y animales.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.b.c.c) Memoria verbal reconocimiento

En esta tarea se le lee al sujeto una lista de palabras y se le pide que mencione con un sí las palabras han sido nombradas en la primera lista de palabras que se le había leído.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.b.c.d) Memoria lógica (historias)

En esta tareas se le pide al sujeto que trate de recordar todo lo que pueda acerca de las dos historias que se le contaron anteriormente.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar del promedio total de las historias y promedio total por tema.

- 2.c.b.c.e) Figura compleja.

En esta tarea se le pide al sujeto que dibuje la figura que había presentado anteriormente.

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

- 2.c.b.c.f) Reconocimiento de caras.

En esta tarea se le muestra el cuadernillo de estímulos diferentes rostros de personas y se le pide al sujeto que trate de reconocer las caras que se le habían presentado con anterioridad y al mismo tiempo trate de recordar los nombres de estas dos personas

*Variables dependientes:* Puntuación estándar de aciertos obtenidos.

## **2.d) Test de desempeño continuo (CPT) (Rosvold et al.,1956).**

Esta prueba permite evaluar la capacidad para mantener la atención a lo largo del tiempo, ha sido ampliamente utilizada para medir el mantenimiento en

el nivel de vigilancia y cambios psicofisiológicos (Arruda *et al.*, 1999; Valentino *et al.*, 1993; Valentino & Dufresne, 1991), en pacientes esquizofrénicos (Elvevag *et al.*, 2000), en pacientes con lesiones cerebrales o en niños con déficit de atención. Cornblatt & Keilp (1994), basados en los estudios de Nuechterlein (1991), señalan que las versiones clásicas de la CPT (XX y AX) parecen ser confiables y capaces de detectar rasgos de la atención que son estables en intervalos prolongados. La prueba se aplica en versión computarizada, consiste en la presentación individual de letras mayúsculas amarillas (de la “A” a la “Z”) sobre un fondo de color negro. La duración de cada estímulo es de 50 mseg. y el intervalo interestímulo es de 400 mseg, la tarea tiene una duración de 11 min. con 15 segundos y en ella se presentaron 1500 estímulos. Las instrucciones fueron “tienes que presionar un botón, cada vez que aparezca la letra “X”, siempre y cuando ésta haya sido precedida por la “A”. se realizó una muestra de la tarea de 100 estímulos para que el sujeto se adecuara.

*Variables dependientes:* Puntuación bruta de número de aciertos, número de errores.

## **2.e) Motricidad**

### *Motricidad fina:*

Evaluada a través de dos tareas

*Peagboard*, (Klove, 1963).

En esta tarea se le pide al sujeto que inserte pijas en agujeros lo más rápido posible, primero con la mano dominante, mano no dominante y después con ambas manos.

*Variables dependientes:* número total de pijas insertadas para cada condición.

Finger tapping test (Reitan y Wolfson, 1993).

En esta tarea se le pide al sujeto que presione el mayor número de veces una tecla de la computadora en un tiempo de 30 seg. Primero con la mano dominante y después con la otra mano.

*Variables dependientes:* el número total de pulsaciones para cada una de las manos.

*Motricidad gruesa. (Carvajal, 2007)*

*Identificación de las partes del cuerpo.*

Evalúa la propiocepción de las partes del cuerpo, así la coordinación motriz gruesa.

Se le pide al sujeto se sitúe en frente del evaluador, con los ojos cerrados, a 2 metros de distancia y se indica que toque diferentes partes de su cuerpo.

Variables dependientes: número de errores cometidos

*Tabla de equilibrio.*

Se evalúa el equilibrio dinámico, lateralidad y asociación viso-motriz.

El evaluador se coloca a una distancia de 3 mtrs. frente al examinado y se le pide camine en dirección recta hacia el entrevistados viendo un punto fijo que el se le mostrara.

Variables dependientes: puntaje total obtenido.

*Salto con pie.*

Se evalúa coordinación motriz gruesa, el equilibrio dinámico y la capacidad para el movimiento sostenido así como la percepción temporal.

Se le pide al sujeto que se sostenga en su pie derecho, durante tres segundos y luego salte hacia delante tres veces consecutivas con el mismo pie. Luego el sujeto se vuelve a ubicar frente al evaluador y lo realice con el pie izquierdo.

Variables dependientes: número de aciertos realizados.

*Salto y caída*

Evaluar el equilibrio dinámico, la coordinación motriz gruesa y la kinestesia.

Se le pide al sujeto que de dos saltos hacia al frente.

Variables dependientes: puntaje total obtenido.

*Recepción de un balón.*

Se evalúa la coordinación ojo-mano y seguimiento con la vista.

Se ubica al adulto parado frente al evaluador a una distancia de 2.5 mtrs. El evaluador lanza una pelota de goma de unos 18 cms. De abajo hacia arriba 3 veces

Variables dependientes: puntaje total obtenido.

*Coordinación motora.*

- *Cambios de la posición de la mano.*

El examinador realiza tres movimientos en secuencia, con su mano derecha colocada sobre la mesa: puño (mano empuñada, con el dorso hacia arriba), filo (la mano extendida horizontalmente, en posición parasagital) y palma (mano extendida con el dorso hacia arriba), el sujeto debe repetirlo a continuación; si no lo logra, el examinador presenta de nuevo la secuencia hasta un total de tres intentos

Variables dependientes: puntaje total obtenido.

- *Movimientos alternos de las dos manos*(Tareas tomadas de Neuropsi)

La manera consiste en la ejecución de movimientos alternados y simultáneos, que consisten en cerrar una mano en un puño colocada sobre la mesa con el dorso hacia arriba y al mismo tiempo, extender la otra.

Variables dependientes: puntaje total obtenido.

- *Reacciones opuestas*

Se indica al sujeto que cuando el examinadora muestre su dedo índice, el sujeto debe de mostrar su mano empuñada; y cuando el examinador muestre su mano empuñada, el sujeto debe mostrar su dedo índice. Una vez echo los ensayos previos y comprendidas las instrucciones, la tarea se repite cinco veces, mostrando al azar el dedo índice o el puño.

Variables dependientes: total de puntaje obtenido.

**Tabla 1 Criterios de pareamiento.**

	<b>GCO (n=21)</b>		<b>GME (n=16)</b>		<b>Control (n=14)</b>		<b>F</b>	<b>p</b>
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>		
Edad	29.95	(8.1.)	32.13	(7.5)	33.14	(5.5)	.87	.42
Escolaridad	12.33	(3.4)	11.13	(2.3)	12.29	(3.4)	.77	.46
Test de acentuación	29.71	(6.5)	26.00	(6.7)	29.29	(6.8)	1.55	.22

*Nota:* Medias (M), desviación estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas en los diferentes criterios de caracterización de la muestra por grupo

**Tabla 2 Características de los grupos**

	<b>GCO (n=21)</b>		<b>GME (n=16)</b>		<b>Control (n=14)</b>	
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>
Días de abstinencia	27.33	(5.0)	28.63	(7.2)	0	
Inicio de consumo	20.00	(6.2)	20.12	(5.8)	0	
Consumo ininterrumpido	4.53	(4.0)	7.41	(8.4)	0	
Días a la semana	4.95	(2.0)	6.00	(1.5)	0	
Dosis por día (gr)	3.64	(2.4)	1.74	(.89)	0	
BECK	13.45	(6.9)	14.56	(5.7)	3.79	(4.5)

*Nota: Grupo cocaína (GCO), grupo metanfetamina (GME), y el grupo control (control).*

## **II. 4.c Procedimiento:**

Una vez que se tenía contacto con los centros de rehabilitación se hacían llamadas periódicas para checar el ingreso de nuevos prospectos a participar. Al establecer la existencia de candidatos potenciales se esperaba a que estos cumplieran su periodo de abstinencia de entre 20 a 40 días, inmediatamente después se acudía a las instalaciones se entrevistaba al sujeto (sesión informativa) y si cumplía con los criterios de inclusión se procedía elaborar el llenado del expediente, si autorizaban que el sujeto participara en la segunda fase después de la primera entrevista continuábamos con los ejercicios, de lo contrario se hacía una cita en donde no interviniera con las actividades que desarrollaban dentro del centro, para realizar la segunda y tercera fase de la investigación (aplicación de instrumentos). En la sesión informativa (en ocasiones con la ayuda del médico tratante) se le explicaban los objetivos, las condiciones de la evaluación y se le solicitaba su participación. En caso de que la persona aceptara la participación voluntariamente se le pedía que firmara un

consentimiento informado y se procedía con la sesión de evaluaciones, que consistió en dos o tres sesiones aproximadamente de 1½ hora de duración cada una.

En la primera cita se les aplicaron los cuestionarios de historia clínica, de criterios del DSM-IV, cuestionario de Beck, NART, con el propósito de corroborar que el paciente cumpliera con los criterios de inclusión propuestos anteriormente.

Los participantes que no cumplieron con estos criterios fueron excluidos de la muestra.

En las citas subsecuentes se aplicaron las pruebas neuropsicológicas: escalas del WAIS III, NEUROPSI (atención y memoria), BRIEF-A, funciones ejecutivas de D-KEFS, pruebas de motricidad (gruesa y fina) y atención sostenida (CPT).

El orden de aplicación fue contrabalanceado.

Antes de cada sesión de evaluación se les aplicó el análisis toxicológico en orina para detección de los metabolitos de la cocaína, anfetamina y marihuana.

Después de aplicar y calificar las pruebas se elaboró y se entregó al personal médico de la clínica un informe de resultados para cada paciente evaluado.

***Análisis estadístico:***

Para el análisis de los resultados obtenidos se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.5. En el que se realizaron análisis de varianza de un factor para los 3 grupos en la mayoría de las tareas, y solamente un análisis de Kruskal-Wallis para la tarea de motricidad gruesa.

### III. Resultados.

En el siguiente apartado se mostraran los resultados obtenidos de la aplicación de la batería de evaluación neuropsicológica. Como muestra representativa, ésta se constituye por 3 grupos; 21 sujetos del grupo de cocaína (GCO), 16 sujetos del grupo de metanfetamina (GME) y 14 del grupo control (Control).

Las tareas que se presentan a continuación (tablas 3-16) representan las puntuaciones escalares para las subescalas del WAIS III y D-KEFS, puntuaciones normalizadas en los diversos dominios del NEUROPSI, puntuaciones *t* para BRIEF-A, puntuaciones brutas en las tareas motricidad (gruesa y fina) y aciertos de la tarea de atención sostenida (CPT). El análisis estadístico que se llevo a cabo fueron dos, análisis de varianza de un factor (ANOVA) para todas las tares del dominio neuropsicológico y análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis para la tarea de motricidad gruesa.

**Tabla 3**  
**Inteligencia general WAIS III**  
**CI total y las subescalas aplicadas.**

	GCO		GME		Control		F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)			
CI	99.95	(11.86)	97.44	(8.32)	107.29	11.72)	3.30	.045 <sup>a</sup>	.121
Fig. incompletas	10.19	(3.2)	10.38	(2.3)	11.29	(1.5)	.799	.456	.032
Claves	10.67	(1.4)	10.31	(1.8)	10.93	(1.5)	.573	.568	0.23
Aritmética	9.76	(2.21)	8.44	(1.96)	10.21	(3.37)	2.09	.134	0.80
Matrices	9.57	(2.99)	10.31	(2.30)	11.14	(2.03)	1.6	.212	0.63
Información	9.86	(2.76)	8.56	(1.86)	11.36	(2.8)	4.51	.016 <sup>a</sup>	.158

*Nota:* Medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones escalares obtenidas de los aciertos.  $p \leq .05$ , <sup>a</sup>= control > ME

En la tabla 3 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también

el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes. En la tabla 3 se muestran los resultados que corresponden al test de inteligencia WAIS III, en donde se puede observar que los grupos de adictos muestran un desempeño bajo generalmente más bajo que el grupo control con las diferencias significativas en la tarea de información y el CI, el grupo de ME muestra puntuaciones más baja que grupo de CO

**Tabla 4**  
**NEUROPSI Dominio de Atención y concentración**

	GCO (n=21)		GME (n=16)		Control (n=14)		F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)			
Ret. dígitos	9.62	(3.78)	8.81	(2.61)	10.93	(2.70)	1.67	.198	.065
Cubos prog.	9.76	(4.82)	9.25	(2.51)	11.36	(3.83)	1.14	.327	.046
Det. visual	11.71	(2.43)	13.19	(2.31)	12.57	(2.50)	1.73	.188	.067
Det. dígitos	9.86	(3.26)	10.75	(2.46)	11.50	(1.40)	1.69	.194	.066
Series suces.	10.67	(2.76)	11.38	(2.09)	11.00	(2.57)	.36	.700	.015

*Nota: Grupo cocaína (GCO), grupo metanfetamina (GME), y el grupo control (control).*

*Ret. Dígitos- Retención de dígitos, Cubos prog- cubos progresión, Det. visual- Detección visual, Det. dígitos- Detección de dígitos, series suces.- series sucesivas.*

*Medias (M), desviación estándar (DS) de las puntuaciones normalizadas obtenidas de los aciertos en tareas aplicadas.*

En la tabla 4 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes en el test de NEUROPSI atención y concentración. En donde se puede observar que no existen diferencias significativas, sin embargo las puntuaciones y el desempeño en estas tareas por parte de los grupos de estimulantes se muestran más bajos en relación al grupo control.

**Tabla 5**

**NEUROPSI Dominio de Memoria de trabajo y codificación**

	<b>GCO (n=5)</b>		<b>GME (n=4)</b>		<b>Control (n=3)</b>		<b>F</b>	<b>P</b>	$\eta^2$
	<i>M</i>	( <i>DS</i> )	<i>M</i>	( <i>DS</i> )	<i>M</i>	( <i>DS</i> )			
Ret.dig.regre.	11.29	(3.10)	9.69	(2.70)	12	(3.55)	2.22	.119	.085
Cubos regre.	10.52	(3.76)	10.56	(3.46)	12	(3.11)	.882	.421	.035
Curv. mem.	10.10	(3.28)	8.88	(3.89)	12.14	(3.18)	3.37	.043 <sup>a</sup>	.123
Pares asocia.	10.67	(2.97)	10.81	(3.93)	12.36	(4.14)	1.03	.364	.041
Mem. lógica	9.14	(3.03)	7.38	(3.24)	12.76	(4.40)	9.18	.000 <sup>a</sup> .012 <sup>b</sup>	.275
Fig. Rey O.	7.14	(3.91)	7.07	(3.84)	10.79	(2.19)	5.12	.023 <sup>a</sup> .015 <sup>b</sup>	.179
Caras	8.81	(3.61)	9	(3.74)	9.14	(3.53)	.320	.728	.013

Nota:  $p < .05$ , a= Control >ME, b= Control >CO

Ret. Dig, regre- retención de dígitos regresión, cubos regre-cubos regresión, curv. mem. -curva de memoria, pares asocia.- promedio de los pares, mem. lógica-memoria lógica, promedio de las historias, Fig. Rey O. Figura de Rey Osterreith

En la tabla 5 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes en las taras de NEUROPSI en los dominios de memoria de trabajo y codificación, en donde se puede observar que los grupos consumidores de sustancias se desempeñan en todas las tareas deficientemente en relación al grupo control, además existen diferencias significativas en las tareas de curva de memoria ( $p \leq .043$ ) (Control >ME), memoria lógica ( $p \leq .000$ , Control >ME,  $p \leq .012$  Control >CO) y en la tarea de copia de un dibujo (Figura de Rey O.) ( $p \leq .023$ , Control >ME,  $p \leq .015$  Control >CO)

**Tabla 6**

**NEUROPSI Dominio de Evocación diferida.**

	GCO (n=21)		GME (n=16)		Control (n=3)	F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M (DS)			
Mem. Verb espontánea	10.29	(3.13)	10.44	(2.55)	12 (1.88)	1.96	.152	.076
Mem verb claves	11.33	(3.12)	10.44	(10.44)	13 (2.88)	2.87	.066	.107
Mem. Ver reconocimiento	11.48	(2.89)	12.19	(2.10)	12.71 (1.20)	1.27	2.89	.050
Pareas asociados	11.57	(2.76)	11.13	(3.59)	12.57 (3.34)	.793	.458	.032
Mem. lógica	9.14	(3.54)	7.31	(3.11)	13.07 (3.77)	10.60	.000 <sup>a</sup> .006 <sup>b</sup>	.306
Fig Rey O.	8.57	(3.05)	8.40	(3.39)	14 (2.98)	15.43	.000 <sup>a</sup> .000 <sup>b</sup>	.396
Reconocim. Caras.	12.10	(1.13)	12.06	(.99)	12.50 (.59)	.972	.386	.039

Nota:  $p \leq .05$ , a= Control > ME, b= Control > CO

Mem. Verb espontánea- memoria verbal espontánea, Mem. Verb claves- memoria verbal por claves, Mem verb reconocimiento- memoria verbal por reconocimiento, Mem. lógica- memoria lógica, promedio de historias, Fig, rey O.- Figura de Rey Osterreith, Reconocim. caras- reconocimiento de caras.

Medias (M), desviación estándar (DS) de las puntuaciones normalizadas obtenidas de los aciertos en las tareas aplicadas

En la tabla 6 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de NEUROPSI dominio de evocación diferida, en donde se puede observar un bajo desempeño generalizado por parte de los grupos de abusadores de sustancias en relación al grupo control, así como algunas diferencias significativas en las tareas de memoria lógica ( $p \leq .000$ , Control > ME,  $p \leq .006$  Control > CO), y figura de Rey ( $p \leq .000$ , Control > ME,  $p \leq .000$  Control > CO), así mismo se puede observar una tendencia de bajo desempeño en la tarea de memoria verbal claves ( $p \leq .066$ ).

**Tabla 7**  
**Funciones ejecutivas –Trail making test**

	<b>GCO (n=21)</b>		<b>GME (n=16)</b>		<b>Control (n=14)</b>		<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>			
Cambio num-letr.	8.38	(3.27)	6.44	(3.18)	7.93	(3.79)	1.55	.222	.061
Índice de Flex	11.10	(3.27)	9.81	(2.40)	9.71	(2.61)	1.47	.238	.058
Errores	8.14	(3.77)	7	(3.89)	8.62	(2.32)	.848	.435	.035

*Nota: Cambio num-letr. – cambio de número a letra, Índice de Flex- Índice de flexibilidad cognitiva, Errores Medias (M) y desviación estándar (DS) de las puntuaciones escalares obtenidas por los tiempos realizados en las tareas aplicadas*

En la tabla 7 representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de Funciones Ejecutivas Trail making test en donde se pueden observar que no hay diferencias significativas y que los grupos se desempeñaron de manera similar.

**Tabla 8**  
**Funciones ejecutivas- Fluidez verbal**

	<b>GCO (n=21)</b>		<b>GME (n=16)</b>		<b>Control (n=14)</b>		<b>F</b>	<b>P</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>			
Fluidez Fonológico	11.52	(3.97)	9.31	(3.04)	12.36	(4.16)	2.71	.076	.102
Fluidez Semántica	11.43	(3.52)	10.19	(3.43)	12.71	(3.56)	1.93	.156	.075
Fluidez Cambio	10.81	(4.29)	8.38	(3.77)	11.07	(2.30)	2.65	.081	.100
Índice flexibilidad	11.10	(4.31)	8.88	(2.91)	11.64	(1.94)	2.96	.061	.110

*Nota: p<.05, c= ME >CO*

*Fluidez fonológica, fluidez semántica, fluidez de cambio, índice de flexibilidad.*

*Medias (M) y desviación estándar (DS) de las puntuaciones escalares obtenidas por los aciertos obtenidos en las tareas aplicadas.*

En la tabla 8 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de funciones ejecutivas- fluidez verbal, en donde se puede observar que el grupo de ME tiene una tendencia a desempeñarse por debajo de los resultados del grupo de CO y ambos grupos del grupo Control, sin embargo no existen diferencias significativas.

**Tabla 9**  
**Funciones ejecutivas- Fluidez gráfica**

	<b>GCO (n=21)</b>		<b>GME (n=16)</b>		<b>Control (n=14)</b>		<b>F</b>	<b>P</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>			
Diseño- lleno	9.57	(2.71)	9	(2.72)	10.79	(2.96)	1.55	.223	.062
Diseño- vacío	10.24	(3.20)	10.13	(3.29)	10.93	(3.19)	.265	.768	.011
Diseño cambio	10.76	(3.52)	8.73	(3.01)	10.86	(2.93)	2.17	.125	.085
Índice Flexibilidad	10.38	(3.17)	9.20	(3.14)	9.64	(3.12)	.645	.529	.027

*Nota: Diseño con puntos llenos, diseño con puntos vacíos, diseño cambiando de puntos, Índice de flexibilidad cognitiva.*

En la tabla 9 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de funciones ejecutivas- fluidez gráfica, en donde se observa un desempeño similar en los grupos CO y Control, mientras que el para el grupo de ME se muestra una tendencia a obtener puntuaciones más baja en relación a los otros dos grupos.

**Tabla 10**

### Funciones ejecutivas- Test de interferencia palabra-color

	GCO (n=21)		GME (n=16)		Control (n=14)		F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)			
Interferencia	10.90	(2.25)	10	(2.60)	9.93	(2.73)	.871	.425	.035
Cambio	10.29	(3.13)	9.81	(1.68)	10.07	(3.17)	.187	.877	.005
Coefficiente de inhibición	9.48	(3.37)	9.88	(2.27)	10.07	(2.81)	.192	.826	.008

Nota: Tareas: Interferencia, cambio, Coeficiente de inhibición.

En la tabla 10 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de Funciones Ejecutivas-interferencia palabra-color, en donde no se observan diferencias significativas y muestran un desempeño similar.

Tabla 11

### Funciones ejecutivas- Test de torre

	GCO (n=5)		GME (n=4)		Control (n=3)		F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)			
Latencia	35.52	(24.61)	37.69	(19.53)	38.36	(19.62)	.083	.920	.003
Total de movimientos	136.38	(44.96)	124.63	(29.18)	135.57	(29.04)	.539	.587	.022
Violaciones	2.76	(4.11)	3.19	(3.92)	1.43	(2.62)	9.13	.408	.037
Tiempo de efectividad	457.57	(125.53)	459.56	(155.26)	504.43	(135.79)	.473	.626	.019
Puntaje	10.10	(2.68)	9.06	(1.43)	10.29	(2.16)	1.40	.255	.055

Nota: Medias (M) y desviación estándar (DS) de las puntuaciones escalares obtenidas por los aciertos y el tiempo obtenidos en las tareas aplicadas

En la tabla 11 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre

las variables dependientes corresponden al test de funciones ejecutivas –torre, en donde podemos observar la latencia de respuesta para el primer movimiento es mayor en el grupo control en relación al los grupos de CO y ME, mientras que para el total de movimientos el grupo de ME realizo menor número de movimientos en relación a los grupos Control y CO, sin embargo el número de violaciones del grupo de ME son mayores en relación a los otros grupos, en el tiempo de efectividad el grupo control toma más tiempo, en relación a los grupos ME y CO sin ser significativas, y en cuanto a la puntuación obtenida el grupo Control y CO tienen una mayor puntuación en relación al grupo ME sin llegar a ser significativas.

**Tabla 12**  
**Funciones ejecutivas- Sorteo de las cartas**

	GCO (n=21)		GME (n=16)		Control (n=14)		F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)			
Agrupaciones correctas	10.05	(2.29)	7.38	(3.07)	9.93	(2.09)	5.99	.007 <sup>c</sup> .021 <sup>a</sup>	.200
Etiqueta verbal	9.24	(2.07)	7	(3.18)	9.79	(2.08)	5.61	.024 <sup>c</sup> .010 <sup>a</sup>	.190
Reconocimiento	9.10	(2.60)	6.75	(3.51)	9.57	(2.24)	4.50	.042 <sup>c</sup> .024 <sup>a</sup>	.158

Nota:  $p \leq .05$ , a = Control > ME c= CO > ME

En la tabla 12 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de Funciones Ejecutivas del sorteo de las cartas, en donde se puede observar que el grupo ME muestra una clara tendencia a un bajo desempeño en las tareas de agrupaciones correctas ( $p \leq .007$  CO > ME,  $p \leq .021$  Control > ME), Etiquetas verbales ( $p \leq .024$  CO > ME,  $p \leq .010$  Control > ME), y para el reconocimiento de las agrupaciones ( $p \leq .042$  CO > ME,  $p \leq .024$  Control > ME).

**Tabla 13**  
**Funciones ejecutivas- BRIEF-A**

	GCO (n=21)		GME (n=16)		Control (n=14)		F	P	$\eta^2$
	M	(DS)	M	(DS)	M	(DS)			
Inhibición	63.05	(10.32)	57.13	(9.14)	47.42	(7.64)	10.50	.000 <sup>b</sup> .027 <sup>a</sup>	.323
Flexibilidad	59.60	(9.02)	58.40	(11.80)	49.83	(8.29)	4.02	.025 <sup>b</sup>	.154
Control emocional	61.75	(8.60)	57.20	(10.36)	49.83	(8.29)	5.82	.004 <sup>b</sup>	.209
Automonitoreo	64.60	(9.83)	64.27	(9.77)	50.17	(5.95)	11.26	.000 <sup>b</sup> .001 <sup>a</sup>	.339
Iniciación	57.35	(10.13)	54.40	(7.82)	45.50	(6.27)	7.29	.001 <sup>b</sup> .028 <sup>a</sup>	.249
Memoria de trabajo	62.40	(13.51)	58.73	(10.49)	51.83	(9.07)	3.11	.042 <sup>b</sup>	.124
Planeación organización	60.45	(11.26)	56.67	(10.42)	49.92	(6.48)	4.16	.016 <sup>b</sup>	.159
Monitoreo de tareas	61.75	(10.24)	58.60	(9.43)	53.08	(9.67)	2.90	.065	.117
Organización de materiales	52.85	(10.01)	51.07	(8.96)	45.33	(8.43)	2.50	.093	.102
Mi	61.52	(17.01)	61.20	(11.23)	49.17	(7.27)	3.72	.038 <sup>b</sup>	.142
Bri	57.57	(16.75)	57.60	(9.94)	48.92	(6.43)	2.04	.142	.083
GEC	63.05	(10.09)	59.33	(10.23)	48.67	(6.42)	3.19	.021 <sup>b</sup>	.148

Nota:  $p \leq .05$ , a= Control < ME, b Control < CO  
Mi, índices de Metacognición  
Bri, índice de regulación del comportamiento  
GEC, Composición global ejecutiva

En la tabla 13 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test ecológico BRIEF- A, en donde una mayor puntuación implica un mayor deterioro, mientras más bajo el puntaje menor es el impedimento en esta tarea, así pues se muestran puntuaciones que son significativas del grupo de CO en relación al grupo Control en las tareas Inhibición ( $p \leq .001$ ), Flexibilidad ( $p \leq .05$ ), control emocional ( $p \leq .05$ ), automonitoreo ( $p \leq .001$ ), Iniciación ( $p \leq .001$ ), memoria de trabajo ( $p \leq .05$ ),

planeación ( $p \leq .05$ ), el índice de metacognición ( $p \leq .05$ ) y la composición ejecutiva global ( $p \leq .05$ ). Mientras que el grupo de ME se desempeñaba significativamente diferente en relación al grupo Control en las tareas de inhibición ( $p \leq .05$ ), automonitoreo ( $p \leq .05$ ) e iniciación ( $p \leq .05$ ).

**Tabla 14**  
**Motricidad fina – Finger tapping y Peagboard**

	<b>GCO (n=21)</b>		<b>GME (n=16)</b>		<b>Control (n=14)</b>		<b>F</b>	<b>P</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>			
Tapping der.	204.63	(26.22)	213.79	(25.77)	205	(30.28)	.510	.604	.025
Tapping izq.	181.69	(19.88)	202.07	(47.41)	183.77	(18.93)	1.82	.174	.084
Peagboard der.	14.94	(1.43)	14.14	(1.95)	14.93	(1.81)	1.03	.363	.046
Peagboard izq.	14.39	(1.53)	13.64	(1.44)	13.14	(1.83)	2.44	.099	.102
Ambas manos der	12.22	(1.70)	11.50	(1.22)	11.86	(1.46)	9.22	.405	.041
Ambas manos izq.	12.61	(2.27)	11.43	(1.28)	11.50	(1.50)	2.23	.120	.094

*Nota: Grupo cocaína (GCO), grupo metanfetamina (GME), y el grupo control (control).*

En la tabla 14 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de F, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes que corresponden al test de motricidad fina, en donde se puede observar un mejor desempeño en las tareas de tapping por parte del grupo ME en relación al grupo CO y Control, sin embargo en las tareas de peagboard tiene una tendencia a mejor desempeño el grupo CO en relación al grupo ME.

**Tabla 15**  
**Motricidad Gruesa**

	<b>GCO (n=5)</b>		<b>GME (n=4)</b>		<b>Control (n=3)</b>		$\chi^2$	<b>Gl</b>	<b>P</b>
	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>			
Partes del cuerpo	3.59	(.79)	3.43	(.93)	4		5.83	2	.054
Línea de equilibrio	3.76	(.66)	3.86	(.53)	4		1.67	2	.43
Salto pie derecho	3.88	(.33)	3.86	(.36)	3.93	(.26)	.36	2	.83
Salto pie izquierdo	3.88	(.33)	3.64	(.49)	3.93	(.26)	4.48	2	.10
Salto caída	3.88	(.33)	3.93	(.26)	3.93	(.26)	.27	2	.87
Coordinación derecha	1.76	(.43)	1.71	(.46)	1.93	(.26)	2.17	2	.33
Coordinación izquierda,	1.88	(.33)	1.71	(.46)	2		4.89	2	.089
Movimientos alternos	1.88	(.33)	1.64	(.49)	1.93	(.26)	4.48	2	.10

*Nota: Grupo cocaína (GCO), grupo metanfetamina (GME), y el grupo control (control).*

Gl= grados de libertad

En la tabla 15 se representan las medias (M) y desviaciones estándar (DS) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de  $\chi^2$ , los grados de libertad (GL) y el valor de P sobre las variables dependientes que corresponden al test de motricidad gruesa en donde no se observan diferencias significativas en la prueba no paramétrica aplicada (Kruskal- Wallis).

**Tabla 16**

**CPT**

<b>GCO (n=1)</b>	<b>GME (n=2)</b>	<b>Control (n=3)</b>
------------------	------------------	----------------------

		<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>M</i>	<i>(DS)</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	$\eta^2$
Bloque aciertos	1	83.58	(16.99)	90.08	(21.11)	90	(19.94)	.455	.638	.025
Bloque errores	1	15.42	(28.63)	15.15	(13.93)	37.05	(51.31)	1.68	.200	.086
Tiempo	1	456.76	(61.94)	458.91	(59.05)	466.36	(51.84)	.135	.875	.007
Bloque aciertos	2	79.83	(21.53)	84.00	(23.22)	90.79	(19.27)	.879	.424	.047
Bloque errores	2	24.50	(32.66)	24	(20.29)	53.29	(78.13)	1.41	.255	.073
Tiempo	2	448.34	(50.42)	455.55	(72.50)	444.19	(55.42)	118	.889	.007
Bloque aciertos	3	76.92	(21.48)	79.54	(22.39)	84.65	(20.96)	.567	.572	.031
Bloque errores	3	28.67	(29.21)	25.46	(21.94)	57.50	(62.81)	2.27	.117	.112
Tiempo	3	438.87	(60.43)	468.69	(55.96)	438.92	(60.78)	1.10	.343	.058

Medias (*M*) y desviación estándar (*DS*) de las puntuaciones de los aciertos obtenidas por los bloques de 500 estímulos en la tarea aplicada.

En la tabla 16 se representan las medias (*M*) y desviaciones estándar (*DS*) de las puntuaciones obtenidas de los aciertos, así como también el valor de *F*, la significancia y el valor de eta ( $\eta^2$ ) que representa el tamaño del efecto sobre las variables dependientes. corresponden al pruebas de de atención sostenida, en donde se puede observar a lo largo de la tarea que el desempeño de los tres grupos es similar al principio de la tarea, mientras va avanzando el tiempo en el bloque 2 y 3 se ve que existe una tendencia a mejor desempeño del grupo control en relación a los grupos CO y ME, en cuanto a los errores el grupo Control presenta mayor numero de errores en todos los bloques en relación al los grupos CO y ME, y el tiempo de respuestas entre los tres grupos se muestra similar.

#### **IV. Discusión:**

El objetivo del presente trabajo fue, determinar las posibles diferencias en los perfiles neuropsicológicos de participantes dependientes a la cocaína y a

la metanfetamina en periodo de abstinencia. Para este propósito se obtuvieron los resultados de la ejecución en diferentes tareas neuropsicológicas de tres grupos de participantes. Después de procesar estadísticamente los resultados obtenidos, observamos que el grupo de ME presentó una tendencia de una ejecución más baja que el grupo de adictos a la CO y el grupo control, a su vez, el grupo de CO mostró una tendencia de una ejecución más alta que el grupo de ME y más baja que el grupo control, lo que coincide con la hipótesis propuesta. Así mismo, el grupo de ME evidenció un CI total significativamente más bajo que el del grupo control, que también coincide con la hipótesis propuesta para esta investigación. Entre otras funciones neuropsicológicas donde el grupo de ME fue significativamente más bajo que el grupo control podemos distinguir: la memoria en la fase de codificación en su modalidad auditiva (tarea de lista de palabras y de historias) y visual (copia de figura de Rey), memoria diferida auditiva (recuerdo espontáneo de historias) y visual (evocación de figura de Rey), conceptualización y razonamiento verbal (tarea de sorteo de cartas, mediciones número de agrupaciones, denominación de las agrupaciones y reconocimiento de agrupaciones), inhibición, automonitoreo y iniciativa medidas a través del cuestionario de BRIEF-A, memoria verbal a largo plazo y conocimientos adquiridos medida a través de la subescala de información del WAIS-III. Entre las tareas mencionadas el grupo de ME también fue significativamente más bajo que el grupo de CO en la tarea de conceptualización y razonamiento verbal de la batería de funciones ejecutivas de Delis-Kaplan. Finalmente, el grupo de CO presentó las puntuaciones significativamente más bajas que el grupo control en las siguientes funciones neuropsicológicas: memoria en la fase de codificación en su modalidad auditiva (tarea de recuerdo de historias) y visual (copia de figura de Rey), memoria diferida auditiva (recuerdo espontáneo de historias) y visual (evocación de figura de Rey). Además, el grupo de CO fue significativamente diferente del grupo control (a favor del grupo control) en las siguientes escalas de funciones ejecutivas medidas a través del BRIEF-A: inhibición, flexibilidad, control emocional, automonitoreo, iniciativa, memoria de

trabajo, planeación y organización, y en los índices de metacognición y compuesto global ejecutivo.

Con base a los resultados obtenidos y con la intención de interpretarlos nos permitimos plantear las siguientes preguntas:

***¿Cuáles son las características esenciales de los perfiles neuropsicológicos de los pacientes? ¿Son diferentes sus perfiles neuropsicológicos?***

Tomando en cuenta los resultados obtenidos y el tamaño del efecto presentado, podemos sugerir que las funciones neuropsicológicas más afectadas por el consumo de psicoestimulantes son la memoria diferida tanto auditiva como visual y funciones ejecutivas de inhibición y autocontrol medidas a través del cuestionario de funciones ejecutivas BRIEF-A para registrar las funciones ejecutivas dentro del contexto de la vida cotidiana. Estas funciones son seguidas (considerando el grado de afectación), por la fase de codificación de memoria tanto auditiva como visual, procesos de conceptualización y razonamiento verbal y las funciones ejecutivas tales como control emocional y iniciativa. Finalmente, las funciones neuropsicológicas que resultaron ser afectados en los grupos de pacientes en comparación con el grupo control pero con un tamaño de efecto menor son el CI total, acceso a la memoria verbal a largo plazo, codificación de la lista de palabras, flexibilidad, memoria de trabajo, planeación y organización y los índices de metacognición y ejecutivo global.

Nuestros resultados nos arrojan evidencias que nos permiten considerar la fase de consolidación de la memoria declarativa como una función de mayor vulnerabilidad en los consumidores tanto de CO como de ME. Según nuestras hipótesis, pensábamos que los dos grupos de adictos presentarán alteraciones en la memoria pero el grupo de ME las tendría más acentuadas. Los resultados evidencian que los dos grupos muestran un patrón de alteración en la memoria muy semejante.

Es evidente que el grupo de ME está más afectado que el grupo de CO en las funciones evaluadas. Las funciones donde el grupo de ME muestra un mayor déficit son de conceptualización y razonamiento verbal medidas a través de la tarea de sorteo de cartas de la batería de Delis-Kaplan, dado que en esta tarea el grupo de ME mostró la ejecución significativamente más baja comparada no solamente con el grupo control sino también con el grupo de CO.

El déficit en las funciones ejecutivas se registró exclusivamente en las funciones medidas a través del cuestionario BRIEF-A que se considera como una medida ecológica (dentro del contexto del individuo) de las funciones ejecutivas. Sorprendentemente, CO más afectada que el grupo control que es lo contrario a la tendencia general. Se cree este cuestionario permite a los sujetos reflexionar sobre sus capacidades cognitivas y estados conductuales (mecanismos metacognitivos), en donde el grupo de CO presuntamente tiene la capacidad de ser más autocrítico y reconocer su afectación en el contexto del individuo, el cual podría estar asociado con un menor grado de afectación a nivel metacognitivo.

En cuanto a otros procesos cognitivos, en las tareas de atención y de funciones motoras no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos que es lo contrario de lo esperado.

Solamente se tiene reporte de un artículo de revisión científica que intenta explicar el desempeño cognitivo en usuarios a estimulantes, el cual es muy similar al interés que perseguimos. El estudio de Simon (2002) toma como muestra a sujetos que siguen consumiendo la droga al momento de la evaluación, en donde los resultados muestran algunas similitudes a las que se obtuvieron en este estudio, ellos encontraron que los grupos de CO y ME se exhiben deficiencias en los procesos de memoria, específicamente en la consolidación, a diferencia de nuestro estudio ellos mostraron una afectación más generalizada para el grupo de CO. Así mismo el grupo de ME presentó un deficiente desempeño en el manejo de información y velocidad perceptual en relación al grupo de CO y control, en nuestro estudio, no se evidenciaron estos

mismos patrones, finalmente se mostró un patrón similar al encontrado por nosotros en donde el grupo de ME muestra déficit en la conceptualización y razonamiento verbal.

Para tratar de explicar las características neuropsicológicas identificadas plantearémos las siguientes preguntas en términos de relacionar los hallazgos neuropsicológicos con los mecanismos cerebrales que subyacen la acción de las drogas sobre el SNC.

### ***¿Cómo estas dos drogas alteran el sistema nervioso central?***

Primeramente es necesario recordar que el uso ocasional de cualquier droga incrementa los niveles de dopamina (DA) directa o indirectamente (Volkow, 2003), este fenómeno puede despertar diversos sentimientos dependiendo del estado emocional del usuario, en mayor medida placenteros que displacenteros, mientras los sujetos continúen utilizando e incrementando la cantidad de la droga para seguir sintiendo sus efectos placenteros, los cuales no se pueden lograr con estímulo del medio ambiente (comida, sexo, etc.); en el sujeto, a nivel celular, se está experimentando un proceso denominado "adaptación continua" (Koob y Bloom 1988), la cual permite explicar así, que el sistema nervioso pueda neutralizar los efectos producidos por las sustancias, generando tolerancia y adaptación al mismo sistema. Mientras se tenga el control de la ingesta, el sistema aparentemente se mantiene estable (Koob et. Al 2004), si no sucede así el usuario muy probablemente está destinado al disfuncionamiento social y ocupacional;(CITA) La impulsividad y compulsividad son patrones de conducta que están presentes en aquellos sujetos que por el uso continuo de la droga crearon en su sistema un estado de dependencia; estados en los cuales están interviniendo constantemente los procesos de neuroadaptación, los que permiten al sistema se adapte lo mejor posible al medio ambiente antes de que se vuelva patológico (Koob y Le Moal 2001). Volkow (2003), plantea que el incremento de la DA y 5TH accionan un sistema que no obedece al control inhibitorio que ejerce la corteza prefrontal y solamente obedece a los niveles que tienen relación con los circuitos de motivación y

memoria, con los que el sujeto busca perpetuar el incremento de la sustancia. Así pues se cree que estos mismos sistemas son los que pueden estar funcionando de manera diferenciada, y están comprometiendo en las funciones superiores.

### ***La activación de los mecanismos de acción ¿es diferenciada?***

Se conoce que estas dos drogas activan un complejo sistema de neurotransmisión, principalmente la facilitación de DA, ésta en conjunto con 5HT, puede modular el sistema de recompensa el cual es fundamental para iniciar y mantener comportamientos (Tonkins 2001), Cummings (1993) menciona que los sistemas o circuitos dopaminérgicos, los cuales tiene gran relevancia los procesos cognitivos están divididos en tres, *mesolímbico* que proyecta neuronas dopaminérgicas de la región ventral del tectamento hacia conexiones específicas en el sistema límbico, *mesocortical* se origina en la región ventral del tectamento y proyecta a la corteza parietal, temporal y prefrontal, (neuronas involucradas en funcionamiento ejecutivo), *Nigroestriado* se origina en la parte compacta de la sustancia nigra y proyecta al núcleo caudado y putamen. Dichas proyecciones dopaminérgicas modulan entre otros procesos el control motor, atención y memoria de trabajo y función ejecutiva relacionada con el planeamiento de la respuesta, e inhibición de la respuesta.(Bechara 2000; Tomkins 2001). Más aún existen al menos otros dos circuitos funcionales que dependen del correcto funcionamiento del circuito de recompensa que se encuentran dentro cortex prefrontal, el dorsolateral y el ventromedial (Verdejo 2004).

Al profundizar la investigación sobre estas dos drogas, se descubrió que quizá se marquen pequeñas discrepancias relevantes entre éstas, las cuales impactaran en la acción el sistema de recompensa. Por un lado la CO en la zona presináptica bloquea los DAT (Sulzer, et al. 2005; Giros & Canon, 1993), mientras que la ME mantiene un competitividad inhibitoria por el transportador, acciona una liberación no dependiente de calcio y confiere una competitividad inhibitoria por la MAO (Ricaurte y cols. 1982); muy probablemente éstos procesos estén ligados a las diversas manifestaciones de comportamiento del

SNC, entre las que se podrían destacar la baja actividad de las terminales dopaminérgicas. La citotoxicidad que confiere la ME a las células de DA se ha podido hacer evidente en diversos reportes en donde se muestra una disminución de los DAT en diversas áreas como los son el núcleo caudado, putamen, regiones orbitofrontales, dorsolaterales y amígdala (Sekine et al. 2003, Volkow 2001<sup>a</sup>), así como una reducción de los receptores D1 y D2 los cuales se sugiere que regulan la corteza orbitofrontal, así como la pérdida de control y la ingesta compulsiva en los usuarios a ME (Kokoshka, 1998; Cadet 1998; Volkow 2001<sup>b</sup>) La permanencia de la molécula de CO en la terminal sináptica muy probablemente esté relacionado con el incremento del número de recaptadores, la aparentemente disminución de las terminales DA y receptores D2 en el estriado y cortex prefrontal (Volkow 1997; Little et al. 1999).

Así mismo se tienen evidencias de que probablemente esta actividad de los procesos sinápticos de ambas drogas estén relacionados con una actividad diferencial del flujo sanguíneo cerebral. Alhasson et al. (2001) en un estudio de resonancia magnética funcional (Rmf) demostraron que la actividad cerebral de glucosa en sangre de usuarios dependientes a la CO presentaba una activación específica de diversas regiones frontales, mientras que la ME presentaba una activación mayormente generalizada. Por otro lado Verdejo (2007) expone evidencias que demuestran deterioros regiones del cortex prefrontal, en la sustancia blanca y en una serie de estructuras sub-corticales que incluyen la ínsula, la amígdala y los ganglios basales las cuales son similares para ambos usuarios crónicos de estimulantes, sin embargo algunos estudios muestran correlaciones entre el uso de la duración de consumo de la droga y la densidad de sustancia blanca en la corteza prefrontal, así como reducciones de las fibras de la sustancia blanca en la sección anterior del cuerpo calloso (Moeller et al 2005). Se propone que el deficiente funcionamiento de estructuras probablemente esté relacionado con deficientes un funcionamiento del circuito dorsolateral el cual se ha visto vinculado con habilidades de perfil cognitivo, como memoria de trabajo, atención selectiva, formación de conceptos y

flexibilidad cognitiva, y por otro lado el circuito ventromedial asociado al procesamiento de señales somáticas-emocionales que actúan como marcadores o guías de los procesos de toma de decisiones hacia objetivos socialmente adaptativos (Bechara 2001). También se han observado correlaciones significativas entre el metabolismo basal de las áreas prefrontales y el rendimiento en tareas de función ejecutiva (Bechara 1994), dichas alteraciones observadas podrían explicar los déficit cognitivos y motivacionales. Si bien se han observado cambios a nivel estructural se cuestiona cual es la relación del proceso de compensación del SNC en sus diversas estructuras, es por eso que nos preguntamos

### **Existen procesos de plásticos de compensación ¿Cómo sucede en la cocaína y metanfetamina?**

Se tiene una hipótesis que se considera sumamente relevante al respecto en este complejo tema de la plasticidad neuronal. Kolb y Robinson (1999), mencionan que la cocaína y anfetamina producen adaptaciones bioquímicas en el sistema de monoaminas, así, alteran el patrón de conectividad sináptica. Los autores explican que la acción de la morfología neuronal al estar expuestas drogas (CO y ME) promoverán cambios en las terminales dendríticas y espinas dendríticas, específicamente en células piramidales de la capa V, primordialmente en el núcleo acumbens y en la corteza prefrontal. Analizaron estas células y encontraron hallazgos sorprendentes, las células piramidales de la capa V incrementaban de tamaño en la arborización dendrítica en su parte distal, en donde convergen inputs de las células dopaminérgicas y glutamato, las cuales están implicadas en diferentes formas de plasticidad asociadas a repetidos patrones de abuso de drogas (Wolf, 1998). A pesar de que la influencia de ME y CO es similar en la arborización de las espinas dendríticas dentro del núcleo acumbens, existen diferencias en la corteza prefrontal medial, por un lado la ME tiene un efecto pequeño en las dendritas basales de las células piramidales de la corteza prefrontal, mientras que CO produce un robusto incremento en las ramificaciones dendríticas basales de la capa

piramidal y un incremento en la densidad de espinas en la corteza prefrontal medial. Se cree que estos procesos complejos funcionamientos neuronal e interconectividad, tengan más explicaciones a nivel comportamental, sin embargo aún no se conoce bien los procesos exactos. Sin embargo se piensa que el equilibrio de cualquier sistema depende del cuidado y tratamiento que reciba, en donde la mayoría de las veces se busca conservar un estado de equilibrio.

### ***¿Funciones ejecutivas y Memoria?***

Al consumir la droga se experimenta subjetivamente sensaciones de bienestar y euforia, aparentemente un estado idóneo para el contacto social o para un mejor desempeño el cualquier tipo de actividad (OPS 2005), sin embargo cuando la droga no está presente en el organismo, como hemos reportando, las afectaciones son severas y variadas, e impiden a los sujetos un adecuado comportamiento dentro de su medio ambiente imposibilitando éste se adapte a él. Un sólido cuerpo de evidencia científica demuestra que los lóbulos frontales se hallan implicados en la ejecución de operaciones cognitivas específicas tales como memorización, metacognición, aprendizaje y razonamiento (Baddeley A, et al. 1997). Las funciones ejecutivas se han definido, de forma genérica, como procesos que asocian ideas simples y las combinan hacia la resolución de problemas de alta complejidad (Shallice T. 1982). Luria (1973) fue el primer autor que, sin utilizar este término, que debemos a Muriel Lezak (1995), conceptualizó este trastorno cuando refirió que pacientes con afectación frontal presentaban problemas de iniciativa y de motivación, se mostraban incapaces de plantear metas y objetivos y no diseñaban planes de acción en aras a lograr el objetivo deseado. Así, términos como 'funcionamiento ejecutivo' o 'control ejecutivo' hacen referencia a una serie de mecanismos implicados en la optimización de los procesos cognitivos para orientarlos hacia la resolución de situaciones complejas (Tirapu-Uztárroz et al. 2002). Algunos componentes integrados en estos procesos son la memoria de trabajo como capacidad para mantener la información '*on line*', la orientación y

adecuación de los recursos atencionales, la inhibición de respuestas inapropiadas en determinadas circunstancias y la monitorización de la conducta en referencia a estados motivacionales y emocionales del organismo (Uztárroz T, 2005). Así pues los lóbulos frontales operan con contenidos de la memoria para orientar a éstos a la ejecución de conductas adaptativas. Los cuales actúan como un sistema central inteligente encargado de la codificación y de la recuperación de información; esto incluye la capacidad para iniciar y dirigir la búsqueda, monitorizar y verificar el resultado de la búsqueda y comparar el resultado encontrado con el pretendido o esperado (D'Esposito 2002).

Es probable que las estructuras frontales de la corteza tengan un más atributos cognitivos, si bien un adecuado funcionamiento del sistema permite planear, organizar y monitorizar nuestra conducta, hemos observado que los sujetos evaluados mostraron sus habilidades cognitivas comprometidas, las cuales impidan al sujeto obtener una lectura de su propio estado ó metacognición, la cual hace referencia a la capacidad de evaluación y control de nuestros propios procesos cognitivos.

## **CONCLUSIONES**

- Con base en los resultados observamos que en términos generales existe una tendencia a mejor ejecución por parte del grupo control seguido del grupo de CO y posteriormente el grupo de ME.
- El grupo ME presentó un deterioro más generalizado y severo que el grupo de dependientes a la CO.
- El patrón de afectación en los 2 grupos de pacientes adictos es semejante; por ejemplo, las funciones más afectadas fueron la memoria (visual y auditiva) en la fase de codificación y evocación, y funciones ejecutivas medidas en su contexto. Al mismo tiempo se pueden distinguir características específicas en el grupo de ME, en donde se ve comprometido el razonamiento verbal y la abstracción.
- Los funcionamientos más sensibles al efecto de los psicoestimulantes fueron la memoria y algunas de las funciones ejecutivas, lo cual sugiere la afectación de estructuras como la corteza prefrontal, dorsolateral, ventromedial, y

orbitofrontal, las cuales tienen un relación estrecha con estas funciones y, como se ha reportado en la literatura están altamente comprometidas en la acción de estos fármacos.

- Consideramos que las similitudes y diferencias en los perfiles neuropsicológicos están relacionados con los mecanismos de acción de estas drogas y su plasticidad neuronal.



## Bibliografía

Aron. J., Paulus, M. (2007) Location, Location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction* 102. 33-43.

Ardila, A., Roselli, M., & Strumwasser, S., (1991). Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *Journal of Neuroscience* 57, 73-79.

Amador, J., Villarruel, C., Bustos, R., López, L., Muñoz, A. (2002). Identificación de factores de riesgo psicosociales ante las adicciones en adolescentes de secundaria de ciudad Guzmán, Jalisco. 149-152.

Alhassoon, M.O., Dupond, R. M., Schweinsburg, B. C., Taylor, M. J., Patterson, T. L., & Grant, I. (2001). Regional cerebral blood flow in cocaine versus methamphetamine dependent patients with a history of alcoholism. *International journal of neuropsychopharmacology*. 4. 105-112.

Baddeley A, Della Sala S, Papagno C, Spinnler H. Testing central executive with a pencil and paper test. In Rabbitt P, ed. Methodology of frontal and executive function. Hove, UK: Psychology Press; 1997.

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

Bechara A, Dolan, S., Denburg N., Hinds, A., Anderson, S.W., Nathan P.E. (2001). Decisión-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*.39, 376-389.

Carvey P. (1998). Drug action in the central nervous system. Oxford.

Cook, C., Jeffcoat, A., Pugh, D., Patetta, K., Sadler, B. et al.(1993). Pharmacokinetics of methamphetamine hydrochloride. *Drug metabolism and disposition*. 21. 717- 723.

Czoty, P., Ginsburg, B., Howell. L. (2002). Serotonergic attenuation of the reinforcing and neurochemical effects of cocaine in squirrel monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 300. 831-837.

Davison, C., Gow, J. A., Lee, H. T., Ellinwood, H. E. (2001) Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain research Reviews* 36, 1-22.

Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*. 38, 95-137.

D'Esposito M, Postle B. R. (2002) Working memory function in lateral prefrontal cortex. New York: Oxford University Press.

Ernst, T., Chang, L., Leonido, M.Y., & Speck, O. (2000). Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse a 1H MRS study. *American Academy of Neurology*. 54, 1344-1349.

Fein, G., Sclafani, V., Meyerhoff, D. (2002). Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6 week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug and Alcohol Dependence*. 68, 87-93.

Frantz, K. J., Hansson, K. J., Stouffer, G. D., & Parsons, L. H. (2002). 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonism potentiates the behavioral and neurochemical effects of amphetamine but not cocaine. *Neuropharmacology* 42, 170-180

Gouzoulis-Mayfrank, E., Schreckenberger, M., Sabri, O., Arning, C., Thelen, B., Spitzer, M. et al. (1999). Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers a double-blind, placebo-controlled PET study with [18F] fdg. *Neuropsychopharmacology* 20, 565-581.

Hester, R., Garavan H., (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*. 8, 11017-11022.

Izawa, J. I., Yamanashi, K., Asakura, T., Yoshimi, M., & Goshima Y. (2006). Differential effects of methamphetamine and cocaine on behavior and extracellular levels of dopamine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in the nucleus accumbens of conscious rats. *European journal of pharmacology* 549. 84- 90.

Javanovski, D., Erb, S., & Zakzanis, K. (2005) Neurocognitive deficits in cocaine users ; a quantitative review of evidence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 27, 189-204.

Kalechstein, A. & Gorp, G. W. (2007). Neuropsychology and substance use. Ed. Taylor and francis group. New York.

Kalechstein, A., Newton, T., Green, M. (2003) Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 15, 215-220-

Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1998). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242. 715-723.

Koob G. F., Le Moal M. (2001). Drug addiction dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*

Kokoshka JM, Vaughan RA, Hanson GR, Fleckenstein AE: Nature of methamphetamine-induced rapid and reversible changes in dopamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1998; 361:269–275

Litte, Y. K., Zhang, L., Desmond, T., Frey, A. K., Dalack, W. G., Cassin, J. B. (1999). Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *American Journal of Psychiatry* 156, 238-245

Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Luria AR. The working brain: an introduction to neuropsychology. New York: Basic Books; 1973.

London, E.D., Simon, S.L., Berman, S.M., Mandelkern, M.A., Lictman, A.M., Bramen, J., et al. (2004). Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 61, 73-84.

Lowinson, H.J., Ruiz, P., Millaman, R. B., & Langrod, J. G., (2005). Substance abuse, a comprehensive textbook. (ed.) King, G. R., & Everett, H. E. Chap. 16 *Amphetamines and other stimulants*. (4th ed., pp. 277- 301) c.

Lowinson, H.J., Ruiz, P., Millaman, R. B., & Langrod, J. G., (2005). Substance abuse, a comprehensive textbook. (ed.) Repetto, M., & Gold M. S. Chap 12 *Cocaine and crack: neurobiology*. (4th ed., pp. 195- 217) c.

Lowinson, H.J., Ruiz, P., Millaman, R. B., & Langrod, J. G., (2005). Substance abuse, a comprehensive textbook. (ed.) Gold, M. S., & Jacobs W. S. Chap 13 *Cocaine and crack: clinical aspects*. (4th ed., pp. 218- 251) c.

Matochik, J., London, E., Eldreth, D., Cadet, J., Bolla, K. (2003). Frontal Cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 19, 1095-1102.

McCann, U., Wong, D., Yokoi, F., Villemagne, V., Dannals, R., and Ricaurte, G. (1998). Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent Methamphetamine and methcathinone users: Evidence from positron emission tomography studies with [11C]WIN-35,428. *Journal of Neuroscience*. 18, 8417-8422

Moeller F. G., Hasan K. M., Steinberg J. L., Kramer L. A., Dougherty D. M., Valdes I., et al. (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; 610-617.

Newton, T., De la Garza II, R., Kalechstein, A., Nestor, L. (2005) Cocaine and methamphetamine produce different patterns of subjective and cardiovascular effects. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 82, 90- 97.

National Institute on Drug Abuse [NIDA]. (2002). Methamphetamine abuse and addiction. *NIDA Research Report Series* [DHHS Publication No. 02-4210].

Nordahl, T. E., Salo, R., & Leamon, M. (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: A Review., *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical*; 15, 317–325

Otero, C., Boles, S., Young, N., Dennis K., (2006). Methamphetamine addiction, treatment, and outcomes: implications for child welfare workers. *National center on substance abuse child welfare*. 1-39.

Ricaurte, A. G., Seiden, S. L., Schuster, R. C. (1983). Further evidence that amphetamines produce long-lasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. *Bain research* 303, 359-364

Rippeth, J. D., Heaton, R. K., Carey, C. I., Marcotte, T. D., Moore, David J., Gonzalez, R., et al. (2003). Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in hiv infected persons. *Journal of the International Neuropsychological Society* 10, 1–14.

Shallice T. Specific impairments of planning. *Biological Science* 1982; 298: 199-290.

Schuckit, A. M. (2000). Drug and alcohol abuse. New York. Plenon publishers.

Little, K. Y., McLaughlin, P. D., Zhang L., McFinton, R. P., Dalack, W. G., Cook, H. E., et al. (1998). Brain dopamine transporter messenger rna and binding sites in cocaine users- a post mortem study. *Archive General of Psychiatry*,55, 793-799.

Sekine, Y., Minabe, Y., Ouchi, Y., Takei N., Iyo, M., Nakamura, K., et al. (2003). Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *American Psychiatric Association*, 160, 1699-1701.

Sekine, Y., Iyo, M., Ouchi, Y., Matsunaga, T., Tsukada, H., Okada, H., Yoshikawa, E., et al. (2001). Methamphetamine-Related Psychiatric Symptoms

and Reduced Brain Dopamine Transporters Studied With PET. *American Psychiatric Association* 158:1206-1214.

Slikker, W., Ali, F. S., Scallet, C. A., Frith, H. C., Newport, D. G., Bailey, R. J.(1988). Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicology and applied pharmacology* 94, 448-457.

Simon, S. L., Domier, C., Carnell, J., Brethen, P., Rawson, R., Ling, W. (2000). Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *Americal Journal Adicct.* 9, 222-231.

Stuss DT. Y Knigth RT (eds) (2002). Principles of frontal lobe functioning. Oxford University Press, New York.

Sulzer, D., Sonders, M., Poulsen, N., Galli A. (2004). Mechanism of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Progress in Neurobiology.* 75 406-433.

Tirapu J, Muñoz-Céspedes JM, Pelegrín C. Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol* 2002; 34: 673-85.

Tirapu J, Muñoz-Céspedes JM. Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2005; 41, 475-484

Tekin, S., Cummings, J. L. (2002) Frontal-subcortical neural circuits and clinical neuropsychiatry: an update *Journal of Psychosomatic Reserch* 53, 647-654.

Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Simon, S.L., Geaga, J.A., Hong, M.S., Sui, Y., et al. (2004). Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 24, 6028-6036.

Vanderschuren, L., Di Ciano, P., Everitt, B. (2005). Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *Journal of Neuroscience.* 25, 8665-8670.

Verdejo-García A., Orozco, C., Meersmans, J., Aguilar, F. Pérez García, M. (2004). Impacto de la gravedad del consumo de drogas de abuso sobre distintos componentes de la función ejecutiva. *Rev. Neurol.* 38, 1109-1116.

Verdejo-García A. Pérez-García M. (2006). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology.* online.

Verdejo-García A. Perez-García M., Sanchez-Barrera M., Rodríguez-Fernández A., Gómez-Río M. (2007). Neuroimagen y dorgodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Rev. Neurol.* 44; 432-439.

Volkow N. D., Wang G., Fowler S. J., Logan J., Gatley J., Hitzemann R., et al. (1997). Decrease striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386; 830-3

Volkow, N. D., Chang, L., Wang G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M., et al. (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *The Journal of Neuroscience* 23, 9413-9418.

Volkow, N. D., Chang, L., Wang G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M., et al. (2001). Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry* 158, 383-389

Volkow N. D., Chang L., Wang G., Fowler S. J., Ding Y., Sedler M., Logan J. Gatley J., Hitzemann R., Gifford A., Wong C., Pappas N. (2001). Low level of brain dopamine D<sub>2</sub> receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 158, 2015-2021

Volkow, N., Fowler, J., Wang, G., (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of Clinical Investigation*, 111, 1444-1451.

Volkow, N., Wang, G., Telang, F., Fowler, J., Logan, J., Childress, A., et al. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience* 26,6583-6588.

Volkow, N., Wang, G., Telang, F., Fowler, J., Logan, J., Childress, A. et al (2007). Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are couple with cocaine cues. *NeuroImage*. (Article in press).

Zhang, Y., Loonam, T. M., Noailles P. A., & Angulo J. A. (2001). Comparison of cocaine- and methamphetamine-evoked dopamine and glutamate overflow in somatodendritic and terminal field regions of the rat brain during acute, chronic, and early withdrawal conditions. *New York Academy of Sciences* 937, 93-120.

*Anexo 1. Carta de consentimiento informado*

**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
**Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN**  
**NEUROPSICOLÓGICA**

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2008

Por medio de la presente ACEPTO participar en el protocolo de investigación titulado: **Diferencias en las características neuropsicológicas entre los pacientes dependientes a la cocaína y a la metanfetamina en periodo de abstinencia**

Estoy informado que mi participación consistirá en la entrevista, evaluación con pruebas neuropsicológicas y un análisis bioquímico a través de una muestra de orina.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconveniencias, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Se elaborará un reporte, dándome a conocer los resultados obtenidos en dichas evaluaciones.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio sin que esto pueda afectar la atención que estoy recibiendo en el Centro de Rehabilitación. Asimismo se me ha dado a conocer que el Lic. Alfredo García Valderrama y la Dra. Olga Inozemtseva que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma totalmente confidencial.

Dado lo anterior, doy mi pleno consentimiento para participar en las evaluaciones.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Lic. Alfredo García Valderrama.

*Anexo 2. CUESTIONARIO CRITERIOS DEL DSM-IV para dependientes de cocaína*

		SI	
C-1	¿Alguna vez necesitó consumir mayor o menor cantidad de cocaína, para sentir el mismo efecto?		
C-2	¿Alguna vez consumió cocaína para aliviar o evitar problemas como éstos; fatiga, sueños vívidos desagradables, insomnio o hipersomnía, problemas psicomotores?		
C-4	¿Alguna vez en su vida tuvo tantas ganas de consumir cocaína que no pudo resistirse o le resultó difícil pensar en otra cosa?		
C-5	¿Usted pasa mucho tiempo con sus amigos o buscando situaciones apropiadas para seguir consumiendo la cocaína?		
C-3	¿Alguna vez consumió con más frecuencia y utilizó mayor dosis de lo que se había propuesto?		
C-1	¿Alguna vez necesitó consumir más cantidad de cocaína para sentir el mismo efecto o notó que ya no sentía el mismo efecto con la misma cantidad de droga?		
C-2	¿Alguna vez después de la interrupción o disminución del consumo prolongado de abundantes cantidades presentó síntomas como los siguientes: fatiga, sueños vívidos y desagradables, insomnio o hipersomnía aumento del apetito, retraso o agitación psicomotores?		
C-6	¿Por el consumo de cocaína hubo responsabilidades escolares, familiares o sociales que no atendió?		
C-7	¿Alguna vez tuvo problemas psicológicos (impulsividad, depresión deterioro de las relaciones familiares y sociales) relacionados con el uso de la sustancia?		
C-3	¿Alguna vez consumió cocaína en cantidades mayores o durante un periodo más largo de los que inicialmente se había Ud. propuesto?		
C-5	¿Alguna vez Ud. ha pasado mucho tiempo en la recuperación de los efectos que le ha causado la sustancia?		
C-7	¿En alguna ocasión usted tuvo problemas físicos causados por los efectos de la sustancia y aún continuó usándola?		
C-4	¿Alguna vez intentó dejar de consumir y no ha podido?		
C-6	¿Dejó de hacer actividades importantes para Ud. (como practicar deportes, trabajar o convivir familiares etc.) o las redujo considerablemente por el consumo de cocaína?		
C-7	¿Alguna vez siguió consumiendo droga aunque sabía que tenía un problema físico o emocional grave que podía haber sido provocado o empeorado por la cocaína?		
	<b>TOTAL:</b>		

**Anexo 3. CUESTIONARIO CRITERIOS DEL DSM-IV para dependientes de metanfetamina**

		SI	NO
C-1	¿Alguna vez necesitó consumir mayor o menor cantidad de metanfetamina, para sentir el mismo efecto?		
C-2	¿Alguna vez consumió metanfetamina para aliviar o evitar problemas como éstos; fatiga, sueños vívidos desagradables, insomnio o hipersomnia, problemas psicomotores?		
C-4	¿Alguna vez en su vida tuvo tantas ganas de consumir metanfetamina que no pudo resistirse o le resultó difícil pensar en otra cosa?		
C-5	¿Usted pasa mucho tiempo con sus amigos buscando situaciones apropiadas para seguir consumiendo la metanfetamina?		
C-3	¿Alguna vez consumió con más frecuencia y utilizo mayor dosis de lo que se había propuesto?		
C-1	¿Alguna vez necesitó consumir más cantidad de metanfetamina para sentir el mismo efecto o notó que ya no sentía el mismo efecto con la misma cantidad de droga?		
C-2	¿Alguna vez después de la interrupción o disminución del consumo prolongado de abundantes cantidades presentó síntomas como los siguientes: fatiga, sueños vívidos y desagradables, insomnio o hipersomnia aumento del apetito, agitación psicomotores?		
C-6	¿Por el consumo de metanfetamina hubo responsabilidades escolares, familiares ó sociales que no atendió?		
C-7	¿Alguna vez tuvo problemas psicológicos (impulsividad, depresión, deterioro de las relaciones familiares y sociales) relacionados con el uso de la sustancia?		
C-3	¿Alguna vez consumió metanfetamina en cantidades mayores o durante un periodo más largo de tiempo de los que inicialmente se había Ud. propuesto?		
C-5	¿Alguna vez Ud. ha pasado mucho tiempo en la recuperación de los efectos que le ha causado la sustancia?		
C-7	¿En alguna ocasión usted tuvo problemas físicos (dolor de pecho, imposibilidad psicomotora) causados por los efectos de la sustancia y aún continuo usándola?		
C-4	¿Alguna vez intentó dejar de consumir y no ha podido?		
C-6	¿Dejó de hacer actividades importantes para Ud. (como practicar deportes, trabajar o convivios familiares etc.) o las redujo considerablemente por el consumo de metanfetamina?		
C-7	¿Alguna vez siguió consumiendo droga aunque sabía que tenía un problema físico o emocional grave que podía haber sido provocado o empeorado por la metanfetamina?		
TOTAL:			

#### *Anexo 4. Test AUDIT- posibles bebedores de riesgo.*

##### **Test AUDIT**

##### *Ítems Criterios operativos de valoración*

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?
  0. Nunca
  1. Una o menos veces al mes
  2. De 2 a 4 veces al mes
  3. De 2 a 3 veces a la semana
  4. Cuatro o más veces a la semana
  
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?
  0. 1 o 2
  1. 3 o 4
  2. 5 o 6
  3. De 7 a 9
  4. 10 o más
  
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión de consumo?
  0. Nunca
  1. Menos de una vez al mes
  2. Mensualmente
  3. Semanalmente
  4. A diario o casi a diario
  
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?
  0. Nunca
  1. Menos de una vez al mes
  2. Mensualmente
  3. Semanalmente
  4. A diario o casi a diario
  
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?
  0. Nunca
  1. Menos de una vez al mes
  2. Mensualmente
  3. Semanalmente
  4. A diario o casi a diario
  
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?
  0. Nunca
  1. Menos de una vez al mes
  2. Mensualmente
  3. Semanalmente
  4. A diario o casi a diario
  
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?
  0. Nunca
  1. Menos de una vez al mes

- 2. Mensualmente
- 3. Semanalmente
- 4. A diario o casi a diario

8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- 0. Nunca
- 1. Menos de una vez al mes
- 2. Mensualmente
- 3. Semanalmente
- 4. A diario o casi a diario

9. ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?

- 0. No
- 2. Sí, pero no en el curso del último año
- 4. Sí, el último año

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?

- 0. No
- 2. Sí, pero no en el curso del último año
- 4. Sí, el último año

Anexo 5. ENTREVISTA CLINICA –ADICCIONES.

Fecha: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso \_\_\_\_\_

Días de abstinencia \_\_\_\_\_

Fecha de reingreso \_\_\_\_\_

**I DATOS PERSONALES**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_ y años de educación \_\_\_\_\_

Fecha y lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

**ESTADO CIVIL:**

Soltero Casado Separado Divorciado U.L. Viudo otros

¿Es su primer ingreso al Centro? No Sí No. veces \_\_\_\_\_

De ser reingreso, especifique fecha(s) anterior(es), si concluyo el tratamiento, y motivos de egreso \_\_\_\_\_

Fechas	Concluyo su tratamiento	Observaciones

**II ANTECEDENTES DE CONSUMO**

¿A qué edad se inició en el consumo de sustancias? A los \_\_\_\_\_ años

¿Con cual sustancia inició?

Alcohol	Alucinógenos	Inhalantes
Marihuana	Opiáceos	Heroína
Cocaína	Crak-base	Sedantes
Anfetaminas	Metanfetamina	Otras

**Dosis**

Gramos al día	Días a la semana	Observaciones.

**Historia de consumo.**

Sustancia	Edad	Frecuencia	Cantidad	Vía de administración

¿Usted fuma?    No        Sí        ¿Cuántos cigarrillos? \_\_\_\_\_

**Actualmente**

¿Qué sustancia consume? \_\_\_\_\_

¿Cuál es su sustancia de preferencia? \_\_\_\_\_

¿De estas cual sustancia consumía con más frecuencia? \_\_\_\_\_

Al día \_\_\_\_\_ a la semana \_\_\_\_\_ al mes \_\_\_\_\_

¿En qué cantidad aproximadamente? \_\_\_\_\_

¿De este tiempo cuanto fue ininterrumpidamente? \_\_\_\_\_

¿Qué vía de administración utiliza?

oral	inhalada	intravenosa	fumada	otra
------	----------	-------------	--------	------

¿Durante cuanto tiempo ha tomado la sustancia? \_\_\_\_\_

¿Continúa conviviendo con las personas con las que inició consumiendo sustancias?        No        Si

¿Alguna vez ha pensado que parte de su problema es por la influencia de sus amistades?

¿En que ambiente, generalmente consume la sustancia?

trabajo	escuela	haciendo deporte	Antros
con amigos	solo	otros	

### III HISTORIA CLINICA

#### **Antes de consumir la sustancia**

¿Ha presentado alguna vez algún tipo de problema relacionado con el Sistema Nervioso Central, **antes** de tener problemas con las drogas, como lo son algunas de estas enfermedades?:

Meningitis	Encefalitis	Hidrocefalia	Convulsiones
Esquizofrenia	Traumatismo craneo encefálico	Operaciones del SNC	Otros

¿Ha perdido el conocimiento por más de 3 minutos anteriormente al consumo de sustancias? Especifique: \_\_\_\_\_

¿Antes de tener problemas con el consumo de sustancias ha presentado problemas relacionados con su conducta? como:

Miedo	Depresión	Perdida del apetito	Cambio de ánimo
Agresividad	Psicosis	Alteraciones del sueño	Falta de apetito
Ideas paranoides	Delirios	Pánico	Olvidos
			Otros

#### **Actualidad**

En la **actualidad** padece alguna de las siguientes enfermedades se haya originado de de las sustancias:

Meningitis	Encefalitis	Hidrocefalia	Convulsiones
Esquizofrenia	Traumatismo craneo encefálico	Operaciones del SNC	Otros

Actualmente como consecuencia del consumo de sustancias ¿le ha ocasionado algún tipo de problemas relacionado con su conducta? Como:

Miedo	Depresión	Perdida del apetito	Cambio de ánimo
Agresividad	Psicosis	Alteraciones del sueño	Falta de apetito
Ideas paranoides	Delirios	Pánico	Olvidos
			Otros

#### **Resultados del examen toxicológico**

Cocaína (+) (-)	Metanfetamina (+) (-)	Marihuana (+) (-)
-----------------	-----------------------	-------------------

Observaciones:

Anexo 6.

## *BRIEF-A*

### *INVENTARIO PARA LA CALIFICACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE FUNCIONES EJECUTIVAS Versión para adultos*

#### FORMA PARA EL INFORMANTE

Robert M. Roth, PhD, Peter K. Isquith, PhD, and Gerard A. Gioia, PhD

#### Instrucciones

En las siguientes páginas está una lista de enunciados que pueden describir a su niño/ padre/esposo (a)/hermano u otra persona quien le es familiar. Nos gustaría saber si esta persona ha tenido problemas con estas conductas en el mes pasado. Por favor conteste todas las preguntas lo mejor que pueda. **NO SE SALTE NINGUNA PREGUNTA**. Piense acerca de esta persona a la vez que lee cada enunciado y entonces, encierre en un círculo su respuesta:

**N** si la conducta **Nunca** le ha causado problemas  
**A** si la conducta **Algunas** veces le ha causado problemas  
**F** si la conducta **Frecuentemente** es un problema

Por ejemplo, si la persona **nunca** ha tenido problema para tomar decisiones, usted encierre **N** en un círculo para el enunciado:

Tiene problemas para tomar decisiones    N    A    F

Si comete un error o quiere cambiar la respuesta, **NO BORRE**. Ponga una “X” sobre la respuesta que quiera cambiar y entonces encierre en un círculo la respuesta correcta.

Tiene problemas para tomar decisiones    N    A    F

Antes de empezar a contestar los reactivos, por favor escriba  nombre, se  y edad de la persona evaluada; su nombre; fecha de hoy; su relación con la persona; qué tan bien y cuantos años tiene de conocerlo (a) en los espacios ubicados en la parte superior de la siguiente página.

Nombre de la persona evaluada \_\_\_\_\_ Sexo    Masculino    Femenino

Edad \_\_\_\_\_ Su nombre \_\_\_\_\_ Fecha de hoy \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Su relación con él o ella:    Padre    Esposo (a)    Hermano    Amigo    Otro

¿Qué tan bien lo(a) conoce? No muy bien    Moderadamente bien    Muy bien

Usted la conoce desde hace \_\_\_\_\_ años

¿En el mes pasado, qué tan frecuente cada uno de los siguientes comportamientos ha sido un problema para Usted?

**N = Nunca    A= Algunas veces    F = Frecuentemente**

1.	Tiene arrebatos de coraje	N	A	F
2.	Comete errores por descuido cuando hace las tareas	N	A	F
3.	Es desorganizado	N	A	F
4.	Tiene problemas para concentrarse en tareas tales como quehaceres cotidianos, lectura o trabajo	N	A	F
5.	Golpetea los dedos o balancea las piernas en exceso	N	A	F
6.	Necesita que le recuerden que empiece una tarea aún cuando sabe que la tiene que hacer	N	A	F
7.	Tiene el closet desordenado	N	A	F
8.	Tiene dificultades para cambiar de una tarea o actividad a otra	N	A	F
9.	Le agobian los grandes trabajos	N	A	F
10.	Olvida su nombre	N	A	F
11.	Tiene problemas en trabajos o tareas que requieren más de un paso	N	A	F
12.	Emocionalmente reacciona en forma exagerada	N	A	F
13.	No se dá cuenta cuando hace enojar o sentir mal a las personas hasta que es demasiado tarde	N	A	F
14.	Tiene problemas para estar listo en la mañana	N	A	F
15.	Tiene problemas para priorizar sus actividades	N	A	F
16.	Tiene problemas para permanecer sentado	N	A	F
17.	Olvida lo que estaba haciendo a la mitad de la tarea	N	A	F
18.	No revisa sus trabajo para corregirlos	N	A	F
19.	Tiene arrebatos emocionales por pequeñeces	N	A	F
20.	Se pasa mucho tiempo flojeando en casa	N	A	F
21.	Inicia tareas, tales como cocinar, proyectos, sin contar con los materiales adecuados	N	A	F
22.	Tiene dificultades para aceptar diferentes formas para resolver problemas en el trabajo, con amigos o en tareas	N	A	F
23.	Habla en el momento inadecuado	N	A	F
24.	Se equivoca al apreciar el grado de dificultad de las tareas	N	A	F
25.	Tiene problemas para iniciar algo por mí mismo	N	A	F
26.	Tiene problema para mantener el tópico en una conversación	N	A	F
27.	Se siente cansado	N	A	F
28.	Reacciona más emocionalmente ante situaciones que mis amigos	N	A	F
29.	Tiene problemas para esperar su turno	N	A	F
30.	La gente dice que es desorganizado	N	A	F
31.	Pierde cosas tales como llaves, dinero, cartera, tarea, etc.	N	A	F
32.	Tiene dificultad para encontrar otra forma de resolver un problema cuando está atorado	N	A	F
33.	Reacciona exageradamente ante pequeños problemas	N	A	F
34.	No planea con tiempo actividades futuras	N	A	F
35.	Sus lapsos de atención son cortos	N	A	F

36.	Hace comentarios sexuales inapropiados	N	A	F
37.	Cuando la gente parece disgustada con él/ella, no entiende por qué	N	A	F
38.	Tiene problemas para contar hasta tres ¿En el mes pasado, qué tan frecuente cada uno de los siguientes comportamientos ha sido un problema para Usted?	N	A	F
39.	Tiene metas poco realistas	N	A	F
40.	Deja un tiradero en el baño	N	A	F
41.	Comete errores por descuido	N	A	F
42.	Se perturba emocionalmente con facilidad	N	A	F
43.	Toma decisiones que le pueden meter en problemas legales, financieros, sociales	N	A	F
44.	Se molesta ante los cambios	N	A	F
45.	Tiene dificultad para entusiasmarse por las cosas	N	A	F
46.	Olvida fácilmente las instrucciones	N	A	F
47.	Tiene buenas ideas pero no puede ponerlas por escrito	N	A	F
48.	Comete errores	N	A	F
49.	Tiene problemas para iniciar las tareas	N	A	F
50.	Dice cosas sin pensarlas	N	A	F
51.	Su enojo es intenso, pero se le pasa rápidamente	N	A	F
52.	Tiene problemas para terminar sus tareas (tales como quehaceres, trabajo)	N	A	F
53.	Comienza las cosas en el último minuto (tales como trabajo, quehacer, tarea)	N	A	F
54.	Tiene problemas para terminar las tareas por mí mismo	N	A	F
55.	La gente dice que se distrae fácilmente	N	A	F
56.	Tiene problemas para recordar cosas incluso por pocos minutos tales como direcciones o números de teléfono	N	A	F
57.	La gente dice que es demasiado emocional	N	A	F
58.	Hace las cosas precipitadamente	N	A	F
59.	Tiende a molestarse	N	A	F
60.	Deja su cuarto o su casa tirada	N	A	F
61.	Se molesta por cambios inesperados en su rutina diaria	N	A	F
62.	No sabe que hacer con su tiempo libre	N	A	F
63.	No planea con tiempo sus tareas	N	A	F
64.	La gente dice que no piensa antes de actuar	N	A	F
65.	Tiene problemas para encontrar cosas en su cuarto, closet o escritorio	N	A	F
66.	Tiene problemas para organizar sus actividades	N	A	F
67.	Después de tener un problema, no puede superarlo fácilmente	N	A	F
68.	Tiene problemas para hacer más de una cosa a la vez	N	A	F
69.	Su humor cambia frecuentemente	N	A	F
70.	No piensa en las consecuencias antes de hacer algo	N	A	F
71.	Tiene problemas para organizar su trabajo	N	A	F
72.	Se disgusta muy rápido y fácilmente ante cosas pequeñas	N	A	F
73.	Es impulsivo	N	A	F
74.	No recoge después de sacar sus cosas	N	A	F
75.	Tiene problemas para terminar su trabajo	N	A	F