

Alteraciones de funciones cognitivas y ejecutivas en pacientes dependientes de cocaína: estudio de casos y controles

Agustín Madoz-Gúrpide, Enriqueta Ochoa-Mangado

Introducción. Diferentes estudios previos han puesto en relación el consumo crónico de cocaína con diversos daños neuropsicológicos. No obstante, la mayor parte de estos estudios ofrecen resultados parciales a través de baterías poco ecológicas.

Objetivo. Evaluar el daño neuropsicológico (en especial de las funciones ejecutivas) asociado al consumo crónico y grave de cocaína, medido de una manera global a través de pruebas más ecológicas, considerando factores de confusión como edad, años de escolarización, sexo, raza, dependencia de opiáceos y consumo de alcohol.

Sujetos y métodos. Para ello se realiza un análisis observacional, comparando los resultados del grupo de consumidores crónicos de cocaína ($n = 24$) y de un grupo control no consumidor ($n = 27$).

Resultados. Los principales resultados señalan diferencias significativas en la prueba de dígitos directa ($p = 0,008$) e inversa ($p < 0,001$) y en el test de las cartas ($p < 0,001$), así como en el test del mapa del zoo ($p = 0,001$) y en algunas medidas del test de Wisconsin (número de aciertos y número de errores), pero no en todas.

Conclusiones. Estos resultados confirman que el consumo crónico de cocaína *per se* provoca un daño neuropsicológico en diferentes funciones cognitivas y ejecutivas. Dicho daño va a condicionar la funcionalidad del paciente y su perspectiva de evolución, así como la respuesta terapéutica.

Palabras clave. Batería ecológica. Cocaína. Daño neuropsicológico. Evaluación. Funciones cognitivas. Funciones ejecutivas.

Introducción

El consumo de cocaína supone, por su prevalencia y por sus consecuencias en diferentes ámbitos de la vida, un problema mundial de especial relevancia. Se estima que de 15 a 19 millones de personas de todo el mundo en el último año han consumido cocaína, lo que supone el 0,3-0,4% de la población mundial entre 15 y 64 años [1]. En Europa continúa aumentando su consumo, y es la segunda droga ilegal más consumida, tras el cannabis. Así, entre 4,5 y 4,9 millones de europeos han consumido cocaína durante el último año. España registra las mayores tasas de consumo de cocaína (un 3% en 2008) dentro del entorno europeo, y supera incluso los niveles de consumo de EE. UU. [1]. En España, el 40,5% de las solicitudes de nuevos tratamientos lo fueron por cocaína.

Los efectos nocivos del consumo de cocaína son amplios y diversos. En el cerebro, dado su mecanismo de acción, resultan especialmente relevantes los daños sobre las vías dopaminérgicas, que están ampliamente distribuidas en el cerebro en general y en el lóbulo frontal en particular [2-5]. Se han señalado también efectos del consumo de cocaína sobre los

sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, gabérgico, opiáceo y glutamatérgico, que pueden a su vez revertir en alteraciones del sistema dopaminérgico por las acciones modulatorias que sobre éste ejercen dichos sistemas [6].

La integridad de las vías dopaminérgicas es fundamental para el correcto funcionamiento de las funciones cognitivas [2,3]. Dentro de éstas, las funciones ejecutivas son especialmente relevantes, entendiéndose por ellas las capacidades mentales que permiten llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada [7-9]. Comprenden el establecimiento de metas, la planificación y programación, la supervisión de las tareas y el *feedback*, la ejecución efectiva, la inhibición de conductas distractoras, el juicio y el razonamiento abstracto así como la formación de conceptos. Estas funciones se relacionan especialmente con los lóbulos prefrontales y son esenciales para un adecuado funcionamiento social diario.

No se conocen bien los efectos del consumo de cocaína sobre las funciones cognitivas, y particularmente sobre las funciones ejecutivas. La consideración de los daños neuropsicológicos que el consu-

Centro de Salud Mental San Blas (A. Madoz-Gúrpide). Servicio de Psiquiatría; Hospital Universitario Ramón y Cajal (E. Ochoa-Mangado). Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Agustín Madoz Gúrpide. Centro de Salud Mental San Blas. Castillo de Uclés, 35-37. E-28037 Madrid.

Fax:

+34 913 242 093.

E-mail:

amagur@yahoo.com

Financiación:

Beca del Plan Nacional sobre Drogas MSC-2005/465.

Aceptado tras revisión externa:

14.12.11.

Cómo citar este artículo:

Madoz-Gúrpide A, Ochoa-Mangado E. Alteraciones de funciones cognitivas y ejecutivas en pacientes dependientes de cocaína: estudio de casos y controles. Rev Neurol 2012; 54: 199-208.

© 2012 Revista de Neurología

mo de cocaína produce es importante tanto para entender el pronóstico y la evolución del paciente como para el desarrollo de programas de prevención y tratamiento [10]. Se han encontrado relaciones entre determinados fallos cognitivos y el mantenimiento de la conducta adictiva, especialmente la tendencia a la perseveración, la incapacidad para la inhibición de impulsos irrelevantes, las dificultades para procesar y aprender de los errores, y la impulsividad [11-13]. Incluso se ha propuesto que las pruebas neuropsicológicas podrían ser buenos indicadores de riesgo de recaída [14-17]. Buena parte de las terapias empleadas en el tratamiento de la dependencia de cocaína son de tipo cognitivo-conductual, las cuales demandan un estado cognitivo preservado para su correcto aprovechamiento [10]. La adaptación de dichas actuaciones a las capacidades reales del sujeto favorecería, se presupone, un mejor resultado [12,15,16].

En los últimos años se han publicado diversos trabajos sobre la relación entre el consumo de cocaína y la afectación de diferentes funciones cognitivas, aunque no es posible, con los datos actuales, llegar a conclusiones firmes sobre un patrón concreto de afectación y la magnitud del daño [18,19].

Los datos más interesantes relacionados con la cocaína implican alteraciones significativas en pruebas de funciones cognitivas básicas como atención, tiempo de reacción, velocidad de procesamiento y velocidad motora, habilidades perceptivas y espaciales, memoria visual y verbal y fluidez verbal [13, 19-25]. En general el tamaño del efecto del déficit atencional no es muy elevado, aunque se sitúa por encima de la media, sin ser posible delimitar un perfil concreto de deterioro atencional. Los déficits de memoria verbal y visual parecen indicar problemas en el almacenamiento y recuperación de nueva información [13], y presentan un considerable tamaño del efecto. Es más acusado el déficit de memoria verbal durante la abstinencia prolongada que durante la abstinencia inicial [24]. La memoria de trabajo también se encuentra afectada, principalmente durante la abstinencia reciente [13,26], pero sólo cuando el consumo es crónico y no cuando se realiza un consumo recreacional, sin criterios de abuso o dependencia [22,27].

También se han señalado daños en diferentes componentes de las funciones ejecutivas como son la fluidez verbal (excepto para nombrar palabras relacionadas con el consumo) [13,24], solución de problemas, el cambio conceptual, la capacidad de abstracción y de aprendizaje [11,13,15,20,26-30].

Igualmente en relación con tareas ejecutivas, se señala tendencia a la perseveración, peor control

inhibitorio con dificultad para controlar las respuestas impulsivas, fallos en el aprendizaje de errores y en el manejo de las consecuencias de éstos [26,29,31-36], así como fallos en tareas de toma de decisión motivacionales y asociadas con recompensa [14,24,37-39].

Aunque los problemas metodológicos de los diversos estudios no permiten todavía establecer un patrón de deterioro cognitivo específico con el consumo de cocaína [40-43], sí se puede establecer que dicho deterioro aparece tras el consumo crónico de cocaína, y existe consenso que el tamaño del efecto del déficit es de grado medio. Aunque dicho déficit es menor que el observado en otras patologías o el producido por el consumo crónico y agudo de alcohol, sí provoca una gran disfuncionalidad, con repercusiones importantes en la conducta del adicto [19]. Así, no todas las funciones se dañan en igual medida [18]: el daño resulta más relevante cuando aumenta el requerimiento de la tarea, o cuando la tarea que se ha de ejecutar no es cotidiana [29,34]. Parece, además, que la gravedad del consumo –medido en cantidad, frecuencia y duración en años– condiciona el daño [39].

No queda claro si el daño provocado por el consumo crónico de cocaína es reversible con la abstinencia prolongada de la sustancia. Los datos hasta ahora disponibles hacen dudosa que dicha restitución sea completa. La mayor parte de los estudios publicados señala que al menos parcialmente se mantiene dicho daño neuropsicológico a pesar de una prolongada abstinencia [14,28,37,44,45].

Estas limitaciones mencionadas se explican en parte por dificultades propias de la evaluación del daño neuropsicológico y porque se ha realizado, generalmente, con pruebas que no llegan a captar la complejidad de las tareas diarias de los sujetos. Buena parte de las publicaciones previas que evalúan el daño neuropsicológico se han centrado en el análisis específico de una determinada función o de una lista de funciones, sin contemplar en conjunto el deterioro [10,40-43]. Otras cuestiones metodológicas –como el empleo de diferentes pruebas para medir una misma función, el bajo tamaño de la muestra que presenta la mayoría de los estudios, la variación en la gravedad del consumo de cocaína [38] y en los tiempos de abstinencia previos a la exploración, el control de las recaídas o la diversidad del grupo control empleado– contribuyen, entre otros factores, a explicar la amplia variación en los resultados encontrados en los diferentes estudios [42]. Uno de los problemas metodológicos de estudios previos es la ausencia de ajuste por consumos de otras sustancias (policonsumo, que es habitual en-

tre los sujetos dependientes de cocaína). No todas las sustancias de uso ilegal provocan igual daño sobre las diferentes funciones cognitivas: el alcohol (por otra parte empleado habitualmente por los sujetos dependientes de cocaína) es una de las sustancias que provocan mayor efecto [11,19,20,29,34]. Sin embargo, algunos estudios las engloban dado el carácter policonsumidor de muchos de los sujetos [46,47]. Son los opiáceos las sustancias que menos alteran las funciones neuropsicológicas; éstos producen principalmente enlentecimiento psicomotor en las tareas ejecutivas [29,48,49].

El objetivo de este estudio es evaluar, frente a un grupo control, las alteraciones cognitivas y de funciones ejecutivas asociado al consumo crónico y agudo de cocaína, medidas a través de pruebas con mayor validez ecológica que las comúnmente empleadas, y ajustando por variables de confusión especialmente sensibles como el policonsumo.

Sujetos y métodos

Se invitó a participar a todo sujeto que acudía a las unidades de toxicomanías de tres hospitales españoles por dependencia de cocaína, y que satisficieran los criterios de inclusión y exclusión. Todos fueron informados del estudio y prestaron su consentimiento por escrito.

Los criterios de inclusión exigían que el paciente fuera consumidor de cocaína, según criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición revisada* (DSM-IV-R) para la dependencia de cocaína, al menos cuatro veces por semana y durante (como mínimo) los últimos seis meses. Se pedía también que si consumía alcohol lo hiciera de forma esporádica –menos de 20 unidades de bebida estándar (UBE) por semana– y sin que fuera aplicable el diagnóstico de dependencia alcohólica. Los pacientes tenían entre 18 y 65 años, y su preferencia manual debía ser diestra. No tenían prescrita medicación alguna que pudiera condicionar el funcionamiento cognitivo. Se excluían del estudio consumidores de cocaína con criterios de dependencia del DSM-IV-R a otra sustancia distinta de opiáceos en tratamiento de mantenimiento, tabaco o cafeína, comorbilidad de trastorno psiquiátrico o antecedentes previos dentro del eje I, historia de enfermedad neurológica anterior que pudiera predisponer a daño neuropsicológico, diagnóstico de hiperactividad en la infancia, diagnóstico de dificultades de aprendizaje previo y embarazo en el caso de mujeres. Se utilizaron como controles sujetos sin consumos de sustancias (salvo

cafeína y tabaco), y que cumplieran el resto de criterios de inclusión (también el referido al alcohol) y ninguno de exclusión. Se incluyeron en el tratamiento estadístico 24 casos y 27 controles, ajustados por edad, raza, años de escolarización y sexo. Se trata de un estudio observacional de casos y controles.

Se incluyó a los pacientes en el estudio en el momento en que iniciaron el tratamiento con el fin de desintoxicarse de la cocaína y una vez firmado su consentimiento informado. Entre las horas 12 y 36 de abstinencia fueron evaluados neuropsicológicamente con el protocolo propuesto.

Medidas

El protocolo de recogida de datos permite obtener información sociodemográfica, de consumo de sustancias y de antecedentes médicos. La información ofrecida por el paciente se contrasta con la que aportan sus profesionales de referencia del centro ambulatorio de tratamiento de la dependencia, y con familiares si es preciso. La comprobación de consumo de sustancias se realiza mediante tiras reactivas en orina.

Dicho protocolo incluye las variables de confusión, variables que permiten confirmar criterios de inclusión y exclusión así como información que permite caracterizar la muestra. Como posibles factores de confusión se recogen la edad del sujeto, los años de escolarización, el sexo, la raza, el consumo concomitante de alcohol, la politoxicomanía (en especial la dependencia de opiáceos) y la presencia de sintomatología marcada de ansiedad o depresión. La clínica marcada en el eje I es criterio de exclusión del estudio. En caso de duda sobre la preferencia manual, se concretó con la prueba de manualidad de Edimburgo.

Se administró la entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI) para establecer los diagnósticos en el eje I.

La valoración neuropsicológica se realizó con la siguiente batería:

- *Subtest de dígitos de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III)*: es una medida fiable de memoria de trabajo y de atención en los consumidores de sustancias [50]. La versión de dígitos directos mide *span* atencional y eficiencia de atención auditiva. La versión dígitos inversos es una medida de memoria de trabajo, e involucra atención, concentración, control mental y razonamiento.
- *Trail Making Test (TMT)*: mide atención alterna, flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta. La versión A mediría selección atencio-

Tabla I. Datos sociodemográficos de controles y casos.

		Controles (n = 27)		Casos (n = 24)	
		n	%	n	%
Sexo	Varón	14	51,9	19	79,2
	Mujer	13	48,1	5	20,8
Raza	No cumplimentado	0	0,0	1	4,2
	Caucásica	26	96,3	21	87,5
	Sudamericano	1	3,7	2	8,3
Estado civil	Soltero	18	66,7	14	58,3
	Casado/en pareja	8	29,6	3	12,5
	Separado/divorciado	1	3,7	7	29,2
Escolarización	Primario	0	0,0	5	20,8
	Graduado Escolar	5	18,5	15	62,5
	Bachillerato/Formación Profesional	8	29,6	2	8,3
	Universitario	14	51,9	2	8,3

nal y rastreo visual, incluso podría ser una medida de velocidad motora. La versión B explora tanto capacidad de atención (en especial atención dividida) como la capacidad de rastreo visual y la velocidad motora. Se empleó como medida la diferencia de tiempos entre ambas versiones [51].

- *Batería neuropsicológica Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*: provee una medida de funcionamiento ejecutivo que resulta más ecológica que otras baterías y tests utilizados habitualmente [52,53]. Se emplearon en este estudio el test de cartas –que mide la capacidad de adaptarse al cambio de una norma y que explora la capacidad de inhibición/impulsividad de los sujetos– y el test del mapa del zoo, que es una aproximación a la planificación y funciones ejecutivas. La primera versión de este test es de baja estructuración (o alta demanda). En la segunda versión la prueba está altamente estructurada y la demanda es baja.
- *Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST-64)*: en su versión de 64 cartas, mide aspectos relacionados con el funcionamiento prefrontal [54]. Es una prueba clásica que permite valorar diferentes aspectos como perseveración, sostenimiento de la atención en el mantenimiento de criterios, capacidad de formación de con-

ceptos y metaaprendizaje. Se empleó una versión computarizada que ya contempla la edad, los años de escolarización, el sexo y la raza [55].

Análisis estadístico

Todos los datos se incluyeron en una base de datos de Access. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 12. Se empleó la *t* de Student para comparar medias (con la prueba de Levene para homogeneidad de las varianzas) y el test de χ^2 para el análisis de variables categóricas en el análisis exploratorio de las variables sociodemográficas con el fin de definir las posibles variables de confusión de la muestra. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. Se comparó el funcionamiento cognitivo entre casos y controles después de un primer ajuste por sexo, edad, raza y años de escolarización a través de un análisis de regresión lineal (método *backward*). Posteriormente, y para conocer el verdadero efecto del uso de cocaína sobre la disfunción cognitiva, se controló por el tratamiento con metadona y el uso de cannabis, alcohol y opiáceos ilegales.

Resultados

El grupo de casos se componía en su mayor parte de varones (79,2%) con una edad media de $35,96 \pm 3,64$ años, de raza caucásica (87,5%), solteros (58,3%) y con una media de $8,42 \pm 2,57$ años de escolarización (Tabla I). La edad media de inicio en el consumo de cocaína fue de $22,04 \pm 7,17$ años, con una media en el momento del ingreso de $1,52 \pm 1,35$ g de consumo diario. La mayor parte empleaba la vía fumada para su consumo (54,2%). Prácticamente todos fumaban tabaco a diario (95,8%); el 54,16% consumía alcohol ($12,00 \pm 2,32$ UBE por semana), sin cumplir criterios de dependencia o abuso. El 29,2% consumía cannabis ($19,86 \pm 17,28$ porros por semana) y el 45,8% tomaba benzodiazepinas no prescritas. No cumplían criterios de dependencia o abuso de cannabis o benzodiazepinas. El 62,5% sigue un programa de mantenimiento con metadona y el 54,2% hace consumos puntuales de opiáceos (Tabla II).

En el grupo control el 51,9% eran varones, caucásicos en su amplia mayoría (96,3%) y con una edad media de $33,46 \pm 8,16$ años al inicio del estudio y una media de $12,74 \pm 3,56$ años de escolarización (Tabla I). Ninguno consume ni ha consumido cocaína. El 55,6% consume alcohol (de ellos sólo el 13,3% lo hace dos o más días a la semana), con una media de $4,83 \pm 6,19$ UBE semanales (Tabla III).

Ninguno cumple criterios de consumo abusivo ni de dependencia de alcohol. Ninguno consume ni ha consumido heroína, opiáceos, metadona, cannabis, estimulantes ni benzodiacepinas (fuera de prescripción médica). El 44,4% fuma tabaco diariamente.

En un primer análisis sobre datos brutos, sin ajustar por las variables de confusión (Tabla IV), destaca un peor rendimiento del grupo de casos en las pruebas de secuencia larga de dígitos ($p < 0,001$) y en la corta ($p < 0,001$). Igualmente rinden peor en la prueba de trazos del TMT B-TMT A ($p = 0,012$). Cometan significativamente más errores en la prueba de cambio de criterio de cartas de la batería BADS ($p < 0,001$). En cuanto a funciones ejecutivas, los pacientes dependientes de cocaína rinden significativamente peor tanto en las pruebas más ecológicas (mapa del zoo; $p < 0,001$) como en las clásicas (WCST). Dentro del test del mapa del zoo, la diferencia se encuentra principalmente en la versión de baja estructuración de las normas ($p < 0,001$). En cuanto a la prueba más clásica de funciones ejecutivas (que como ya queda señalado está ajustada por edad, sexo, raza y años de escolarización, ya que así la procesa el programa de corrección automática), incide en el peor rendimiento ejecutivo comprobado en las distintas variables que contempla: número de aciertos ($p < 0,001$), errores totales ($p < 0,001$), respuestas perseverativas ($p = 0,006$), errores perseverativos ($p = 0,002$), errores no perseverativos ($p = 0,001$) y respuestas de nivel conceptual ($p < 0,001$).

Una vez ajustados los datos por edad, sexo, raza, años de escolarización, consumo de cannabis, consumo de alcohol (cantidad de alcohol), consumo de opiáceos ilegales y tratamiento con metadona (Tabla V), los resultados siguen mostrando un peor rendimiento en el grupo de casos en las pruebas de secuencia larga de dígitos ($p = 0,008$) y de secuencia corta de dígitos ($p < 0,001$). El test de los trazos no alcanza en este caso significación estadística ($p = 0,377$) aun a pesar de un peor rendimiento global en los casos. Las dos pruebas de la batería BADS denotan peores resultados en el grupo de dependientes de cocaína, con una significación respectiva de $p < 0,001$ para el test de las cartas y de $p = 0,001$ para el mapa de zoo. En este caso la versión de baja estructuración también ofrece resultados significativos ($p = 0,004$), y la de alta estructuración tiende hacia la significación ($p = 0,054$). Del WCST tan sólo las puntuaciones de número de aciertos totales ($p = 0,003$) y número de errores totales ($p < 0,001$) resultan estadísticamente significativas, si bien parece existir una tendencia hacia la significación para el número de errores perseverativos ($p = 0,072$).

Tabla II. Consumo de sustancias: grupo casos ($n = 24$).

	<i>n</i>	% válido	
Cocaína: vía actual	Intravenosa	3	12,5
	Inhalada	8	33,3
	Fumada	13	54,2
Cocaína: frecuencia de consumo	Diario	20	83,3
	≥ 2 días/semana	4	16,7
Alcohol: consumo	No	10	41,7
	Sí	13	54,2
	Nunca un consumo abusivo	1	4,2
Alcohol: frecuencia de consumo	No cumplimentado	11	45,8
	Diaria	11	45,8
	< 2 días/semana	2	8,3
Alcohol: patrón de consumo	No cumplimentado	10	41,7
	Concomitante con cocaína	6	25,0
	No concomitante con cocaína	8	33,3
Heroína: consumo	No	11	45,8
	Sí	13	54,2
Heroína: vía actual	No cumplimentado	11	45,8
	Intravenosa (aunque haya otras)	3	12,5
	Inhalada, fumada	10	41,7
Metadona: consumo	No	9	37,5
	Sí	15	62,5
Cannabis: consumo	No	17	70,8
	Sí	7	29,2
Tabaco: consumo	No	1	4,2
	Sí	23	95,8

Discusión

En relación con los problemas metodológicos señalados por otras publicaciones [10,18,40-43], nuestro trabajo presenta una de las limitaciones más frecuentemente recogidas en los estudios con pacientes de estas características, que es el bajo tamaño de la muestra. Esto probablemente ha limitado la con-

Tabla III. Consumo de sustancias: grupo control ($n = 27$).

		<i>n</i>	% válido
Alcohol: consumo	No	12	44,4
	Sí	15	55,6
Alcohol: frecuencia de consumo	No cumplimentado	12	44,4
	≥ 2 días/semana	2	7,4
	< 2 días/semana	13	48,1
Tabaco: consumo	No cumplimentado	2	7,4
	No	8	29,6
	Sí	17	63,0

tendencia de algunos resultados, máxime si se considera el número de variables de ajuste relativamente alto en relación con el tamaño de la muestra.

Respecto a otros problemas metodológicos también señalados, como son las características de la adicción a la cocaína y su gravedad [10,18,40-43], la muestra de este estudio estaba constituida, dados los criterios de inclusión y exclusión, por una población relativamente homogénea y con un consumo de cocaína crónico y grave, tanto en frecuencia y cantidad como en tiempo de uso, frente a la diversidad recogida por otros autores. También se ha controlado el tiempo de abstinencia frente a la gran variación que refieren otros estudios [11,13,19,44]. Cabe destacar asimismo la inclusión de un grupo control.

Entre los puntos fuertes de este trabajo está que en su análisis se han contemplado las principales variables de confusión señaladas por estudios previos, incluido el policonsumo y, de manera especial, el consumo del alcohol. En nuestro entorno es muy frecuente el uso conjunto de ambas sustancias, alcohol y cocaína. Está comprobado que el uso del alcohol de manera aislada afecta también al rendimiento cognitivo del sujeto [19], por lo que cabe esperar que los resultados iniciales de las pruebas cognitivas y de funciones ejecutivas, previos al ajuste por alcohol, se modificarán tras éste. Sin embargo, algunos estudios no controlan esta variable [11, 20,44] frente a otros que sí lo hacen [21]. Asimismo, se ha admitido entre las variables de ajuste la dependencia de opiáceos en situación de estabilidad, lo cual supone un acercamiento realista a la demanda de los pacientes que solicitan tratamiento en nuestro entorno, considerando que el consumo de

opiáceos afecta a también a las funciones cognitivas, especialmente en lo relacionado con el enlentecimiento psicomotor [29,48,49]. Otros trabajos realizados en nuestro medio valoran en conjunto diversos consumidores de sustancias, por lo que es difícil realizar comparaciones con estos estudios [25,32,34, 46,47].

El empleo de pruebas clásicas de valoración de las funciones ejecutivas se ha visto duramente criticado por su escasa validez ecológica [10,18,43]. Por este motivo se planteó en este estudio el uso de pruebas que simulen mejor las condiciones y exigencias reales que los sujetos viven en su día a día. La batería BADS se diseñó buscando este beneficio. Dos de sus pruebas, el test de las cartas (que mide básicamente impulsividad y capacidad de inhibición de estímulos) y el mapa del zoo (que mide planificación y ejecución, en definitiva, funciones ejecutivas) se han empleado en este estudio.

El análisis sin ajustar de las variables era el que cabía esperar a tenor de investigaciones previas [13, 19,20,22,36] y de la experiencia clínica diaria. El peor funcionamiento en las pruebas de dígitos señala peor rendimiento atencional y de memoria de trabajo, con un peor rendimiento en la prueba de trazos (que implica alteración de velocidad psicomotriz y de atención, es especial alternante). Como ya habían señalado otros autores, el grupo de consumidores crónicos de cocaína resuelve significativamente peor la tarea de memoria de trabajo y maneja un menor *span* atencional [31,34,36]. En dichas pruebas existe una exigencia creciente (las series se van alargando), que marca el fracaso de los pacientes, conforme va aumentando la dificultad y complejidad de la tarea. Tras el ajuste por las variables de confusión, llama la atención que la prueba del TMT haya perdido su significación, lo que puede explicarse porque el alcohol y los opiáceos (en mayor medida que la cocaína) están afectando a la velocidad psicomotora y a la capacidad de atención alterna (considerando que los opiáceos influyen sobre la velocidad psicomotriz). También el bajo tamaño de la muestra podría estar distorsionando estos resultados.

La prueba clásica por excelencia de medición de funciones ejecutivas ha sido el WCST. De las publicaciones previas se desprenden resultados contradictorios [13,19,24,25,27,30]; así, algunos autores no encuentran diferencias significativas y otros las señalan sólo en algunas de las medidas. En el presente estudio todas las medidas aplicadas muestran diferencias estadísticamente significativas antes del ajuste por las variables de consumo, pero sólo algunas de ellas (número de errores y número de acier-

Tabla IV. Resultados en ausencia de ajuste.

	Controles (media \pm DE)	Casos (media \pm DE)	Significación	Diferencia de medias	IC 95% inferior	IC 95% superior
Secuencia larga (dígitos)	6,704 \pm 1,031	4,958 \pm 0,999	0,000	1,745	1,173	2,318
Secuencia corta (dígitos)	5,407 \pm 1,279	3,500 \pm 0,722	0,000	1,907	1,328	2,486
Tiempo (TMT B-TMT A)	35,259 \pm 21,829	78,041 \pm 74,752	0,012	-42,782	-75,285	-10,280
Errores (cartas)	0,148 \pm 0,362	5,833 \pm 5,969	0,000	-5,685	-3,161	-8,209
Puntuación total (zoo)	13,185 \pm 2,975	7,667 \pm 4,498	0,000	5,519	3,395	7,642
Puntuación total en la versión 1 (zoo)	5,259 \pm 2,890	1,167 \pm 3,547	0,000	4,093	2,280	5,905
Puntuación total en la versión 2 (zoo)	7,370 \pm 2,133	6,583 \pm 2,358	0,217	0,787	-0,476	2,051
N.º de aciertos (Wisconsin) ^a	51,370 \pm 7,474	34,583 \pm 12,507	0,000	16,787	10,848	22,726
N.º de errores totales (Wisconsin) ^a	101,481 \pm 11,185	82,333 \pm 15,755	0,000	19,148	11,524	26,773
N.º de respuestas perseverativas (Wisconsin) ^a	100,741 \pm 13,654	89,333 \pm 14,493	0,006	11,407	3,484	19,331
N.º de errores perseverativos (Wisconsin) ^a	100,630 \pm 12,595	88,083 \pm 14,829	0,002	12,546	4,829	20,264
N.º de errores no perseverativos (Wisconsin) ^a	103,111 \pm 17,277	86,125 \pm 15,175	0,001	16,986	7,783	26,189
N.º de respuestas de nivel conceptual (Wisconsin) ^a	101,778 \pm 10,938	82,750 \pm 15,963	0,000	19,028	11,399	26,656

^a Resultados en puntuación tipificada ajustados por sexo, raza, edad y años de escolarización. DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; TMT B-TMT A: *Trail Making Test* versiones B y A.

tos) continúan mostrando dicha significación tras el ajuste (cabe señalar una tendencia hacia la significación estadística en el número de errores perseverativos). Estas diferencias con resultados previos pueden deberse al perfil de paciente seleccionado para el estudio –con un consumo más crónico y agudo que la mayoría de las anteriores publicaciones– [14,35,44] y al bajo tamaño de la muestra. Los resultados estudiados, no obstante, no señalan un daño marcado, sino leve.

El grupo de dependientes de cocaína realizan significativamente peor la prueba de las cartas (que mide impulsividad y capacidad de inhibición de estímulos). Se pone de relieve así la dificultad que esta población tiene para inhibir estímulos irrelevantes y su tendencia a actuar impulsivamente, rasgos que caracterizan su funcionamiento diario y clínico y que tiene especial relevancia para su manejo terapéutico [15,16,31]. Dicha medida no se corrige tras el ajuste por el consumo de opiáceos y alcohol [44, 49], lo que implica un mayor peso de la cocaína en esta función. En el WCST existe asimismo una cier-

ta tendencia a la perseveración, si bien no es significativa tras el ajuste.

El test del mapa del zoo igualmente muestra un rendimiento peor en el cómputo global para el grupo de casos, sobre todo a expensas de la primera versión de la prueba, que tiene una baja estructuración. Los sujetos dependientes de cocaína tienen una peor capacidad de planificación y estructuración que los sujetos control. Los hallazgos de la versión 2, con alta estructuración en las normas, hacen hincapié en alteraciones antes mencionadas, una peor capacidad de planificación y una menor velocidad psicomotriz, así como probablemente una mayor dificultad para mantener la atención. En conjunto, el resultado final de la prueba del zoo pone de relieve un peor rendimiento en funciones ejecutivas del grupo de sujetos consumidores crónicos de cocaína, como muestran otros estudios [13,36]. Este rendimiento es fácilmente equiparable a la dificultad que se observa en la clínica y en el funcionamiento diario de dichos pacientes, a la hora de proponer y ejecutar planes adecuados para la consecución

Tabla V. Resultados tras el ajuste.

	Significación	Diferencia de medias	IC 95% inferior	IC 95% superior
Secuencia larga (dígitos)	0,008	1,397	0,407	2,387
Secuencia corta (dígitos)	0,000	2,030	1,290	2,770
Tiempo (TMT B-TMT A)	0,377	-22,135	-73,285	29,015
Errores (cartas)	0,000	-10,550	-14,081	-7,019
Puntuación total (zoo)	0,001	6,880	3,267	10,493
Puntuación total en la versión 1 (zoo)	0,004	3,385	1,220	5,549
Puntuación total en la versión 2 (zoo)	0,054	1,564	-0,029	3,156
N.º de aciertos (Wisconsin)	0,003	12,417	4,620	20,214
N.º de errores totales (Wisconsin)	0,000	19,756	10,658	28,855
N.º de respuestas perseverativas (Wisconsin)	0,191	7,538	-4,031	19,108
N.º de errores perseverativos (Wisconsin)	0,072	9,994	-0,965	20,953
N.º de errores no perseverativos (Wisconsin)	0,993	0,135	-33,075	33,345
N.º de respuestas de nivel conceptual (Wisconsin)	0,463	8,353	-15,033	31,739

IC: intervalo de confianza; TMT B-TMT A: *Trail Making Test* versiones B y A.

ción de metas, en especial aquellas que requieran un cierto nivel de exigencia.

En resumen, este estudio confirma alguno de los hallazgos previos en funciones cognitivas básicas (*span* atencional y memoria de trabajo), si bien no se puede concluir definitivamente el papel del consumo de cocaína en la velocidad de procesamiento y en la atención alternante. De manera relevante se señala la existencia de un deterioro claro en las funciones ejecutivas y en el control de impulsos/inhibición de estímulos irrelevantes, medidas por tareas con validez ecológica, que parecen ser más sensibles al daño neuropsicológico producido por la cocaína.

La comprobación de dichas alteraciones permite explicar en parte el fracaso terapéutico que con frecuencia se da en este grupo de pacientes y señala la necesidad de adaptar las terapias al funcionamiento cognitivo real del sujeto. En la práctica diaria, estos hallazgos permiten aproximar nuevas explicaciones tanto en el estilo de vida del consumidor de cocaína como del fracaso terapéutico. Algunos de los déficits encontrados son fácilmente observables en las actividades cotidianas y pueden influir de manera im-

portante en la funcionalidad del paciente. Otros déficits más complejos, como las funciones de planificación y ejecutivas, se ponen de manifiesto a través de pruebas ecológicas, que simulan adecuadamente la realidad del día a día. Estos déficits ayudan a explicar mejor el comportamiento paradigmático del sujeto consumidor, con frecuentes recaídas, tendencia a la perseveración, a la elección de premios inmediatos desechando beneficios a medio y largo plazo y con fallos en actividades que requieran un cierto nivel de planificación. Así, las alteraciones de las pruebas neuropsicológicas se trasladan a la realidad de la funcionalidad cotidiana del sujeto y de su tratamiento.

Bibliografía

1. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe mundial sobre las drogas 2010. Vienna: UNODC; 2010. URL: http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf. [15.03.2011].
2. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10: 318-25.
3. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Gatley SJ, Logan J. Cocaine:

- PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 561-72.
4. Aron JL, Paulus MP. Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction* 2007; 102 (Suppl 1): 33-43.
 5. Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Carrillo JH, Maloney T, Alia-Klein N, et al. Disrupted functional connectivity with dopaminergic midbrain in cocaine abusers. *PLoS One* 2010; 25: e10815.
 6. Witten IA, Lin SC, Brodsky M, Prakash R, Diester I, Anikeeva P, et al. Cholinergic interneurons control local circuit activity and cocaine conditioning. *Science Express* 2010; 330: 1677-81.
 7. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2004.
 8. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Rev Neurol* 2008; 46: 684-92.
 9. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev Neurol* 2008; 46: 742-50.
 10. Horner MD. Attentional functioning in abstinent cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend* 1999; 54: 19-33.
 11. Bolla KI, Funderburk FR, Cadet JL. Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology* 2000; 54: 2285-92.
 12. Aharonovich E, Nunes E, Hasin D. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 207-11.
 13. Cunha PJ, Nicastri S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 103-6.
 14. Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 456-64.
 15. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2006; 81: 313-22.
 16. Streeter CC, Terhune DB, Whitfield TH, Gruber S, Sarid-Segal O, Silveri MM, et al. Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 827-36.
 17. Turner TH, LaRowe S, Horner MD, Herron J, Malcolm R. Measures of cognitive functioning as predictors of treatment outcome for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat* 2009; 37: 328-34.
 18. Jovanovski D, Erb S, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 189-204.
 19. Goldstein RZ, Leskovan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1447-58.
 20. Abi-Saab D, Beauvais J, Mehm J, Brody M, Gottschalk C, Kosten TR. The effect of alcohol on the neuropsychological functioning of recently abstinent cocaine-dependent subjects. *Am J Addict* 2005; 14: 166-78.
 21. Kübler A, Murphy K, Garavan H. Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1984-92.
 22. Pace-Schott EF, Morgan PT, Malison RT, Hart CL, Edgar C, Walker M, et al. Cocaine users differ from normal on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34: 109-21.
 23. Garavan H, Kaufman JN, Hester R. Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3267-76.
 24. Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, Lukasik TM, Yeliosof O, et al. The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1112-22.
 25. Ruiz-Sánchez de León JM, Pedrero-Pérez E, Llanero-Luque M, Rojo-Mota G, Olivar-Arroyo A, Bouso-Saiz JC, et al. Perfil neuropsicológico en la adicción a la cocaína: consideraciones sobre el ambiente social próximo de los adictos y el valor predictivo del estado cognitivo en el éxito terapéutico. *Adicciones* 2009; 21: 119-32.
 26. Brownlyke JN, Tucker KA, Woods SP, Beauvais J, Cohen RA, Gottschalk PC, et al. Examining the effect of cerebral perfusion abnormality magnitude on cognitive performance in recently abstinent chronic cocaine abusers. *J Neuroimaging* 2004; 14: 162-9.
 27. Colzato LS, Huizinga M, Hommel B. Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory. *Psychopharmacology* 2009; 227: 225-34.
 28. Franken IH, Van Strien JW, Franzen EJ, Van de Wetering BJ. Error-processing deficits in patients with cocaine dependence. *Biol Psychol* 2007; 75: 45-51.
 29. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 517-30.
 30. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Perales JC, Verdejo-García A. Prevalence of executive dysfunction in cocaine, heroin and alcohol users enrolled in therapeutic communities. *Eur J Pharmacol* 2010; 626: 104-12.
 31. Fillmore MT, Rush CR. Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 2002; 66: 265-73.
 32. Verdejo A, Orozco-Giménez C, Meersmans Sánchez-Jofre M, Aguilar de Arcos F, Pérez-García M. Impacto de la gravedad del consumo de drogas de abuso sobre distintos componentes de la función ejecutiva. *Rev Neurol* 2004; 38: 1109-16.
 33. Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci* 2004; 24: 11017-22.
 34. Verdejo-García AJ, López-Torrecillas F, Aguilar DA, Pérez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav* 2005; 30: 89-101.
 35. Hester R, Simoes-Franklin C, Garavan H. Post-error behavior in active cocaine users: poor awareness of errors in the presence of intact performance adjustments. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1974-84.
 36. García-Fernández G, García-Rodríguez O, Secades-Villa R, Álvarez-Carriles J, Sánchez-Hervás E. Rendimiento neuropsicológico de pacientes en tratamiento por adicción a la cocaína. *Salud Drogas* 2008; 8: 11-28.
 37. Verdejo A, Bechara A, Recknor EC, Pérez-García M. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 405-15.
 38. Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, et al. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 43-51.
 39. Madoz-Gúrpide A, Blasco-Fontecilla H, Baca-García E, Ochoa-Mangado E. Executive dysfunction in chronic cocaine users: an exploratory study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 117: 55-8.
 40. Yücel M, Lubman DI. Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: implications for diagnosis, treatment and prevention. *Drug Alcohol Rev* 2007; 26: 33-9.
 41. Ramos-Cejudo J, Irurizaga-Díez I. Correlatos neuropsicológicos y emocionales implicados en el consumo de cocaína: una revisión teórica a los nuevos hallazgos. *Intervención Psicosocial* 2009; 18: 245-53.
 42. Madoz-Gúrpide A, Ochoa-Mangado E, Martínez-Peigrín B.

- Consumo de cocaína y daño neuropsicológico. Implicaciones clínicas. *Med Clín (Barc)* 2009; 132: 555-9.
43. Lorea I, Fernández-Montalvo J, Tirapu-Ustároz J, Landa N, López-Goñi JJ. Rendimiento neuropsicológico en la adicción a la cocaína: una revisión crítica. *Rev Neurol* 2010; 51: 412-26.
 44. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2002; 66: 161-71.
 45. De Oliveira LG, Barroso LP, Silveira CM, Sánchez ZV, De Carvalho Ponce J, Vaz LJ, et al. Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Subst Use Misuse* 2009; 44: 1941-57.
 46. Llanero-Luque M, Ruiz-Sánchez de León JM, Pedrero-Pérez EJ, Olivar-Arroyo A, Bouso-Saiz JC, Rojo-Mota G, et al. Sintomatología disejcutiva en adictos a sustancias en tratamiento mediante la versión española del cuestionario disejcutivo (DEX-Sp). *Rev Neurol* 2008; 47: 457-63.
 47. Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM, Llanero-Luque L, Rojo-Mota G, Olivar-Arroyo A, Puerta-García C. Sintomatología frontal en adictos a sustancias en tratamiento mediante la versión española de la escala de comportamiento frontal. *Rev Neurol* 2009; 48: 624-31.
 48. Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 41-51.
 49. Verdejo-García AJ, Perales JC, Pérez-García M. Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addict Behav* 2007; 32: 950-66.
 50. Ryan JJ, Arb JD, Paul CA, Kreiner DS. Reliability of the WAIS-III subtests, indexes, and IQs in individuals with substance abuse disorders. *Assessment* 2000; 7: 151-6.
 51. Barry D, Petry NM. Predictors of decision-making on the Iowa Gambling Task: independent effects of lifetime history of substance use disorders and performance on the Trail Making Test. *Brain Cogn* 2008; 66: 243-52.
 52. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test; 1996.
 53. Kamei S, Hara M, Serizawa K, Murakami M, Mizutani T, Ishiburo M, et al. Executive dysfunction using behavioral assessment of the dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 566-73.
 54. Chou LN, Kuo PH, Lin CC, Chen WJ. Genetic and environmental influences on the Wisconsin Card Sorting Test performance in healthy adolescents: a twin/sibling study. *Behav Genet* 2010; 40: 22-30.
 55. Feldstein SN, Keller FR, Portman RE, Durham RL, Klebe KJ, Davis HP. A comparison of computerized and standard versions of the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol* 1999; 13: 303-13.

Cognitive and executive dysfunctions in cocaine dependence: a case-control study

Introduction. In the past, various studies have related chronic cocaine use to diverse types of neuropsychological impairment. However, the majority of these studies offer partial results using batteries of tests of little ecological weight.

Aim. To investigate neuropsychological impairment (and of executive functions in particular) amongst severe chronic cocaine users, measured by means of more ecological tests and in a more global manner, taking confounding factors into account, such as age, years of schooling, gender, race, opioid dependence and alcohol consumption.

Subjects and methods. We performed an observational study, comparing the cocaine dependence group ($n = 24$) with a non-cocaine use control group ($n = 27$).

Results. The principal results revealed significant differences in the direct and reverse digit span tests ($p = 0.008$ and $p < 0.001$ respectively), and in the Cards Test ($p < 0.001$). They also showed a significance result in the Zoo Map Test ($p = 0.001$), and in different measurements but not in all forming part of the Wisconsin test (number of correct responses and number of errors).

Conclusions. These results confirm that the chronic use of cocaine per se causes neuropsychological impairment that is manifested in classical and ecologically-valid tests. This impairment may influence patients' functionality and prognosis, and also therapeutic failure.

Key words. Cocaine. Cognitive development. Ecological test. Evaluation. Executive functioning. Neuropsychological impairment.